

Gangguan penghidu pada penderita COVID-19

T. Husni T.R, Gilbran Ayyubi

Fakultas Kedokteran Universitas syiah Kuala/ RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh
Email: teukuhusnitr@unsyiah.ac.id

Abstrak. Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa terjadi penurunan kemampuan penciuman pada pasien yang dinyatakan positif COVID-19. Anosmia postviral adalah penyebab paling umum dari gangguan penghidu. Cedera pada epitel olfaktorius adalah mekanisme yang diidentifikasi sebagai penyebab paling mungkin dari gangguan penghidu yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang dapat diperburuk oleh kerusakan sistem saraf pusat. Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reversetranscription polymerase chain reaction* (rRT-PCR). Beberapa teknik dan alat tersedia untuk mengeksplorasi kapasitas penciuman seperti *visual analog scale* dan teknik psikofisik, neurofisiologis, dan *neuroimaging*. Pelatihan penciuman muncul sebagai strategi pengobatan utama hilangnya penciuman akibat infeksi virus. Terapi lain termasuk natrium sitrat intranasal, vitamin A intranasal, dan omega-3 sistemik.

Kata kunci: Gangguan Penghidu, Anosmia, COVID-19

Abstract. Most of the patients infected with SARS-CoV-2 show respiratory symptoms such as fever, cough, sneezing, and shortness of breath. Several studies revealed there is a decrease in the ability to smell in patients who test positive for COVID-19. Postviral anosmia is the most common cause of olfactory disorder. Injury to the olfactory epithelium is the mechanism identified as the most likely cause of olfactory disorders caused by SARS-CoV-2, which can be aggravated by damage to the central nervous system. The recommended method for virus detection is nucleic acid amplification with real-time reversetranscription polymerase chain reaction (rRT-PCR). Several techniques and tools are available to explore olfactory capacity such as visual analog scale and psychophysical, neurophysiological, and neuroimaging techniques. Olfactory training has emerged as the main treatment strategy for loss of smell due to viral infections. Other medications include intranasal sodium citrate, intranasal vitamin A, and systemic omega-3.

Keywords: Olfactory disorder, Anosmia, COVID-19

Pendahuluan

Di penghujung tahun 2019, muncul beberapa kasus pneumonia dengan penyebab yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pneumonia menyebar dengan cepat ke provinsi lain di Cina dan luar negeri.¹ Awalnya, penyakit ini dinamakan sementara sebagai 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV), kemudian WHO mengumumkan nama baru pada 11 Februari 2020 yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).² Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada 11 Maret 2020 telah menyatakan wabah COVID-19 sebagai pandemi global.³

Sejak pasien pertama dilaporkan pada 12 Desember 2019 dan kematian pertama seorang warga negara China pada awal Januari 2020, kasus yang berhubungan perjalanan mulai muncul di Thailand, Jepang, Korea Selatan, Prancis, dan Amerika Serikat (AS) pada pertengahan Januari.⁴ Pada akhir Januari, *Novel Coronavirus* telah menyebar ke negara-negara Pasifik Barat, Asia Tenggara, AS, Kanada, Eropa, dan Mediterania Timur.⁵ Sejak pasien pertama dilaporkan pada 12 Desember 2019 dan kematian pertama seorang warga negara China pada awal Januari 2020, kasus yang berhubungan perjalanan mulai muncul di Thailand, Jepang, Korea Selatan, Prancis, dan Amerika Serikat (AS) pada pertengahan Januari.⁴ Pada akhir Januari, *Novel Coronavirus* telah menyebar ke negara-negara Pasifik Barat, Asia

Tenggara, AS, Kanada, Eropa, dan Mediterania Timur.⁵ COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus.⁶ Pada tanggal 24 Mei 2021 data menunjukkan kasus yang terkonfirmasi di Indonesia berjumlah 1.781.127 kasus dengan 49.455 kasus kematian.⁷ Secara global, kasus yang terkonfirmasi berjumlah 166.860.081 kasus dengan 3.459.996 kasus kematian.⁸

Manifestasi klinis pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 berkisar dari gejala non spesifik ringan hingga pneumonia berat dengan kerusakan fungsi organ.¹ Gejala tersering adalah demam yang diikuti batuk dan malaise.⁹ Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa terjadi penurunan kemampuan penciuman pada pasien yang dinyatakan positif COVID-19. Anosmia telah terdeteksi muncul sekitar 5% dari pasien positif SARS-CoV-2 di Cina, dan meningkat prevalensinya dataran Eropa dan Amerika Utara.¹⁰ Kemungkinan bahwa gangguan penghidu dapat menjadi *marker* penyakit, terutama pada individu yang memiliki gejala minimal atau asimtomatik.¹¹

Etiologi

Tujuh jenis coronavirus yang berbeda dapat menyebabkan infeksi pada manusia, yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2), *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus* (SARS-CoV), *Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus* (MERS-CoV), HCoV - NL63, HCoV-229E, HCoV-HKU1, dan HCoV-OC43.¹² SARS-CoV-2 adalah coronavirus dengan *single stranded RNA* 29.903 bp.¹³ Baik SARS-CoV dan SARS-CoV-2 termasuk dalam betagenus famili coronavirus dan memiliki 82% urutan genetik yang serupa.¹⁴ Dalam studi patologi infeksi coronavirus dengan model kera rhesus terungkap bahwa situs patogen utama virus SARS-CoV-2 adalah hidung dan tenggorokan. *Viral load* di rongga hidung pasien lebih tinggi daripada faring.¹⁵

Patogenesis dan Patofisiologi

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) pada

SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.¹⁶ Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.¹⁷

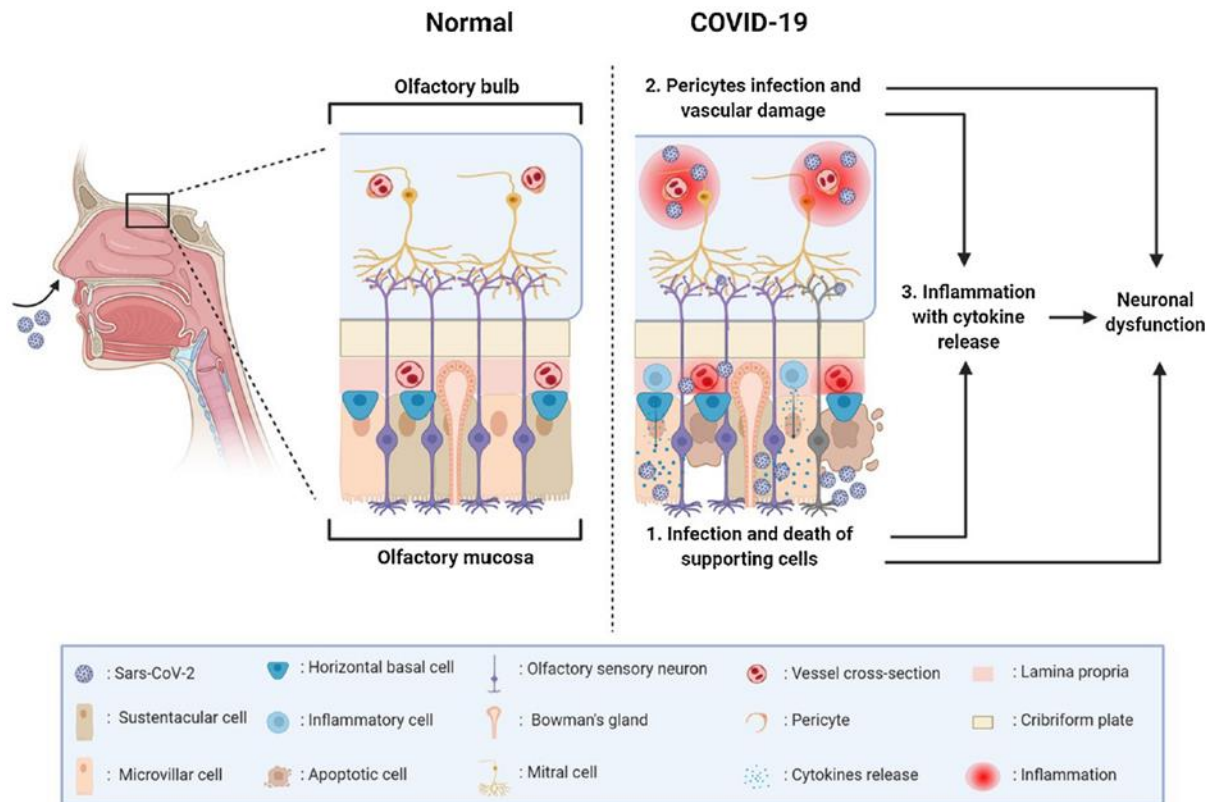
Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu.¹⁷ Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel.¹⁸ Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu.¹⁹ Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen. Virus

memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV.¹⁶

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menyerang saraf tepi, menyebar di sepanjang sinapsis saraf, dan masuk ke susunan saraf pusat (SSP). Teori yang diyakini adalah transfer virus secara transsinaptik. Virus dapat bermigrasi dengan menginfeksi ujung saraf sensorik atau motorik, mencapai saraf melalui protein motorik, dynein, dan kinesin. Contoh jalur neuron yang paling mungkin adalah transpor neuron olfaktorius. Susunan anatomi saraf penciuman dan bulbus olfaktorius di rongga hidung dan otak bagian depan dapat menjadi saluran di antara epitel hidung dengan SSP. SARS-CoV-2 dapat masuk ke saluran penciuman sebagai tahap awal infeksi. Setelah SARS-CoV-2 menginfeksi epitel hidung, virus ini dapat mencapai seluruh otak dan cairan serebrospinal melalui bulbus olfaktorius dalam 7 hari lalu menyebabkan reaksi peradangan

dan demielinasi. Hal ini berhubungan dengan gejala-gejala gangguan indera penciuman (anosmia) dan gangguan indera perasa (ageusia) dengan atau tanpa gejala pernapasan. Oleh karena itu, masuknya virus secara langsung ke sepanjang saraf penciuman adalah jalur masuknya virus ke SSP.²⁰

Cedera pada epitel olfaktorius adalah mekanisme yang diidentifikasi sebagai penyebab paling mungkin dari gangguan penghidu yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang dapat diperburuk oleh kerusakan sistem saraf pusat. Analisis berdasarkan RNA sequencing menunjukkan



Gambar 1. Patogenesis gangguan penciuman pada COVID-19.²³

ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 yang cukup besar di dalam sel *Sustentacular* (SUS), sel Bowman, dan sebagian kecil dalam sel *stem*. Sebaliknya, keberadaan ACE2 di neuron reseptor olfaktorius belum dapat dikonfirmasi. Diketahui bahwa virus menginvasi sel melalui ACE2 dalam hubungannya dengan TMPRSS2, yang menyatakan bahwa SARS-CoV-2 memiliki target utama sel non neuron. Selain itu, pemulihan penciuman rata-rata adalah 2 minggu dimana rentang waktu ini tidak sesuai dengan regenerasi sel saraf sehingga memperkuat hipotesis ini.²¹

Dalam percobaan dengan hamster yang diinfeksi SARS-CoV-2 melalui nasal, ditemukan kerusakan parah pada epitel olfaktorius hanya dua hari setelah infeksi. Pada hari keempat setelah infeksi, sebagian besar epitel telah hilang. Setelah empat belas hari, epitel menunjukkan tanda-tanda pemulihan, tetapi belum kembali normal. Telah diverifikasi bahwa daerah di mana kerusakan lebih intens, akson dari neuron reseptor olfaktorius bersentuhan dengan lingkungan luar. Pengamatan utama dalam percobaan ini adalah: infeksi dan deskuamasi epitel olfaktorius, preferensi virus pada SUS daripada sel-sel saraf, dan perekrutan sel-sel imun yang intens.²²

Kerusakan SUS dan sel Bowman secara langsung mempengaruhi persepsi bau, bukan dengan transmisi virus ke neuron reseptor penciuman (NRO), tetapi dengan merusak beberapa fungsinya yang diperlukan untuk metabolisme fungsional neuron-neuron ini. Kerusakan sel Bowman akan menyebabkan gangguan dalam produksi mukus nasal yang diperlukan untuk melarutkan partikel bau. Selain itu, kerusakan pada SUS akan mengakibatkan supresi penghilangan produk-produk yang mudah menguap, melalui rute sitokrom P450, penghentian dalam endositosis kompleks protein yang mengikat bau, setelah transduksi sinyal ke NRO dan gangguan pasokan glukosa tambahan ke silia NRO dan ketidakseimbangan elektrolit dan air. Oleh karena itu, kerusakan SUS pasti akan mempengaruhi persepsi bau, karakteristik anosmia, dan hiposmia. Lebih lanjut, infeksi pada SUS juga menyebabkan hilangnya silia reseptor olfaktorius, yang diilustrasikan dalam ketidakmungkinan transmisi stimulus bau, dan dengan demikian, mendeteksi bau. Studi MRI menunjukkan korelasi antara ukuran bulbus dan gangguan penghidu, yang mencerminkan aktivitas sensorik yang lebih rendah di epitel olfaktorius, yang menyebabkan sinaptogenesis yang lebih sedikit di bulbus olfaktorius dan menyebabkan menurunnya volume. Penurunan aktivitas epitel olfaktorius ini adalah akibat dari kerusakan sel non

neuron, yang memperkuat hipotesis ini lebih lanjut. Kembalinya normosmia akan terjadi karena regenerasi cepat SUS dari sel *stem*.²¹

Kerusakan epitel olfaktorius dapat diperburuk oleh respon inflamasi yang menyebabkan kematian sel, yang dikenal sebagai piroptosis. Sistem kekebalan diaktifkan setelah pengenalan patogen yang menyebabkan peningkatan sekresi sitokin dan kemokin proinflamasi: Interleukin-6 (IL-6), Interferon gamma (IFN- γ), protein kemoatraktif dari monosit *chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *interferon-inducible protein 10* (IP-10). Sitokin ini menunjukkan reaksi yang lebih terfokus pada perekrutan monosit dan limfosit T. Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan kemungkinan korelasi antara tingkat anosmia dan IL-6. IL-6 menginduksi ekspresi beberapa protein fase akut, di antaranya *C-reactive protein*, serum amiloid A, α 1-antitripsin, haptoglobin, fibrinogen dan komponen komplemen. Oleh karena itu, pasien dengan tingkat IL-6 yang lebih tinggi dapat dikaitkan dengan kasus gangguan penghidu yang lebih intens. Produksi sitokin yang tinggi dapat memicu kematian neuron olfaktorius. Penggantian neuron epitel olfaktorius oleh sel stem basal membutuhkan waktu pemulihan yang lebih lama, sehingga dapat menjelaskan kasus anosmia persisten.²¹

Manifestasi Klinis

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan *fatigue*. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva.¹⁶ Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39,0.²⁴

Infeksi SARS-CoV-2 sangat terkait dengan munculnya anosmia atau hiposmia terutama pada wanita dan pasien yang mengalami demam. Meskipun tanda-tanda ini bukan sebagai pengganti tes serologis dan molekuler yang digunakan dalam diagnosis COVID-19, mengamati gejala penciuman dapat meningkatkan tingkat kecurigaan penyakit.²⁵ Laporan gangguan penghidu terkait COVID-19 menunjukkan gangguan penghidu yang terjadi tiba-tiba, yang mungkin dengan ada atau tidak adanya gejala lain.¹¹ Sebuah studi metaanalisis atas 34 artikel/studi mendapatkan bahwa 28 studi

menggunakan pengukuran objektif dan 6 studi lainnya menggunakan pengukuran subjektif. Hasil *pooled prevalence estimate* gangguan penghiduan adalah sebesar 77% (95%CI : 61,4 – 89,2%) dengan pengukuran objektif dan sebesar 44% (95%CI : 32,2 – 57,0%) jika menggunakan pengukuran subjektif.²⁶ Artikel analisis dari Meng dkk menunjukkan angka prevalensi anosmia di kalangan penderita COVID-19 sebesar 19,4% - 85,6%; kisaran angka ini diperoleh dari metaanalisis atas publikasi yang beragam, mulai dari laporan kasus serial, sampai studi *crosssectional*.²⁷

Pemeriksaan Diagnostik

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reversetranscription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan dengan *sequencing*. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2; ATAU rRT-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2.⁽²⁸⁾ Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARS-CoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi.²⁸

Beberapa teknik dan alat tersedia untuk mengeksplorasi kapasitas penciuman, dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Penting untuk dicatat bahwa dari semua metode ini (terutama pelaporan subjektif melalui *visual analog scale* dan teknik psikofisik, neurofisiologis, dan *neuroimaging*) saling melengkapi karena tidak mengukur parameter, fungsi, atau proses penciuman yang sama. Pengujian psikofisik oleh spesialis terlatih untuk mengidentifikasi dan membedakan antara bau dan titik potong sangat dianjurkan untuk mendeteksi keparahan gangguan penghidu dan untuk menindaklanjuti perkembangan/pemulihan dari hilangnya penciuman.²⁹

Tabel 1. Daftar Tes Diagnosis Penciuman Subjektif yang Tervalidasi²⁹

<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> (UPSIT)
<i>Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test</i> (CCCCRC)
<i>Smell Diskettes Olfaction Test</i> (SDT)
<i>Odorant confusion matrix</i> (OCM)

<i>Dutch odor identification test</i> (GITU)
<i>YN-odour Identification Test</i> (YN-OIT)
Olfaktometer T&T
<i>San Diego Odor Identification Test</i> (SDOIT)
<i>Cross-Cultural Smell Identification Test</i> (CC-SIT)
<i>Combined olfactory test</i> (COT)
<i>Sniffin' Sticks</i>
<i>Candy Smell Test</i> (CST)
<i>Alcohol Sniff Test</i> (AST)
<i>Culturally adjusted UPSIT</i> (CA-UPSIT)
<i>Kremer smell test</i> (KST)
<i>Scandinavian Odor-Identification Test</i> (SOIT)
<i>Pocket Smell Test</i> (PST)
<i>Eloit and Trotier Olfactory Test</i> (ETOT)
<i>Four-minute odour identification test</i>
<i>Barcelona Smell Test</i> (BAST-24)
<i>Nez du Vin smell test</i>
<i>Paediatric Barcelona Olfactory Test-6</i> (pBOT-6)
<i>Universal Sniff Test</i> (U-sniff), untuk anak-anak
<i>Visual analog scale</i> (VAS, 0-10 cm) untuk kehilangan pengecap dan penciuman

Pemeriksaan CT scan sinus paranasal dilakukan jika dicurigai adanya kelainan sinonasal dan pertimbangan pencitraan MRI traktus olfaktorius dan otak untuk penilaian bulbus atau sulkus olfaktorius jika dicurigai adanya kelainan intrakranial.¹¹

Penatalaksanaan

Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi simtomatik dan oksigen. Pada pasien gagal napas dapat dilakukan ventilasi mekanik. *National Health Commission* (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- α), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenovir (arbidol).³⁰

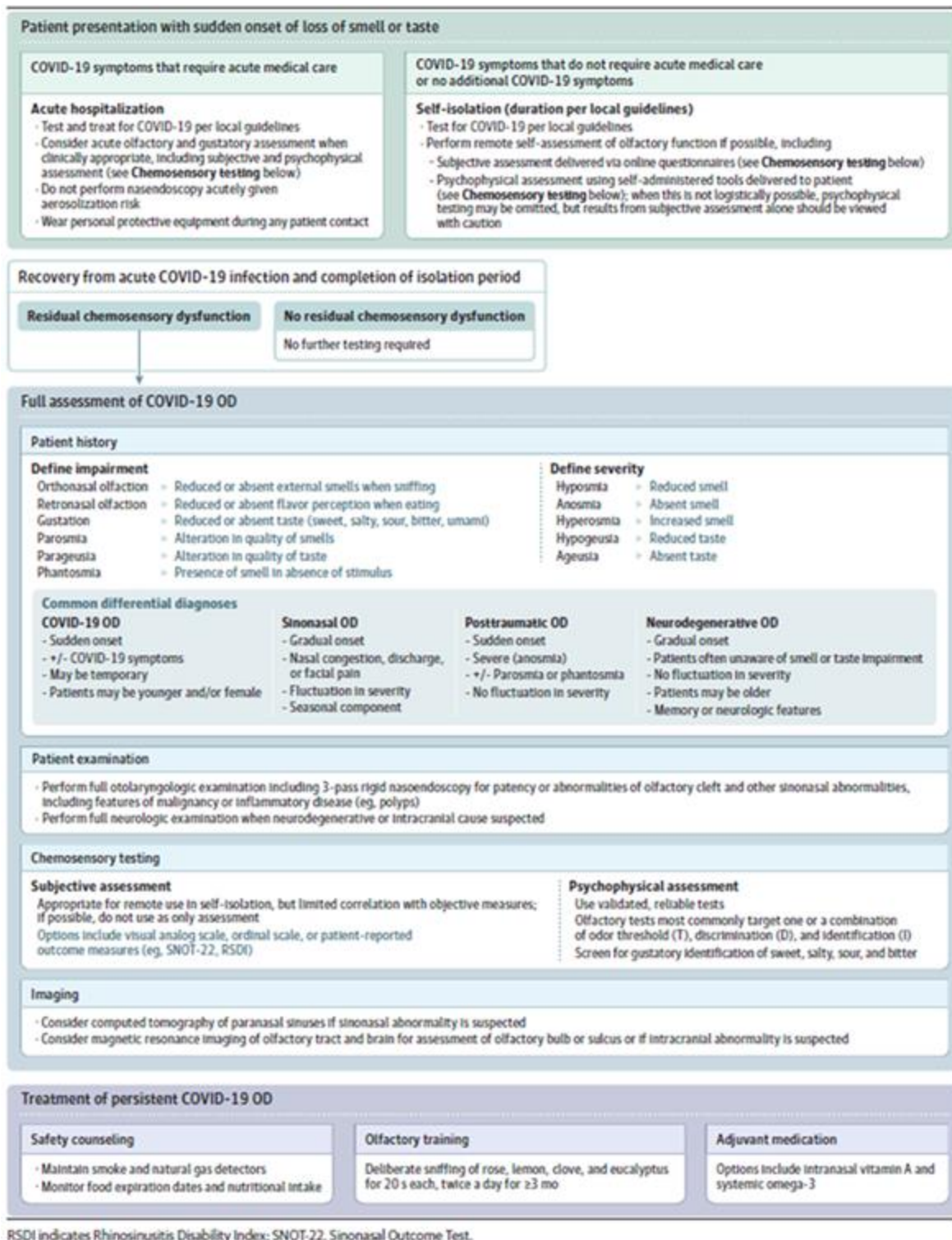
Anosmia *postviral* adalah penyebab paling umum dari gangguan penghidu, dan sementara beberapa pengobatan terdapat dalam literatur, tidak ada bukti kuat untuk pengobatan farmakologis apapun pada anosmia *postviral*.³¹ Ketika gangguan penghidu terkait COVID-19 membaik secara spontan, pengobatan khusus mungkin tidak diperlukan. Namun bila kerusakan berlanjut lebih dari 2 minggu, mungkin masuk akal untuk mempertimbangkan pengobatan.¹¹

Pada kasus akut, penanganan akut COVID-19 didahulukan dan pemeriksaan lanjutan yang lebih seksama dianjurkan jika gejala/ keluhan anosmia menetap setelah pasien dinyatakan sembuh, meliputi anamnesis ulang, pemeriksaan fungsi penghiduan

secara subjektif dan objektif, dan pemeriksaan penunjang imaging jika diperlukan. Sebuah algoritma tatalaksana telah disarankan (gambar 1).¹¹ Strategi pengobatan tergantung pada daerah yang terkena di jalur penciuman. Dalam kasus keterlibatan langsung oral, nasal, atau intrakranial, pendekatan langsung yang rasional untuk pengobatan sering tersedia. Dalam kasus di mana kerusakan pada jalur sensorik merupakan sekunder dari penyakit inflamasi kronis, trauma, invasi virus, paparan racun, atau penyebab yang tidak diketahui, maka arah terapi menjadi lebih sulit.³²

Kortikosteroid topikal dan sistemik dapat meningkatkan penciuman pada pasien dengan rinosinusitis kronis. Eosinofilia jaringan etmoid dikaitkan dengan gangguan penghidu pada polip nasi, terlepas dari tingkat keparahan penyakit. Hasil ini menunjukkan kemungkinan peran eosinofil atau sitokin terkait eosinofil dalam hilangnya penciuman yang terkait dengan rinosinusitis kronis.²⁹ Namun, untuk gangguan penghidu yang tidak terkait dengan penyakit sinonasal dan tanpa bukti jelas dari peradangan nasal, pilihan pengobatan yang tepat tidak diselidiki dengan baik. Studi yang menguji kemanjuran terapi untuk gangguan penghidu postviral, termasuk kortikosteroid, melaporkan bukti yang bertentangan. Manfaat kortikosteroid masih kurang jelas, tetapi dokter masih sering menggunakannya sebagai terapi lini pertama. Kortikosteroid dihipotesiskan dapat meningkatkan fungsi penciuman melalui efek antiinflamasi dan regulasi enzim natrium-kalium-adenosin trifosfat yang ditemukan di neuron reseptor olfaktorius.³³ Sebuah tinjauan sistematis baru-baru ini menyarankan penggunaan bilasan kortikosteroid untuk meningkatkan hasil penciuman pada pasien tertentu, dengan bukti yang lebih lemah yang mendukung penggunaan kortikosteroid oral. Kortikosteroid semprot topikal tidak memperbaiki gangguan penghidu pada populasi pasien ini dan tidak direkomendasikan.³⁴ Di sisi lain, laporan menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid dapat meningkatkan infeksi COVID-19. Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Yang et al menyimpulkan bahwa kortikosteroid dikaitkan dengan peningkatan cedera paru-paru, syok, dan kematian pada pasien dengan pneumonia terkait COVID-19. Meskipun kortikosteroid intranasal tidak direkomendasikan untuk kehilangan penciuman yang tiba-tiba dan parah pada pasien COVID-19 yang menggunakan obat ini untuk pengobatan penyakit sinonasal, seperti rinitis atau rinosinusitis kronis, penghentian terapi ini tidak disarankan.³⁴

Diketahui bahwa pada pasien tanpa gangguan penghidu, sensitivitas ambang meningkat sebagai hasil dari paparan terhadap bau dan/atau pengujian berulang. Studi klinis melaporkan bahwa paparan sistematis terhadap bau atau "pelatihan penciuman" mungkin bermanfaat bagi beberapa orang dengan hiposmia atau anosmia.²⁹ Pelatihan penciuman muncul sebagai strategi pengobatan utama hilangnya penciuman akibat infeksi virus. Konsep pelatihan penciuman sama dengan terapi fisik setelah stroke atau fisioterapi neurologis lainnya; jalur saraf yang masih utuh akan dapat diperkuat dan "dilatih ulang" untuk mengkompensasi jalur saraf yang rusak. Pelatihan penciuman dianggap dapat melatih kembali otak menafsirkan dengan benar sinyal neurologis karena bau menghasilkan impuls unik yang berjalan melalui saraf penciuman, bulbus olfaktorius, dan korteks olfaktorius. Selain itu, penelitian dengan model hewan telah menunjukkan aktivitas yang baik terhadap neuron reseptor penciuman selama perbaikan dan regenerasi. pasien menghirup melalui lubang hidung selama 15 detik, berkonsentrasi pada aroma/ bau bahan tersebut. Setelah istirahat sejenak selama 10 detik, bau selanjutnya dihirup dan prosesnya berulang semua jenis bau. Durasi terapi biasanya minimal 6 bulan, lalu dievaluasi dan terapi akan dilanjutkan jika pasien menunjukkan kemajuan. Studi yang meneliti hasil setelah pelatihan penciuman secara konsisten menunjukkan peningkatan signifikan dalam pengujian penghiduan objektif, termasuk kasus gangguan penghiduan pasca-trauma, pasca-infeksi virus, dan terkait usia.³⁵ Damm dkk melakukan studi multisenter acak, terkontrol, dan menyimpulkan bahwa pelatihan penciuman adalah aman, dan tampaknya sangat berguna pada pasien yang mulai dalam 12 bulan setelah onset gangguan penghidu. Kondisi pasien membaik dengan pendekatan ini, dan penggunaan bau pada konsentrasi yang lebih tinggi memfasilitasi perbaikan tersebut. Para penulis merekomendasikan pelatihan penciuman sebagai regimen terapeutik pertama yang berhasil pada pasien dengan anosmia postviral.³⁶



Gambar 2. Algoritma tatalaksana gangguan penghidu pada COVID-19¹¹

Obat lain yang menjanjikan dalam gangguan penghidu pasca infeksi termasuk natrium sitrat

intranasal, yang dianggap dapat memodulasi kaskade transduksi reseptor olfaktorius, vitamin A intranasal

yang dapat bertindak untuk meningkatkan neurogenesis olfaktorius, dan omega-3 sistemik yang dapat bekerja melalui cara neuroregeneratif atau antiinflamasi.¹¹ Vitamin A (b-karoten atau retinol) adalah pengobatan yang potensial pada kehilangan penciuman. Penggunaan awal vitamin A didasarkan pada gagasan bahwa epitel berpigmen sangat penting untuk transduksi olfaktorius. Vitamin A intranasal dengan dosis 10.000 IU/hari selama 2 bulan mungkin berguna dalam pengobatan untuk kehilangan penciuman pasca infeksi.³⁷

Kesimpulan

Sebagian pasien dengan hasil pemeriksaan COVID-19 positif mengalami anosmia sebagai manifestasi klinis gangguan penghidu yang dapat menjadi *marker* penyakit ini, terutama pada seseorang yang memiliki gejala minimal atau asimtomatik. Pemeriksaan untuk mengetahui adanya gangguan penghidu terdiri dari berbagai modalitas seperti melalui *visual analog scale*, teknik psikofisik, neurofisiologis, dan *neuroimaging*. Saat ini terapi utama yang terbukti dapat meningkatkan fungsi penghidu adalah dengan pelatihan penciuman. Masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui terapi pada gangguan penghidu yang berhubungan dengan infeksi SARS-CoV2.

Daftar Pustaka

- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9.
- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020 [cited 2021 May 23]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–60.
- Ralph R, Lew J, Zeng T, Francis M, Xue B, Roux M, et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: Human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(1):3–17.
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation reports—30 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 23]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov-2019.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation reports—42 [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200302-sitrep-42-covid-19.pdf?sfvrsn=224c1add_2
- Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional. Peta Sebaran COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 May 24]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 May 24]. Available from: <https://covid19.who.int/table>
- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449–58.
- Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2020;85–94.
- Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(24):2512–4.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87(18–22).
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–8.
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335–7.
- Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, de Meulder D, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS and SARS in a non-human primate model. *bioRxiv*. 2020;1015(May):1012–5.
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45.
- De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523–34.
- Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of

- severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4240–5.
19. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008;18(2):290–301.
 20. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018–27.
 21. Henrique M, Casas D Las, Luiza A, Cavalcante B. Pathophysiological relationship between COVID-19 and olfactory dysfunction: A systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021;S1808-8694(21):00073–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.04.001>
 22. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. 2020;89:579–86.
 23. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett* [Internet]. 2021;748(October 2020):135694. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135694>
 24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
 25. da Silva Júnior PR, Gomes ALOR, Coelho LEA, Morais MA, de Almeida PVFC, Neri WJR, et al. Anosmia and COVID-19: perspectives on its association and the pathophysiological mechanisms involved. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021;57(1).
 26. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, et al. Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19-positive patients compared to subjective methods: A systematic review and meta-analysis. *Chem Senses*. 2020;45(9):865–74.
 27. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol J*. 2020;5(41):102581.
 28. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Geneva: World Health Organization; 2020.
 29. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the covid-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):317–26.
 30. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli R Di. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 31. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(7):760–7.
 32. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:455–79.
 33. Fong KJ, Kern RC, Foster JD, Zhao JC, Pitovski DZ. Olfactory secretion and sodium, potassium-adenosine triphosphatase: Regulation by corticosteroids. *Laryngoscope*. 1999;109(3):383–8.
 34. Yan CH, Overdevest JB, Patel ZM. Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(2):165–76.
 35. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):814–20.
 36. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*. 2014;124(4):826–31.
 37. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(7):2819–25.

