

**HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PENYAKIT PASIEN COVID-19 DI RISA SEMARANG
(Studi Analitik Observasional pada Pasien Rawat Inap COVID-19 di Rumah
Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Vemdi Setia

30101800176

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

**HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
PENYAKIT PASIEN COVID-19 DI RISA SEMARANG
(Studi Analitik Observasional pada Pasien Rawat Inap COVID-19 di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Vemdi Setia

30101800176

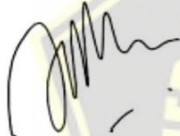
Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji

pada tanggal 26 Maret 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, M.Kes

Pembimbing II



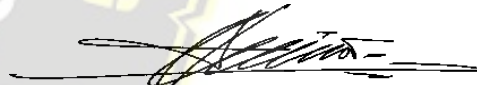
Dina Fatmawati, S.Si, M.Sc

Anggota Tim Penguji I



dr. Agung Sulistyanto Sp.THT-KL

Anggota Tim Penguji II



Assoc.Prof.Dr.dr.Agung Putra M.Si.Med

Semarang, 2 April 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF,SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Vemdi Setia

NIM : 30101800176

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul

**HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PENYAKIT PASIEN COVID-19 DI RISA SEMARANG
(Studi Analitik Observasional pada Pasien Rawat Inap COVID-19 di Rumah
Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 2 April 2022



Vemdi Setia

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan berkah dan karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul **“HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT PASIEN COVID-19 DI RISA SEMARANG (Studi Analitik Observasional pada Pasien Rawat Inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini adalah salah satu syarat yang digunakan untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan dalam menyelesaikan skripsi ini, sehingga dalam prosesnya, penulis mendapatkan arahan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

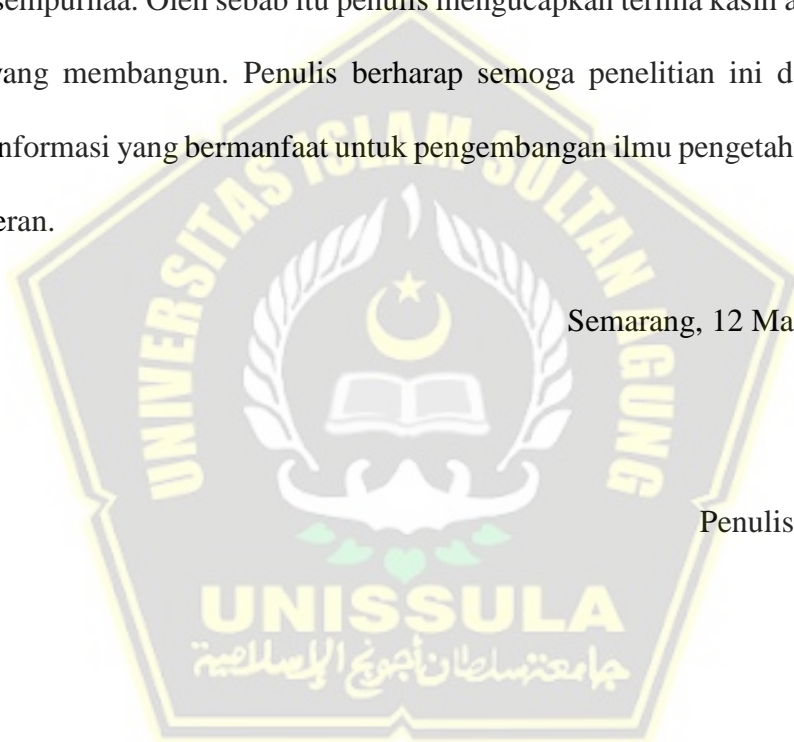
1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mengizinkan dilaksanakannya penelitian ini.
2. dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL,M.Kes dan Ibu Dina Fatmawati, S.Si, M.Sc, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, saran, dan motivasi, serta meluangkan waktunya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

3. dr. Agung Sulistyanto Sp.THT-KL dan Assoc. Prof. Dr.dr. Agung Putra M.Si.Med, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan bimbingan dan masukan untuk perbaikan dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Bagian Rekam Medik RSI Sultan Agung Semarang, dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki keterbatasan dan sangat jauh dari kesempurnaa. Oleh sebab itu penulis mengucapkan terima kasih atas kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Semarang, 12 Maret 2022

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Anatomi dan Histologi Sistem Penghidu	6
2.2 Fisiologi Sistem Penghidu.....	10
2.3 <i>Olfactory Dysfunction</i>	15
2.3.1 Definisi.....	15
2.3.2 Etiologi.....	15

2.3.3	Faktor Risiko	17
2.3.4	Patofisiologi	18
2.4	COVID-19 (<i>Coronavirus disease-19</i>)	19
2.4.1	Definisi	19
2.4.2	Etiologi	20
2.4.3	Patogenesis	21
2.4.4	Gejala Infeksi	23
2.4.5	Faktor Risiko	27
2.5	Derajat Keparahan	31
2.6	Hubungan <i>Olfactory Dysfunction</i> terhadap Derajat Keparahan Penyakit COVID-19	32
2.7	Kerangka Teori	35
2.8	Kerangka Konsep	36
BAB III	METODE PENELITIAN	37
3.1	Jenis Penelitian	37
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	37
3.2.1	Variabel Penelitian	37
3.2.2	Definisi Operasional	37
3.3	Populasi dan Sampel	38
3.3.1	Populasi	38
3.3.2	Sampel	39
3.3.3	Besar Sampel	39
3.3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	41
3.4	Cara Penelitian	41
3.4.1	Pengumpulan Data	41
3.4.1	Pengolahan Data dan Metode Analisis Data	42
3.4.2	Etika Penelitian	43
3.5	Alur Penelitian	45
3.6	Tempat Waktu dan Tanggal	46

3.6.1	Tempat Penelitian.....	46
3.6.2	Waktu Penelitian	46
3.7	Analisis Data	46
3.7.1	Analisis Bivariat	46
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
4.1	Hasil Penelitian.....	47
4.1.1	Gambaran Hasil Pemeriksaan Pasien	49
4.1.2	Hubungan <i>Olfactory Dysfunction</i> dengan Derajat Keparahan Penyakit COVID-19.....	53
4.2	Pembahasan	54
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
5.1	Kesimpulan.....	59
5.2	Saran.....	59
	DAFTAR PUSTAKA	60
	LAMPIRAN.....	64



DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ANG II	: Angiotensin II
APC	: Antigen Presentation Cells
ARB	: Angiotensin II Receptor Blockers
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
ATP	: Adenosine triphosphate
Ca	: Kalsium
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophate
CD4	: Kluster Diferensiasi 4
CD8	: Kluster Diferensiasi 8
COVID-19	: Coronavirus Disease
ICU	: Intensive Care Unit
Ig G	: Immunoglobulin G
Ig M	: Immunoglobulin M
IL-6	: Interleukin 6
MHC	: Major Histocompatibility Complex
Na	: Natrium
OD	: Olfactory Dysfunction
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronik

- PT-PCR : Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction
- RNA : Ribonukleat Acid
- SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- SSP : Sistem Saraf Pusat
- SST : Sistem Saraf Tepi
- TMPRSS2 : Transmembrane Serine Protease 2
- TNF Alpha : Tumor Necrosis Factor Alpha



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Karakteristik Umum Pasien Rawat Inap COVID-19	47
Tabel 4. 2 Jumlah Skor Pasien COVID-19 Berdasarkan Hasil Pemeriksaan	49
Tabel 4. 3 Distribusi Pasien COVID-19 berdasarkan Derajat Keparahan.	52
Tabel 4. 4 Hasil Uji <i>Fishers Exact Olfactory Dysfunction</i> terhadap DerajatKeparahan Penyakit Pasien COVID-19	54



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi Sistem Penghidu.....	6
Gambar 2. 2 Mukosa olfaktorius dan choncha superior di rongga hidung	8
Gambar 2. 3 Epitel penghidu	9
Gambar 2. 4 Struktur sel resptor olfaktorius.....	11
Gambar 2. 5 Gambar skematis transduksi sinyal penghidu	12
Gambar 2. 6 Gambar diagram jalur olfaktorius	13
Gambar 2. 7 Skema SARS-CoV-2 menginfeksi neuron sensorik olfaktorius dan memasuki sistem saraf pusat.....	22



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Pasien COVID-19 Bulan September 2020-Februari 2021.....	64
Lampiran 2 Hasil Analisis Distribusi Frekuensi	67
Lampiran 3 Hasil Analisis Uji <i>Fishers Exact</i>	76
Lampiran 4 <i>Ethical Clearance</i>	77
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian.....	78
Lampiran 6 Surat Izin Melaksanakan Penelitian	79
Lampiran 7 Surat Keterangan Selesai Penelitian	80



INTISARI

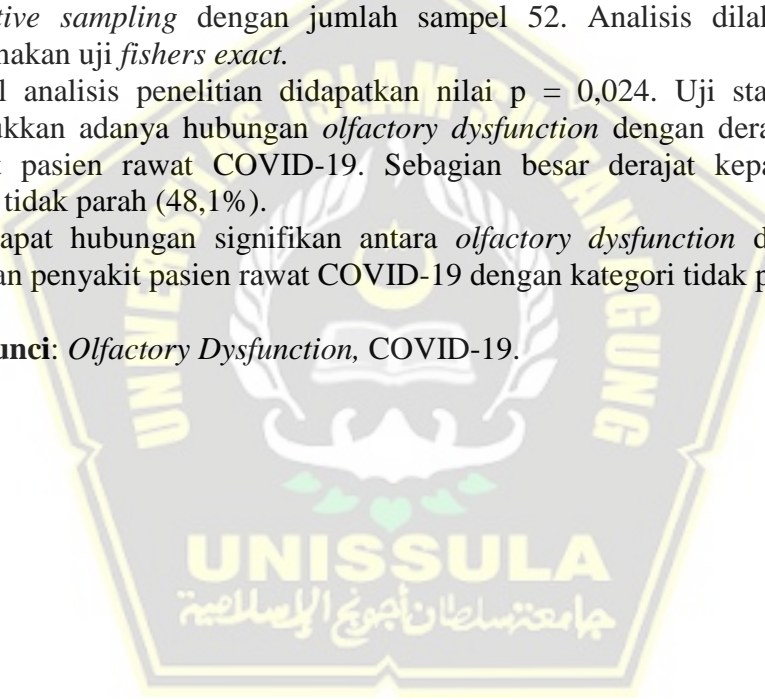
Olfactory dysfunction merupakan adanya gangguan penghidu yang dapat muncul pada pasien COVID-19. *Olfactory dysfunction* menjadi gejala penting yang diperhatikan untuk *skrining* dalam menilai keparahan COVID-19. Hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan pasien COVID-19 menunjukkan hasil yang berbeda-beda dan belum komprehensif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19.

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain penelitian *case control* menggunakan data sekunder pasien rawat COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan September 2020 sampai Februari 2021. Derajat keparahan dinilai berdasarkan denyut nadi, tekanan darah sistolik, laju pernapasan, suhu tubuh dan derajat kesadaran pasien COVID-19. Derajat keparahan dibagi menjadi 2 kategori yaitu tidak parah (ringan) dengan jumlah skor ≤ 4 sedangkan parah (sedang dan berat) dengan jumlah skor ≥ 5 . Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling* dengan jumlah sampel 52. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji *fishers exact*.

Hasil analisis penelitian didapatkan nilai $p = 0,024$. Uji statistik tersebut menunjukkan adanya hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19. Sebagian besar derajat keparahan adalah kategori tidak parah (48,1%).

Terdapat hubungan signifikan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19 dengan kategori tidak parah.

Kata Kunci: *Olfactory Dysfunction*, COVID-19.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus atau *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) selain menyerang sistem pernapasan juga menyerang sistem penghidu (WHO, 2020). Temuan gangguan fungsi penghidu (*olfactory dysfunction*) seperti anosmia dilaporkan terjadi pada kasus infeksi COVID-19 dan dianggap sebagai gejala khas walaupun gejala ini tidak selalu ditemukan (WHO, 2020). *World Health Organization* (WHO) dan Pusat Pengendalian Penyakit (CDC) menyatakan bahwa gangguan penghidu sebagai gejala penting yang perlu perhatian saat *skrining* untuk COVID-19. Penelitian oleh Song *et al.*, (2020) menemukan bahwa kehilangan pembauan sebanyak 11% pada pasien yang dirawat di rumah sakit dikaitkan dengan COVID-19 yang parah (gejala berat). Sebaliknya, gangguan penghidu tidak berkaitan dengan derajat keparahan pada 655 pasien COVID-19 (Neto *et al.*, 2020). Beberapa hasil penelitian terkait hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan pasien COVID-19 menunjukkan hasil yang berbeda-beda dan belum komprehensif.

Pandemi penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) telah

menyebarkan secara global karena penularan yang cepat dan mudah menginfeksi manusia (Meng *et al.*, 2020). Laporan menunjukkan bahwa gangguan penghidu lebih jarang terjadi pada pasien dengan gejala parah dan kritis tetapi lebih banyak pada pasien dengan gejala ringan dan sedang (Sayın *et al.*, 2021). Penelitian oleh Talavera *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit Valladolid, Spanyol mengalami gejala anosmia dengan perjalanan penyakit yang lebih ringan dan derajat kematian yang lebih rendah. Penelitian dari Lechein *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa sebanyak 70,2% dari 1.420 pasien COVID-19 mengalami gangguan penghidu pada gejala ringan hingga sedang. Penelitian hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit COVID-19 penting untuk menambah referensi *olfactory dysfunction* sebagai prediktor keparahan penyakit COVID-19.

Infeksi SARS-CoV-2 masuk melalui hidung dan bereplikasi di epitel mukosa hidung sehingga terjadi respon inflamasi berupa peningkatan jumlah sel sitokin pro-inflamatori sebagai respon *innate* maupun adaptif (Sungnak *et al.*, 2020). Banyaknya virus yang menginfeksi menyebabkan kemampuan sel-sel epitel di mukosa hidung untuk melawan virus menjadi turun sehingga menyebabkan kerusakan nervus olfactorius (*olfactory dysfunction*) (Ziegler *et al.*, 2021). Peningkatan jumlah virus SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang

diekspresikan di berbagai organ manusia termasuk di neuroepithelium olfaktorius (Ni *et al.*, 2020). *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) berperan penting dalam regulasi metabolisme *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS) dalam menjaga tekanan darah, elektrolit dan homeostatis cairan serta mempengaruhi fungsi banyak organ seperti jantung dan pembuluh darah yang dikaitkan dengan derajat keparahan pasien COVID-19 (Ni *et al.*, 2020). Adanya gangguan penghidu (*olfactory dysfunction*) sebagai gejala awal pada penderita COVID-19 dalam pengendalian pandemi COVID-19 dan penanganan pasien COVID-19 untuk menilai derajat keparahan pada pasien COVID-19 (Lee *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit yang dinilai melalui denyut nadi, tekanan darah sistolik, laju pernapasan, suhu tubuh dan derajat kesadaran pasien COVID-19 pada pasien rawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19 berdasarkan denyut nadi, tekanan darah sistolik, laju pernapasan, suhu tubuh dan derajat kesadaran di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mendiskripsikan frekuensi *olfactory dysfunction* pada pasien rawat COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan adanya *olfactory dysfunction* dapat menunjukkan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Bagi klinisi, penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran derajat keparahan penyakit pasien dengan gejala *olfactory dysfunction* pada pasien COVID-19 dalam menegakkan diagnosis, pengobatan, dan pencegahan COVID-19.
- b. Bagi masyarakat sebagai informasi penyuluhan mengenai *olfactory dysfunction* untuk prediksi derajat keparahan pada penyakit pasien COVID-19.

- c. Bagi peneliti selanjutnya, penelitian ini dapat menambah referensi dalam melanjutkan penelitian lebih lanjut tentang hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19.

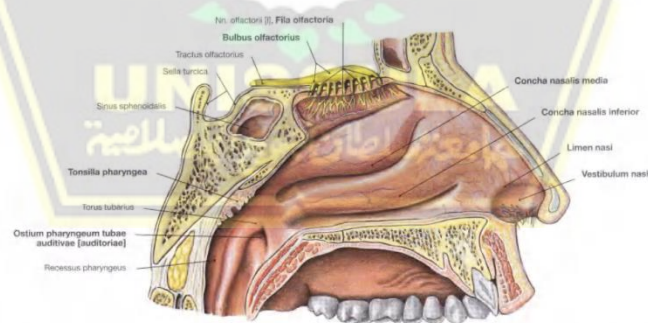


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Histologi Sistem Penghidu

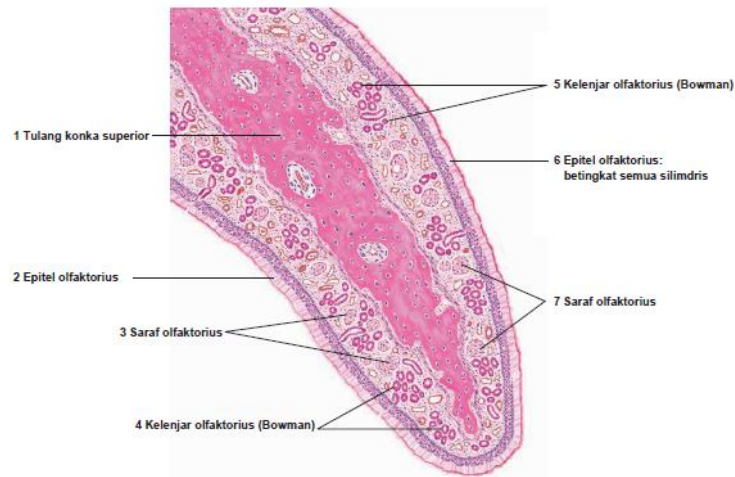
Reseptor sistem penghidu terletak di selaput lendir bagian superior atau concha superior. Reseptor penghidu disebut juga pars olfaktorius yang berada di atap cavum nasi. Area ini memiliki luas kurang lebih 2 cm yang disebut dengan area olfaktorica yang bewarna kekuningan. Area ini terdapat kelenjar Bowmann yang mensekresikan lendir sehingga area ini selalu berlendir. Rangsangan saraf penghidu terjadi karena sekresi lendir tersebut akan melarutkan partikel odoran yang sampai pada area olfaktorica (Nurhastuti, 2018). Perjalanan serabut saraf olfaktorius dimulai dari masuknya serabut saraf ke lubang-lubang yang terdapat di lamina cribosa os etmoid yang akan menuju ke bulbus olfaktorius yang terletak di dasar fosa kranii anterior (Mangunkusumo, 2012).



Gambar 2. 1 Anatomi Sistem Penghidu (Netter, 2014)

Mukosa pars olfaktorius disebut juga membrana schneiderian yang berwarna kecoklatan yang membedakan dengan mukosa pars respiratorius yang berwarna merah jingga. Regio olfaktorius terbatas pada choncha nasalis dan 2/3 bagian atas septum nasi dipersarafi oleh fibra-fibra nervus olfaktorius. Sistem penghidu dipersarafi oleh nervus I (nervus olfactorius) yang mengandung jutaan akson dari jutaan sel-sel resptor olfaktorius. Sel saraf lain terlibat dalam sistem penghidu adalah nervus V (nervus trigeminus) berfungsi untuk reflek perlindungan tubuh terhadap saluran pernafasan (seperti batuk, bersin dan sebagainya). Nervus V (trigeminus) berada tersebar diseluruh mukosa hidung (Nurhastuti, 2018).

Informasi awal dari olfaktorius terjadi di bulbus olfaktorius terdiri sel-sel interneuron dan mitral besar. Traktus olfaktorius melewati bagian belakang permukaan basalis lobus frontalis dan sebagian besar serabut traktus olfaktorius berbelok lateral membentuk stria olfaktorius lateralis (Eroschenko, 2012). Serabut ini akan menuju ke dalam fissura lateralis yang menyilang mencapai lobus temporalis yang akan berakhir pada korteks olfaktorius primer dan di inferomedial lobus temporalis (Eroschenko, 2012). Sebelah dari gyrus parahipokampus terdapat korteks olfaktorius asosia yang bertanggung terhadap rangsangan olfktorius bersama dengan korteks primer (Eroschenko, 2012).



Gambar 2. 2 Mukosa olfaktorius dan choncha superior di rongga hidung (Eroschenko, 2012)

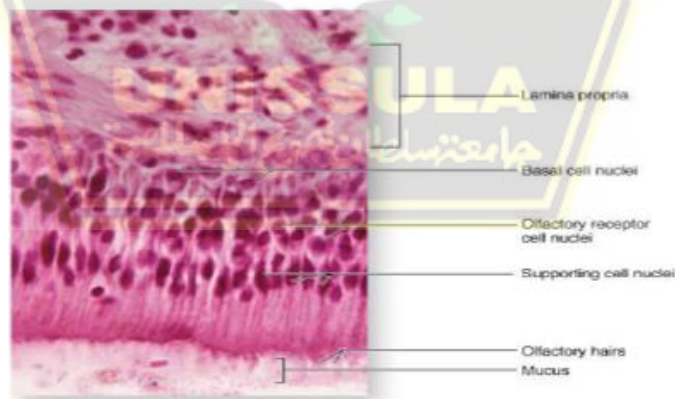
Mukosa hidung terdiri dari sel-sel epitel penyokong dan epitheliocytus neurosensoris olfaktorius yang merupakan neuron bipoler dengan dendrit sampai ke permukaan mukosa. Akson (neurofibra olfaktorius) dari neuron bipoler ini tidak bermyelin dan menuju ke sentral dengan melalui foramina pada lamina cribossa os etmoidales disebut dengan N. olfaktorius (N.I). Saraf sentral dimulai dari bulbus olfaktorius menuju bagian korteks serebri.

Mukosa olfaktorius memiliki epitel yang disebut dengan epitel olfaktorius yang khusus menerima rangsangan bau. Epitel olfaktorius merupakan epitel silindris berderajat (epithelium cilindricum pseudocomplex, epitel silindris berlapis semu) dengan silia non motil tanpa sel goblet. Epitel olfaktorius berada di atap rongga hidung pada kedua sisi septum dan berada di dalam choncha nasalis superior. Di bawah epitel olfaktorius terdapat kelenjar olfaktorius tubuloasinar yang menghasilkan sekret untuk membasahi mukosa

olfaktorius menyediakan pelarut yang diperlukan untuk melarutkan substansi berbau dan merangsang sel-sel reseptor olfaktorius.

Epitel olfaktorius terdiri dari 3 macam sel yang berbeda yaitu

- a. Sel penyokong atau sel sustentakular merupakan sel panjang berinti lonjong berada di superficial dan apeks dari epitel. Pada permukaan apikal sel olfaktorius terdapat mikrovili yang menjulur ke dalam lapisan mukus permukaan atasnya berupa sel di bagian basal lebih kecil.
- b. Sel olfaktorius merupakan neuron bipolar sensorik berinti lonjong atau bulat yang berada di antara seluruh epitel dan sampai ke permukaan epitel nonmotil berupa bulbus bulat kecil disebut dengan vesikel olfaktorius. Reseptor bau berupa silia olfaktorius nonmotil panjang dan berada sejajar dengan permukaan epitel terjulur dari setiap vesikel olfaktorius.
- c. Sel basal merupakan sel pendek, kecil berbentuk kerucut dan membentuk suatu lapisan di lamina basal (Eroschenko, 2012).



Gambar 2. 3 Epitel penghidu (Junqueira,2018)

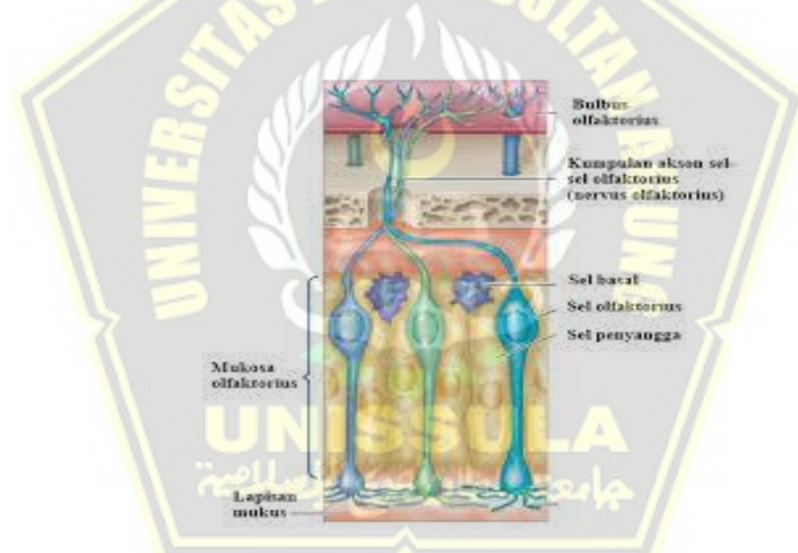
Traktus olfaktorius tersusun dari akson sel mitral dan sel-sel yang membentuk nukleus olfaktorius anterior dari bulbus olfaktorius yang keluar. Traktus olfaktorius memiliki dua cabang yaitu stria olfaktorius lateralis dan stria medialis. Stria olfaktorius akan menghubungkan serabut saraf yang berasal dari bulbus olfaktorius primer tanpa melalui thalamus. Akson reseptor bersinaps dengan dendrit primer sel mitral dan sel tuft akan membentuk sinaps global kompleks yang disebut dengan glomerulus olfaktorius di bulbus olfaktorius. Sel tufted berukuran lebih kecil daripada sel mitral dan berakson tipis. Akson sel mitral dan sel tufted akan menuju ke posterior melalui stria olfaktorius lateralis dan intermedia ke korteks olfaktorius (Ganong, 2014).

Transisi dari epitel olfaktorius ke epitel respiratorius terjadi secara cepat dan mendadak. Epitel respiratorius merupakan epitel bertingkat silinder bersilia motil dengan banyak sel goblet yang membedakannya dengan epitel olfaktorius (Eroschenko, 2012).

2.2 Fisiologi Sistem Penghidu

Mukosa olfaktorius berada di atap cavum nasi yang memiliki tiga macam sel yaitu sel olfaktorius, sel penyokong (sel sustentakular) dan sel basal. Sel penyokong (sel sustentakular) akan mengeluarkan mukus yang melapisi saluran hidung. Sel basal merupakan presursor pada sel olfaktorius baru yang tiap dua bulan bergantian. Sel olfaktorius merupakan sel yang menjadi penerima dalam rangsan odoran atau mendeteksi bau dan aroma. Neuron

aferen pada sel olfaktorius memiliki reseptor berada di mukosa olfaktorius yang diteruskan menuju ke otak. Reseptor dari sel olfaktorius memiliki silia panjang (rumbai) untuk mengikat odoran. Odoran sampai pada reseptor sensitif dengan cara berdifusi karena mukosa olfaktorius terletak di atas aliran udara normal. Saat menarik napas atau mengendus akan memudahkan proses tersebut karena molekul odoriferosa lebih banyak berhubungan dengan mukosa olfaktorius. Suatu bahan dapat dihidu harus mencakup syarat yaitu mudah mengalami penguapan sehingga sebagian molekul dapat menuju ke hidung saat inspirasi serta cukup larut air sehingga dapat mengenai mukosa olfaktorius yang tertutup oleh lapisan mukosa (Sherwood, 2014).



Gambar 2. 4 Struktur sel resptor olfaktorius (Sherwood, 2014)

Adanya sinyal bau tertentu terhadap reseptor olfaktorius akan mengaktifkan protein G. Subunit alfa memisah dari protein G sehingga

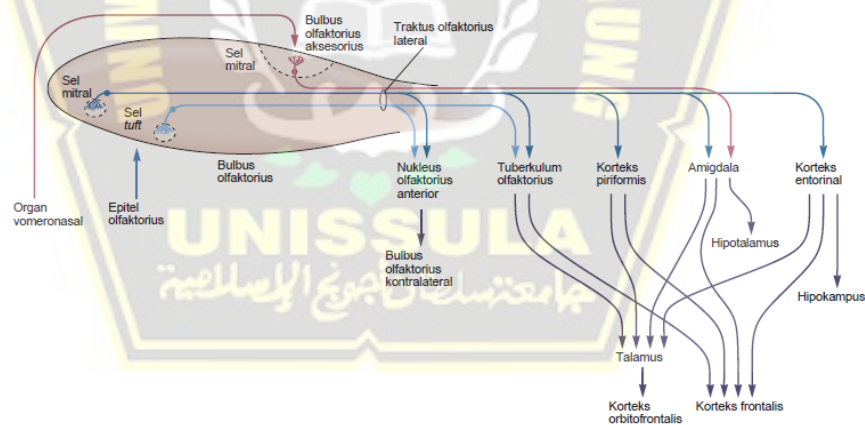
adenilat siklase yang melekat pada sisi dalam membrane silia aktif. Pengaktifan siklase mengubah molekul adenosin trifosfat intrasel menjadi adenosin monofosfat siklik (cAMP). Hal tersebut menyebabkan cAMP lebih banyak sehingga terjadi aktivasi sel dan pintu kanal kation terbuka. Masuknya ion Na^+ mengakibatkan depolarisasi potensial reseptor yang menghasilkan potensial aksi di serat aferen. Ion natrium akan meningkatkan potensial listrik ke arah positif pada sisi dalam membran (Guyton dan Hall, 2014).



Gambar 2. 5 Gambar skematis transduksi sinyal penghidu (Guyton dan Hall, 2014)

Perjalanan serat-serat aferen tersebut dimulai dari lubang-lubang halus di lempeng tulang gepeng yang membatasi mukosa olfaktorius dengan jaringan otak di atasnya yang akan bersinaps di bulbus olfaktorius. Pada bulbus olfaktorius akson-akson neuron sensorik olfaktorius akan berinteraksi dengan dendrit primer yaitu sel mitral dan sel tuft untuk membentuk unit-unit sinaps diskret yang disebut dengan glomerulus olfaktorius. Glomerulus olfaktorius mendapat sinyal dari reseptor untuk mendeteksi komponen bau-

bauan. Glomerulus olfaktorius berperan penting dalam pemrosesan bau karena merupakan penerima komponen bau pertama yang akan disortir dan diteruskan ke otak melalui sel mitral. Bulbus olfaktorius mengandung sel periglomerulus yang menghubungkan satu glomerulus ke lainnya dan sel granula yang tidak memiliki akson dan bersinaps dengan dendrit lateral sel mitral dan sel tufted. Sel mitral dan sel tufted merangsang sel granula dengan pelepasan glutamat dan sel granula menghambat sel mitral dan sel tufted dengan pelepasan GABA. Terdapat dua rute serat-serat tersebut untuk meneruskan impuls yaitu melalui rute subkorteks yang menuju ke daerah sistem limbik terutama di sisi medial bawah lobus temporalis untuk koordinasi arah bau dan rute yang melewati thalamus ke korteks untuk diskriminasi bau (Sherwood, 2014).



Gambar 2. 6 Gambar diagram jalur olfaktorius (Ganong, 2014)

Sel tuft dan sel mitral menuju ke posterior melewati stria olfaktorius lateral dan berakhir di dendrit apikal sel piramid di lima regio korteks olfaktorius yang meliputi nuklues olfaktorius anterior, tuberkulum olfaktorius, korteks piriformis, amygdala dan korteks entorinal. Informasi rangsangan akan menyebar ke korteks frontalis atau melalui thalamus ke korteks orbitofrontalis dari kelima regio korteks olfaktorius. Korteks orbitofrontalis dan frontalis (neokorteks) bertanggung jawab terhadap pengenalan bau-bauan secara sadar. Amygdala dan hypothalamus (proyeksi limbus) berperan dalam respons emosi terhadap rangsangan penghidu. Korteks entorinal berkaitan dengan ingatan penghidu (Ganong, 2014).

Traktus olfaktorius berjalan ke otak pada sambungan anterior antara mesensefalon dan serebrum yang menjadi dua jaras yaitu area olfaktorius lateral dan medial. Bagian olfaktorius medial merupakan sistem olfaktorius terdiri dari kumpulan nuklei yang berada di tengah basal otak di hipotalamus bagian anterior. Sistem olfaktorius ini akan mencetuskan refleks olfaktorius dasar. Bagian olfaktorius lateral merupakan sistem olfaktorius yang terdiri dari korteks prepiriformis dan korteks piriformis serta bagian kortikal nukeli amigdaloid. Sistem olfaktorius medial sebagai pengatur secara otomatis terhadap bau sedangkan sistem olfaktorius lateral berperan dalam menganalisis bau secara sadar (Guyton dan Hall, 2014).

2.3 *Olfactory Dysfunction*

2.3.1 Definisi

Olfactory dysfunction atau disfungsi olfaktorius merupakan gangguan kemampuan untuk menghidu yang bersifat sementara atau permanen (Goncalves, 2016).

2.3.2 Etiologi

Etiologi atau penyebab dari gangguan penghidu dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu gangguan konduktif, gangguan sensoris serta gangguan neural.

1. Gangguan konduktif

Gangguan konduktif terjadi karena adanya gangguan transport odoran atau berkurangnya odoran menuju ke neuroepitel olfaktorius dan gangguan pengikatan dengan protein G misalnya pada proses inflamasi atau peradangan. Proses inflamasi yang terjadi di neuroepitel olfaktorius membentuk mediator inflamasi yang merangsang sekresi lendir berlebih dari kelenjar Bowman's sehingga menyebabkan perubahan konsentrasi ion pada mukus olfaktorius. Contoh kelainannya yaitu rhinitis meliputi rhinitis alergi, akut atau toksik dan sinusitis kronik menjadi penyakit mukosa progresif penghidu disertai gangguan penghidu (Huriyati, 2014).

2. Gangguan sensoris

Gangguan sensoris disebabkan terjadinya kerusakan langsung pada neuroepitel olfaktorius. Gangguan sensoris akan melepaskan mediator inflamasi dari limfosit, makrofag dan eosinophil yang dapat menjadi racun atau toksik pada reseptor neuroepitel olfaktorius sehingga terjadi kerusakan neuroepitel olfaktorius misalnya pada infeksi saluran atas atau polusi udara toksik. Penyakit infeksi saluran atas dapat mengganggu transduksi sinyal penghidu karena virus merusak sel reseptor olfaktorius sehingga epitel olfaktorius atau jalur sentral mengalami kerusakan (Huriyati, 2014).

3. Gangguan saraf atau neural

Gangguan saraf disebabkan karena rusaknya bulbus olfaktorius dan jalur sentral olfaktorius misal penyakit neurodegeneratif, trauma kepala, tumor intranasal atau intrakranial. Penyakit degeneratif pada sistem saraf pusat misal parkinson, alzheimer, dan penuaan normal dapat mengakibatkan hiposmia. Hilangnya fungsi penghidu pada penyakit alzheimer dianggap sebagai gejala awal penyakit dan gangguannya bisa lebih parah dibandingkan dengan fungsi pengecap. Penyumbatan di rongga hidung karena massa atau tumor dapat menghalangi partikel mencapai ke epitel olfaktorius sehingga sistem penghidu tidak dapat menerima partikel odoran. Trauma kepala menyebabkan hematoma di mukosa hidung atau luka pada neuroepitel

olfaktorius sehingga menyebabkan epitel olfaktorius rusak dan aliran udara dihidung terganggu selain itu kerusakan juga terdapat di bulbus olfaktorius, seraf saraf olfaktorius dan di otak pada regi frontal, temporal dan orbitofrontal (Huriyati, 2014).

2.3.3 Faktor Risiko

Faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya gangguan penghidu yaitu ;

1. Usia

Semakin bertambahnya usia maka kemampuan penghidu akan menurun karena pengurangan area olfaktorius, pengurangan jumlah sel mitral pada bulbus olfaktorius, penurunan aktivasi dari korteks olfaktorius. Pada usia lanjut memungkinkan terjadinya penyakit degeneratif seperti alzheimer, parkinson dan multiple sklerosis yang akan mempengaruhi kemampuan penghidu (Dintica *et al.*, 2019).

2. Jenis Kelamin

Gangguan penghidu lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan wanita. Hal itu terjadi karena wanita mempunyai kromosom XX sementara laki-laki memiliki kromosom XY. Kromosom X memiliki sistem kekebalan yang lebih aktif. Hal tersebut dikaitkan dengan gangguan sistem penghidu karena infeksi (Schurz *et al.*, 2019).

3. Penyakit Penyerta (Komorbid)

Terdapat penyakit lain yang berhubungan dengan gangguan penghidu yaitu penyakit endokrin antara lain hipotiroid, diabetes melitus, gagal ginjal dan penyakit liver serta penyakit degeneratif seperti alzheimer, parkinson (Attemps *et al.*, 2014).

2.3.4 Patofisiologi

Gangguan penghidu dapat diakibatkan oleh obstruksi fisik atau kerusakan pada saraf olfaktorius (penghidu). Reseptor olfaktorius akan menerima impuls rangsangan kimia odoran yang berkonsentrasi rendah dan tinggi di ujung saraf trigeminal dan membedakan odoran yang masuk. Akson dari nervus olfaktorius berakhir pada glomerulus dari bulbus olfaktorius yang akan membentuk kontak sinaptik dengan interneuron yang berkontribusi akson menuju ke traktus olfaktorius lateral. Sel-sel olfaktorius akan terstimulasi apabila terdapat partikel odoran yang teridentifikasi dan disalurkan ke otak. Sel-sel olfaktorius berada diatas hidung bagian dalam di jaringan yang terhubung secara langsung ke otak sehingga molekul odoran akan diidentifikasi oleh membran olfaktorius. Apabila terjadi gangguan atau kerusakan akibat trauma atau infeksi maka akan terjadi perubahan reseptor untuk mengirimkan impuls ke saraf pusat atau otak. Stimulus saraf trigeminal terlibat dalam proses penghidu. Area olfaktorius juga akan menurun

karena perubahan anatomi seiring dengan bertambahnya usia (degeneratif) (Huriyati, 2014).

Gangguan olfaktorius (OD) dapat terjadi karena adanya infeksi virus. Beberapa pathogen yang menyebabkan gangguan penghidu seperti rhinovirus, parainfluenza Epstein-Barr Virus dan beberapa coronavirus. Infeksi virus menyebabkan proses inflamasi yang mempengaruhi perubahan konduksi bau. Pada infeksi virus influenza kemampuan penghidu terganggu karena proses inflamsi yang menyebabkan selaput lendir hidung basah dan membengkak sehingga bau (odoran) sulit untuk terdeteksi karena ada penyumbatan (Glezer *et al.*, 2016). Pada infeksi Coronavirus (SARS-CoV-2) masuk melalui hidung sebagai *port de entry* yang dapat menyebabkan kerusakan primer karena merusak sel-sel di epitel mukosa hidung. Kerusakan sel-sel olfaktorius mengakibatkan ketidakmampuan dalam mengirimkan impuls menuju ke saraf pusat di otak sehingga tidak dapat mengolah informasi impuls bau yang masuk (Mullol *et al.*, 2020).

2.4 COVID-19 (*Coronavirus disease-19*)

2.4.1 Definisi

Coronavirus (COVID-19) merupakan virus RNA berantai tunggal dan memiliki kemampuan menginfeksi manusia melalui droplet maupun kontak langsung dengan penderita. COVID-19 disebabkan

oleh virus korona baru yang disebut sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan bagian dari CoV yang menginfeksi manusia, selain empat CoV manusia (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1) dapat menyebabkan berbagai macam infeksi saluran pernapasan bagian atas (flu biasa), sedangkan SARS-CoV dan MERS-CoV bertanggung jawab atas pneumonia atipikal (WHO, 2020).

2.4.2 Etiologi

Coronavirus 19 (COVID-19) merupakan virus RNA rantai positif dengan tampilan seperti mahkota pada mikroskop elektron karena terdapat lonjakan glikoprotein pada envelop virus. Subfamili *Orthocoronavirus* dari famili *Coronaviridae*. Secara umum, COVID-19 bertanggung jawab pada infeksi saluran pernapasan akut. CoV-19 yang menyerang manusia adalah HCoV-OC43, dan HCoV-HKU1 (betaCoV dari garis keturunan A), HCoV-229E dan HCoV-NL63 (alphaCoVs). Virus tersebut dapat menyebabkan flu biasa dan infeksi saluran pernapasan atas yang dapat sembuh sendiri pada individu yang imunokompeten. Pada subjek dengan gangguan kekebalan dan orang tua, infeksi saluran pernapasan bagian bawah dapat terjadi. CoV manusia lainnya adalah SARS-CoV, SARS-CoV-2, dan MERS-CoV

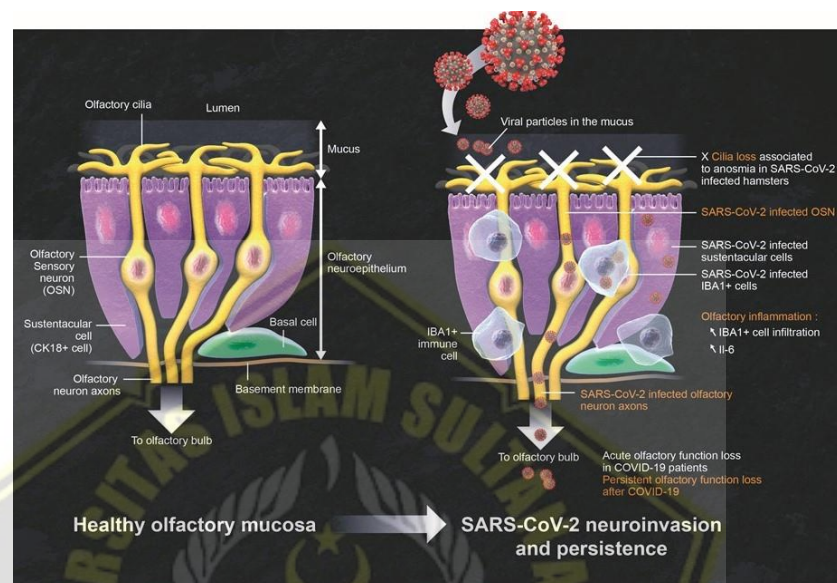
(betaCoV dari garis keturunan B dan C) menyebabkan epidemi dengan derajat keparahan klinis yang bervariasi dan menampilkan manifestasi pernapasan dan ekstra-pernapasan. SARS-CoV dan MERS-CoV memiliki derajat kematian masing-masing mencapai 10% dan 35% (Kemenkes, 2020).

SARS-CoV-2 termasuk dalam kategori betaCoVs. Bentuknya bulat atau elips dan seringkali pleomorfik, dan diameternya kira-kira 60-140 nm. Seperti CoV lainnya, virus ini sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. SARS-Cov-2 memiliki 29891 nukleotida pada rantai tunggal RNA dan mengkode 9860 asam amino (WHO, 2020).

2.4.3 Patogenesis

SARS-CoV-2 masuk ke dalam paru-paru melalui saluran napas yaitu hidung. SARS-CoV-2 menyebabkan manifestasi gangguan penghidu (*olfactory dysfunction*) karena memanipulasi reseptor inang ACE-2 dan serine TMPRRS2 yang akan mengaktifkan protein S dan masuk ke sel inang. *Angiotensinogen Converting Enzyme 2* (ACE-2) yang terdapat di permukaan sel akan diikat oleh SARS-CoV-2 sehingga dapat bereplikasi dan menyebar. Ekspresi reseptor ACE-2 yang berlebih di sel epitel hidung memiliki keterkaitan antara reaksi penghidu. ACE-2 didalam sel olfaktorius akan mendukung peran mekanistik dalam proses penghidu. Pada epitel hidung akan

diekspresikan (Aminopeptidase N) APN dan proteolitik aktif. ACE-2 dan (Aminopeptidase N) APN mungkin relevan dengan pengenalan kemonsensori dan berkontribusi dalam pemrosesan bau sebelum ke reseptor epitel mukosa hidung (de Melo *et al.*, 2020).



Gambar 2. 7 Skema SARS-CoV-2 menginfeksi neuron sensorik olfaktorius dan memasuki sistem saraf pusat (de Melo *et al.*, 2020)

Peningkatan infeksi virus pada reseptor tersebut akan mengakibatkan degenerasi sel epitel mukosa hidung dan peradangan serta kerusakan reseptor saraf yang mengakibatkan gangguan penghidu (de Melo *et al.*, 2020). Penelitian lain (Whitcroft *et al.*, 2020) menyatakan bahwa SARS-CoV memasuki struktur SSP atau intrakranial melalui epitel nasal, lamina kribiformis dan bulbus olfaktorius dengan mengikuti jalur saraf penghidu sehingga menyebabkan gangguan penghidu (*olfactory dysfunction*). Perubahan

tersebut dapat menyebabkan kehilangan penghidu sementara atau persisten. Mekanisme terjadinya gangguan penghidu pada pasien COVID-19 masih dalam tahap penelitian (Whitcroft *et al.*, 2020).

2.4.4 Gejala Infeksi

Gejala COVID-19 akan muncul 2-14 hari setelah terjadi infeksi virus. Berdasarkan derajat keparahannya, gejala infeksi virus Corona terbagi menjadi :

1. Tanpa Gejala

Hasil uji SARS-CoV-2 positif namun tidak ada tanda dan gejala klinis infeksi COVID-19 (Kemenkes, 2020).

2. Gejala Ringan

Adanya gejala infeksi saluran napas atas seperti demam, batuk, fatigue, nyeri tenggorokan, pilek, mialgia, dan bersin. Beberapa kasus mungkin tidak disertai demam dan lainnya mengalami gejala saluran pencernaan seperti mual, muntah, nyeri perut, diare atau gejala non-respiratori lainnya. Status oksigenasi dengan SpO₂ > 95% (Kemenkes, 2020).

Gejala-gejala nonspesifik seperti demam, kelelahan, batuk (dengan atau tanpa dahak), anoreksia, tidak enak badan, nyeri otot, sakit tenggorokan, sesak napas, hidung tersumbat, atau sakit kepala

dapat muncul tanpa adanya komplikasi. Sebagian kecil pasien juga dapat mengalami mual, diare dan muntah-muntah (Kemenkes. 2020).

Orang lansia dan orang yang mengalami gangguan sistem imun dapat menunjukkan gejala-gejala berbeda yang tidak biasa. Pada kehamilan dapat terjadi adaptasi fisiologis yang merugikan selama kehamilan seperti sesak napas, demam atau kelelahan bisa mirip atau terjadi bersamaan dengan gejala-gejala COVID-19 (Kemenkes, 2020).

3. Gejala Sedang

Terdapat gejala dan tanda klinis pneumonia, adanya demam, batuk, takipnu yang dapat diikuti ronki atau wheezing pada auskultasi paru tanpa distress napas dan hipoksemia.

Kategori sedang ditegakkan apabila pasien dewasa dengan pneumonia tanpa disertai tanda-tanda pneumonia berat dan tidak memerlukan oksigen tambahan. Status oksigenasi memiliki SpO₂ ≥ 93%. Selanjutnya, apabila pasien anak dengan pneumonia yang tidak berat dan mengalami batuk atau kesulitan bernapas dan napas pendek apabila terjadi pada usia < 2 bulan dengan laju pernapasan ≥ 60 x/menit, usia 2-11 bulan dengan laju pernapasan ≥ 50 x/menit serta bila usia 1-5 tahun dengan laju pernapasan ≥ 40 x/menit tanpa ada tanda pneumonia berat (Kemenkes, 2020).

4. Gejala Berat

Gejala dan tanda klinis pneumonia berat ditandai adanya napas cuping hidung, sianosis, retraksi subkostal, desaturasi (saturasi oksigen $< 93\%$). Adanya tanda dan gejala bahaya umum seperti kejang, penurunan kesadaran, muntah, tidak dapat minum dengan atau tanpa gejala respiratori (Kemenkes, 2020).

Pada anak atau dewasa mengalami demam atau diduga pneumonia berat ditambah satu dari gejala frekuensi napas > 30 napas/menit, gawat pernapasan atau saturasi oksigen ($SpO_2 \leq 93\%$).

Pada anak disertai batuk atau sulit bernapas ditambah dengan salah satu dari gejala sianosis sentral atau $SpO_2 < 90\%$, adanya gawat pernapasan seperti mendengkur, tarikan dinding dada ke bawah yang sangat berat, adanya tanda-tanda pneumonia disertai gejala umum yang berat seperti kemampuan menyusu atau minum turun, ditemukan letargi, tidak sadarkan diri atau kejang. Tanda lain memungkinkan timbul adalah tarikan dinding dada ke bawah, napas cepat (napas/menit) terjadi pada usia < 2 bulan dengan laju pernapasan $\geq 60x$ /menit, usia 2-11 bulan memiliki laju pernapasan $\geq 50x$ /menit dan pada usia 1-5 tahun laju pernapasan $\geq 40x$ /menit. Komplikasi paru tertentu dapat diidentifikasi dengan x-foto thorax (Kemenkes, 2020).

5. Gejala Kritis

Pasien mengalami perburukan dengan cepat menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau gagal napas apabila terjadi syok, ensefalopati, kerusakan miokard atau gagal jantung, koagulopati, gangguan ginjal akut, dan disfungsi organ multipel atau manifestasi sepsis lainnya (Kemenkes, 2020).

Sepsis pada orang dewasa ditandai dengan kerusakan fungsi organ karena disregulasi respon tubuh terhadap dugaan atau terbukti infeksi. Tanda kerusakan fungsi organ adalah perubahan status mental/kesadaran, denyut jantung cepat, saturasi oksigen rendah, urin output menurun, ptekie/purpura/mottled skin, sesak napas, nadi lemah, ekstremitas dingin atau penurunan tekanan darah atau hasil laboratorium didapatkan koagulopati, peningkatan laktat, asidosis, trombositopenia, hiperbilirubinemia (Kemenkes, 2020).

Pada anak, sepsis ditandai adanya curiga atau terkonfirmasi infeksi dari kriteria *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) lebih dari 2 dan ditambah salah satu dari ketidaknormalan suhu tubuh atau jumlah sel leukosit yang tidak normal (Kemenkes, 2020).

Syok septik pada dewasa ditandai tekanan darah rendah (hipotensi) yang menetap setelah dilakukan resusitasi cairan dan membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan *mean arterial*

pressure (MAP) yaitu ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum > 2 mmol/L (Kemenkes, 2020).

Pada anak, syok septik ditandai tekanan darah rendah (TDS $<$ persentil 5 atau > 2 SD di bawah usia normal) atau ditemukan 2-3 gejala dan tanda dari perubahan kesadaran/status mental, adanya takikardia atau bradikardia (HR < 90 x/menit atau > 160 x/menit pada bayi dan HR < 70 x/menit atau > 150 x/menit pada anak), waktu *capillary refill* memanjang yaitu > 2 detik atau vasodilatasi hangat dengan bounding pulse, takipnea, ruam ptekie atau mottled skin atau atau purpura, oliguria, laktat tinggi, hipertermia atau hipotermia (Kemenkes, 2020).

2.4.5 Faktor Risiko

Semua orang berisiko terinfeksi virus corona. Namun, WHO dan CDC telah menyatakan ada beberapa faktor risiko yang memperparah dan berhubungan dengan COVID-19 yaitu

1. Karakteristik Demografi

Karakteristik individu berkaitan dengan pasien COVID-19 antara lain:

- a. Usia

Pada usia lanjut terutama > 65 tahun mereka berisiko memperparah COVID-19. Pada usia lanjut terjadi proses degeneratif

secara anatomis maupun fisiologis tubuh sehingga menjadi lebih rentan terhadap penyakit, penurunan imunitas atau adanya penyakit penyerta yang akan melemahkan kondisi pasien sehingga terinfeksi COVID-19 dengan mudah (Cen *et al.*, 2020).

b. Jenis kelamin

Pada laki-laki lebih berisiko terinfeksi daripada wanita. Hal tersebut terkait dengan faktor kromosom dan faktor hormon. Wanita memiliki kromosom XX serta hormon seks seperti progesteron memiliki peranan dalam imunitas adaptif dan bawaan. Pada laki-laki ekspresi ACE2 ditemukan pada spermatogonia, sel leydig dan sel serotoli. Ekspresi protein TMPRSS2 juga berpengaruh terhadap masuknya virus SARS-CoV-2 yang terdapat pada organ testis seperti spermatid, spermatogonia dan sel epitel prostat. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 setelah virus SARS-CoV-2 masuk tubuh akan terjadi perlawanan oleh sitokin sitokin pada mediator inflamasi. Laki-laki mendapat badan sitokin dari hormon testosteron basal sebagai perlawanan inflamasi. (Zayani, 2021).

2. Infeksi nosokomial

Dalam penelitian Wang (2020) menyatakan bahwa infeksi nosokomial berbahaya dapat menginfeksi semua orang yang berada dalam fasilitas kesehatan baik pasien, petugas maupun orang sehat.

COVID-19 dapat bersama infeksi nosokomial dalam penularannya. Untuk itu perlu dilakukan pemutusan infeksi nosokomial dan memutus rantai penularan COVID-19.

3. Penyakit komorbid

Penyakit komorbid atau penyakit penyerta diketahui memperparah pasien COVID-19. Penyakit komorbid yang memperparah antara lain yaitu :

a. Hipertensi

Pada pasien dengan riwayat hipertensi berisiko lebih besar terjadinya perburukan kondisi pasien. Riwayat penggunaan obat antihipertensi seperti ACE inhibitor dan ARB ternyata memperparah COVID-19. ACE inhibitor akan memudahkan virus menginfeksi sel untuk melakukan replikasi. ARB akan mengganggu AT2 sehingga akan mengakibatkan peradangan dan reaktivitas imun akut di paru-paru (Burhan *et al.*, 2020).

b. Penyakit Kardiovaskular

Pada pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular akan meningkatkan risiko terjadinya COVID-19. Pemberian obat kardiovaskular yang mengandung ACE 2 dan ARB untuk proteksi paru-paru. Namun, SARS-CoV2 atau Coronavirus menggunakan protein ACE 2 sebagai porta-entri ke dalam sel yang akan mengakibatkan toksisitas pada kardiovaskular. Beberapa penyakit

kardioaskular yang terkait adalah aritmia, miokarditis, sindrom koroner akut, syok kardiogenik dan gagal jantung (Burhan *et al.*, 2020).

c. Diabetes Melitus

Pasien diabetes melitus dengan COVID-19 akan terjadi peningkatan sekresi hormon hiperglikemik seperti katekolamin dan glukokortikoid yang akan menghasilkan glukosa dalam darah. Kandungan glukosa dalam darah akan semakin naik dan meningkatkan terjadinya gagal ginjal sehingga diabetes tidak terkontrol. Akibat yang ditimbulkan adalah terjadi peradangan sitokin yang berujung pada kerusakan multi organ (Burhan *et al.*, 2020).

d. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

ACE dan ARB diberikan pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) untuk melindungi fisiologis paru-paru. Namun, penggunaan obat yang mengandung ACE dan ARB pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dengan COVID-19 justru akan memicu masuknya COVID-19 ke dalam sel (Burhan *et al.*, 2020).

2.5 Derajat Keparahan

Derajat keparahan penyakit COVID-19 dibedakan berdasarkan denyut nadi, tekanan darah sistolik, laju pernapasan, suhu tubuh dan derajat kesadaran. Terdapat sistem pengklasifikasian derajat keparahan untuk COVID-19.

Kriteria	Skor			
	0	1	2	3
Denyut nadi per menit	51-100	41-50 atau 101-110	≤ 40 atau 111-130	≥ 131
Tekanan darah sistolik, mmHg	101-199	81-100	71-80 atau ≥ 200	≤ 70
Laju pernapasan per menit	9-14	15-20	≤ 8 atau 21-29	≥ 30
Suhu tubuh, °C	36,1-37,4	35,1-36,0 atau $\geq 37,5$	$\leq 35,0$	NA
Derajat kesadaran	Normal	Reaksi suara	Reaksi Nyeri	Non-reaksi

Tabel 2.1 Sistem klasifikasi keparahan penyakit untuk COVID-19, Republik Korea, 2020

Keterangan :

1. Ringan : 0-4
2. Sedang : 5-6
3. Berat dan sangat berat : >7
4. NA : *Not Applicable* (Tidak ada)

Pada pasien dengan gejala sangat berat memerlukan terapi oksigenasi (Son, Lee dan Hwang, 2021).

2.6 Hubungan *Olfactory Dysfunction* terhadap Derajat Keparahan Penyakit COVID-19

Infeksi saluran atas virus SARS-CoV-2 bereplikasi melalui interaksi antara protein S dan protein ACE-2. ACE-2 selain dapat ditemukan di permukaan luar (membran) jantung, paru-paru dan endothelium juga ditemukan pada epitel olfaktorius. Epitel olfaktorius berdekatan dengan epitel respiratorik yang berfungsi sebagai pintu masuk dari virus sehingga virus SARS-CoV-2 dapat bereplikasi pada area tersebut. Masuknya virus SARS-CoV-2 pada epitel olfaktorius akan terakumulasi dalam sel sustentakular yang mengekspresikan protein ACE-2 sebagai protein masuknya virus SARS-CoV-2. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan selektif pada epitel olfaktorius sehingga terjadi perubahan penghidu sensorineural (Vaira *et al.*, 2020).

Derajat *olfactory dysfunction* yang rendah pada gejala ringan awal pasien COVID-19 terkait sifat regenerasi dari sistem neuro olfaktorius atau keparahan infeksi dan resistensi imunologis tiap individu. Waktu regenerasi sel sustentakuler (sel penyokong) di epitel olfaktorius sesuai dengan pemulihan gangguan penghidu (*olfactory dysfunction*) yang rusak akibat oleh SARS-CoV-2. Respon imun di nasal dapat menghalangi replikasi dan penyebaran virus ke saluran pernapasan bawah dan menyebabkan inflamasi lokal yang melibatkan epitel olfaktorius (Mullol *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel-sel non-saraf dari epitel olfaktorius dan mengganggu

fungsi neuron sensorik olfaktorius yang selanjutnya menurunkan input sensorik dan menyebabkan kerusakan pada bulbus olfaktorius (Ibekwe, Fasunla dan Orimadegun, 2020).

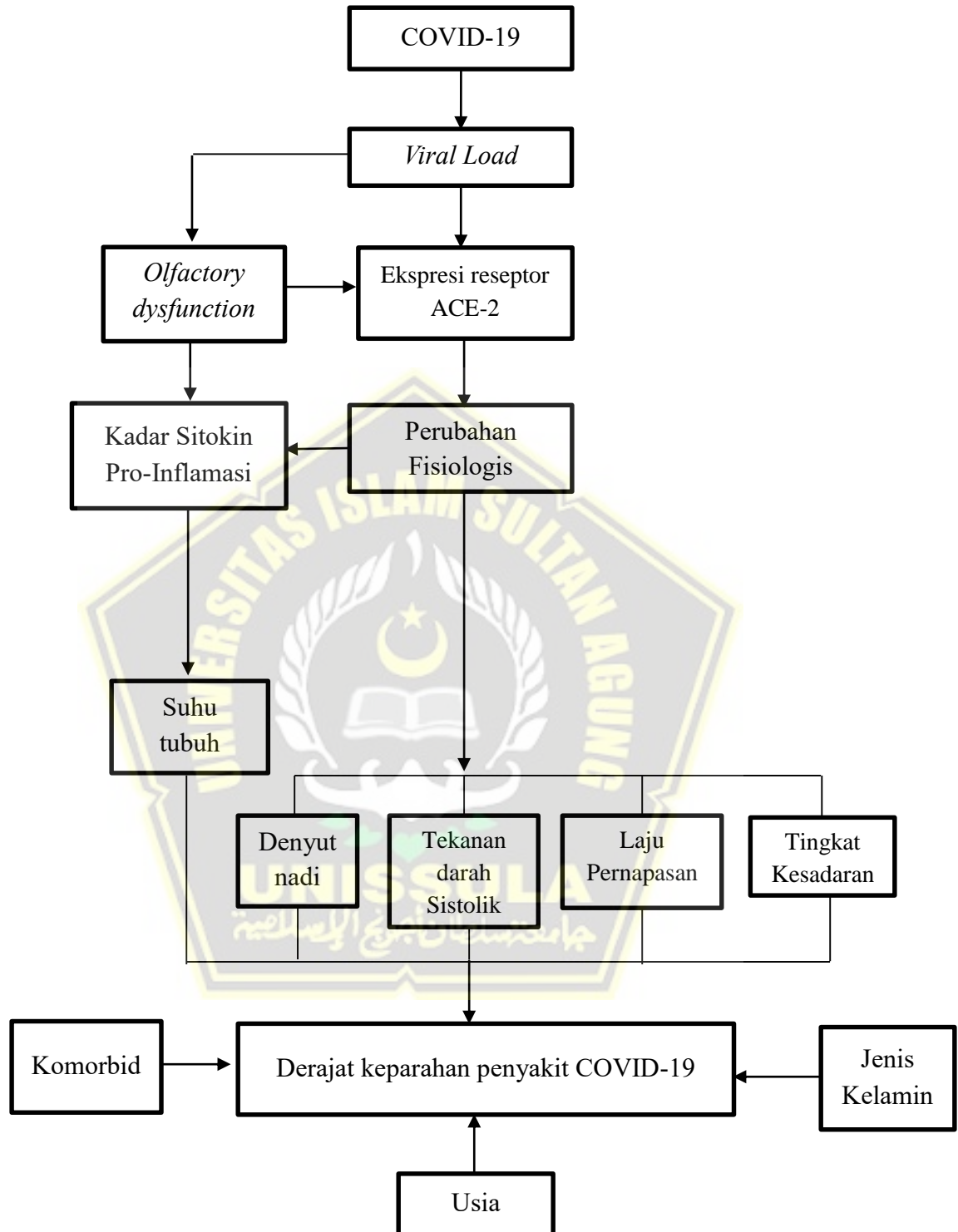
Infeksi SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE-2 yang berperan penting dalam regulasi metabolisme *renin-angiotensin-aldosteron system* dalam menjaga tekanan darah, elektrolit dan homeostatis cairan serta mempengaruhi fungsi banyak organ seperti jantung dan pembuluh darah yang dikaitkan dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Angiotensin II (ANG II) dalam sistem renin angiotensin aldosteron memberikan efek untuk meningkatkan tekanan darah dan inflamasi dan meningkatkan kerusakan pada jaringan dan lapisan pembuluh darah. ACE-2 bekerja menghambat fungsi ANG II dengan cara mengubah ANG II menjadi molekul lain yang memberikan efek berlawanan. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2) mengubah angiotensin I menjadi angiotensin-(1-9) dan angiotensin II (vasokonstriktor peptida) menjadi angiotensin-(1-7) (suatu vasodilator) yang bekerja sebagai efek vasodilatasi. Ketika SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 akan menghambat fungsi normal ACE2 untuk meregulasi ANG II sehingga mengakibatkan ANG II tersedia bebas yang akhirnya dapat merusak jaringan (Ni *et al.*, 2020).

Adanya ekspresi ACE2 yang berlebihan pada manusia akan meningkatkan keparahan dari penyakit infeksi COVID-19 (Sihlol *et al.*, 2020). Peradangan hebat pada otot jantung akan mempengaruhi kemampuan

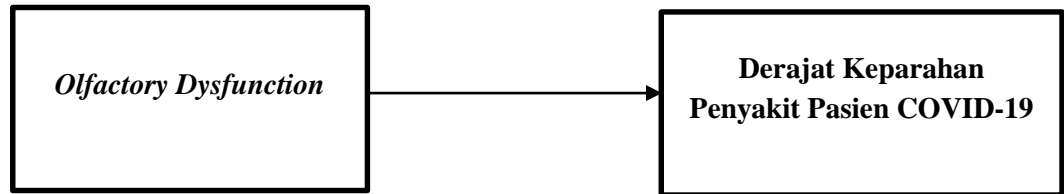
jantung untuk memompa darah ke seluruh tubuh secara efektif sehingga otot jantung menjadi tebal secara tidak normal. Jantung lebih sulit untuk memompa darah yang menyebabkan denyut nadi meningkat dan tekanan darah sistolik turun sehingga oksigen yang masuk ke paru-paru jadi berkurang sehingga laju pernapasan cepat dan meningkat (Silhol *et al.*, 2020). Kurangnya suplai oksigen di paru-paru juga akan menyebabkan penurunan kesadaran karena suplai oksigen dari paru-paru ke otak juga turun (Ticinesi *et al.*, 2020).

Sel-sel yang mengalami inflamasi akan meningkatkan mediator pro-inflamasi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-2, TNF-alfa dan lain lain. Adanya inflamasi, sel tubuh membutuhkan lebih banyak energi dan peningkatan metabolisme agar mampu melumpuhkan virus sistemik yang kemudian terjadi reaksi suhu tubuh meningkat karena kenaikan set-point. Saat set point meningkat daripada normal, tubuh akan mengeluarkan mekanisme untuk meningkatkan suhu tubuh, termasuk memproduksi panas melalui mekanisme pagositosis oleh leukosit, makrofag dan *large granular killer lymphocytes* yang melepaskan sitokin. IL-1 dilepaskan oleh makrofag setelah mencapai hipotalamus yang menyebabkan peningkatan suhu tubuh dan berakhir dengan demam (Sherwood, 2014).

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



2.9 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah ada hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian analitik observasional dengan desain penelitian menggunakan *case control* menggunakan data sekunder pasien rawat COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan September 2020 sampai Februari 2021.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Olfactory dysfunction.

3.2.1.2 Variabel Terikat

Derajat keparahan penyakit pasien COVID-19.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 *Olfactory Dysfunction*

Olfactory dysfunction atau disfungsi olfaktorius merupakan gangguan sistem penghidu berupa ketidakmampuan atau kurangnya kemampuan dalam menghidu. Data pasien diperoleh melalui data rekam medik di RSI Sultan Agung Semarang.

Skala data : Nominal

3.2.2.2 Derajat keparahan pasien COVID-19

Derajat keparahan pasien COVID-19 dilihat berdasarkan denyut nadi, tekanan darah sistolik, laju pernapasan, suhu tubuh dan tingkat kesadaran pasien COVID-19. Data yang dipakai adalah data rekam medik di RSI Sultan Agung Semarang. Data derajat keparahan dibagi menjadi 2 kategori yaitu tidak parah (ringan) dengan jumlah skor ≤ 4 sedangkan parah (sedang dan berat) dengan jumlah skor ≥ 5 .

Skala data : Nominal

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

3.3.1.1 Populasi Target

Pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 dengan gangguan penghidu (*olfactory dysfunction*) di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan September 2020 sampai Februari 2021.

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1 Inklusi

1. Pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19.
2. Pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 dengan *olfactory dysfunction* melalui anamnesis.
3. Pasien COVID-19 tanpa riwayat *olfactory dysfunction* sebelumnya yang disebabkan trauma kepala, massa atau tumor, kelainan kongenital dan rhinosinusitis.

3.3.2.2 Eksklusi

1. Data rekam medis tidak lengkap.

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan sejumlah pasien COVID-19 dengan *olfactory dysfunction* di RSI Sultan Agung Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*. Jumlah sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan *olfactory dysfunction* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Jumlah sampel tersebut dapat diperoleh dengan rumus sampel sebagai berikut :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu. Nilainya ditetapkan peneliti.

Z_{α} = Nilai standar alpha. Nilainya diperoleh dari tabel z kurva normal.

β = Kesalahan tipe dua. Nilainya ditetapkan peneliti.

Z_{β} = Nilai standar beta. Nilainya diperoleh dari table z kurva normal.

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

Dengan menggunakan rumus tersebut maka dapat diperoleh jumlah sampel :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(1,64+1,28)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,4}{1-0,4} \right)} \right]^2 + 3 = 51$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5%

$Z\alpha$ = 1,64

β = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%

$Z\beta$ = 1,28

r = 0,4

3.3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang dipakai untuk mendapatkan data penelitian adalah dengan menggunakan rekam medik pasien rawat COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.

3.4 Cara Penelitian

3.4.1 Pengumpulan Data

Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder yaitu data rekam medik pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang bulan September 2020-Februari 2021. Data yang digunakan pada penelitian ini didapatkan dengan cara manual dari rekam medis pasien COVID-19 kemudian dikelompokkan antara pasien yang mengalami *olfactory dysfunction* (OD) dengan yang

tidak mengalami *olfactory dysfunction* (OD). Data diperoleh sebanyak 165 pasien sedangkan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 52 pasien dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu pasien COVID-19 dengan OD sebanyak 26 dan pasien COVID-19 tanpa OD sebanyak 26 pasien.

3.4.1 Pengolahan Data dan Metode Analisis Data

Pengolahan data pada penelitian ini melalui empat tahap, yaitu:

1. *Editing*

Setelah data terkumpul, pada tahap ini dilakukan pengecekan kembali data-data yang didapatkan.

2. *Coding*

Pemberian kode atau merubah kata menjadi angka pada data yang sudah di edit agar mempermudah memasukkan data.

3. *Processing*

Pemrosesan data yang akan dianalisis dengan cara memasukkan data ke komputer menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistics 26*.

4. *Cleaning*

Pada tahap terakhir mengecek kembali data-data yang akan diolah.

Analisis data dilakukan dengan uji *fishers exact* dengan penyajian tabel 2x2 untuk melihat hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan pasien COVID-19.

3.4.2 Etika Penelitian

Etika penelitian untuk melindungi hak dan kewajiban responden maupun peneliti. Peneliti menjaga kerahasiaan data responden saat pengumpulan data dan hasil penelitian. Peneliti mengajukan perizinan penelitian ke Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pengajuan *ethical clearance* kepada Komite Etik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan permohonan surat izin penelitian ke Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian memperhatikan prinsip-prinsip etik untuk memberikan jaminan bahwa keuntungan yang didapat dari penelitian jauh melebihi resiko atau efek samping yang mungkin terjadi. Sebagai pertimbangan etika dalam penelitian ini, peneliti meyakini bahwa responden dilindungi dengan menerapkan prinsip etik, yaitu *beneficience*, *confidentiality* dan *justice*

1. *Beneficience*

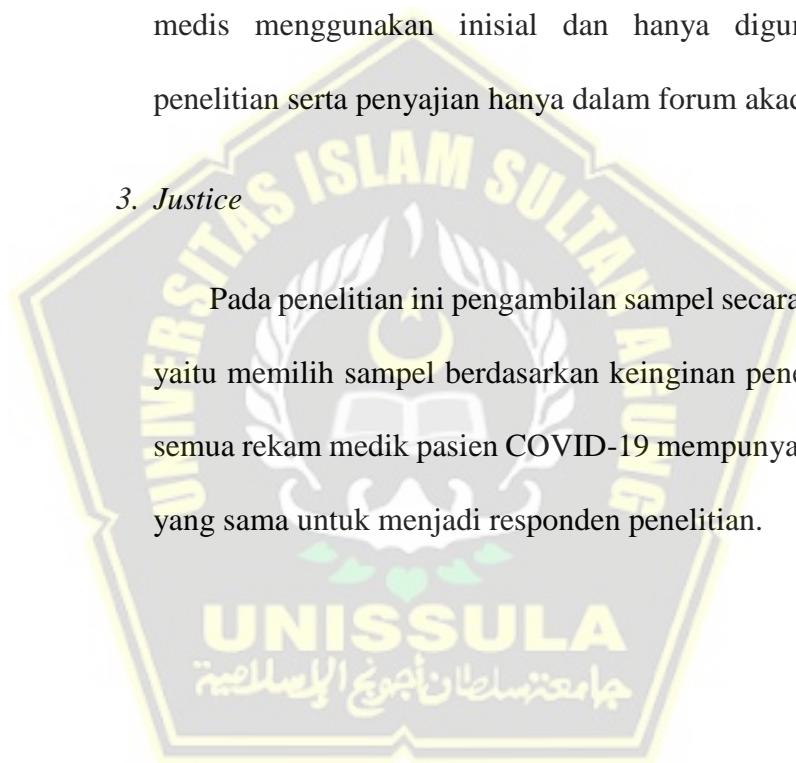
Pada penelitian ini rekam medis diberikan keuntungan terkait data yang belum lengkap atau tidak sesuai untuk dilakukan *cross check*.

2. *Confidentiality*

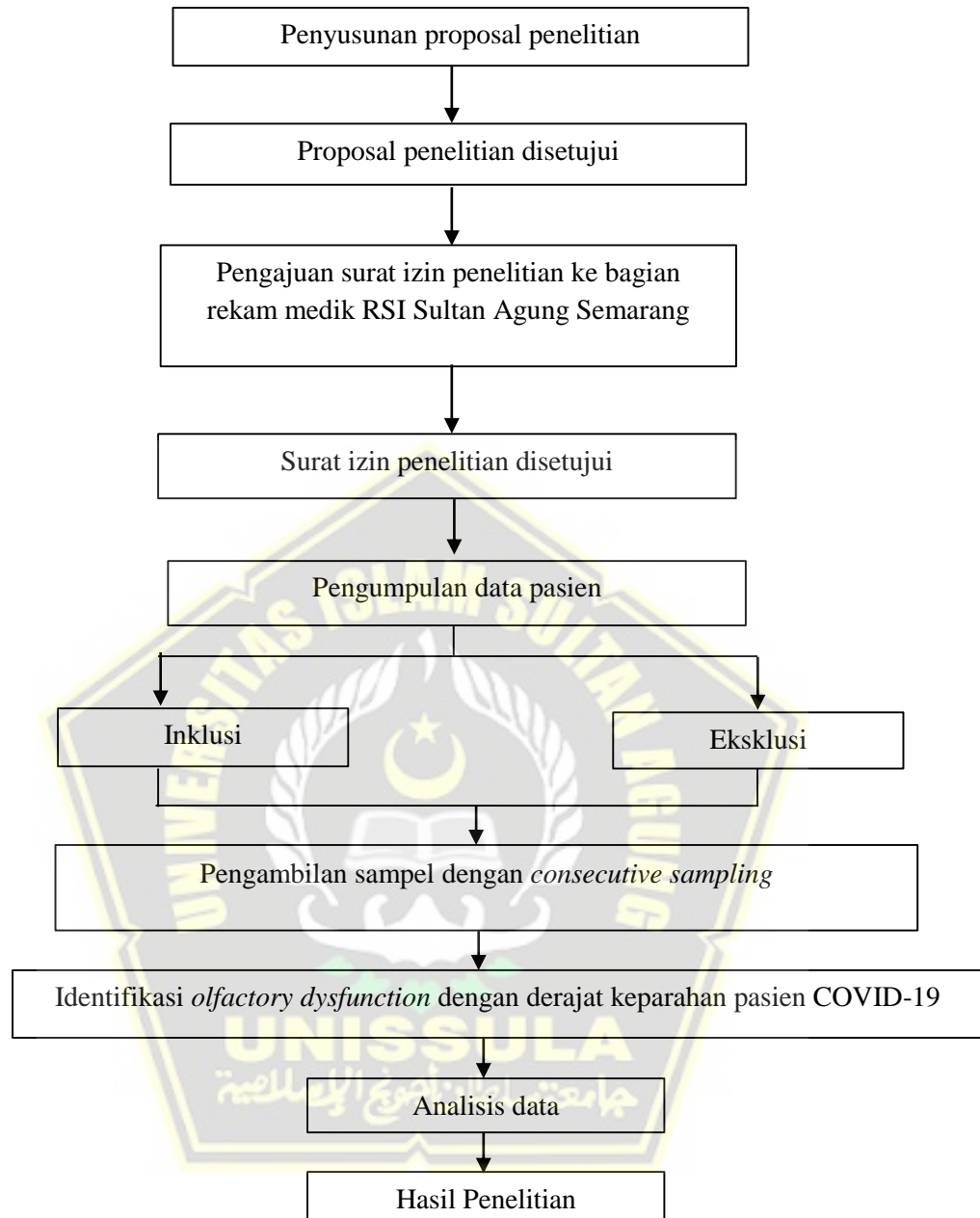
Semua data terkait dengan data pasien yang ada pada rekam medis menggunakan inisial dan hanya digunakan untuk penelitian serta penyajian hanya dalam forum akademik.

3. *Justice*

Pada penelitian ini pengambilan sampel secara *convenience* yaitu memilih sampel berdasarkan keinginan peneliti sehingga semua rekam medik pasien COVID-19 mempunyai kesempatan yang sama untuk menjadi responden penelitian.



3.5 Alur Penelitian



3.6 Tempat Waktu dan Tanggal

3.6.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bagian rekam medik RSI Sultan Agung Semarang.

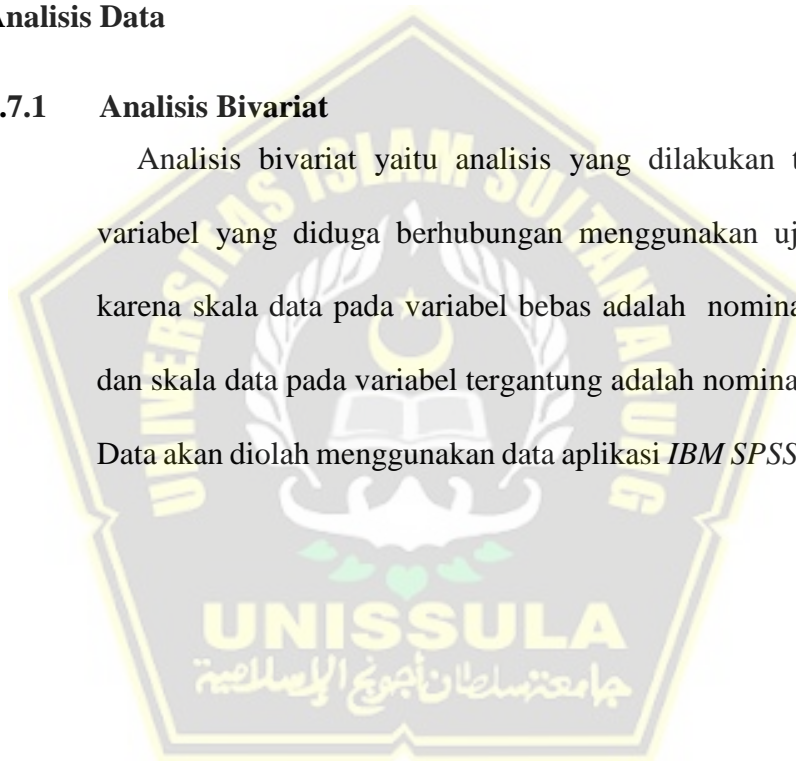
3.6.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan November sampai dengan Desember 2021.

3.7 Analisis Data

3.7.1 Analisis Bivariat

Analisis bivariat yaitu analisis yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan menggunakan uji *chi square* karena skala data pada variabel bebas adalah nominal (kategorik) dan skala data pada variabel tergantung adalah nominal (kategorik). Data akan diolah menggunakan data aplikasi *IBM SPSS Stastitics 26*.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian hubungan *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pada pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dilakukan dengan menggunakan data rekam medis pasien rawat inap pada bulan September 2020 sampai Februari 2021 dan didapatkan 52 pasien yang terdiri dari 26 pasien dengan OD dan 26 pasien tanpa OD yang memenuhi kriteria inklusi. Data karakteristik umum pasien rawat inap COVID-19 pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Karakteristik Umum Pasien Rawat Inap COVID-19

Data	<i>Olfactory Dysfunction</i>		p Value
	Ya	Tidak	
Jenis Kelamin (%)			0,096
Laki-Laki	10 (38,5%)	16 (61,5%)	
Perempuan	16 (61,5%)	10 (38,5%)	
Total	26 (100%)	26 (100%)	
Usia (%)			0,668
< 60 tahun	22 (84,6%)	24 (92,3%)	
≥ 60 tahun	4 (15,4%)	2 (7,7%)	
Total	26 (100%)	26 (100%)	
Lama Perawatan (%)			0,475
1-4 hari	2 (7,7%)	0 (0,0%)	
5-8 hari	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
9-14 hari	20 (76,9%)	20 (76,9%)	
>15 hari	3 (11,5%)	5 (19,2%)	
Total	26 (100%)	26 (100%)	

Mean Arterial Pressure (%)			0,139
70-99 mmHg	13 (50,0%)	6 (23,1%)	
100-105 mmHg	6 (23,1%)	5 (19,2%)	
106-119 mmHg	6 (23,1%)	9 (34,6%)	
120-132 mmHg	1 (3,8%)	5 (19,2%)	
≥ 150 mmHg	0 (0,0%)	1 (3,8%)	
Total	26 (100%)	26 (100%)	
Komorbid (%)			0,070
Tidak ada	14 (53,8%)	5 (19,2%)	
Hipertensi	5 (19,2%)	7 (26,9%)	
Diabetes Melitus	2 (7,7%)	3 (11,5%)	
Diabetes Melitus, Hipertensi	5 (19,2%)	11 (42,3%)	
Total	26 (100%)	26 (100%)	

Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan bahwa jumlah pasien COVID-19 paling banyak adalah perempuan dengan OD (61,5%) dan tanpa OD sebagian besar pada laki-laki (61,5%). Pasien COVID-19 sebagian besar pada usia < 60 tahun dengan *olfactory dysfunction* sebanyak 22 pasien (84,6%) tahun dan tanpa OD sebanyak 24 pasien (92,3%). Lama perawatan (rawat inap) pasien COVID-19 sebagian besar selama 9-14 hari baik pada OD maupun tanpa OD sebanyak 20 pasien (76,9%). Hasil pengukuran *mean arterial pressure* pasien COVID-19 dengan OD menunjukkan paling banyak pada normal (70-99 mmHg) sebanyak 13 pasien (50,0%) sedangkan pada pasien tanpa OD sebagian besar pada stadium 1 (106-119 mmHg) sebanyak 9 pasien (34,6%). Pasien COVID-19 dengan OD sebagian besar tidak memiliki komorbid (53,8%) sedangkan tanpa OD sebagian besar memiliki komorbid diabetes melitus dan hipertensi (42,3%). Semua

karakteristik nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan tidak terdapat hubungan dengan OD sedangkan data karakteristik.

4.1.1 Gambaran Hasil Pemeriksaan Pasien

Tabel 4.2 menunjukkan penentuan kategori keparahan pasien COVID-19 berdasarkan tingkat kesadaran, tekanan darah sistol, laju pernapasan, suhu dan denyut nadi dengan skor.

Tabel 4. 2 Jumlah Skor Pasien COVID-19 Berdasarkan Hasil Pemeriksaan

Pasien	Tingkat		Laju		Denyut Nadi	Jumlah Skor
	Kesadaran	Sistol	Pernapasan	Suhu		
1	0	0	2	0	2	4
2	0	0	1	0	1	2
3	0	0	2	0	0	2
4	0	0	1	0	0	1
5	0	0	1	0	1	2
6	0	0	2	0	0	2
7	0	0	1	1	0	2
8	0	0	1	0	0	1
9	0	0	2	0	0	2
10	0	0	1	0	0	1
11	0	0	1	0	0	1
12	0	0	2	0	1	3
13	0	0	1	1	0	2
14	0	0	1	1	0	2
15	0	0	1	0	2	3
16	0	0	1	0	0	1
17	0	0	1	0	0	1
18	0	0	2	0	0	2
19	0	0	1	0	2	3
20	0	0	1	0	1	2
21	0	0	2	1	0	3
22	0	0	2	0	0	2
23	0	0	1	0	0	1

24	0	3	2	0	0	5
25	0	0	2	0	0	2
26	0	0	3	1	0	4
27	0	0	1	0	2	3
28	0	1	1	0	0	2
29	0	0	3	1	1	5
30	0	0	1	0	2	3
31	0	0	1	0	0	1
32	0	0	1	0	1	2
33	0	0	2	1	1	4
34	0	0	2	0	3	5
35	0	0	1	0	0	1
36	0	0	2	1	2	5
37	0	0	1	1	0	2
38	0	0	3	1	1	5
39	0	0	2	0	1	3
40	0	0	1	0	1	2
41	0	0	2	1	0	3
42	0	0	2	1	0	3
43	0	0	2	1	2	5
44	0	0	2	0	0	2
45	0	0	1	0	0	1
46	0	0	2	1	1	4
47	0	0	3	0	0	3
48	0	0	2	0	1	3
49	0	0	2	0	1	3
50	0	1	2	1	1	5
51	0	0	2	1	2	5
52	0	0	3	1	1	5

Derajat keparahan dilihat berdasarkan tingkat kesadaran, tekanan darah sistol, laju pernapasan, suhu tubuh dan denyut nadi.

Hasil pemeriksaan dihitung dengan skor 0 sampai 3. Denyut nadi dihitung per menit dengan skor 0 apabila 51-100 per menit, skor 1 dengan nilai 41-50 atau 101-110 per menit, skor 2 dengan nilai ≤ 40

atau 111-130 per menit dan skor 3 dengan nilai ≥ 131 . Tekanan darah sistol dikelompokkan skor 0 dengan nilai 101-199 mmHg, skor 1 dengan nilai 81-100 mmHg, skor 2 dengan nilai 71-80 atau ≥ 200 mmHg, skor 3 dengan nilai ≤ 70 mmHg. Laju pernapasan dihitung per menit dengan skor 0 apabila 9-14 per menit, skor 1 dengan nilai 15-20 per menit, skor 2 dengan nilai ≤ 8 atau 21-29 per menit. Skor 3 dengan nilai ≥ 30 per menit. Tingkat kesadaran dinilai dengan skor 0 apabila keadaan normal dan masih sadar, skor 1 apabila kesadaran hanya ada rangsangan suara, skor 2 apabila sadar dengan rangsangan nyeri, skor 3 apabila tidak ada kesadaran walapun diberi rangsangan. Perolehan setiap skor dijumlah dan diklasifikasikan ke dalam derajat keparahan. Kelompok derajat keparahan dibagi menjadi 2 yaitu parah dan tidak parah. Ringan dikelompokkan kategori tidak parah (skor ≤ 4) sementara sedang dan berat dikelompokkan kategori parah (skor ≥ 5)

Gambaran distribusi pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan tingkat kesadaran, tekanan darah sistol, laju pernapasan, suhu tubuh dan denyut nadi ditampilkan pada tabel 4.2 dibawah ini.

Tabel 4.3 Distribusi Pasien COVID-19 berdasarkan Derajat Keparahan.

	<i>Olfactory Dysfunction</i>		<i>P Value</i>
	Ya	Tidak	
Tingkat Kesadaran (%)			
Normal	26 (50%)	26 (50%)	
Tekanan Darah Sistol (%)			0,221
101-199 mmHg	25 (48,1%)	24 (46,2%)	
81-100 mmHg	0 (0,0%)	2 (3,8%)	
≤ 70 mmHg	1 (1,9%)	0 (0,0%)	
Laju Pernapasan (%)			0,158
15-20 per menit	15 (28,8%)	9 (17,3%)	
≤ 8 atau 21-29 per menit	10 (19,2%)	13 (25,0%)	
≥ 30 per menit	1 (1,9%)	4 (7,7%)	
Suhu Tubuh (%)			0,039
36.1-37.4 °C	21 (40,4%)	14 (26,9%)	
35.1-36.0 atau ≥ 37.5 °C	5 (9,6%)	12 (23,1%)	
Denyut Nadi (%)			0,040
51-100 per menit	19 (36,5%)	9 (17,3%)	
41-50 atau 101-110 per menit	4 (7,7%)	11 (21,2%)	
≤ 40 atau 111-130 per menit	3 (5,8%)	5 (9,6%)	
≥ 131 per menit	0 (0,0%)	1 (1,9%)	

Berdasarkan tabel 4.2 menunjukkan distribusi hasil pemeriksaan pasien COVID-19 memiliki tingkat kesadaran dengan keadaan normal dengan OD (50,0%) dan tidak OD (50,0%). Distribusi pasien COVID-19 dengan tekanan darah sistol sebagian besar pada 101-199 mmHg pada pasien COVID-19 dengan OD (48,1%) dan tidak dengan OD (46,2%). Pada laju pernapasan pasien COVID-19 sebagian besar memiliki laju pernapasan 15-20 per menit pada pasien dengan OD (28,8%) dan pasien tidak OD (25,0%) sebagian besar pada ≤ 8 atau 21-29 per menit. Suhu tubuh pasien COVID-19 sebagian besar pada 36.1-37.4 °C dengan OD (40,4%) dan tidak OD (26,9%). Denyut nadi pasien COVID-19 dengan OD (36,5%) sebagian besar adalah 51-100 per menit dan pasien tidak OD (26,9%) pada laju pernapasan 41-50 atau 101-110 per menit. Nilai $p < 0,05$ terdapat pada suhu dan denyut nadi yang menunjukkan terdapat hubungan dengan pasien COVID-19 dengan OD sedangkan laju pernapasan dan tekanan darah sistol tidak berhubungan.

4.1.2 Hubungan *Olfactory Dysfunction* dengan Derajat Keparahan Penyakit COVID-19

Hubungan *olfactory dysfunction* terhadap derajat keparahan pasien penyakit COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4.4 berikut ini.

Tabel 4. 4 Hasil Uji *Fishers Exact Olfactory Dysfunction* terhadap Derajat Keparahan Penyakit Pasien COVID-19

Variabel		Derajat Keparahan		P Value
		Parah (%)	Tidak Parah (%)	
<i>Olfactory</i>	Ya	1 (1,9)	25 (48,1)	0,024
<i>Dysfunction</i>	Tidak	8 (15,4)	18 (34,6)	

Pada hasil uji *fishers-exact* didapatkan nilai $p = 0,024$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19.

4.2 Pembahasan

Pada uji *fishers-exact* didapatkan bahwa terdapat hubungan antara *olfactory dysfunction* terhadap derajat keparahan dengan nilai $p = 0.024$. Derajat keparahan sebagian besar pada kategori tidak parah atau ringan (48,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian dari Lechein *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa sebanyak 70,2% dari 1.420 pasien COVID-19 mengalami gangguan penghidu pada gejala ringan hingga sedang bertahan setidaknya 7 hari setelah terkena penyakit pada 37,5% pasien yang sembuh. Laporan lain menunjukkan bahwa gangguan penghidu lebih jarang terjadi pada pasien dengan gejala parah dan kritis tetapi lebih banyak pada pasien dengan gejala ringan dan sedang (Sayin *et al.*, 2021). Penelitian oleh Talavera *et al.*, (2020) juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit

Valladolid, Spanyol mengalami anosmia dengan perjalanan penyakit yang lebih ringan. Penelitian lain dari Purja *et al.*, (2021) menyebutkan bahwa sekitar 66,28% pasien COVID-19 mengalami OD dengan sindrom gejala ringan dan sembuh kurang lebih 9 hari sehingga menunjukkan OD sebagai prognosis baik. Menurut penelitian (Sanli *et al.*, 2020) bahwa epitel olfaktorius adalah garis pertahanan pertama melawan virus sehingga menghasilkan respons antivirus pada epitel olfaktorius dengan penyakit yang lebih ringan tetapi mengalami OD.

Infeksi virus mengaktifkan sistem kekebalan inang dan mengaktifkan mediator inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan pada epitel penghidu sehingga menyebabkan OD (Purja *et al.*, 2021). Proses ini dapat mencegah masuknya virus ke dalam SSP dengan menghalangi transmisinya di bulbus olfaktorius sehingga mencegah infeksi yang lebih parah. Saat respon imun bawaan ini dipicu, penyebaran virus ke saluran pernapasan bagian bawah dapat terhambat. Mekanisme pertahanan lainnya yaitu *clearance* (pembersihan) mukosiliar pada sistem penghidu berguna untuk membersihkan partikel yang masuk ke saluran pernapasan bagian bawah dengan mengeluarkannya setelah sampai di orofaring dengan cara dikeluarkan atau ditelan (Purja *et al.*, 2020). Pasien dengan COVID-19 ringan menunjukkan *clearance* virus lebih awal dibandingkan dengan pasien yang sakit parah karena *clearance* lebih awal dapat mencegah penyebaran SARS-CoV-2 ke parenkim paru yang lebih dalam (Liu *et al.*, 2020). Bentuk mekanisme pertahanan hidung ini dapat mencegah replikasi virus ke dalam sistem pernapasan bagian bawah (Gallo *et al.*, 2020).

Pada pasien COVID-19 dengan *olfactory dysfunction* pada gejala ringan awal dipengaruhi terkait sifat regenerasi dari sistem neuroolfactorius atau keparahan infeksi dan resistensi imunologi pada setiap individu apabila terjangkit virus tersebut. Saat virus masuk melalui *port de entry* di hidung, sel sustentakuler atau sel penyokong di epitel *olfactorius* mengalami proses regenerasi atau pemulihan sel sesuai dengan pemulihan gangguan penghidu (Mullol *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel saraf dari epitel olfactorius sehingga mengganggu fungsi neuronsensorik yang menyebabkan penurunan input sensori dan menyebabkan kerusakan di bulbus olfactorius (Ibekwe, Fasanla dan Orimadegun, 2020).

SARS-CoV-2 menginfeksi reseptor ACE-2 yang berperan dalam proses regulasi renin-angiotensin-aldosteron system. ACE-2 ditemukan pada banyak pada paru-paru, jantung dan juga ditemukan pada epitel hidung yang berkontribusi dalam pelekatan virus di reseptor. Banyaknya virus yang menginfeksi menyebabkan ekspresi ACE-2 yang berlebihan pada manusia sehingga muncul berbagai manifestasi akibat dari terganggunya sistem renin-angiotensin-aldosteron yang akan meningkatkan keparahan dari penyakit infeksi COVID-19 (Silhol *et al.*, 2020). Peningkatan ekspresi ACE2 dalam sel epitel di saluran pernapasan bagian bawah memfasilitasi masuknya virus melalui fusi dan membran sel (Montalvan *et al.*, 2020). Ekspresi ACE2 yang berlebihan pada manusia akan meningkatkan keparahan dari penyakit infeksi COVID-19. ACE2 dapat menurunkan ANG II yang bersirkulasi dan meningkatkan Ang-(1-7) yang bersifat vasodilator sehingga terjadi disregulasi tekanan darah yang menyebabkan hipotensi relatif pada pasien dengan

COVID-19 selanjutnya terjadi syok septik atau kardiogenik. Peradangan hebat pada otot jantung akan mempengaruhi kemampuan jantung untuk memompa darah ke seluruh tubuh secara efektif sehingga otot jantung menjadi tebal secara tidak normal. Jantung memerlukan tenaga lebih untuk memompa darah yang menyebabkan denyut nadi meningkat dan tekanan darah sistolik turun sehingga oksigen yang masuk ke paru-paru jadi berkurang sehingga laju pernapasan cepat dan meningkat (Silhol *et al.*, 2020). Peningkatan kebutuhan oksigen menyebabkan yang terjadi karena kurangnya suplai oksigen di paru-paru atau hipoksia akan menyebabkan penurunan kesadaran pada pasien COVID-19 akibat suplai oksigen dari paru-paru ke otak menurun (Ticinesi *et al.*, 2020).

Pada saat terjadi inflamasi, sel leukosit akan mengeluarkan mediator proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-2, TNF- α meningkat. Sitokin-sitokin tersebut dihasilkan secara sistemik ataupun lokal dan memasuki sirkulasi. Sitokin-sitokin tersebut juga diproduksi oleh sel-sel di Susunan Saraf Pusat (SSP) pada daerah preoptik hipotalamus anterior. Sitokin akan memicu pelepasan asam arakidonat dari membrane fosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase A₂. Asam arakidonat selanjutnya diubah menjadi prostaglandin oleh enzim siklooksigenase (COX, atau disebut juga PGH sintase) dan sampai ke pusat termoregulasi sehingga menyebabkan peningkatan suhu selanjutnya terjadi demam (Sherwood, 2014).

Penelitian ini memiliki keterbatasan atau kelemahan yaitu penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien sehingga kurang melihat perkembangan atau *follow-up* secara langsung pasien COVID-19 dan faktor-faktor yang mempengaruhi *olfactory dysfunction* serta pasien COVID-19 yang mengalami *olfactory dysfunction* tidak dilakukan uji penghidu secara langsung. Jumlah sampel kurang proporsional karena keterbatasan waktu dalam pengambilan data rekam medis.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

5.1.1 Terdapat hubungan signifikan antara *olfactory dysfunction* dengan derajat keparahan penyakit pasien rawat COVID-19.

5.1.2 Sebagian besar derajat keparahan adalah kategori tidak parah.

5.2 Saran

Saran yang bagi peneliti selanjutnya terkait hasil penelitian adalah :

5.2.1 Dapat dilakukan penelitian dengan menggunakan studi *cohort* untuk melihat derajat keparahan pasien COVID-19 secara langsung mengikuti perkembangan pasien.

5.2.2 Dapat dilakukan uji penghidu langsung dengan teknik uji alkohol atau *sniffin test* pada pasien COVID-19 untuk mengonfirmasi terjadinya *olfactory dysfunction* supaya mengurangi bias yang dapat terjadi pada penelitian *case control*.

5.2.3 Dapat ditambahkan jumlah sampel agar lebih representatif.

DAFTAR PUSTAKA

- Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D., & Ofori-Asenso, R. (2020). Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(8), 1621–1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>.
- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2014). Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta neuropathologica*, 127(4), 459–475. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1261-7>
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., Arif, S. K., Wulung, N. G. . L., Adityaningih, D., Syam, A. F., I, M. R., & Sambo, C. M. 2020. *Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 3*. Jakarta: PDPI.
- Cen, Y., Chen, X., Shen, Y., Zhang, X., Lei, Y., Xu, C., & Jiang, W. 2020. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study. *Clinical Microbiology and Infection*. 1198-743X. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.041>.
- de Melo, G. D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., Kergoat, L., Kornobis, E., Donati, F., Cokelaer, T., Hervochon, R., Madec, Y., Roze, E., Salmon, D., Bourhy, H., Lecuit, M., ... Lledo, P. M. (2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science translational medicine*, 13(596), eabf8396. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8396>.
- Dintica, C. S., Marseglia, A., Rizzuto, D., Wang, R., Seubert, J., Arfanakis, K., Bennett, D. A., & Xu, W. (2019). Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*, 92(7), e700–e709. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919>
- Eroschenko, Victor P. 2012. *Atlas Histologi di Fiore: dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta: EGC.
- Gallo O, Locatello LG, Mazzoni A, Novelli L, Annunziato F (2020) The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunology* 14:305–316. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00359-2>.
- Ganong, W. F., Barret, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. 2014. *Ganong Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 24*. Jakarta: EGC.

- Glezer, I., Bruni-Cardoso, A., Schechtman, D., & Malnic, B. (2021). Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *Journal of neurochemistry*, 157(4), 930–943. <https://doi.org/10.1111/jnc.15197>.
- Goncalves, S., & Goldstein, B. J. (2016). Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Current otorhinolaryngology reports*, 4(2), 115–121. <https://doi.org/10.1007/s40136-016-0113-5>.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Jakarta : EGC.
- Huriati, E., 2014. Gangguan Fungsi Penghidu dan Pemeriksaannya. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1), p.3.
- Ibekwe, T. S., Fasunla, A. J., & Orimadegun, A. E. (2020). Systematic Review and Meta-analysis of Smell and Taste Disorders in COVID-19. *Journal of Otolaryngology*, 4(3), 2473974X2095797. <https://doi.org/10.1177/2473974x20957975>.
- Iswari, Mega and Nurhastuti. 2018. *Anatomi, Fisiologi dan Genetik*. Padang :Goresan Pena Kuningan.
- Kemenkes. 2020. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, Peiris M, Poon LLM, Zhang W (2020) Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Infectious Disease* 20:656–657. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Mangunkusumo, E., Soetjipto, D., 2012, *Buku Ajar Ilmu Telinga Hidung Tenggorok*, Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Meng, X., Deng, Y., Dai, Z., & Meng, Z. (2020). COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 41(5), 102581. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581>

- Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas (15th Edition). 2018. New York: McGraw-Hill.
- Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., De Toledo, J., & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 194, 105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>.
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Izquierdo-Domínguez, A., Marin, C., Klimek, L., Wang, D. Y., & Liu, Z. (2020). The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(10), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00961-1>
- Netter, Frank H. 2014. Atlas Of Human Anatomy 25th Edition. Jakarta: EGC.
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Cao, Z., & Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
- Sayın, P., Altınay, M., Cınar, A. S., & Ozdemir, H. M. (2021). Taste and Smell Impairment in Critically Ill Patients With COVID-19: An Intensive Care Unit Study. *Ear, Nose and Throat Journal*, 100(2_suppl), 174S-179S. <https://doi.org/10.1177/0145561320977464>
- Sanli DET, Altundag A, Kandemirli SG, Yildirim D, Sanli AN, Saatci O, Kirisoglu CE, Dikensoy O, Murtja E, Yesil A, Bastan S, Karsidag T, Akinci IO, Ozkok S, Yilmaz E, Tuzuner F, Kilercik M, Ljama T (2020) Relationship between disease severity and serum IL levels in COVID anosmia. American Journal of Otolaryngology. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102796>
- Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E. G., Kinnear, C. J., & Möller, M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human genomics*, 13(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>
- Sherwood L. 2014. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Silhol, F., Sarlon, G., Deharo, J. C., & Vaïsse, B. (2020). Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin–angiotensin system in COVID-19: should we block the renin–angiotensin system? *Hypertension Research*, 43(8), 854–856. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0476-3>
- Son, K. B., Lee, T. J., & Hwang, S. S. (2021). Disease severity classification and covid-19 outcomes, Republic of Korea. *Bulletin of the World Health*

Organization, 99(1), 62–66. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.257758>

- Soepandi, E. A. 2013. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher Edisi VII*. Jakarta : Badan Penerbit FKUI Jakarta.
- Talavera, B., García-Azorín, D., Martínez-Pías, E., Trigo, J., Hernández-Pérez, I., Valle-Peñacoba, G., Simón-Campo, P., de Lera, M., Chavarría-Miranda, A., López-Sanz, C., Gutiérrez-Sánchez, M., Martínez-Velasco, E., Pedraza, M., Sierra, Á., Gómez-Vicente, B., Guerrero, Á., & Arenillas, J. F. (2020). Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the neurological sciences*, 419, 117163. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163>
- Ticinesi, A., Cerundolo, N., Parise, A., Nouvenne, A., Prati, B., Guerra, A., Lauretani, F., Maggio, M., & Meschi, T. (2020). Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(10), 2159–2166. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01699-6>
- Vaira, L. A., Salzano, G., Fois, A. G., Piombino, P., & De Riu, G. (2020). Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 10(9), 1103–1104. <https://doi.org/10.1002/alr.22593>
- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2020). Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*, 323(24), 2512–2514. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>.
- World Health Organization. (2020). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for infection prevention and control (IPC) precaution recommendations.
- Zayani, N. (2021). Tinjauan Literatur : Dampak Penyakit Coronavirus (Covid-19) Terhadap Kesehatan Reproduksi Pada Pria Dan Literatur Review : Impact Of Coronavirus Disease (Covid-19) Infection On Reproductive. *Jurnal Sosial Sains*, 2(1), 15–26.