

**PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN TERKONFIRMASI
COVID-19 DENGAN DAN TANPA *OLFACTORY DYSFUNCTION*
(Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

GITA DWI SAFITRI

30101800073

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

**LEMBAR PENGESAHAN
SKRIPSI**

**PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN TERKONFIRMASI
COVID-19 DENGAN DAN TANPA *OLFACTORY DYSFUNCTION*
(Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Dipersiapkan dan Disusun oleh :

**Gita Dwi Safitri
30101800073**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 01 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

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

dr. Renny Swasti Wijayanti, Sp.THT-KL

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Ulfah Dian Indrayani M.Sc.

dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Semarang, 01 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Gita Dwi Safitri

NIM : 30101800073

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

“PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN DAN TANPA OLFACTORY DYSFUNCTION (Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap 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, 01 Februari 2023



Gita Dwi Safitri

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi'l'alamin, segala puji bagi Allah Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat, hidayah, dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN DAN TANPA OLFATORY DYSFUNCTION Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang”** dengan penuh pertolongan-Nya.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH., 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 dr. Ulfah Dian Indrayani, M.Sc selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Renny Swasti Wijayanti, Sp. THT-KL dan dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Direktur serta staff Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan izin penelitan dan membantu dalam penelitian ini.
5. Kedua orang tua penulis, Bapak Mulyadi dan Ibu Merli serta kakak penulis, Yulinda Debrina yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasihat, harapan, serta kesabaran yang luar biasa dalam setiap langkah penulis yang merupakan anugerah terbesar yang menyertai langkah penulis.

6. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu saya dalam penulisan dan penyelesaian dari skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran untuk perbaikan di masa mendatang. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 28 Januari 2023

Penulis,

Gita Dwi Safitri



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Anatomi dan Fisiologi Sistem Penghidu.....	6
2.2. Histologi Sistem Penghidu	7
2.3. <i>Olfactory Dysfunction</i>	8
2.3.1. Definisi	8
2.3.2. Etiologi	9
2.3.3. Patofisiologi.....	10
2.4. COVID-19.....	11
2.4.1. Definisi	11
2.4.2. Etiologi.....	11

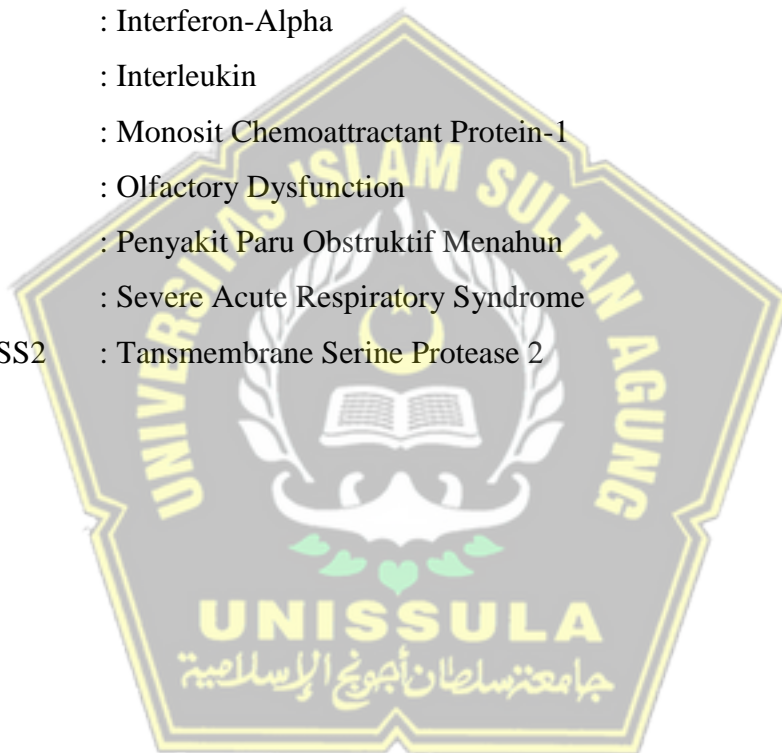
2.4.3. Patogenesis	12
2.4.4. Gejala Infeksi	13
2.4.5. Faktor Risiko	14
2.4.6. Rawat Inap Pasien COVID-19	15
2.5. Hubungan <i>Olfactory Dysfunction</i> dengan Penyakit <i>COVID-19</i>	16
2.6. Hubungan <i>Olfactory Dysfunction</i> dengan Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi COVID-19	17
2.7. Kerangka Teori.....	19
2.8. Kerangka Konsep	19
2.9. Hipotesis.....	19
BAB III METODE PENELITIAN.....	20
3.1. Jenis Penelitian	20
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	20
3.2.1. Variabel Penelitian	20
3.2.2. Definisi Operasional.....	20
3.3. Populasi dan Sampel	21
3.3.1. Populasi	21
3.3.2. Sampel	21
3.3.3. Besar Sampel.....	22
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	23
3.5. Cara Penelitian	23
3.5.1. Perencanaan.....	23
3.5.2. Pelaksanaan Penelitian	24
3.5.3. Pengolahan Data.....	24
3.6. Alur Penelitian.....	25
3.7. Tempat Waktu dan Tanggal	26
3.7.1. Tempat Penelitian.....	26
3.7.2. Waktu Penelitian	26
3.8. Analisa Data	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
4.1. Hasil Penelitian	27

4.2. Pembahasan.....	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1. Kesimpulan	40
5.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	48



DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: Angiotensin Converting Enzym 2
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AT2	: Angiotensin tipe 2
CD68	: Cluster Diferensiasi 68
<i>COVID-19</i>	: Corona Virus Disease 2019
DM	: Diabetes Melitus
IFN- γ	: Interferon-Alpha
IL	: Interleukin
MCP-1	: Monosit Chemoattractant Protein-1
OD	: Olfactory Dysfunction
PPOM	: Penyakit Paru Obstruktif Menahun
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
TMPRSS2	: Tansmembrane Serine Protease 2



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien	27
Tabel 4.2. Distribusi Karakteristik Pasien Terkonfirmasi COVID-19 menurut Gejala OD.....	28
Tabel 4.3. Gambaran Gejala OD dan Lama Rawat Pasien Terkonfirmasi COVID-19.....	29
Tabel 4.4. Perbedaan Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Menurut Gejala OD.....	30
Tabel 4.5. Perbedaan Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Menurut Umur, Komorbid, dan Gejala OD	30
Tabel 4.6. Pengaruh gejala OD, Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid pada lama rawat	31



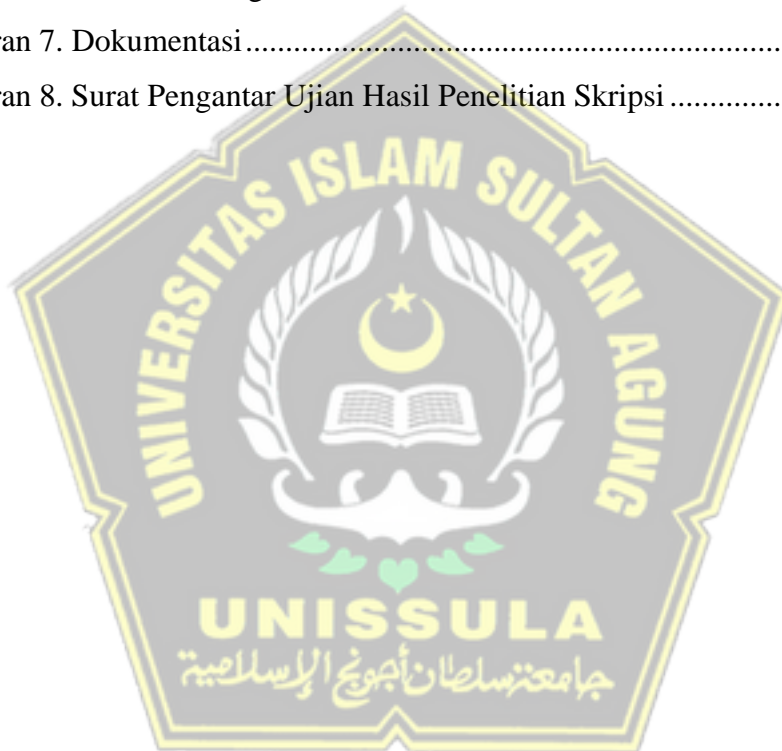
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Anatomi Sistem Penghidu	6
Gambar 2.2.	Fisiologi Sistem Penghidu.....	7
Gambar 2.3.	Epitel Penghidu	8
Gambar 2.4.	Kerangka Teori.....	19
Gambar 2.5.	Kerangka Konsep	19
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	25



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pasien COVID-19 Bulan September 2020-Februari 2021.....	48
Lampiran 2. Analisis Statistik	51
Lampiran 3. Ethical Clearance	69
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	70
Lampiran 5. Surat Izin Melaksanakan Penelitian	71
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian	72
Lampiran 7. Dokumentasi	73
Lampiran 8. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	74



INTISARI

Olfactory Dysfunction adalah gangguan fungsi penghidu digunakan sebagai gejala dan prediktor untuk diagnosis penyakit *COVID-19* terutama pada tahap awal penyakit. Pasien *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* memiliki prognosis lebih baik dari pasien tanpa *Olfactory Dysfunction*. Tujuan dari penelitian untuk mengetahui lebih lanjut apakah ada perbedaan lama rawat inap antara pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction*.

Analitik observasional merupakan jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini dengan desain penelitian *cross sectional* menggunakan data sekunder pasien rawat inap yang dikonfirmasi *COVID-19* di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan September 2020 sampai Februari 2021. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling* dengan jumlah keseluruhan sampel 52. Lama rawat inap pasien dilihat berdasarkan kurang dari 11 hari dan lebih dari 11 hari dengan derajat sedang dan berat. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square*.

Hasil analisis penelitian didapatkan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya hubungan antara *Olfactory Dysfunction* dengan lama rawat inap. Pasien dengan gejala *Olfactory Dysfunction* (80,8%) dirawat inap selama ≤ 11 hari, sedangkan pada pasien tanpa gejala *Olfactory Dysfunction* terdapat (57,7%) yang dirawat selama ≤ 11 hari.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan rawat inap antara pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction*.

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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Virus Corona Disease 2019 merupakan virus corona jenis baru yang ditemukan pertama kali di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menamakan penyakit yang diakibatkannya sebagai *COVID-19* (Harapan *et al.*, 2020). *COVID-19* memiliki potensi neuroinvasif yang terkait dengan gejala neurologis awal dan digolongkan sebagai penyakit menular dengan tingkat kematian yang relatif tinggi. Kebanyakan pasien dengan *COVID-19* biasanya melaporkan adanya *Olfactory Dysfunction*, hal ini dikaitkan dengan peradangan langsung pada bulbus olfaktorius yang disebabkan oleh infeksi virus *COVID-19* (Briguglio *et al.*, 2020). Peradangan langsung pada epitel olfaktorius ini dapat diamati pada tahap awal penyakit *COVID-19*, sehingga dapat dipahami adanya *Olfactory Dysfunction* sebagai prediktor adanya infeksi *COVID-19* (Chang *et al.*, 2021).

Talavera *et al.* (2020) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa pasien *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* memiliki angka kematian yang lebih rendah dan lebih jarang masuk ICU (Talavera *et al.*, 2020). Penelitian lain oleh Chang *et al.* (2021) menunjukkan bahwa pasien *COVID-19* yang memiliki gangguan pada sistem penghidu memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan pasien yang tidak melaporkan adanya gangguan penghidu (Chang *et al.*, 2021). Mendonça *et al.* (2022) menyebutkan

Olfactory Dysfunction sebagai faktor prognostik baik dari infeksi *COVID-19* yang tidak terlalu parah. Hal tersebut secara signifikan dijelaskan dengan adanya penurunan rawat inap dibandingkan dengan pasien tanpa *Olfactory Dysfunction* (Mendonça *et al.*, 2022). Keyhan *et al.* (2020) Menyarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait prognosis baik pada pasien *COVID-19* yang dikonfirmasi dengan *Olfactory Dysfunction* (Keyhan *et al.*, 2020).

Lee *et al.* (2020) melaporkan sekitar 15% pasien mengalami *Olfactory Dysfunction* pada tahap awal infeksi *COVID-19* dengan median durasi pemulihan adalah 7 hari (Lee *et al.*, 2020). Tong *et al.* (2020) melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis dari kasus *COVID-19* yang dikonfirmasi, menunjukkan 52,7% pasien menderita *Olfactory Dysfunction* (Tong *et al.*, 2020). Studi di Northern, Taiwan secara keseluruhan melaporkan 24,4% pasien dengan *COVID-19* di Taiwan mengalami *Olfactory Dysfunction* pada hari yang sama sebagai permulaan gejala awal dan waktu pemulihan 12 hari. Penelitian ini menunjukkan bahwa *Olfactory Dysfunction* merupakan gejala awal dan dapat digunakan sebagai prediktor untuk mendiagnosis penyakit *COVID-19* terutama pada tahap awal penyakit (Sheng *et al.*, 2021).

Data di Indonesia tahun 2020 tentang kasus *COVID-19* mencapai 1.433 kasus dengan 759 sembuh dan 97 orang kehilangan nyawa (Sulistiani, 2020). Tahun 2021 kasus terbanyak se Jawa Tengah terletak di Kota Semarang dengan keseluruhan kasus terkonfirmasi *COVID-19* yang

dilaporkan mencapai 24.690 kasus (Mufti *et. al*, 2021). Studi Pratiwi *et al.* (2022) di RSUD Dr. Moewardi menyebutkan pada pasien *COVID-19* sebanyak 11.71% ditemukan adanya gangguan penghidu yang merupakan gambaran klinis THT kedua terbanyak setelah nyeri tenggorokan (Pratiwi *et al.*, 2022). Studi lain dari penelitian El-Anwar *et al.* (2020) menunjukkan dari 1773 kasus *COVID-19* yang terkonfirmasi, 107 (6%) diantaranya melaporkan mengalami gangguan penghidu (El-Anwar *et al.*, 2020).

Saat ini di Indonesia belum banyak jurnal yang meneliti tentang pengaruh *Olfactory Dysfunction* terhadap lama rawat inap pasien *COVID-19*. Terkait hal tersebut peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui lebih lanjut apakah ada perbedaan lama rawat inap antara pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan dan tanpa *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan dan tanpa *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui persentase gejala *Olfactory Dysfunction* pada pasien rawat inap *COVID-19*
- 1.3.2.2. Mengetahui lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan gejala *Olfactory Dysfunction*
- 1.3.2.3. Mengetahui lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* tanpa *Olfactory Dysfunction*
- 1.3.2.4. Mengetahui rasio prevalensi lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- 1.4.1.1. Diharapkan sebagai informasi tambahan pengetahuan tentang perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction*.
- 1.4.1.2. Bagi Peneliti, sebagai referensi dalam melanjutkan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction*.

1.4.2. Manfaat Praktis

Informasi untuk masyarakat dalam memprediksi lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction*.

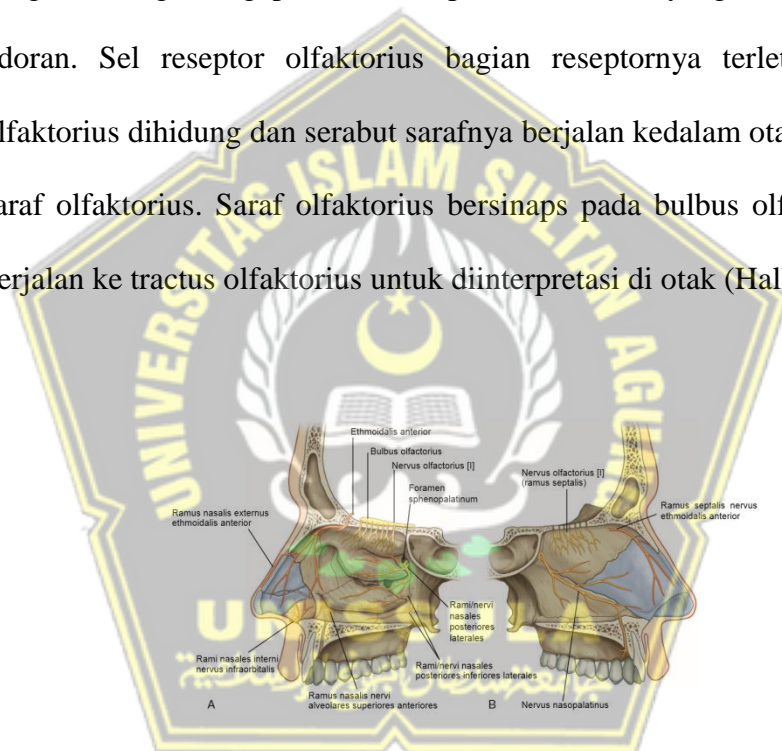


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Sistem Penghidu

Sistem penghidu merupakan fungsi dari saraf olfaktorius (N.I) yang berhubungan erat dengan indra pengecap pada saraf trigeminus (N.V). Indra penghidu bergantung pada sel reseptor olfaktorius yang akan mendeteksi odoran. Sel reseptor olfaktorius bagian reseptornya terletak dimukosa olfaktorius dihidung dan serabut sarafnya berjalan kedalam otak membentuk saraf olfaktorius. Saraf olfaktorius bersinaps pada bulbus olfaktorius dan berjalan ke tractus olfaktorius untuk diinterpretasi di otak (Hall, 2015).

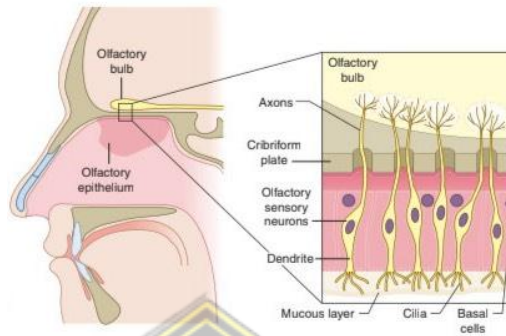


Gambar 2.1. Anatomi Sistem Penghidu

Sumber: (Drake *et. al.*, 2016)

Epitel olfaktorius terletak di bagian superior rongga hidung dan distribusinya sangat bervariasi antar individu. Neuron sensorik utama di epitel olfaktorius adalah sel bipolar, proses dendritik dari sel bipolar memiliki vesikel yang memproyeksikan ke dalam lapisan mukosa silia yang mengandung reseptor bau. Setiap sel bipolar memiliki ukuran kurang lebih

56 cm² dari luas permukaan untuk menerima rangsangan penghidu (Hauser, 2017).



Gambar 2.2. Fisiologi Sistem Penghidu
Sumber: (Hauser, 2017)

Agar dapat dihidu suatu odoran harus mudah menguap sehingga molekul dapat dengan mudah masuk ke hidung dan cukup larut air sehingga dapat terlarut dalam lapisan mukus mukosa olfaktorius. Odoran yang masuk akan menempel pada silia dan berlanjut ke mukosa olfaktorius sampai ke nervus olfaktorius. Bulbus olfaktorius akan menangkap sinyal dan akan diteruskan ke otak untuk menginterpretasi bau (Hall, 2015).

2.2. Histologi Sistem Penghidu

Epitel olfaktorius berasal dari perubahan epitel respiratorik dibagian atas rongga hidung. Epitel olfaktorius disusun oleh beberapa sel yaitu sel basal, sel penyokong dan sel olfaktorius. Pada permukaan sel epitel terdapat mikrovili nonmotil halus yang menutupinya dan secret yang dapat merangsang bau. Rangsangan bau yang diterima silia akan menghasilkan impuls yang akan dihantarkan ke saraf pada bulbus olfaktorius otak yang kemudian menyebarkan informasi bau ke korteks untuk menginterpretasi

bau. Pembuluh darah, saraf olfaktorius, dan kelenjar olfaktorius berada dibawah epitel olfaktorius (Eroschenko, 2017).

Epitel olfaktorius dilapisi mukus oleh kelenjar olfaktorius (kelenjar Bowman). Sekret yang terus diproduksi berfungsi untuk melarutkan bau dan memberikan rangsangan sel reseptor untuk mendeteksi dan berespons terhadap bau (Eroschenko, 2017).



Gambar 2.3. Epitel Penghidu
Sumber: (Eroschenko, 2017)

2.3. *Olfactory Dysfunction*

2.3.1. Definisi

Olfactory Dysfunction merupakan gangguan fungsi penghidu yang dapat disebabkan oleh adanya paparan infeksi, trauma kepala, sinusitis, atau gangguan lainnya (Huriyati *et al.*, 2014). *Olfactory Dysfunction* dapat dibagi menjadi kelainan kuantitatif (anosmia dan hiposmia) dan kelainan kualitatif (parosmia dan pantosmia) (Hummel *et al.*, 2017).

2.3.2. Etiologi

Etiologi gangguan penghidu terdapat 3 teori yaitu :

1. Gangguan konduktif

Gangguan konduktif merupakan suatu gangguan dengan berkurangnya odoran sampai ke neuroepitel olfaktorius serta gangguan pengikatan pada protein G. Contoh penyakit akibat gangguan konduktif yaitu rhinitis termasuk rhinitis alergi, akut atau toksik. Penyakit sinus kronik yang menyebabkan penurunan fungsi penghidu (Hummel *et al.*, 2017).

2. Gangguan sensoris

Gangguan sensoris merupakan suatu gangguan dengan kerusakan langsung pada neuroepitel olfaktorius. Penyakit Infeksi saluran atas dapat mengakibatkan kerusakan neuroepitel olfaktorius karena terjadi pelepasan mediator inflamasi yang bersifat toksik (Hummel *et al.*, 2017).

3. Gangguan neural atau saraf

Gangguan saraf terjadi karena adanya kerusakan bulbus olfaktorius yang disebabkan penyakit neurodegeneratif, trauma kepala, tumor intranasal atau intrakranial. Pada penyakit degeneratif pada sistem saraf pusat misal parkinson, alzheimer, dan penuaan normal dapat mengakibatkan hiposmia. Penyumbatan di rongga hidung karena massa atau tumor dapat menghalangi partikel mencapai ke epitel olfaktorius sehingga

sistem penghidu tidak dapat menerima partikel odoran (Hummel *et al.*, 2017).

2.3.3. Patofisiologi

Gangguan penghidu dapat diakibatkan oleh obstruksi fisik atau kerusakan pada saraf olfaktorius. 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 di atas 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 (Huriyati *et al.*, 2014).

Infeksi *COVID-19* menyebabkan gangguan penghidu tanpa adanya sumbatan pada hidung, *COVID-19* menyerang langsung pada sel neuron olfaktorius. *COVID-19* mengekspresikan angiotensin converting enzyme (ACE)-2 dan aksi proteolitik dari protease inang seperti TMPRSS2. Ekspresi ACE-2 dimediasi oleh imun pada

mukosa olfaktorius dan bulbus olfaktorius, sehingga menyebabkan peradangan langsung yang dikaitkan dengan gangguan penghidu (Briguglio *et al.*, 2020)

2.4. COVID-19

2.4.1. Definisi

COVID-19 ditetapkan sebagai sindrom pernafasan akut parah dengan infeksi virus menular. *COVID-19* dikaitkan dengan sindrom pernapasan akut (mirip SARS), yang memungkinkan kelelawar dapat menjadi reservoir utama. *COVID-19* termasuk dalam ordo Nidovirales, famili Coronaviridae, subfamili Orthocoronavirinae dan termasuk dalam kategori betaCoVs, berbentuk bulat atau elips dan pleomorfik, dengan diameternya kira-kira 60-140 nm (Casella *et al.*, 2022). Gejala akibat infeksi virus *COVID-19* diantaranya yaitu demam, batuk kering, kelelahan, mialgia, sakit tenggorokan (odino-fagia), dysgeusia (kehilangan rasa), dispnea (sesak napas), *Olfactory Dysfunction* (gangguan penghidu), diare, mual, muntah, dan konjungtivitis (Galluzzi *et al.*, 2021).

2.4.2. Etiologi

COVID-19 diyakini berasal dari zoonosis yang dapat ditularkan melalui kontak langsung, maupun droplet. Kelelawar dan hewan pengerat adalah reservoir virus *COVID-19*. *COVID-19* dapat masuk dalam sel inang karena memiliki protein spike (S) yang

mengikat reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Coronavirus menggunakan protein spike (S) yang ditemukan di permukaannya untuk mengenali dan mengikat reseptor spesifik pada permukaan sel inang, sehingga virus masuk ke dalam sel inang dan menyebabkan penyakit (Helmy *et al.*, 2020).

2.4.3. Patogenesis

Protein enzim pengubah angiotensin 2 (ACE 2), yang banyak diekspresikan pada banyak sel manusia termasuk sel alveolar tipe II (AT2), sel epitel oral, esofagus, ileum, sel miokard, sel tubulus proksimal ginjal serta sel urothelial kandung kemih diyakini memediasi *COVID-19*. Protein lonjakan (S) *COVID-19* dipecah oleh enzim seluler bernama furin. Pemecahan ini penting untuk masuknya virus ke sel paru-paru. Protein S yang diaktifkan dipancing oleh Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) dan akhirnya menempelkan reseptor ACE2 untuk memasuki sel inang. Urutan genetik *COVID-19* adalah homolog dengan SARS, dan struktur protein (S) dari virus ini sangat mirip. Keduanya menggunakan reseptor yang sama untuk memasuki sel inang. *COVID-19* mengikat reseptor ACE 2 dengan afinitas sepuluh kali lipat lebih tinggi dibandingkan SARS (Kordzadeh *et al.*, 2020).

COVID-19 menyebabkan manifestasi gangguan penghidu (*Olfactory Dysfunction*) karena memanipulasi reseptor inang ACE-2 dan TMPRSS2 yang akan mengaktifkan protein S dan masuk ke sel

inang. Angiotensinogen Converting Enzyme 2 (ACE-2) yang terdapat di permukaan sel akan diikat oleh *COVID-19* sehingga dapat bereplikasi dan menyebar. Ekspresi reseptor ACE-2 yang berlebih di sel epitel hidung memungkinkan terjadinya gangguan penghidu (de Melo *et al.*, 2021).

2.4.4. Gejala Infeksi

Gejala yang ditemukan pada pasien terkonfirmasi *COVID-19* diklasifikasikan menjadi gejala ringan, sedang, berat dan kritis.

1. Ringan Tanpa gejala.

Pada pasien ini tidak ditemukan adanya gejala (WHO, 2021).

2. Ringan dengan gejala

Pasien menunjukkan gejala kelelahan, demam, sakit kepala, diare, dan gangguan penghidu (*Olfactory Dysfunction*) atau hilang pengecap (ageusia) dan tidak ditemukan adanya hipoksia (WHO, 2021).

3. Sedang

Pasien dengan gejala klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat dengan kadar $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan (WHO, 2021).

4. Berat /Pneumonia Berat

Gejala pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres

pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% pada udara ruangan (WHO, 2021).

5. Kritis

Pasien dengan keluhan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis (WHO, 2021).

2.4.5. Faktor Risiko

1. Umur

Faktor umur dengan *COVID-19* dihubungkan dengan perubahan degeneratif anatomi dan fisiologi yang terjadi akibat penuaan. Pada lansia akan terjadi penurunan dari system imun yang akan diperparah dengan riwayat penyakit penyerta. Lemahnya system imun menjadikan tubuh mudah terinfeksi *COVID-19* (Yelvi *et al.*, 2021).

2. Jenis Kelamin

Laki-laki berisiko lebih besar terkena infeksi *COVID-19*. Hal ini dikaitkan dengan faktor kromosom dan faktor hormon. Hormone progesteron pada perempuan merupakan hormon penting dalam imunitas bawaan dan adaptif (Yelvi *et al.*, 2021).

3. Hipertensi

Pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan riwayat hipertensi dapat memperparah prognosis *COVID-19* dikarenakan obat antihipertensi golongan ACE inhibitor dan ARB yang akan memudahkan virus masuk kedalam sel dan bereplikasi. ARB

akan mengumpulkan AT2 yang memicu peradangan dan reaktivitas imun akut di paru paru (Yelvi *et al.*, 2021).

4. Diabetes Mellitus

Pasien *COVID-19* dengan komorbid diabetes mellitus meningkatkan mediator inflamasi dalam darah yaitu lipopolisakarida dan dapat meningkatkan badai sitokin yang menyebabkan kerusakan pada paru-paru akut (Yelvi *et al.*, 2021).

2.4.6. Rawat Inap Pasien COVID-19

Kategori pasien *COVID-19* rawat inap ditentukan berdasarkan derajat keparahan yang dibagi menjadi 4 diantaranya ;

1. Tanpa Gejala

Melakukan pembatasan sosial dengan karantina 10 hari dirumah sejak di diagnosis terkonfirmasi *COVID-19*.

2. Ringan

Pasien yang masuk dalam kategori ringan dapat melakukan isolasi secara mandiri dirumah dengan ketentuan yaitu : Gejala ringan, tanpa komorbid dan Usia kurang dari 45 tahun. Apabila tidak sesuai ketentuan dapat menjalani isolasi ditempat terpusat.

3. Sedang

Pasien yang memenuhi kriteria derajat sedang dapat dirujuk dan di isolasi ke Rumah Sakit ke Ruang Perawatan *COVID-19*.

4. Berat atau Kritis

Melakukan isolasi di ruang isolasi Intensive Care Unit (ICU) atau Rumah Sakit Rujukan dengan memperhatikan pasien terapi oksigen > 4 liter/menit, Gagal napas, Sepsis, Syok, Disfungsi organ akut, resiko tinggi perburukan ARDS, Usia lebih dari 65 tahun, dan Demam lebih dari 39 Celcius.

Penelitian yang dilakukan di Indonesia terkait dengan lama rawat inap menunjukkan range rawat inap pasien *COVID-19* yaitu 11 hari, range diambil dengan memperhatikan rata-rata masa inkubasi *COVID-19* yaitu 5,2 hari dan gejala dapat muncul beragam pada setiap individu mulai dari 2 sampai 14 hari setelah paparan. Negara Eropa memiliki range lebih singkat dibandingkan di Indonesia yaitu 7-8 hari. Terjadi perbedaan dikaitkan oleh kebijakan tiap negara terkait penanganan dan perawatan pasien *COVID-19* (Baihaqi *et al.*, 2022).

2.5. Hubungan *Olfactory Dysfunction* dengan Penyakit *COVID-19*

COVID-19 berkontribusi pada infeksi sistem saraf pusat melalui cribriform plate. Sel goblet dan sel bersilia di mukosa hidung mungkin merupakan tempat awal infeksi *COVID-19* yang berimplikasi pada penularan *COVID-19*. Ekspresi ACE-2 oleh *COVID-19* dimediasi oleh imun pada mukosa olfaktorius dan bulbus olfaktorius yang menjadi penyebab gangguan penghidu. *COVID-19* mampu mempertahankan kemampuan untuk menyebabkan infeksi infiltratif, seperti yang ditunjukkan oleh

makrofag CD68, makrofag ini mungkin dapat mengarahkan *COVID-19* ke neuroepitel olfaktorius. Oleh karena itu, penularan *COVID-19* oleh makrofag CD68 ke sel pendukung neuroepithelium olfaktorius dapat mengganggu homeostasis biokimia dan elektrofisiologi neuron reseptor olfaktorius yang menyebabkan disfungsi penghidu (Briguglio *et al.*, 2020).

2.6. Hubungan *Olfactory Dysfunction* dengan Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi *COVID-19*

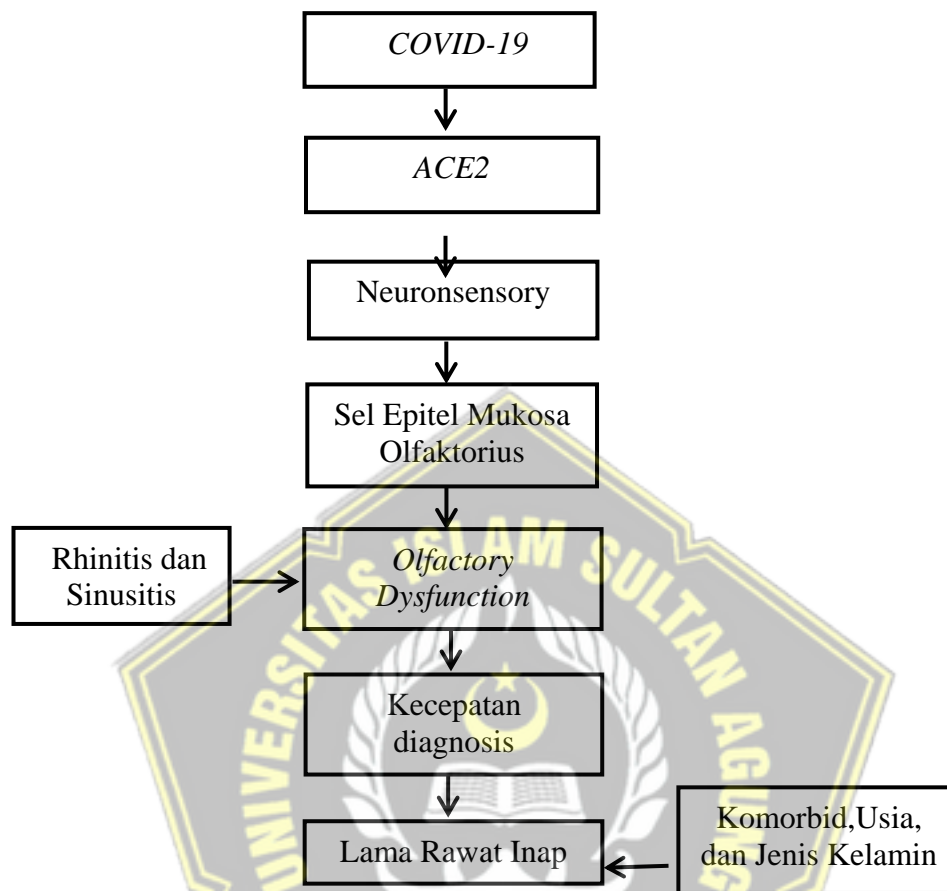
WHO menetapkan penyakit *COVID-19* sebagai pandemik karna menjadi ancaman global Kesehatan dunia. Terhitung lebih dari 74,30 juta dikonfirmasi kasus *COVID-19* telah dilaporkan secara global sejauh ini dengan tingkat kematian yang cukup tinggi. *COVID-19* termasuk dalam penyakit menular, dapat ditularkan melalui droplet ataupun bersentuhan langsung dengan pasien terkonfirmasi. Efek yang ditimbulkan *COVID-19* dapat berbeda dari orang ke orang, gejala yang timbul serta lamanya waktu inkubasi tergantung pada kelompok usia, kondisi kesehatan, dan waktu pemaparan. Gejala yang ditimbulkan dibagi berdasarkan tingkat keparahan yaitu gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis. Gejala umum di antara pasien *COVID-19* meliputi demam, batuk kering atau produktif, sesak napas (dispnea), nyeri otot (mialgia), sakit kepala, sakit tenggorokan, rinorea, nyeri dada, diare, mual / muntah, konjungtiva kongesti, hidung tersumbat, fatigue, dan malaise umum (WHO, 2021).

Menurut Talavera *et al.* (2020) pasien *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* memiliki angka kematian yang lebih rendah dan lebih jarang

masuk ICU (Talavera *et al.*, 2020). Penelitian lain oleh Chang *et al.* (2021) menunjukkan pasien *COVID-19* dengan gangguan pada sistem pernapasan memiliki prognosis yang baik (Chang *et al.*, 2021). Mendonça *et al.* (2022) menyebutkan *Olfactory Dysfunction* sebagai faktor prognostik baik dari infeksi *COVID-19* yang tidak terlalu parah. Hal tersebut secara signifikan dijelaskan dengan adanya penurunan rawat inap dibandingkan dengan pasien tanpa *Olfactory Dysfunction* (Mendonça *et al.*, 2022). Penelitian Keyhan *et al.* (2020) menyarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait prognosis baik pada pasien *COVID-19* yang dikonfirmasi dengan *Olfactory Dysfunction* (Keyhan *et al.*, 2020).



2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini yaitu ada perbedaan lama rawat inap antara pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian analitik observasional dengan desain penelitian menggunakan *cross sectional* 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

Pasien *COVID-19* dengan dan tanpa gangguan penghidu (*Olfactory Dysfunction*)

3.2.1.2. Variabel Terikat

Lama Rawat Inap pasien *COVID-19*

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. *Olfactory Dysfunction*

Olfactory Dysfunction merupakan gangguan sistem penghidu yang ditandai dengan ketidakmampuan membau sesuatu (Hummel *et al.*, 2017).

Ya : Ada gangguan *Olfactory Dysfunction*

Tidak : Tidak ada gangguan *Olfactory Dysfunction*

Skala data : Nominal

3.2.2.2. Lama Rawat Inap pasien *COVID-19*

Lama Rawat inap pasien dihitung berdasarkan derajat penyakit sedang berat yaitu 11 hari (Baihaqi *et al.*, 2022).

≤ 11: Kurang dari sama dengan 11 hari

> 11: Lebih dari 11 hari

Skala data: Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien rawat inap *COVID-19*

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien *COVID-19* di RSI Sultan Agung Semarang tahun 2020-2021.

3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria 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* yang sebelumnya memiliki *Olfactory Dysfunction*.

3.3.2.2. Eksklusi

1. Data rekam medis yang 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* dimana pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi.

Jumlah sampel tersebut dapat diperoleh dengan rumus sampel sebagai berikut (Sastroasmoro, 2014):

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

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%, hipotesis satu arah
 Z_{α} = 1,64
 β = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%
 Z_{β} = 1,28
 r = 0,4

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

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

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

1. Penyusunan proposal usulan penelitian
2. Pengajuan usulan penelitian dan persetujuan Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II.
3. Pengajuan izin penelitian ke Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4. Pengajuan *Ethical Clearance* ke Komite Etik Penelitian Kesehatan Islam Sultan Agung Semarang.
5. Pengajuan permohonan izin melaksanakan penelitian ke Bagian Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Pengambilan sampel penelitian menggunakan metode consecutive sampling
2. Pengumpulan data pasien rawat inap *COVID-19* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
3. Pelaksanaan penelitian pada bulan Januari-Agustus 2022 dengan jumlah keseluruhan 52 pasien.
4. Data yang terkumpul diolah menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistics 25.
5. Hasil penelitian ditulis dalam bentuk tugas akhir.

3.5.3. Pengolahan Data

1. *Editing*

Melakukan peninjauan kembali data yang terkumpul.

2. *Coding*

Memberikan kode agar mempermudah penginputan data.

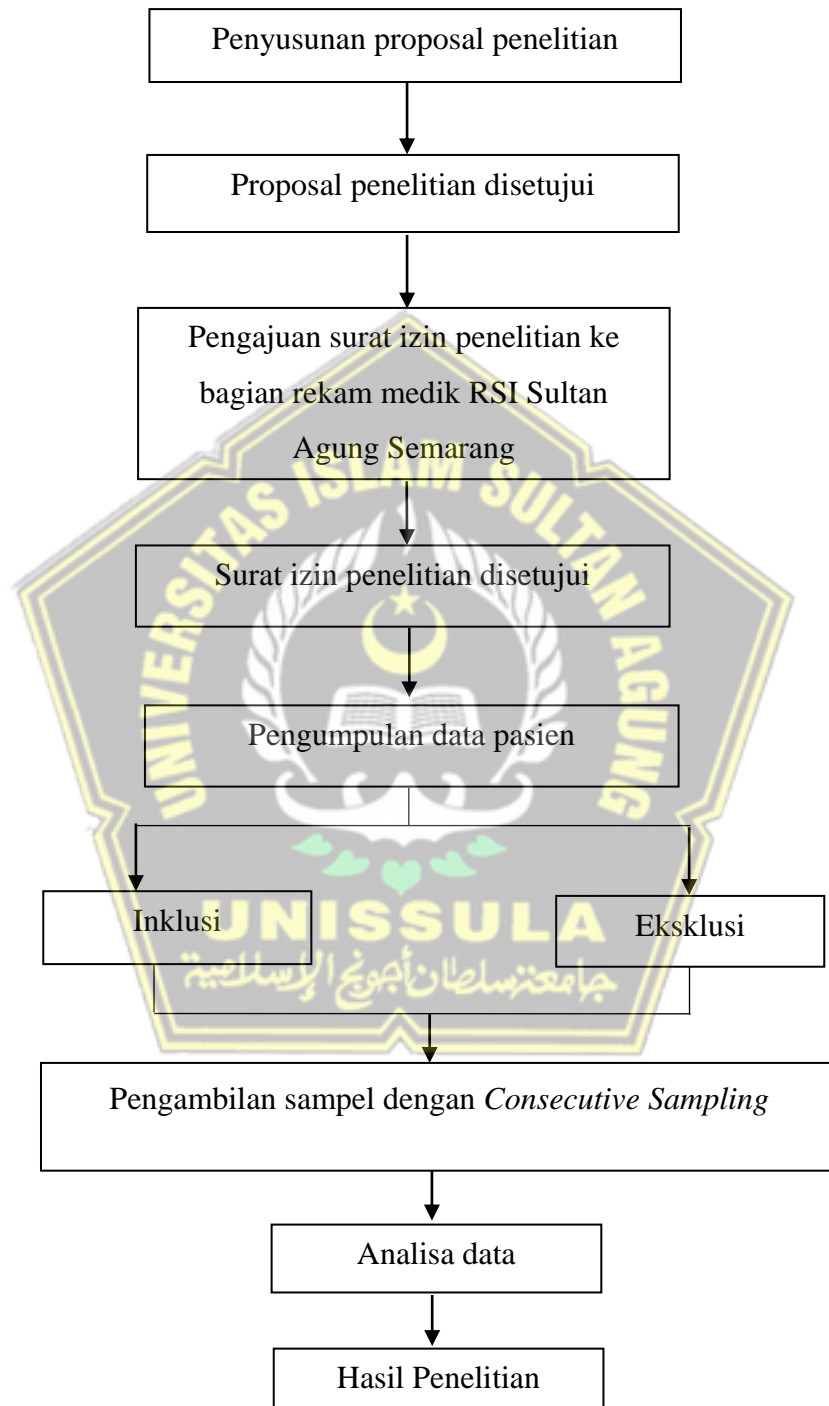
3. *Processing*

Melakukan analisis data melalui komputer.

4. *Cleaning*

Teknik evaluasi untuk mencegah terjadinya kesalahan.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat Waktu dan Tanggal

3.7.1. Tempat Penelitian

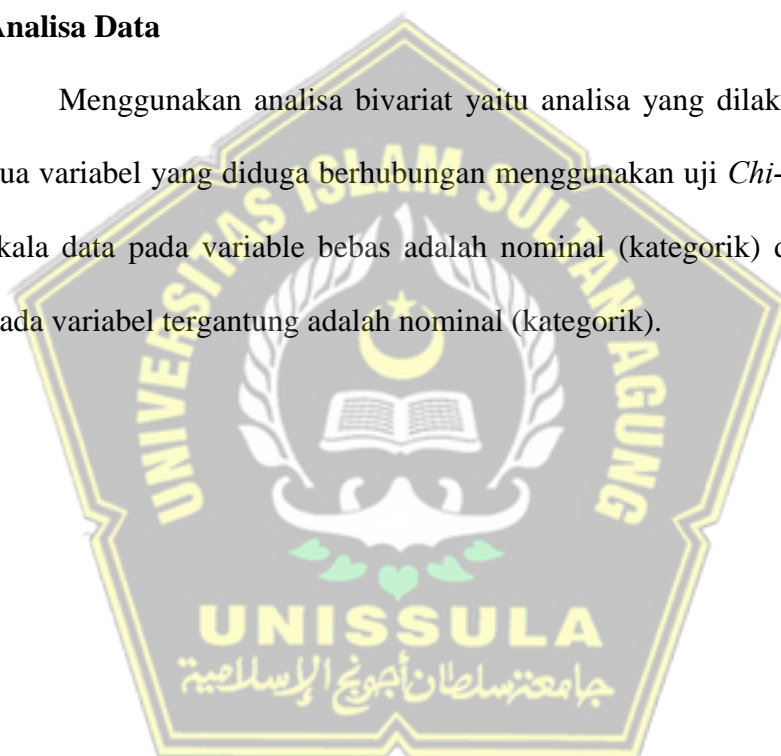
Instalasi rekam medik RSI Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu Penelitian

Waktu Penelitian dilakukan pada bulan Januari-Agustus 2022.

3.8. Analisa Data

Menggunakan analisa bivariat yaitu analisa yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan menggunakan uji *Chi-Square* karena skala data pada variable bebas adalah nominal (kategorik) dan skala data pada variabel tergantung adalah nominal (kategorik).



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai perbedaan lama rawat inap pada pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan atau tanpa *Olfactory Dysfunction* (OD). Penelitian dilakukan pada 52 pasien yang terbagi dalam 26 pasien tanpa OD dan 26 pasien dengan OD. Karakteristik pasien ditunjukkan sebagai berikut:

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Usia		
17-25 tahun	2	3,8
26-35 tahun	7	13,5
36-45 tahun	12	23,1
46-55 tahun	16	30,8
56-65 tahun	14	26,9
> 65 tahun	1	1,9
Jenis kelamin		
Laki-laki	27	51,9
Perempuan	25	48,1
Komorbid		
Ada	20	38,5
Tidak ada	32	61,5
Jenis komorbid		
Diabetes mellitus	6	11,5
Hipertensi	10	19,2
Diabetes melitus, hipertensi	4	7,7

Karakteristik pasien menunjukkan pasien terbanyak ada di kelompok usia 46-55 tahun dengan jumlah sebanyak 30,8%, diikuti oleh pasien usia 56-65 tahun sebanyak 26,9% sedangkan yang paling sedikit pada kelompok usia diatas 65 tahun yaitu sebanyak 1,9% diikuti dengan kelompok usia 17-25 tahun sebanyak 3,8%. Berdasarkan jenis kelamin, proporsi pasien laki-laki dan perempuan hampir sama yaitu 51,9% dan 48,1%, sedangkan

berdasarkan komorbid sebagian besar pasien (61,5%) tidak memiliki komorbid, dari 38,5% pasien dengan komorbid 19,2% diantaranya adalah komorbid hipertensi sedangkan komorbid diabetes mellitus (DM) sebanyak 11,5%. Guna menunjukkan apakah karakteristik pasien tersebut sudah homogen atau belum, maka selanjutnya dilakukan analisis distribusi karakteristik pasien dengan dan tanpa OD sebagai berikut:

Tabel 4.2. Distribusi Karakteristik Pasien Terkonfirmasi COVID-19 menurut Gejala OD

Karakteristik	Dengan OD	Tanpa OD	Total	p
Usia				0,824 [^]
17-25 tahun	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	
26-35 tahun	3 (5,8)	4 (7,7)	7 (13,5)	
36-45 tahun	7 (13,5)	5 (9,6)	12 (23,1)	
46-55 tahun	6 (11,5)	10 (19,2)	16 (30,8)	
56-65 tahun	8 (15,4)	6 (11,5)	14 (26,9)	
> 65 tahun	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Jenis kelamin				0,002*
Laki-laki	8 (15,4)	19 (36,5)	27 (51,9)	
Perempuan	18 (34,6)	7 (13,5)	25 (48,1)	
Komorbid				0,254*
Ada	12 (23,1)	8 (15,4)	20 (38,5)	
Tidak ada	14 (26,9)	18 (34,6)	32 (61,5)	
Jenis komorbid				0,144 [^]
Tidak ada	14 (26,9)	18 (34,6)	32 (61,5)	
Diabetes mellitus	2 (3,8)	4 (7,7)	6 (11,5)	
Hipertensi	6 (11,5)	4 (7,7)	10 (19,2)	
Diabetes mellitus, hipertensi	4 (7,7)	0 (0,0)	4 (7,7)	

Keterangan: Data disajikan dalam n (%), [^] = *fisher exact test*, * = *chi square test*

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa karakteristik pasien terkonfirmasi COVID-19 antara yang menunjukkan gejala OD dan tidak menunjukkan gejala OD adalah sebanding, terlihat dari perbedaan proporsi usia pasien, keberadaan komorbid dan jenis komorbid antara pasien dengan OD dan tanpa OD yang tidak signifikan ($p > 0,05$), namun untuk jenis kelamin

terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Pasien laki-laki cenderung lebih banyak yang tanpa OD, sedangkan pasien perempuan cenderung lebih banyak yang mengalami gejala OD. Karakteristik pasien menurut lama rawat inap juga sebanding (Lampiran 1.4), kecuali untuk jenis kelamin ($p < 0,05$) dimana pasien laki-laki cenderung dirawat lebih lama daripada pasien perempuan. Hasil ini menandakan bahwa karakteristik pasien sudah homogen, dan karakteristik pasien tidak menjadi faktor yang mempengaruhi lama perawatan kecuali untuk jenis kelamin.

Berikutnya adalah deskripsi gejala OD dan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Gambaran Gejala OD dan Lama Rawat Pasien Terkonfirmasi *COVID-19*

Variabel	Frekuensi	Persentase
Gejala OD		
Dengan OD	26	50,0
Tanpa OD	26	50,0
Lama rawat inap		
≤ 11 Hari	32	61,5
> 11 Hari	20	38,5

Berdasarkan Tabel 4.3. diketahui bahwa terdapat 50% pasien terkonfirmasi *COVID-19* yang memiliki gejala OD, dan sebagian pasien (61,5%) menjalani rawat inap selama ≤ 11 hari.

Perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* menurut gejala OD berikutnya disajikan pada Tabel 4.4 berikut:

Komorbid /OD (+/+)	0	0	1	0	2	0	0	2	5	1	1	0	12
Komorbid /OD (+/-)	0	0	0	0	0	2	0	3	3	0	0	0	8
Komorbid /OD (-/+)	1	0	2	0	5	0	3	1	1	1	0	0	14
Komorbid /OD (-/-)	0	1	2	2	2	1	3	4	1	2	0	0	18
Total	1	1	5	2	9	3	6	10	10	4	1	0	52
p*	1,000		0,619		0,050		0,205		0,220		-		0,036

*chi square

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa kombinasi ada/tidaknya komorbid dengan ada/tidaknya OD menurut masing-masing kelompok umur tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$), tetapi pada keseluruhan kelompok usia menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$).

Terkait dengan factor lain yang ikut berhubungan dengan lama rawat inap maka dilakukan analisis multivariat dengan regresi logistik untuk mengetahui diantara gejala OD, jenis kelamin, Usia, dan Komorbid faktor mana yang paling dominan pengaruhnya pada lama rawat. Hasil analisis ditunjukkan sebagai berikut:

Tabel 4.6. Pengaruh gejala OD, Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid pada lama rawat

Variabel	B	p	RP	IK95%	
				Bawah	Atas
Step 1 ^a OD	1,424	,043	4,154	1,045	16,513
Jenis kelamin	-1,131	,106	0,323	0,083	1,270
Usia	,070	,814	1,073	0,596	1,933
Komorbid	-,265	,714	0,767	0,186	3,163
Constant	-,897	,690	0,408		

Diantara gejala OD, jenis kelamin, usia dan komorbid analisis regresi

logistik menunjukkan bahwa gejala OD tetap merupakan faktor yang terkait signifikan dengan lama rawat ($p < 0,05$) dan pengaruhnya terhadap lama

rawat lebih dominan dibandingkan dengan faktor lain yang mempengaruhi dengan nilai RP sebesar 4.154 (IK95%: 1,045-16,513).

4.2. Pembahasan

Karakteristik pasien terkonfirmasi *COVID-19* yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang yang menjadi sampel penelitian ini terbanyak ditemukan pada kelompok usia 46-55 tahun diikuti oleh usia 56-65 tahun (yaitu sebanyak 30,8% dan 26,9%) dan paling sedikit ditemukan pada kelompok usia > 65 tahun (1,9%) dan 17-25 tahun (3,8%). Hasil ini didukung dengan penelitian di Semen Padang Hospital yang melaporkan bahwa rata-rata usia pasien yang dirawat inap berusia 49 tahun (Shiddiq *et al.*, 2022). Penelitian di RS Mekar Sari Bekasi juga melaporkan pasien terbanyak pada kelompok usia 46-59 tahun (37,3%) (Khaerunnisa *et al.*, 2022). Pasien terkonfirmasi *COVID-19* lebih banyak ditemukan pada kelompok usia tersebut karena terkait dengan mobilitas yang lebih tinggi atau di usia produktif yang memungkinkan banyak berinteraksi dengan orang lain sehingga lebih berisiko terinfeksi *COVID-19* karena penyakit ini ditularkan dari orang ke orang dari jarak dekat melalui droplet (Elviani *et al.*, 2021).

Berdasarkan jenis kelamin, pasien terkonfirmasi *COVID-19* yang dirawat inap berdasarkan jenis kelamin relatif serupa antara laki-laki dan perempuan (51,9% dan 48,1%). Hasil ini juga ditunjukkan dalam penelitian di Sumatera Barat bahwa kejadian *COVID-19* pada laki-laki dan perempuan relatif serupa yaitu 46% dan 54% ($p=0,485$) (Putri *et al.*, 2021). Penelitian

di RS Aminah Kota Tangerang juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan kejadian *COVID-19* antara laki-laki dan perempuan ($p=0,917$) (Martini *et al.*, 2021). Penelitian di salah satu rumah sakit rujukan lini pertama RS Dr. Kariadi di Jawa Tengah juga melaporkan kasus konfirmasi *COVID-19* pada laki-laki (55,9%) relatif tidak jauh berbeda dengan perempuan (44,1%) (Warsi *et al.*, 2022).

Temuan mengenai kejadian *COVID-19* yang relatif serupa antara laki-laki dan perempuan ini tidak sesuai dengan penelitian di RSUD Serui Kepulauan Yapen Papua yang melaporkan konfirmasi *COVID-19* pada laki-laki sebesar 62,5% (Baihaqi *et al.*, 2022). Penelitian di Rumah sakit Tk. II Prof. dr. J. A. Latumeten dan RS Bhayangkara Kota Ambon juga melaporkan pasien terkonfirmasi *COVID-19* laki-laki (67,9%) lebih banyak daripada perempuan (Ichsan *et al.*, 2022). Laki-laki lebih berisiko terkonfirmasi *COVID-19* karena umumnya laki-laki mengekspresikan *Coronavirus Receptor* (ACE2) lebih tinggi daripada perempuan, dan umumnya juga memiliki gaya hidup yang kurang memperhatikan kesehatan seperti misalnya memiliki kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan ketidakpatuhan terhadap protokol kesehatan, sedangkan risiko terkonfirmasi *COVID-19* yang lebih rendah pada perempuan karena adanya mediasi hormon seks yaitu estrogen yang reseptornya dapat berperan menghambat infeksi virus (Bwire *et al.*, 2020). Perempuan juga memiliki dua kombinasi kromosom X sedangkan laki-laki hanya satu sehingga risiko peningkatan

ekspresi reseptor ACE2 pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan (Ichsan *et al.*, 2022).

Jenis kelamin pasien juga berkaitan dengan keberadaan gejala OD dan lama rawat, dimana gejala OD cenderung lebih banyak dialami oleh perempuan daripada laki-laki dan perempuan juga cenderung dirawat lebih singkat (≤ 11 hari) daripada laki-laki (> 11 hari). Gejala OD yang cenderung lebih banyak dialami oleh perempuan juga dilaporkan dalam penelitian di Treviso Regional Hospital, bahwa anosmia sebagai salah satu bagian dari OD lebih sering ditemui pada perempuan (72,4%) daripada laki-laki (55,7%) (Spinato *et al.*, 2020). Penelitian di Primasatya Husada Citra (PHC) Surabaya juga menyatakan demikian bahwa anosmia lebih banyak (63,2%) pada perempuan daripada laki-laki (36,8%) (Hadi *et al.*, 2021), serta penelitian di RSUP Sanglah Denpasar juga menyatakan perempuan dengan anosmia sebanyak 52,9% lebih banyak daripada laki-laki (47,1%) (Ningrum *et al.*, 2022). Hasil review yang dilakukan Meng *et al.* (2020) juga menyatakan bahwa tingkat insidensi OD pada pasien COVID-19 bervariasi antara 33,9-68% dengan dominasi pada perempuan (Meng *et al.*, 2020).

Terkait dengan perbedaan lama rawat menurut jenis kelamin, hasil ini juga ditemukan pada penelitian di RSUI dimana pasien laki-laki 1,80 kali lebih mungkin untuk dirawat lebih lama (> 14 hari) daripada perempuan (Fahmia *et al.*, 2022). Penelitian di RSUD H. Boejasin Pelaihari juga melaporkan lama rawat lebih panjang (> 14 hari) pada pasien COVID-19 laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 14,4% dan 9,6%.

Penyebab laki-laki lebih banyak yang dirawat lebih lama karena konsentrasi ACE2 plasma yang dimiliki lebih tinggi dibanding perempuan (Jamini *et al.*, 2021), selain itu juga karena lebih sedikit menunjukkan gejala OD dan dianggap bukan sebagai masalah sehingga terlambat dalam mencari pengobatan dan tanpa disadari perkembangan penyakitnya menjadi berat sehingga membutuhkan lama rawat lebih panjang. Pada penelitian ini bukti bahwa tingkat keparahan penyakit lebih parah ditunjukkan dengan jenis pengobatan yang diberikan, bahwa pada pasien laki-laki yang dirawat selama >11 hari dengan 3 jenis pengobatan (oral, injeksi, nebulizer) ada 61,9% sedangkan pada perempuan sebanyak 20,0%, dan pemberian 4 jenis pengobatan (oral, injeksi, nebulizer dan humalog) semuanya ditunjukkan pada pasien laki-laki.

Berdasarkan keberadaan komorbid, sebagian besar (61,5%) pasien terkonfirmasi *COVID-19* yang dirawat inap pada penelitian ini tidak memiliki komorbid. Sebanyak 38,5% pasien dengan komorbid ditemukan jenis komorbid terbanyak yaitu hipertensi (19,2%) dan berikutnya DM (11,5%). Hasil ini juga didukung dengan studi literatur pada 21 studi bersumber dari PubMed, ScienceDirect, Researchgate dan WHO yang menyatakan bahwa hipertensi (56,6%) dan DM (41,7%) merupakan komorbid terbanyak pada pasien terkonfirmasi *COVID-19*, dan untuk di Indonesia pasien dengan komorbid hipertensi berjumlah sebanyak 52,1% dan DM sebanyak 33,6%. Dua komorbid tersebut lebih banyak ditemukan

karena pada hipertensi dan DM ekspresi ACE-2 meningkat sehingga lebih rentan terhadap infeksi virus *COVID-19* (Rahayu *et al.*, 2021).

Berdasarkan analisis deskripsi variabel, didapatkan sebanyak 50% pasien dengan gejala OD. Kejadian gejala OD pada pasien terkonfirmasi *COVID-19* dilaporkan bervariasi dari 33,9% sampai 68% (Samuel *et al.*, 2021). Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian di RSUD Dr. Kariadi yang menemukan sebanyak 61% pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan gejala OD (Iriani *et al.*, 2022). Gejala OD muncul karena invasi langsung virus *COVID-19* melalui epitel hidung dan bulbus olfaktorius pada ACE-2 receptor (Samuel *et al.*, 2021). Saraf olfaktorius menjadi sasaran invasi virus karena merupakan portal masuk virus. Virus juga menginvasi saraf olfaktorius melalui transmisi transneuronal sistem saraf pusat ke sistem saraf tepi (Junus *et al.*, 2021). Kerusakan saraf olfaktorius selama invasi dan multiplikasi SARS-CoV-2 menimbulkan gejala OD seperti anosmia yang terjadi di tahap awal infeksi *COVID-19* (Lee *et al.*, 2020).

Berdasarkan analisis deskripsi lama perawatan, didapatkan bahwa sebagian (61,5%) dari pasien terkonfirmasi *COVID-19* pada penelitian ini dirawat inap selama ≤ 11 hari. Hasil ini didukung dengan penelitian sebelumnya bahwa rata-rata lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* di RS UNS adalah selama 10,33 hari (Suryaputra *et al.*, 2022), sementara itu pada penelitian di RSUD Serui Papua melaporkan temuan berbeda dimana jumlah pasien terkonfirmasi *COVID-19* yang dirawat inap ≤ 11 hari ada sebanyak 45,8%. Pasien di RSUD Serui Papua ini lebih banyak yang

dirawat inap selama > 11 hari karena sebagian besar memiliki komorbid malaria (66,7%) (Baihaqi *et al.*, 2022). Lama rawat inap bagi pasien terkonfirmasi *COVID-19* antar penelitian berbeda-beda, pada penelitian di RSUI Depok berkisar antara 3-74 hari dengan median 13 hari (Fahmia *et al.*, 2022), pada penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan lama rawat selama 14-21 hari untuk pasien dengan komorbid dan 7-14 hari untuk pasien tanpa komorbid (Wardani *et al.*, 2022). Lama rawat inap yang saling berbeda tersebut disebabkan karena periode inkubasi *COVID-19* sekitar 3-14 hari. Pada awal inkubasi biasanya belum timbul gejala, selanjutnya akan timbul gejala ringan setelah virus menyebar melalui aliran darah menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2. Empat hingga tujuh hari berikutnya gejala akan semakin memburuk jika tidak diatasi (Wardani *et al.*, 2022). Perbedaan lama rawat antar penelitian karena terkait dengan kondisi dari tiap pasien. Pasien dengan gejala ringan tentu membutuhkan perawatan yang lebih singkat daripada pasien dengan gejala berat.

Lama perawatan pasien terkonfirmasi *COVID-19* pada penelitian ini terkait dengan gejala OD ($p=0,004$). Hasil ini serupa dengan yang ditunjukkan oleh penelitian terdahulu bahwa gejala OD berhubungan dengan lama rawat inap (Baihaqi *et al.*, 2022). Penelitian lain juga menyatakan bahwa OD merupakan faktor prognostik yang baik bagi infeksi *COVID-19* yang belum parah diantaranya ditunjukkan dengan penurunan lama perawatan di rumah sakit (Chang *et al.*, 2021). *Olfactory Dysfunction* pada penelitian sebelumnya 9,28 kali lebih mungkin pada pasien

terkonfirmasi *COVID-19* dengan gejala flu ringan daripada pasien kritis (Mendonça *et al.*, 2022), yang menunjukkan bahwa OD lebih merepresentasi derajat keparahan *COVID-19* yang masih di tingkatan rendah sehingga pasien bisa pulih lebih cepat dan perawatan rumah sakit yang dibutuhkan bisa lebih singkat (Hadi *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2022). Gejala OD yang dialami oleh pasien terkonfirmasi *COVID-19* menunjukkan bahwa pasien memiliki kompetensi immunologis yang lebih baik, selain itu juga menunjukkan bahwa virus SARS-Cov-2 masih berada di saluran napas bagian atas, sehingga ketika hal tersebut segera mendapatkan perawatan maka prognosis yang dicapai akan lebih baik (Mendonça *et al.*, 2022). Penelitian ini memberikan hasil bahwa pasien terkonfirmasi *COVID-19* rawat inap dengan gejala OD memiliki lama rawat inap yang relatif lebih singkat.

Pasien yang mengetahui dan menyadari bahwa OD merupakan salah satu gejala dari infeksi *COVID-19* diharapkan sesegera mungkin mencari layanan kesehatan, agar gejala *COVID-19* tidak menjadi semakin berat. Penelitian ini namun demikian memiliki keterbatasan, diantaranya apakah saat keluar dari rumah sakit gejala OD yang dialami oleh pasien sudah sembuh atau belum. Menurut penelitian Lee *et al.* (2020) anosmia dan ageusia sebagai penanda gejala OD sembuh dalam waktu sekitar 7 hari pada pasien terkonfirmasi *COVID-19* yang asimtomatik hingga gejala ringan dan sembuh dalam waktu sekitar 3 minggu untuk pasien dengan gejala berat (Lee *et al.*, 2020). Keterbatasan lain, tidak mengetahui jenis-jenis OD apa

yang banyak dialami oleh pasien apakah anosmia, hiposmia atau ageusia, mengingat definisi dari OD adalah penurunan atau distorsi kemampuan dalam mengenali/menghirup atau mengendus bau (olfaksi ortonasal) atau rasa makanan (olfaksi retronasal) (Whitcroft *et al.*, 2020).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa:

- 5.1.1. Terdapat perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan dan tanpa *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 5.1.2. Persentase gejala *Olfactory Dysfunction* pada pasien rawat inap *COVID-19* adalah sebanyak 50,0%.
- 5.1.3. Pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan gejala *Olfactory Dysfunction* sebagian (80,8%) dirawat ≤ 11 hari dan (19,2%) dirawat > 11 hari.
- 5.1.4. Pasien terkonfirmasi *COVID-19* tanpa gejala *Olfactory Dysfunction* (42,3%) dirawat ≤ 11 hari dan sebagiannya (57,7%) dirawat > 11 hari.
- 5.1.5. Rasio prevalensi lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan *Olfactory Dysfunction* dan tanpa *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah 1,909 (IK95%: 1,174 – 3,105).

5.2. Saran

Saran untuk penelitian di masa mendatang terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah:

- 5.2.1. Meneliti lama pemulihan gejala *Olfactory Dysfunction* pada pasien terkonfirmasi *COVID-19*.
- 5.2.2. Meneliti perbedaan lama perawatan pasien terkonfirmasi *COVID-19* dengan menurut jenis gejala *Olfactory Dysfunction* misalnya antara pasien dengan gejala anosmia dan ageusia.
- 5.2.3. Meneliti perbedaan lama rawat inap pasien terkonfirmasi *COVID-19* tanpa komorbid.



DAFTAR PUSTAKA

- Ameina, F. 2022. Faktor Yang Berhubungan Dengan Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan Masyarakat Kampung Cirimpak Rt 02 / 05 Desa Megamendung Pada Masa Pandemi COVID-19 Tahun 2021. *PROMOTOR Jurnal Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*, 5(3): 249–254.
- Baihaqi, F.A. & Rumaropen, H. 2022. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 di RSUD Serui Provinsi Papua: Studi Potong Lintang. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 8(4): 187.
- Briguglio, M., Bona A., Porta M., Dell'Osso B., Pregliasco F.E., & Banfi G. 2020. “Disentangling the Hypothesis of Host Dysosmia and SARS-CoV-2: The Bait Symptom That Hides Neglected Neurophysiological Routes,” *Frontiers in Physiology*, 11(June), hal. 1–13. doi:10.3389/fphys.2020.00671.
- Bwire, G.M. 2020. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to COVID-19 Than Women? *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(7): 874–876.
- Cascella, M., Michael Rajnik, A.A. dan Scott C. Dulebohn, R.D.N. (2022) *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Chang, C., Yang M.H., Chang S.M., Hsieh Y.J., Lee C.H., Chen Y.A., Yuan C.H., Chen Y.L., Ho S.Y., & Tyan Y.C. 2021. “Clinical significance of olfactory dysfunction in patients of COVID-19,” *Journal of Chinese Medical Association*, 84(7), hal.682–689.
- Doty, R. L. (2012) “Smell and Taste,” in *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, hal. 1061–1072. doi: 10.1002/9781119952930.ch88.
- Drake, R. L., Vogl, A. W. dan Mitchell, A. W. M. (2016) *Gray's Basic Anatomy*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier.
- El-Anwar, M. W., Elzayat, S. dan Fouad, Y. A. (2020) “ENT Manifestation in COVID-19 Patients,” *Auris Nasus Larynx*, 47(4), hal. 559–564. doi: 10.1016/j.anl.2020.06.003.
- Elviani, R., Anwar, C. & Januar Sitorus, R. 2021. Gambaran Usia Pada Kejadian COVID-19. *Jambi Medical Journal*, 9(1): 204–209.
- Eroschenko, V. P. (2017) *Atlas Of Histology with Functional Correlations*. 10 ed. Diedit oleh T. Crystal et al. Philadelphia: lippincott Williams & Wilkins.
- Fahmia, R. & Nursari, A.Y. 2022. Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Indonesia dan Faktor yang

- Mempengaruhinya. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 6(1): 1–12.
- Galluzzi, F., Rossi, V., Bosetti, C., & Garavello, W. 2021. “Risk Factors for Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Patients with SARS-CoV-2 Infection,” *Neuroepidemiology*, 55(2), hal. 154–161. doi: 10.1159/000514888.
- Hadi, W., Ernawati, T., Dian Novita, B., Wibowo, T., Diamantino Supit, V., Setiawan, A., Samsudin, K., Erwin, F. & Royong Surabaya, G. 2021. Anosmia Sebagai Faktor Prediktor Derajat Keparahan Ringan pada Pasien COVID-19 Rawat Inap. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(2): 86–93. Tersedia di <http://mki-ojs.idionline.org/jurnal/article/view/379>.
- Hall, J. E. (2015) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13 edition. Diedit oleh J. F. Kennedy. Philadelphia: Elsevier.
- Harapan, H., Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, Megawati D, Hayati Z, Wagner AL, Mudatsir M. 2020) “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Literature Review,” *Journal of Infection and Public Health*, 13(5), hal. 667–673. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
- Hauser, S. L. dan Josephson, S. A. (2017) *Harrison’s Neurology in Clinical Medicine*. 4 ed. Diedit oleh A. S. Fauci et al. New York: McGraw-Hill Companies.
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elawad, A., Sobieh, A., Kenney, S.P., & Shehata, A.A. 2020. “The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control,” *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), hal. 1225. doi: 10.3390/jcm9041225.
- Hummel, T., Whitcroft, K.L., Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, & Welge-Luessen, A. 2017 “Position Paper on Olfactory Dysfunction,” *Rhinology journal*, 54(26), hal. 1–30. doi: 10.4193/Rhino16.248.
- Huriyati, E. dan Nelvia, T. (2014) “Gangguan Fungsi Penghidu dan Pemeriksaannya,” *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1), hal. 1–7. doi: 10.25077/jka.v3i1.16.

- Ichsan, M.N. & Kusadhiani, I. 2022. Hubungan Komorbid dengan Durasi Perawatan Pasien COVID-19 pada RS Bhayangkara dan RS Tk. II Prof. Dr. J.A Latumepen di Kota Ambon Tahun 2020. *Molluca Medica*, 15(1): 29–40.
- Iriani, D., Mailasari, A., Dewi, K., Hariyati, R. & Santosa, Y.I. 2022. Prevalensi , Onset , dan Durasi Gangguan Olfaktori dan Gangguan Gustatori pada Kasus COVID-19. *Medika Hospitalia RS Kariadi*, 9(2): 141–146.
- Jamini, T. 2021. 45 Gambaran Lama Hari Rawat Inap Pasien COVID-19 Berdasarkan Karakteristik Demografi, Klinis dan Hasil Laboratorium Pasien di Ru. *Jurnal Penelitian UPR: Kaharati*, 1(2): 45–53.
- Junus, E., Sigit, W.P. & Wardhana, A. 2021. Anosmia Pada Era Pandemi Anosmia in the Era of a Pandemic. *Academic Journal Yarsi*, 8(2): 98–102.
- Keyhan, S. O., Fallahi, H. R. dan Cheshmi, B. (2020) “Dysosmia and Dysgeusia Due to the 2019 Novel Coronavirus; A Hypothesis that Needs Further Investigation,” *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 42(1), hal. 9. doi: 10.1186/s40902-020-00254-7.
- Khaerunnisa, R., Aula Rumana, N., Yulia, N. & Fannya, P. 2022. Gambaran Karakteristik Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Mekar Sari Bekasi Tahun 2020-2021. *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia*, 10(1): 64–72.
- Kordzadeh-Kermani, E., Khalili, H. dan Karimzadeh, I. (2020) “Pathogenesis, Clinical Manifestations and Complications of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” *Future Microbiology*, 15(13), hal. 1287–1305. doi: 10.2217/fmb-2020-0110.
- Lee, Y., Min, P., Lee, S. & Kim, S.W. 2020. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *Journal of Korean Medical Science*, 35(18): 1–6.
- Martini, M. & Mendrofa, H.K. 2021. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Dengan Penderita COVID-19 Di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang. *MAHESA : Malahayati Health Student Journal*, 1(4): 411–416.
- 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, Hervochoon 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), hal. 1–25. doi:

10.1126/scitranslmed.abf8396.

- Mendonça, C. V., Mendes Neto, J.A., Suzuki F.A., Orth M.S., Machado Neto, H., & Nacif, S.R. (2022) “Olfactory dysfunction in COVID-19: a marker of good prognosis?,” *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(3), hal. 439–44. doi: DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.12.002.
- 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).
- Mufti, D. maulana dan Siwiendrayanti, A. (2021) “Analisis Risiko Penularan COVID-19 Berdasarkan Aspek Demografis dan Geografis di Kota Semarang Thun 2019,” 1(2), hal. 49–58.
- Ningrum, S.D., Rai, I.B.N., Sajinadiyasa, I.G.K., Sudewi, A.A.R., Kusumawardani, I.A.J.D., Candrawati, N.W. & Arisanti, N.L.P.E. 2022. Anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis baik pada pasien COVID-19 rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar. *Intisari Sains Medis*, 13(3): 566–574.
- Pratiwi, D., Hadi, S., Sarwastuti, H., Made, S., Putu, W.K., Novi, P., Vicky, E. N. H., Adisetya, W., & Marisa, R.D. (2022) “Gambaran Klinis Telinga Hidung Tenggorokan Pasien SARS CoV-2 di RSUD Dr. Moewardi,” *Smart Medical Journal*, 5(1), hal. 60. doi: 10.13057/smj.v5i1.54111.
- Putri, N.A., Putra, A. & Mariko, R. 2021. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(2): 104–111.
- Rahayu, L.A.D., Admiyanti, J.C., Khalda, Y.I., Ahda, F.R., Agistany, N.F.F., Setiawati, S., Shofiyanti, N.I. & Warnaini, C. 2021. Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19: Sebuah Studi Literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1): 90–97.
- Samuel, I. & Wreksoatmodjo, B.R. 2021. Anosmia pada COVID-19. *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(1): 25–30. Tersedia di <http://103.13.36.125/index.php/CDK/article/view/1260>.
- Sastroasmoro, S. (2014) *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 5 ed. Jakarta: Sagung Seto.
- Sheng, W.-H. *et al.* (2021) “Dysosmia and Dysgeusia in Patients with COVID-19 in Northern Taiwan,” *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(1), hal. 311–317. doi: 10.1016/j.jfma.2020.10.003.
- Shiddiq, A., Fauzar, F., Kurniati, R. & Kam, A. 2022. Hubungan Lama Rawat

Inap dengan Usia dan Komorbiditas Pasien COVID-19 di Semen Padang Hospital dari Maret hingga Juli 2020. *Health and Medical Journal*, 4(1): 35–39. Tersedia di <https://jurnal.unbrah.ac.id/index.php/heme/article/view/933>.

Spinato, G., Fabbris, C., Polesel, J., Cazzador, D., Borsetto, D., Hopkins, C. & Boscolo-Rizzo, P. 2020. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20): 2089–2091.

Sulistiani, K. (2020) “Kebijakan Jogo Tonggo Pemerintah Provinsi Jawa Tengah dalam Penanganan Pandemi COVID-19,” hal. 31–43.

Suryaputra, G.P., Apriningsih, H. & Wardani, M.M. 2022. Hubungan Komorbid dengan Mortalitas dan Lama Rawat Inap pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit UNS Surakarta. *Plexus Medical Journal*, 1(1): 32–41.

Talavera, B., García-Azorín, D., Martínez-Pías, E., Trigo, J., Hernández-Pérez, I., Valle-Peñacoba, G., Arenillas, J. F. 2020. “Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19,” *Journal of the Neurological Sciences*, 419(January), hal. 7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163>.

Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020) “The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis,” 163(1), hal. 11. doi: 10.1177/0194599820926473.

Wardani, E.M., Bistara, D.N. & Septianingrum, Y. 2022. Karakteristik klinis dan lama rawat inap pasien COVID-19 dengan kormobid dan tanpa kormobid. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 15(4): 666–673.

Warsi, M., Widyastuti, A., Rizky, A.P.K., Listyorini, P.I. & Aryanti, F.D. 2022. Analisis Karakteristik Pada Pasien Rawat Inap Kasus COVID-19. *Infokes: Jurnal Ilmiah Rekam Medis dan Informatika Kesehatan*, 12(1): 20–25.

Whitcroft, K.L. & Hummel, T. 2020. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(24): 2512–2514.

World Health Organization (2021) *COVID-19 Clinical Management*. New York: World Health Organization.

Yelvi Levani, Aldo Dwi Prastya dan Siska Mawaddatunnadila (2021) “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi,” *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), hal. 44–57. doi: <https://doi.org/10.24853/jkk.17.1.44-57>.

