

**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN FUNGSI PENGHIDU PADA PASIEN COVID-19 PRE DAN POST  
PEMBERIAN CUCI HIDUNG DENGAN LARUTAN ISOTONIK DAN LARUTAN  
HIPERTONIK**

**(SMELL FUNCTION COMPARASION IN COVID-19 PATIENTS BEFORE AND AFTER  
NASAL WASHING WITH ISOTONIC AND HYPERTONIC SOLUTIONS)**



**Oleh :**

**SUBARI MOKOAGOW**

**PEMBIMBING :**

**DR. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T-BKL(K)**

**dr. Aminuddin Azis, M.Kes, Sp.T.H.T-BKL(K)**

**DR. dr. Arifin Seweng, MPH**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK  
BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**PERBANDINGAN FUNGSI PENGHIDU PADA PASIEN COVID-19 PRE DAN POST  
PEMBERIAN CUCI HIDUNG DENGAN LARUTAN ISOTONIK DAN LARUTAN  
HIPERTONIK**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

(Sp-1)

Program Studi  
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok  
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

**SUBARI MOKOAGOW**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK  
BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN FUNGSI PENGHIDU PADA PASIEN COVID-19  
PRE DAN POST PEMBERIAN CUCI HIDUNG DENGAN  
LARUTAN ISOTONIK DAN LARUTAN HIPERTONIK**

Disusun dan diajukan oleh

**SUBARI MOKOAGOW**

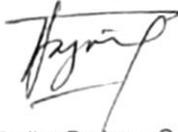
**Nomor Pokok C035172007**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 28 Januari 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Muh. Fajar Perkasa Sp.T.H.T.B.K.L.(K)  
NIP.1971030303 200502 1 005

Pembimbing Pendamping



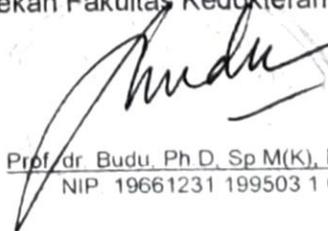
dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L.(K)  
NIP. 19600211 198703 1 004

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L.(K)  
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : SUBARI MOKOAGOW  
NIM : C035172007  
Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-BK

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "**PERBANDINGAN FUNGSI PENGHIDU PADA PASIEN COVID-19 PRE DAN POST PEMBERIAN CUCI HIDUNG DENGAN LARUTAN ISOTONIK DAN LARUTAN HIPERTONIK**" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2022

Yang Menyatakan,



**SUBARI MOKOAGOW**

## PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah, puji serta syukur saya panjatkan kepada Tuhan Semesta Alam Allah SWT atas karunia, rahmat, magfirah dan berkat-Nya sehingga karya akhir ini dapat saya selesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, Penulis menyampaikan terima kasih yang setulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing saya **Dr. dr. Muh Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L(K)** sebagai dosen pembimbing materi dan penelitian, yang dengan penuh perhatian, pengertian, kesabaran dan kasih sayang di tengah-tengah kesibukkan beliau masih selalu meluangkan waktu untuk senantiasa memberikan dorongan, motivasi, nasihat dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang tulus penulis sampaikan kepada **dr. Aminuddin Azis, M.Kes, Sp.T.H.T.B.K.L(K)**, untuk senantiasa memberikan masukan dan koreksi untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH**, sebagai Dosen pembimbing statistik atas bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih pula kepada penguji Saya, **Dr.dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr.dr.Nova A.L. Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L(K), FICS,** dan **Prof.Dr.dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L(K)** yang telah memberikan masukan dan perbaikan untuk kesempurnaan karya akhir Saya.

Terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL baik yang masih aktif maupun yang telah memasuki masa purna bakti : **(Alm) Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Prof.Dr.dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L(K), FICS, Prof.dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.B.K.L(K) - MARS, Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi, , Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Mahdi Umar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Nani I. Djufri, , Sp.T.H.T.B.K.L(K), FICS, dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Muh. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr.dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Rafidawati Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Sri Wartati Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr.dr. Syahrijuita Sp.T.H.T.B.K.L(K), M.Kes, dr. Amira Tri Raihanah Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Khaerudin H.A, Sp.T.H.T.B.K.L(K)** atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani Pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada.

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaanya menerima Saya sebagai

peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

2. Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan direktur rumah sakit jejaring yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu dan mendapatkan pengalaman selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
3. Staf Administrasi Departemen ilmu kesehatan T.H.T.B.K.L kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, dan Pak Indy, atas bantuan yang telah diberikan, kepada seluruh karyawan dan perawat unit rawat jalan, dan rawat inap THT atas bantuan dan kerjasamanya yang diberikan selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
4. Kepada Orang tua saya tercinta, (Alm) Santima Mokoginta dan Sui Mokoagow, Lieswati Kobandaha dan Drs. Djafar Papatungan, MM, terima kasih atas doa, kasih sayang dan nasihatnya yang tanpa hentinya yang sangat berarti selama Penulis menjalani Pendidikan, dan kepada saudara saya, Sri Susanti Mokoagow, SH dan Anita Mokoagow, Amd.Kep atas perhatian dan motivasinya kepada Penulis.
5. Kepada istri saya tercinta Zhendy Papatungan, SE dari hati yang paling dalam Penulis ucapkan terima kasih atas pengertiannya, kesabaran, pengorbanan waktu, tenaga dan *financial*, kasih sayang, selalu mendampingi Penulis di setiap jenjang Pendidikan dan selalu menjadi teman hidup, sumber motivasi, semangat dan inspirasi

kepada Penulis untuk menjadi lebih baik dan bisa menyelesaikan karya akhir ini.

6. Teman seperjuangan Januari 2018, dr. Edward Sembiring, dr. Muh. Anwar, dr. Helta, dr. Mila Habibasari, dr. Helta Tandi Sarira, dr. Mahfuzah untuk suka, duka, canda dan tawanya selama menjalani proses Pendidikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani Pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak keterbatasannya, olehnya saran dan kritik untuk kesempurnaan karya akhir ini Penulis terima dengan hati terbuka dan kerendahan hati. Semoga Allah SWT yang maha baik melimpahkan rahmat dan hidayat-Nya kepada kita semua. Aamiin Allahumma Aamiin.

Makassar, Januari 2022

dr. Subari Mokoagow

## ABSTRAK

**SUBARI MOKOAGOW.** *Perbandingan Fungsi Penghidu pada Pasien COVID-19 Pre dan Post Pemberian Cuci Hidung Larutan Isotonik dan Larutan Hipertonik* (dibimbing oleh Muhammad Fajar Perkasa, Aminuddin Azis, Arifin Seweng).

Penelitian ini bertujuan membandingkan fungsi penghidu dengan menggunakan kriteria ADI (nilai ambang penghidu, diskriminasi penghidu dan identifikasi penghidu) pada pasien COVID-19 dengan menggunakan *sniffing stick* tes pre dan post dengan menggunakan *sniffing stick* tes pre dan post menggunakan cuci hidung larutan hipertonik dan larutan isotonik.

Penelitian ini dilakukan pada semua pasien dengan hasil positif RT-PCR COVID 19 yang mengalami gangguan penghidu dilakukan pemeriksaan *sniffing stick test* dengan menggunakan kriteria TDI (threshold Identification and Discrimination), kemudian sampel pemberian cuci hidung larutan saline isotonik dan sebagian sampel larutan saline hipertonik, fungsi penghidu diperiksa kembali pada hari ke-7 dan ke-14 setelah pemberian cuci hidung.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa total 50 sampel dengan COVID-19 yang mengalami gangguan penghidu, 25 sampel diberikan cuci hidung larutan saline isotonik dan 25 sampel diberikan cuci hidung larutan hipertonik. Perbaikan fungsi penghidu pada hari ke 7 setelah pemberian cuci hidung pada kelompok larutan hipertonik lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok larutan saline hipertonik. Adapun pada pengukuran hari ke-14 setelah pemberian cuci hidung baik saline isotonik dan larutan hipertonik tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok. Gangguan penghidu merupakan salah satu gejala awal dari COVID-19, pemberian cuci hidung dengan larutan saline isotonik dan larutan hipertonik bisa disarankan sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu.

Kata kunci; Corona Virus, COVID-19, Anosmia, Hyposmia, Cuci hidung, *Sniffing stick test*.





## ABSTRACT

**SUBARI MOKOAGOW.** *Olfactory Function Comparison in COVID-19 Patient before and after Nasal Washing with Isotonic Saline Solution and Hypertonic solution (Supervised by Muh. Fadjar Perkasa, Aminuddin Azis, and Arifin Seweng)*

This research aims to compare the olfactory function using the TDI criteria (Olfactory Threshold, Discrimination and Identification olfactory) sniffing stick test in COVID-19 patients pre and post using isotonic saline solution and hypertonic solution nasal wash.

All patients with positive results of RT-PCR for COVID-19 who experienced olfactory disorders were examined for a sniffing stick test TDI criteria (Threshold, Identification and Discrimination). Samples were given nasal washing with isotonic saline solution and some samples were hypertonic saline, smell function was evaluated again on 7<sup>th</sup> day and 14<sup>th</sup> day after giving nasal wash.

The results show that a total of 50 samples with COVID-19 who experience olfactory function problem, 25 samples are given isotonic saline nasal washing and 25 samples are given hypertonic solution. The improvement in olfactory function on the 7<sup>th</sup> day after giving nasal wash in the hypertonic solution group is better when compared to the isotonic saline solution group, while on the 14<sup>th</sup> day after giving nasal wash, both isotonic saline and hypertonic solution are not significantly different in the two groups. Olfactory function impairment is one of the early symptoms of COVID-19, nasal washing with isotonic saline solution and hypertonic solution can be suggested as an additional therapy in COVID-19 patients with olfactory disorders.

**Keywords:** Corona Virus, COVID-19, Anosmia, Hyposmia, Nasal Wash, Sniffing stick test



## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
PRAKATA.....	iii
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
TESDAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	7
C. Tujuan Penelitian.....	7
D. Hipotesis.....	8
E. Manfaat Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Anatomi dan Fisiologi Sistem Penghidu.....	10
B. Gangguan Penghidu.....	15
C. Corona Virus.....	24
D. Iriganis Hidung.....	40
E. Kerangka Teori.....	43
F. Kerangka Konsep.....	44
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL	
A. Desain Penelitian.....	45

B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	45
C. Populasi dan Sampel Penelitian .....	46
D. Perkiraan Besar Sampel .....	46
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	
.....	47
F. Izin Subyek	
Penelitian.....	48
G. Cara Kerja .....	48
H. Definisi Operasional .....	
.....	54
I. Alur Penelitian .....	
.....	56
J. Analisis Data .....	
.....	57
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian.....	58
B. Pembahasan.....	69
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan.....	86
B. Saran.....	86
LAMPIRAN.....	88
DAFTAR PUSTAKA.....	95

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Regio neuroepitel olfaktori.....	11
2. Aktivasi sel reseptor olfaktori.....	12
3. Perjalanan impuls di bulbus olfaktori.....	13
4. Korteks olfaktori.....	14
5. Struktur Coronavirus .....	25
6. Siklus hidup Coronvirus.....	28
7. Reseptor ACE-2 pada saluran napas.....	34
8. Mekanisme gangguan penghidu pada pasien COVID-19 .....	37
9. Contoh Sticks tes.....	50
10. Metode sniffin' sticks test.....	50
11. Sniffin sticks test.....	53

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
<b>Tabel 4.1</b> Gambaran skor ADI dengan pemeriksaan sniffin Stick test.....	58
<b>Tabel 4.2</b> Sebaran kategorik variabel.....	59
<b>Tabel 4.3</b> Perbandingan umur menurut kelompok.....	61
<b>Tabel 4.4</b> Sebaran jenis kelamin menurut kelompok.....	62
<b>Tabel 4.5</b> Perbandingan fungsi penghidu pada kelompok isotonik dan hipertonic.....	63
<b>Tabel 4.6</b> Perbandingan perubahan skor ADI untuk hidung kanan.....	66
<b>Tabel 4.7</b> Perbandingan perubahan skor ADI untuk hidung kiri.....	68
<b>Tabel 4.8</b> Efek farmakologi cuci hidung dengan COVID-19 patofisiologi yang berkaitan dengan SARS-CoV-2 serta konsentrasi yang efektif.....	74

## DAFTAR GRAFIK

Grafik	Halaman
<b>Grafik 4.1</b> Gambaran perubahan fungsi penghidu pada hidung	
kanan .....	60
<b>Grafik 4.2</b> Gambaran perubahan fungsi penghidu pada hidung	
kiri .....	60

## DAFTAR SINGKATAN

2019-nCov	: 2019 Novel Coronavirus
3CLPro	: 3 Chymotrypsin Like Protease
AAO-HNS	: American Academy of Otorlaryngology – Head and Surgery
ACE-2	: Angiotensin converting enzyme 2
ADI	: Ambang, Diskriminasi, Identifikasi penghidu
ALF	: Airways Lining Fluid
ASL	: Airway Surface Liquid
AT2	: Alveolar type 2
ATP	: Adenosine Triphosphate (ATP)
cAMP	: cyclic Adenosine Monophosphate
CCCRC	: The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Chain Reaction
CDC	: Central for Disease Control and Prevention
COVID-19	: Corona Virus Disease 2019
CT-Scan	: Computed Tomography Scan
EEG	: Elektroencephalography
ENaC	: Epithelial Natrium Channel
EOG	: Elektro – Olfaktogram
ERPs	: Olfactory Event – Related Potentials
HOCl	: Asam Hipoklorit
ICU	: Intensive Care Unit

IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
MCC	: Mucociliary Clearance
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MPO	: Mieloperoksidase
MRI	: Magnetic Resonance Imaging Neck Surgery
OSIT-J	: Odor Stick Identification Test for Japanese
RNA	: Ribonukleat Acid
RS.UNHAS	: Rumah Sakit Universitas Hasanuddin
RSWS	: Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
RT-PCR	: Real Time Reverse – Transcriptase Polymerase
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Coronavirus Syndrome-2
THT	: Telinga Hidung Tenggorok
TMPRSS2	: Transmembrane serine protease-2
UPSIT	: University of Pennsylvania Smell Identification
USG	: Ultrasonography
WHO	: World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG MASALAH

Awal tahun 2020 dunia digemparkan dengan merebaknya virus corona jenis baru yang membuat sebagian besar pola kehidupan seluruh manusia di dunia berubah dan membuat permasalahan yang kompleks di seluruh bidang mulai dari sosial, ekonomi, pendidikan, pertahanan dan kesehatan. Diketahui, asal mula virus ini berasal dari pasar ikan di kota Wuhan, Provinsi Huebai Tiongkok pada akhir Desember tahun 2019. Sampel isolat dari pasien yang diteliti menunjukkan adanya infeksi coronavirus jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCov) pada Februari 2020. (Huang, et.al 2020).

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab COVID-19 oleh *World Health Organization* (WHO) diberikan nama virus baru *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus corona adalah zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (civet cats) ke manusia dan MERS dari

unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 menurut penelitian awalnya melalui kelelawar. (KEMENKES RI, 2020).

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) sampai saat ini (24 Oktober 2020) virus ini sudah menyebar ke 215 negara, dengan 42,4 juta kasus positif, kasus kematian 1,1 juta, dan 31,4 juta kasus sembuh. (WHO, 2020). Di Indonesia sampai 24 Oktober 2020, jumlah kasus yang terinfeksi sebanyak 381.190 kasus, jumlah kasus sembuh 305.100 kasus, dan kasus meninggal 13.077 kasus. Di Sulawesi Selatan, jumlah kasus positif COVID-19 sebanyak 17.690 kasus dengan jumlah kasus sembuh 15.422, dan kasus meninggal 445 pasien. (KEMENKES RI, 2020).

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu > 38°C), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak berat, *fatigue*, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain (PAPI, 2020). Masa inkubasi dari COVID-19 berkisar antara 2 sampai 14 hari setelah terpapar dengan virus, kebanyakan kasus gejala muncul dalam 5 hari setelah terpapar. Penelitian 1099 pasien dengan COVID-19 di Wuhan, gejala klinis yang paling sering : demam (88%), *fatigue* (38%), batuk kering (67%), Mialgia (14,9%) dan Dispneu (18,7). Pneumonia adalah gejala klinik yang paling sering muncul dan merupakan manifestasi klinik berat dari infeksi COVID-19. Gejala lain yang sering muncul : sakit kepala, suara serak, rinore, keluhan gastrointestinal dan gangguan penghidu. (CONSENSUS COVID-19, 2020). Penelitian awal di Wuhan, menunjukkan gejala awal COVID-19 yang tidak terlalu spesifik

seperti, demam, batuk kering, dispneu, mialgia, *fatigue*. Penelitian terbaru dilaporkan gejala klinik yang berhubungan dengan COVID-19 adalah gangguan fungsi penghidu yang dilaporkan di Korea selatan, Iran, Itali, Prancis, Inggris dan Amerika Serikat.( Firouzen Heidari, et.al. 2020).

Jumlah kasus COVID-19 yang makin meningkat dan telah dilakukan observasi bahwa *sudden anosmia* bisa disertai dengan adanya gangguan pengecap merupakan bagian dari gejala yang berhubungan dengan COVID-19. Prof. C. Hopkins sebagai presiden dari *British Rhinological Society* mempublikasikan "*the loss of sense smell as marker COVID-19 Infection*" dan menyarankan orang dewasa yang mengalami anosmia tanpa gejala lain harus melakukan isolasi mandiri selama 7 hari. Penelitian dalam skala besar 2.428 pasien dengan gejala anosmia selama COVID-19 pandemi, 74% pasien dinyatakan positif COVID-19. (Jerome, R. Lechien et.al.2020)

*American Academy of Otorlaryngology – Head and Neck Surgery (AAO - NHS)* mengusulkan "bahwa anosmia bisa ditambahkan dalam daftar untuk skrining pasien dengan infeksi COVID-19", dan memerlukan pertimbangan yang lebih serius untuk isolasi mandiri dan melakukan tes pada pasien ini. Sumber yang dikumpulkan oleh AAO – HNS melaporkan 273 pasien di Amerika Serikat dengan COVID-19 dan anosmia, bahwa 73% pasien mengalami anosmia sebelum diagnosis ditegakkan. (Jerome, R. Lachient et.al. 2020).

Penelitian di Eropa, melaporkan pada 417 pasien dengan gejala COVID-19 ringan – sedang menunjukkan 85.6% dan 88.0% dilaporkan

mengalami gangguan penghidu. Menariknya, gangguan penghidu muncul sebelum (11.8%), setelah (65.4%) atau pada saat yang bersamaan (22.8%) dengan keluhan THT yang lainnya. Survei di negara Prancis, Belgia, Itali dan Spanyol pada 1.420 pasien dengan gejala COVID-19 ringan sampai sedang, berdasarkan analisis identifikasi Bayesian melaporkan bahwa anosmia merupakan gejala yang paling sering dilaporkan, sebanyak 70.2% (Jerome, R. Lachient, et.al. 2020).

Sensasi penghidu memegang peranan penting dalam memproteksi seseorang dari bahaya lingkungan seperti kebakaran, kebocoran gas, polusi udara dan makanan yang tercemar. Defek pada sensasi penghidu dihubungkan dengan perubahan dalam persepsi selera makan, anoreksia dan penurunan berat badan. Gangguan penghidu dapat timbul dari berbagai sebab dan sangat mempengaruhi kualitas hidup penderita, disamping itu merupakan tanda dari penyakit yang mendasarinya. Pada masyarakat gangguan penghidu sering diabaikan karena kurangnya pengetahuan dan pemahaman tentang masalah ini. Untuk itu penderita dengan gangguan penghidu memerlukan diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat. (Bailey, 2008).

Anosmia pada pasien COVID-19 bisa karena sensorineural atau konduksi, karena keterlibatan dari epitelium olfaktori dan kerusakan dari saraf sensori dari olfaktori, atau konduktif yang dilaporkan oleh Eliezer pada para pekerja yang positif COVID-19 dengan gangguan penghidu tiba-tiba setelah bukti pemeriksaan CT dan MRI yang menunjukkan adanya obstruksi dan inflamasi bilateral dari *olfactory cleft* tanpa adanya kelainan

pada bulbus olfaktori. (Giancarlo O. et.al. 2020). Untuk mengetahui fungsi penghidu bisa menggunakan pemeriksaan kemosensoris penghidu.

Pemeriksaan kemosensoris penghidu yaitu pemeriksaan dengan menggunakan odoran tertentu untuk merangsang sistem penghidu. Ada beberapa jenis pemeriksaan ini, diantaranya tes (*University of Pennsylvania Smell Identification*) (UPSIT), Tes *The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC), Tes *Odor Stick Identification Test for Japanese* (OSIT-J), Tes "*Sniffin sticks*". (Hummel T, et.al. 2007).

*Sniffin' sticks test* termasuk salah satu teknik pemeriksaan kemosensori hidung yang menggunakan perangkat seperti pulpen. Studi sebelumnya telah mengukur reliabilitas dan validitas alat ini dalam mengukur sensitifitas penghidu secara kuantitatif, dan disimpulkan bahwa *sniffin' sticks* dapat digunakan untuk pemeriksaan rutin fungsi penghidu (Hummel., 2004).

Kelebihan tes "*Sniffin' Stick*" dibandingkan pemeriksaan kemosensoris penghidu lainnya adalah tes ini sederhana, dapat menentukan 3 subtest yaitu ambang penghidu (A), Diskriminasi penghidu (D), dan Identifikasi penghidu (I). Test ini sudah dipakai pada lebih dari 100 penelitian yang sudah dipublikasikan. (Hummel T, et al, 2007). Salah satu terapi dari gangguan penghidu adalah cuci hidung atau *nasal irrigation*.

Pencucian hidung dilakukan dengan mengalirkan larutan salin ke dalam kavum nasi menggunakan teknik irigasi maupun semprot. Teknik irigasi dilakukan dengan memanfaatkan gaya gravitasi menggunakan tekanan tangan dengan *syringe* atau *neti pot*, sedangkan teknik pencucian

hidung dengan semprot menggunakan kemasan botol semprot yang bertekanan positif rendah (Rabago dan Zgierska, 2009). Saat ini dikenal 3 jenis larutan cuci hidung : larutan isotonik, hipertonik dan larutan hipotonik.

Larutan salin isotonik adalah larutan yang tidak memiliki gradien osmotik sedangkan larutan salin hipertonik adalah larutan yang memiliki gradient osmotik. Keduanya memiliki komposisi dan derajat gradien osmotik yang berbeda. (Garavello et.al, 2005)

*Edinburgh and lothians Viral Intervention Study (ELVIS)* melakukan percobaan *randomised controlled trial (RCT)* dengan indikasi hipertonik nasal irigasi dapat mengurangi durasi dari infeksi coronavirus pada saluran napas atas dengan rata-rata 2 - 3 hari, mengurangi tingkat keparahan, lama perawatan, dan viral *shedding* (Ramalingam et.al. 2020). Larutan Hipertonik untuk cuci hidung mungkin bisa mencegah penularan penyakit dan bisa mengurangi viral load pada nasofaring dan mengurangi gejala COVID-19. (Singh et.al. 2020).

Berdasarkan penjelasan di atas, mengenai COVID-19 yang menjadi pandemi pada tahun 2020, serta penelitian terkait masalah gangguan penghidu pada pasien COVID-19 dengan pemeriksaan *sniffin sticks test* setelah nasal irigasi menggunakan larutan hipertonik dan isotonik seperti ini belum pernah dilakukan di Indonesia, bahkan di Makassar, maka penulis hendak meneliti : Perbandingan fungsi penghidu pada pasien COVID-19 Pre dan Post pemberian cuci hidung dengan larutan isotonik dan larutan hipertonik.

## B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah di uraikan di atas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu bagaimana Perbandingan fungsi penghidu pada pasien COVID-19 pre dan post pemberian cuci hidung dengan larutan isotonik dan larutan hipertonik.

## C. TUJUAN PENELITIAN

### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui Perbandingan fungsi penghidu pada pasien COVID-19 pre dan post pemberian cuci hidung dengan larutan isotonik dan larutan hipertonik.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur fungsi penghidu dengan menggunakan kriteria ADI (Nilai ambang penghidu, Diskriminasi penghidu dan Identifikasi penghidu). pada pasien COVID-19 dengan menggunakan *sniffin sticks* tes pre dan post cuci hidung menggunakan larutan isotonik.
- b. Mengukur fungsi penghidu dengan menggunakan kriteria ADI (Nilai ambang penghidu, Diskriminasi penghidu dan identifikasi penghidu) pada pasien COVID-19 dengan menggunakan *sniffin sticks* test pre dan post cuci hidung menggunakan larutan hipertonik.
- c. Membandingkan fungsi penghidu dengan menggunakan kriteria ADI (Nilai ambang penghidu, Diskriminasi penghidu dan Identifikasi penghidu) pada pasien COVID-19 dengan

menggunakan *sniffin stick* tes pre dan post menggunakan cuci hidung larutan hipertonik dan larutan isotonik.

#### **D. HIPOTESIS**

Hasil fungsi penghidu pada pasien dengan COVID-19 yang menggunakan cuci hidung larutan hipertonik lebih baik dari pada yang menggunakan larutan isotonik.

#### **E. MANFAAT PENELITIAN**

##### **Manfaat bagi peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan, ketrampilan dan pengalaman dalam mengkaji hasil fungsi penghidu pada pasien COVID-19 pre dan post pemberian cuci hidung menggunakan larutan isotonik dan larutan hipertonik.

##### **Aspek aplikasi**

1. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan pemeriksaan *sniffin sticks* tes dapat digunakan skrining dan follow up dan menilai derajat gangguan penghidu pada pasien COVID-19.
2. Cuci hidung dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu.
3. Cuci hidung dapat dipertimbangkan untuk pencegahan dan mengurangi penyebaran Infeksi SARS-CoV-2.

### **Aspek pengembangan Ilmu**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah informasi ilmiah mengenai Perbandingan hasil *sniffin sticks* tes pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu setelah cuci hidung menggunakan larutan hipertonik dan larutan isotonik.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

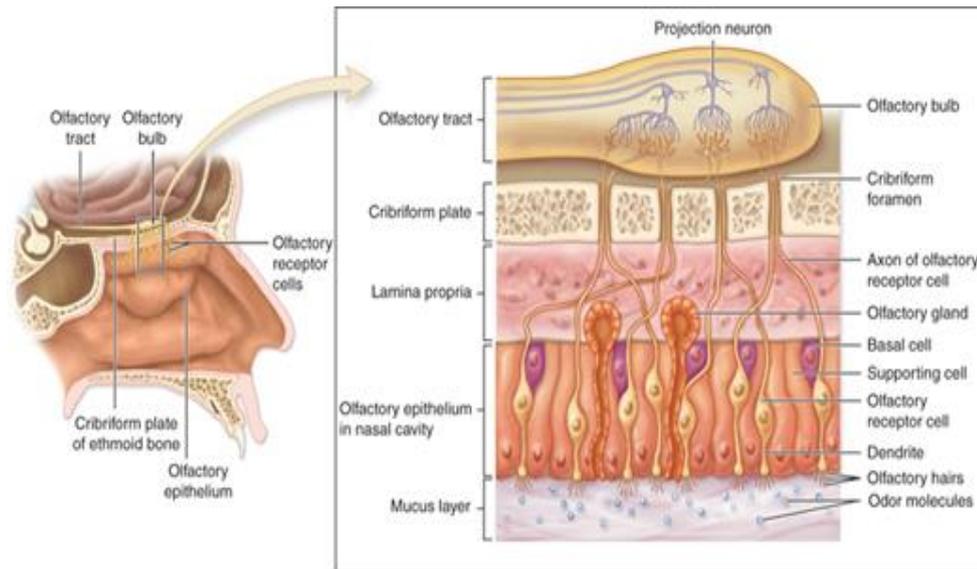
#### A. ANATOMI DAN FISILOGI SISTEM PENGHIDU

Bagian dari fungsi penghidu yang terlibat adalah neuroepitel olfaktori, bulbus olfaktori dan korteks olfaktori. (Bailey, 2006)

a. Neuroepitel olfaktori

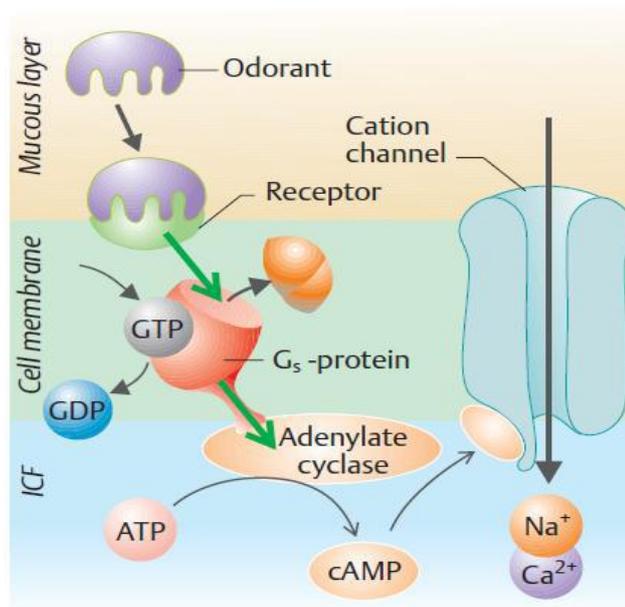
Neuroepitel olfaktori terdapat di atap rongga hidung, yaitu di konka superior, septum bagian superior, konka media bagian superior atau di dasar lempeng kribriiformis. Neuroepitel olfaktori merupakan epitel kolumnar berlapis semu yang berwarna kecoklatan, warna ini disebabkan pigmen granul coklat pada sitoplasma kompleks golgi. (Bailey, 2006); Ballenger, 2002).

Sel di neuroepitel olfaktori ini terdiri dari sel pendukung yang merupakan reseptor olfaktori. Terdapat 10-20 juta sel reseptor olfaktori. Pada ujung dari masing-masing dendrit terdapat *olfactory rod* dan diujungnya terdapat silia. Silia ini menonjol pada permukaan mukus. Sel lain yang terdapat di neuroepitel olfaktori ini adalah sel penunjang atau sel subtentakuler. Sel ini berfungsi sebagai pembatas antara sel reseptor, mengatur komposisi ion lokal mukus dan melindungi epitel olfaktori dari kerusakan akibat benda asing. Mukus dihasilkan oleh kelenjar *Bowman's* yang terdapat pada bagian basal sel olfaktori. Membran mukus dari neuroepitel olfaktorius (Bailey 2006), struktur anatomi dari epitel olfaktori, bisa dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Regio neuroepitel olfaktorius dan Membran mukus dari neuroepitel olfaktorius (Lechner, 2010).

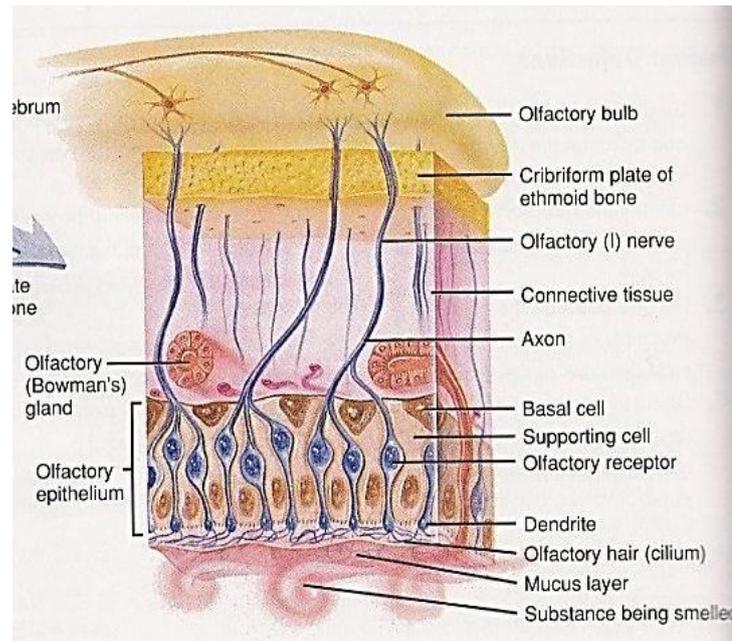
Melalui proses inhalasi udara, odoran sampai di area olfaktorius, kemudian bersatu dengan mukus yang terdapat di neuroepitel olfaktorius dan berikatan dengan reseptor protein G yang terdapat pada silia. Ikatan protein G dengan reseptor olfaktorius (*G protein coupled receptors*) akan mengaktifkan enzim *adenylyl cyclase* yang merubah *adenosine triphosphate* (ATP) menjadi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang merupakan *second messenger*. Hal ini akan menyebabkan aktivasi sel dengan terbukanya pintu ion yang menyebabkan masuknya natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ke dalam sel sehingga terjadi depolarisasi dan penjalaran impuls ke bulbus olfaktorius. (Ganong 2003, Bailey 2006) Aktivasi reseptor sel olfaktorius bisa dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Aktivasi sel reseptor olfaktori (Silbernagl, 2003)

b. Bulbus olfaktori

Bulbus olfaktori berada di dasar fossa anterior dari lobus frontal. Bundel akson saraf penghidu (fila) berjalan dari rongga hidung dari lempeng kribiformis diteruskan ke bulbus olfaktori. Dalam masing-masing fila terdapat 50 sampai 200 akson reseptor penghidu pada usia muda, dan jumlah akan berkurang dengan bertambahnya usia. Akson dari sel reseptor yang masuk akan bersinap dengan dendrit dari neuron kedua dalam gromerulus. (Ganong, 2003). Perjalanan impuls di bulbus olfaktori bisa dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Perjalanan impuls di bulbus olfaktori (Ganong, 2003)

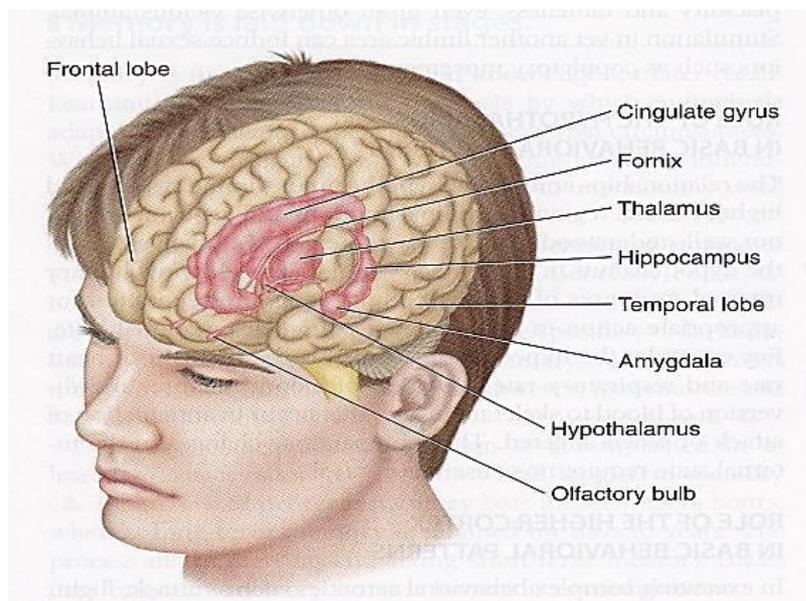
### c. Korteks olfaktori

Terdapat 3 komponen korteks olfaktori, yaitu pada korteks frontal merupakan pusat persepsi terhadap penghidu. Pada area hipotalamus dan amigala merupakan pusat emosional terhadap odoran, dan area enthorinal merupakan pusat memori dari odoran. Korteks olfaktori (gambar 4). Saraf yang berperan dalam sistem penghidu adalah nervus olfaktori (Saraf kranial 1). Filamen saraf mengandung jutaan akson dari jutaan sel-sel reseptor. Satu jenis odoran mempunyai satu reseptor tertentu, dengan adanya nervus olfaktori kita bisa mencium odoran seperti durian, kopi, pisang, apel dan bermacam odoran lain.

Saraf lain yang terdapat di hidung adalah saraf somatosensori trigeminus (N V). Letak saraf ini tersebar diseluruh mukosa hidung dan kerjanya dipengaruhi rangsangan kimia maupun nonkimia. Kerja saraf

trigeminus tidak sebagai indera penghidu tapi menyebabkan seseorang dapat merasakan stimulus iritasi, rasa terbakar, rasa dingin, rasa geli dan dapat mendeteksi bau yang tajam dari amoniak atau beberapa jenis asam. Ada anggapan bahwa nervus olfaktori dan nervus trigeminus berinteraksi secara fisiologis.

Saraf lain yang terdapat dihidung yaitu sistem saraf terminal (N O) dan organ vomeronasal (VMO). Sistem saraf terminal merupakan pleksus saraf ganglion yang banyak terdapat di mukosa sebelum melintas ke lempeng kribriiformis. Fungsi saraf terminal pada manusia belum diketahui pasti. Organ rudimeter vomeronasal disebut juga organ Jacobson's. Pada manusia saraf ini tidak berfungsi dan tidak ada hubungan antara organ ini dengan otak. Pada pengujian elektrofisiologik, tidak ditemukan adanya gelombang pada organ ini. (Huriyati, 2014)



Gambar 4. Korteks olfaktorius (Huriyanti et.al. 2020)

## **B. GANGGUAN PENGHIDU**

Kemampuan penghidu normal didefinisikan sebagai normosmia.

Gangguan penghidu dapat berupa: (Soetijpo, 2007)

1. Anosmia yaitu hilangnya kemampuan menghidu.
2. Agnosia yaitu tidak bisa menghidu satu macam odoran.
3. Parsial anosmia yaitu ketidakmampuan menghidu beberapa odoran tertentu.
4. Hiposmia yaitu penurunan kemampuan menghidu baik berupa sensitifitas ataupun kualitas penghidu.
5. Disosmia yaitu persepsi bau yang salah, termasuk parosmia dan phantosmia. Parosmia yaitu perubahan kualitas sensasi penciuman, sedangkan phantosmia yaitu sensasi bau tanpa adanya stimulus odoran/ halusinasi odoran.
6. Presbiosmia yaitu gangguan penghidu karena umur tua.

### a. Penyebab gangguan penghidu

Penyebab gangguan penghidu dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu gangguan konduktif, gangguan sensorineural dan gangguan sentral. Gangguan konduktif disebabkan gangguan transpor odoran atau pengurangan odoran yang sampai ke neuroepitel olfaktori, dan gangguan ikatan odoran dengan protein G (golf). Gangguan sensoris disebabkan kerusakan langsung pada neuroepitelium olfaktori, misalnya pada infeksi saluran nafas atas, atau polusi udara toksik, sedangkan gangguan sentral atau saraf disebabkan kerusakan pada bulbus olfaktorius dan jalur sentral

olfaktorius, misalnya pada penyakit neurodegeneratif, atau tumor intrakranial. (Leopold, 2009)

Berikut adalah defek konduktif dari gangguan penghidu (Leopold D, 2009) :

1. Proses inflamasi/peradangan dapat mengakibatkan gangguan penghidu. Kelainan meliputi rinitis (radang hidung) dari berbagai macam tipe, termasuk rinitis alergi, akut atau toksik (misalnya pada pemakaian kokain). Penyakit sinus kronik menyebabkan penyakit mukosa yang progresif dan sering kali diikuti dengan penurunan fungsi penghidu meski telah dilakukan intervensi medis, alergi dan pembedahan secara agresif.
2. Adanya massa/tumor yang dapat menyumbat rongga hidung sehingga menghalangi aliran odoran ke epitel olfaktori. Kelainannya meliputi polip nasal (paling sering), inverted papiloma dan keganasan.
3. Abnormalitas developmental (misalnya ensefalokel, kista dermoid) juga dapat menyebabkan obstruksi.
4. Pasien **pasca laringektomi atau trakeostomi** dapat menderita hiposmia karena berkurang atau tidak adanya aliran udara yang melalui hidung. Pasien anak dengan trakeostomi dan dipasang kanula pada usia yang sangat muda dan dalam jangka waktu yang lama kadang tetap menderita gangguan penghidu meski telah dilakukan dekanulasi, hal ini terjadi karena tidak adanya stimulasi sistem olfaktori pada usia yang dini

**Sedangkan untuk defek sentral/sensorineural adalah sebagai berikut:**

1. **Proses infeksi/inflamasi** menyebabkan defek sentral dan gangguan pada transmisi sinyal. Kelainannya meliputi infeksi virus (yang merusak neuroepitel), sarkoidosis (mempengaruhi struktur saraf), Wegener granulomatosis, dan sklerosis multipel.
2. **Penyebab kongenital** menyebabkan hilangnya struktur saraf. *Kallman syndrome* ditandai oleh anosmia akibat kegagalan ontogenesis struktur olfaktori dan hipogonadi sampai hipogonadotropik.
3. **Gangguan endokrin** (hipotiroidisme, hipoadrenalisme, Diabetes Melitus) berpengaruh pada fungsi penghidu.
4. **Trauma kepala, operasi otak**, atau perdarahan subaraknoid dapat menyebabkan regangan, kerusakan atau terpotongnya serat saraf olfaktoria yang halus dan mengakibatkan anosmia.
5. Disfungsi penghidu juga dapat disebabkan oleh **toksisitas dari obat-obatan sistemik atau inhalasi** (aminoglikosida, formaldehid). Banyak obat-obatan dan senyawa yang dapat mengubah sensitivitas bau, diantaranya alkohol, nikotin, dan bahan terlarut organik.
6. **Defisiensi gizi** (vitamin A, tiamin, zink) terbukti dapat mempengaruhi penghidu.
7. Jumlah serabut pada bulbus olfaktori berkurang dengan laju 1% per tahun. Berkurangnya struktur bulbus olfaktori ini dapat terjadi secara

sekunder karena berkurangnya sel-sel sensorik pada mukosa olfaktori dan penurunan fungsi proses kognitif di susunan saraf pusat.

8. **Proses degeneratif** pada sistem saraf pusat (penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, proses penuaan normal) dapat menyebabkan hiposmia. Pada kasus penyakit Alzheimer, hilangnya fungsi penghidu kadang merupakan gejala pertama dari proses penyakitnya. Sejalan dengan proses penuaan, berkurangnya fungsi penghidu lebih berat daripada fungsi pengecap, di mana penurunannya nampak paling menonjol selama usia dekade ketujuh. Walau dahulu pernah dianggap sebagai defek konduktif murni akibat adanya edema mukosa dan pembentukan polip, rinosinusitis kronik nampaknya juga menyebabkan kerusakan neuroepitel disertai hilangnya reseptor olfaktorius yang permanen melalui *upregulated* apoptosis.

Penyakit infeksi saluran nafas atas yang sering menyebabkan gangguan penghidu adalah *common cold*. Kemungkinan mekanismenya adalah kerusakan langsung pada epitel olfaktori atau jalur sentral karena virus itu sendiri yang dapat merusak sel reseptor olfaktori. Prevalensi gangguan penghidu yang disebabkan oleh infeksi saluran nafas atas  $\pm 11-40\%$  dari kasus gangguan penghidu. Jumlah kasus COVID-19 yang makin meningkat dan telah dilakukan observasi bahwa *sudden anosmia* merupakan bagian dari gejala yang berhubungan dengan COVID-19. Prof. C. Hopkins sebagai president dari *British Rhinological Society* mempublikasikan "*the loss of sense smell as marker COVID-19 Infection*"

dan menyarankan orang dewasa yang mengalami anosmia tanpa gejala lain harus melakukan isolasi mandiri selama 7 hari. Penelitian dalam skala besar 2.428 pasien dengan gejala anosmia selama COVID-19 pandemi, 74% pasien dinyatakan positif COVID-19. (Jerome, R. Lechien et.al. 2020).

b. Pemeriksaan fungsi penghidu (Huriyati, 2014)

1. Anamnesis

Anamnesis sangat diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis gangguan penghidu. Pada anamnesis ditanyakan riwayat trauma kepala, penyakit sinonasal, dan infeksi saluran nafas atas, riwayat penyakit sistemik, riwayat penyakit neurodegeneratif, kebiasaan merokok, dan semua faktor yang bisa menyebabkan gangguan penghidu.

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik THT meliputi pemeriksaan hidung dengan rinoskopi anterior, posterior dan nasoendoskopi untuk menilai ada atau tidaknya sumbatan di hidung, seperti inflamasi, polip, hipertrofi konka, septum deviasi, penebalan mukosa, dan massa tumor akan mempengaruhi proses transport odoran ke area olfaktori.

3. Pemeriksaan pencitraan.

Pemeriksaan ini bertujuan untuk menyingkirkan kelainan intrakranial dan evaluasi kondisi anatomis dari hidung, misalnya pada kasus tumor otak atau kelainan dihidung. Pemeriksaan foto polos kepala tidak banyak memberikan data tentang kelainan ini. Pemeriksaan tomografi komputer merupakan pemeriksaan yang paling berguna untuk memperlihatkan

adanya massa, penebalan mukosa atau adanya sumbatan pada celah olfaktori.

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) merupakan pemeriksaan yang lebih sensitif untuk kelainan pada jaringan lunak. Pemeriksaan ini dilakukan bila ada kecurigaan adanya tumor.

#### 4. Pemeriksaan kemosensoris penghidu.

Pemeriksaan kemosensoris penghidu yaitu pemeriksaan dengan menggunakan odoran tertentu untuk merangsang sistem penghidu. Ada beberapa jenis pemeriksaan ini, diantaranya tes UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification*), Tes *The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC), Tes "Sniffin sticks", Tes *Odor Stick Identification Test for Japanese* (OSIT-J). (Bailey, 2006)

##### a. Tes UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification*).

Test ini berkembang di Amerika, pada tes ini terdapat 4 buku yang masing-masing berisi 10 odoran. Pemeriksaan dilakukan dengan menghidu buku uji, dimana didalamnya terkandung 10-50Å odoran. Hasilnya pemeriksaan akan dibagi menjadi 6 kategori yaitu normosmia, mikrosmia ringan, mikrosmia sedang, mikrosmia berat, anosmia, dan *malingering*. (Bailey, 2006).

##### b. Tes *The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC).

Test ini dapat mendeteksi ambang penghidu, identifikasi odoran, dan untuk evaluasi nervus trigeminal. Ambang penghidu menggunakan

larutan butanol 4% dan diencerkan dengan aqua steril dengan perbandingan 1:3, sehingga didapat 8 pengenceran. Tes dimulai dari pengenceran terkecil, dan untuk menghindari bias pasien disuruh menentukan mana yang berisi odoran tanpa perlu mengidentifikasikannya. Ambang penghidu didapat bila jawaban betul 5 kali berturut-turut tanpa kesalahan. Pemeriksaan dikerjakan bergantian pada hidung kiri dan kanan, dengan menutup hidung kiri bila memeriksa hidung kanan atau sebaliknya. Kemudian dilakukan tes identifikasi penghidu, dengan menggunakan odoran kopi, coklat, vanila, bedak, sabun, *oregano*, dan *naphthalene*. Nilai ambang dan identifikasi dikalkulasikan dan dinilai sesuai skor CCCRC. (Huriyati, 2014)

c. Tes “*Sniffin Sticks*”. (Hummet T, 2007)

Tes *Sniffin Sticks* adalah tes untuk menilai kemosensoris dari penghidu dengan alat yang berupa pena. Tes ini dipelopori *working group olfaction and gustation* di Jerman dan pertama kali diperkenalkan oleh Hummel dan kawan-kawan. Tes ini sudah digunakan pada lebih dari 100 penelitian yang telah dipublikasikan, juga dipakai di banyak praktek pribadi dokter di Eropa.

Panjang pena sekitar 14 cm dengan diameter 1,3 cm yang berisi 4 ml odoran dalam bentuk tampon dengan pelarutnya *propylene glycol*. Alat pemeriksaan terdiri dari tutup mata dan sarung tangan yang bebas dari odoran dan pena untuk tes identifikasi. Keseluruhan pena berjumlah 16 triplet (48 pena) untuk ambang penghidu, 16

triplet (48 pena) untuk diskriminasi penghidu, dan 16 pena untuk identifikasi penghidu, sehingga total berjumlah 112 pena.

Pengujian dilakukan dengan membuka tutup pena selama 3 detik dan pena diletakkan 2 cm di depan hidung, tergantung yang diuji apakah lobang hidung kiri atau lobang hidung kanan. Pemeriksaan dilakukan dengan menutup mata subyek untuk menghindari identifikasi visual dari odoran.

Dari Tes ini dapat diketahui tiga komponen, yaitu ambang penghidu, diskriminasi penghidu dan identifikasi penghidu. Untuk ambang penghidu (A) digunakan n-butanol sebagai odoran, yang terdiri dari 16 serial pengenceran dengan perbandingan 1:2 dalam pelarut aqua deionisasi. Tes ini menggunakan *triple forced choice paradigm* yaitu metode bertingkat tunggal dengan 3 pilihan jawaban. Pengujian dilakukan dengan pengenceran n-butanol dengan konsentrasi terkecil. Skor untuk ambang penghidu adalah 0 sampai 16.

Untuk diskriminasi penghidu (D), dilakukan dengan menggunakan 3 pena secara acak dimana 2 pena berisi odoran yang sama dan pena ke-3 berisi odoran yang berbeda. Pasien disuruh menentukan mana odoran yang berbeda dari 3 pena tersebut. Skor untuk diskriminasi penghidu adalah 0 sampai 16.

Untuk identifikasi penghidu (I), tes dilakukan dengan menggunakan 16 odoran yang berbeda, yaitu jeruk, anis (adas manis), *shoe leather* (kulit sepatu), *peppermint*, pisang, *lemon*, *liquorice* (akar manis), *cloves* (cengkeh), *cinnamon* (kayu manis), *turpentine* (minyak

tusam), bawang putih, kopi, apel, nanas, mawar dan ikan. Untuk satu odoran yang betul diberi skor 1, jadi nilai skor untuk tes identifikasi penghidu adalah 0-16. Interval antara pengujian minimal 20 detik untuk proses desensitisasi dari nervus olfaktorius.

Untuk menganalisa fungsi penghidu seseorang digunakan skor ADI yaitu hasil dari ketiga jenis tes "*Sniffin Sticks*", dengan antara skor 1 sampai 48, bila skor  $\leq 15$  dikategorikan anosmia, 16 - 29 dikategorikan hiposmia, dan  $\geq 30$  dikategorikan normosmia. Tes ini menggambarkan tingkat dari gangguan penghidu, tapi tidak menerangkan letak anatomi dari kelainan yang terjadi.

Odoran yang terdapat dalam tes "*Sniffin Sticks*" adalah odoran yang familiar untuk negara eropa, tapi kurang familiar dengan negara lain. Hal ini dapat diatasi dengan memberikan istilah lain yang familiar untuk odoran tersebut. menurut Shu tes "*Sniffin Sticks*" dapat digunakan pada penduduk Asia.

d. Tes *Odor Stick Identification Test for Japanese* (OSIT-J).

OSIT-J terdiri dari 13 bau yang berbeda tapi familiar dengan populasi Jepang yaitu *condensed milk*, gas memasak, kari, *hinoki*, tinta, jeruk Jepang, menthol, parfum, *putrid smell*, *roasted garlic*, bunga ros, kedelai fermentasi dan kayu. Odoran berbentuk krim dalam wadah lipstik. Pemeriksaan dilakukan dengan mengoleskan odoran pada kertas parafin dengan diameter 2 cm, untuk tiap odoran diberi 4 pilihan jawaban. Hasil akhir ditentukan dengan skor OSIT-J.

5. Pemeriksaan elektrofisiologis fungsi penghidu.

Pemeriksaan ini terdiri dari *Olfactory Event – Related Potentials* (ERPs), dan *Elektro – Olfaktogram* (EOG).

- a. *Olfactory Event - Related Potentials* (ERPs). ERPs adalah salah satu pemeriksaan fungsi penghidu dengan memberikan rangsangan odoran intranasal, dan dideteksi perubahan pada *elektroencephalography* (EEG). Rangsangan odoran untuk memperoleh kemosensori ERPs harus dengan konsentrasi dan durasi rangsangan yang tepat. Waktu rangsangan yang diberikan antara 1-20 mili detik. Jenis zat yang digunakan adalah vanilin, *phenylethyl alkohol*, dan H<sub>2</sub>S.
- b. *Elektro-Olfaktogram* (EOG). Pemeriksaan ini dilakukan dengan menempatkan elektroda pada permukaan epitel penghidu dengan tuntunan endoskopi. Kadang pemeriksaan ini kurang nyaman bagi pasien karena biasanya menyebabkan bersin pada waktu menempatkan elektroda di regio olfaktorius dihidung.

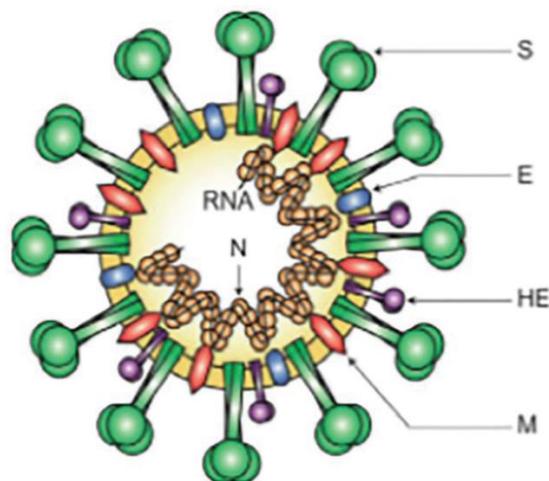
### **C. CORONA VIRUS**

a. Struktur Corona Virus

Coronavirus merupakan Virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga *Coronaviridae*. *Coronaviridae* dibagi dua subkeluarga dibedakan

berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu *alpha coronavirus*, *betacoronavirus*, *deltacoronavirus* dan *gamma coronavirus*. (PAPI, 2020, VIROLOGI, 2018).

Karakteristik coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200m. Semua virus ordo *Nidovirales* memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau *spike protein* merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang). (PAPI, 2020, VIROLOGI 2018). Struktur dari coronavirus bisa dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Struktur Coronavirus : N = Nucleocapsid protein, S = Spike Protein, M = Membrane Protein, HE = Hemagglutinin-Esterase, E = envelope. (Tugba et.al, 2017)

Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat diinaktifkan oleh desinfektan yang mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56°C selama 30 menit, eter, alkohol, asam perioksiasetat, detergen non-ionik, formalin, *oxidizing agent*, dan kloroform.

Kebanyakan coronavirus menginfeksi hewan dan bersikulasi di hewan. Coronavirus disebut dengan virus zoonotik yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Kelelawar, tikus bambu, unta dan musang merupakan *host* yang biasa ditemukan untuk coronavirus. Coronavirus pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan unta untuk *middle east respiratory syndrome* (MERS).

Berdasarkan penemuan, terdapat tujuh tipe coronavirus yang dapat menginfeksi manusia saat ini yaitu dua *alphacoronavirus* (229E dan NL63) dan empat *betacoronavirus* yakni (OC43, HKUI, *middle east respiratory syndrome-associated coronavirus* (MERS-CoV), dan *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus* (SARS-CoV). Yang ketujuh adalah coronavirus tipe baru yang menjadi penyebab kejadian luar biasa di Wuhan dan sekarang menjadi pandemi, yakni *Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV)*. (Francesco, et. al 2020)

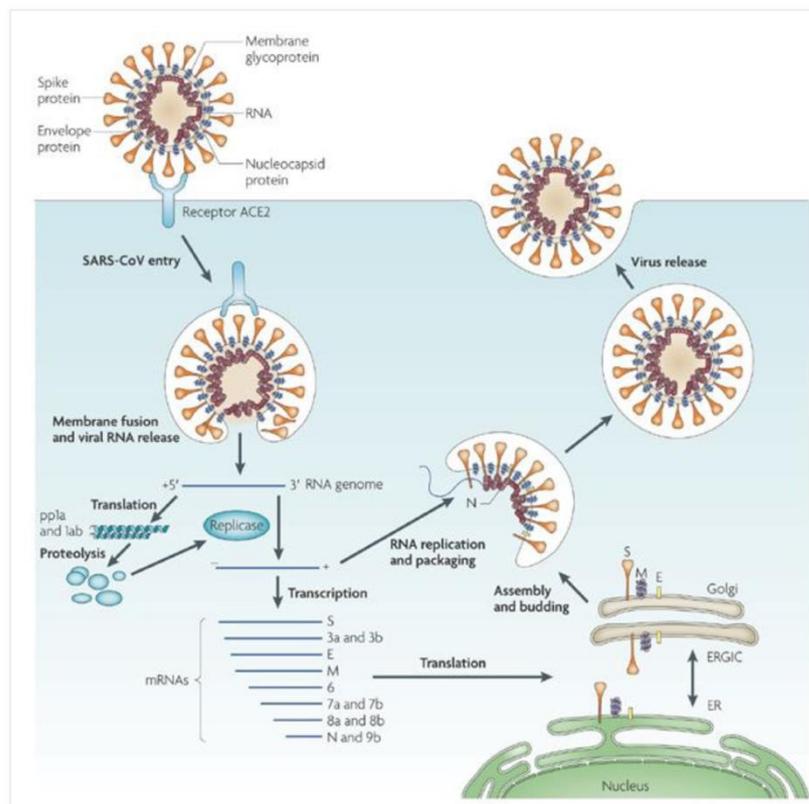
Virus SARS-CoV-2 merupakan coronavirus, jenis baru yang menyebabkan epidemi, dilaporkan pertama kali di kota Wuhan, Provinsi Huabei, Tiongkok pada tanggal 31 desember 2019. Pada tanggal 11 Februari 2020 WHO memberi nama penyakitnya menjadi *Coronavirus*

*Disease* 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 diklasifikasikan pada genus *betacoronavirus*. Hasil subsekuens genom dari coronavirus baru (SARS-CoV-2) diketahui hampir mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. (Francesco et.al, 2020. PAPI, 2020)

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) sampai saat ini (24 Oktober 2020) virus ini sudah menyebar ke 215 negara, dengan 42,4 juta kasus positif, 1,1 kasus kematian, dan 31,4 juta kasus sembuh. (WHO, 2020). Di Indonesia sampai 24 Oktober 2020, jumlah kasus yang terinfeksi sebanyak 381.190 kasus, jumlah kasus sembuh 305.100 kasus, dan kasus meninggal 13.077 kasus. Di Sulawesi Selatan, jumlah kasus positif COVID-19 sebanyak 17.690 kasus dengan jumlah kasus sembuh 15.422, dan kasus meninggal 445 pasien. (KEMENKES RI, 2020).

Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel *host*-nya. Penempelan dan masuk virus ke sel *host* diperantai oleh protein spike (S) yang ada dipermukaan virus, protein S SARS-CoV berikatan dengan reseptor di sel *host* yaitu enzim ACE-2 (*angiotensin converting enzyme 2*). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk selanjutnya transkripsi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Tahap selanjutnya adalah perakitan dan rilis virus. Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian

bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran naps bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari. Siklus hidup coronavirus bisa dilihat pada gambar. 6 (Francesco, 2020. PAPI, 2020).



Gambar 6. Siklus Hidup Coronavirus (PAPI, 2020)

b. Gejala Klinik

Gejala klinik COVID-19 sangat bervariasi mulai yang asimtomatik atau gejala semu, sampai kondisi yang membahayakan seperti gagal napas yang membutuhkan bantuan ventilator dan perlu perawatan di *intensive*

*care unit* (ICU), gangguan organ karena manifestasi dari sepsis, shock septik dan berakhir pada sindrom kegagalan organ. Gejala utama yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 seperti demam, batuk, sesak, sakit kepala, suara serak dan rinore. Manifestasi klinik yang serius adalah munculnya pneumonia, dengan karakteristik demam, batuk, sesak, dan infiltrasi bilateral pada pemeriksaan radiologi. Selain masalah saluran pernapasan atas, beberapa laporan juga pasien mengeluh adanya masalah gastrointestinal seperti muntah dan diare. (PAPI, 2020)

Perdebatan dan diskusi mengenai COVID-19 *screening*, Terutama pada pasien tanpa gejala atau orang yang tidak memenuhi kriteria untuk dilakukan pemeriksaan, salah satu gejala penting yang dengan cepat yang sebagai tanda infeksi awal COVID-19 adalah anosmia.

Kecurigaan pada pasien dengan *sudden anosmia* merupakan bagian dari gejala yang berhubungan dengan COVID-19. Prof. C. Hopkins sebagai president dari *British Rhinological Society* mempublikasikan "*the loss of sense smell as marker COVID-19 Infection*" dan menyarankan orang dewasa yang mengalami anosmia tanpa gejala lain harus melakukan isolasi mandiri selama 7 hari. Penelitian dalam skala besar 2.428 pasien dengan gejala anosmia selama COVID-19 pandemi, 74% pasien dinyatakan positif COVID-19. (Jerome, R. Lechien et.al. 2020)

*American Academy of Otorlaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO - NHS) mengusulkan "bahwa anosmia bisa ditambahkan dalam list untuk *screening* pasien dengan infeksi COVID-19", dan memerlukan pertimbangan yang lebih serius untuk isolasi mandiri dan melakukan test

pada pasien ini. Sumber yang dikumpulkan oleh AAO – HNS melaporkan 273 pasien di Amerika Serikat dengan COVID-19 dan anosmia, bahwa 73% pasien mengalami anosmia sebelum diagnosis ditegakkan. (Jerome, R. Lachient et.al, 2020).

Penelitian di Eropa, melaporkan pada 417 pasien dengan gejala COVID-19 ringan – sedang menunjukkan 85.6% dan 88.0% dilaporkan mengalami gangguan penghidu. Menariknya, gangguan penghidu muncul sebelum (11.8%), setelah (65.4%) atau pada saat yang bersamaan (22.8%) dengan keluhan THT yang lainnya. Survey di negara Prancis, Belgia, Itali dan Spanyol pada 1.420 pasien dengan gejala COVID-19 ringan sampai sedang, berdasarkan analisis identifikasi Bayesian melaporkan bahwa anosmia merupakan gejala yang paling sering dilaporkan, sebanyak 70.2% (Jerome, R. Lachient et.al, 2020).

Alsace menjadi kluster awal COVID-19 di Prancis oleh Perkumpulan THT Alsace menyatakan bahwa anosmia merupakan tanda peringatan awal dari Infeksi COVID-19. Penelitian mereka dari total 345 pasien positif COVID-19, 99 mengalami gangguan penghidu. (M. Renaud, et.al. 2020).

Luigi, et al (2020) melakukan penelitian di Itali, pada 72 pasien dengan COVID-19, dilaporkan 44 pasien mengalami gangguan penghidu. (Giancalo O, et.al , 2020) pada minggu kedua Maret 2020, melakukan evaluasi pada enam pasien dengan anosmia yang terjadi secara tiba-tiba, semuanya dilakukan pemeriksaan COVID-19 dengan RT-PCR dari swab nasofarin, dan hasilnya positif COVID-19.

Penelitian dari Firouzen Heidari, et al (2020) mulai 1 Maret 2020, dua puluh tiga kasus dengan keluhan utama anosmia dan terkonfirmasi positif terinfeksi COVID-19 dengan pemeriksaan *real time reverse – transcriptase polymerase chain reaction (RT – PCR)* dari swab nasofaring.

Penelitian di Aarau, Swiss, dari total 112 pasien yang terkonfirmasi dengan COVID-19, 66 pasien mengalami masalah penghidu, 4.6% dilaporkan gejala ringan, 13,8% gejala sedang dan 81.5% gejala berat. (Marlene M, et.al 2020).

Di Sao paulo, Brazil melaporkan pada 253 pasien dengan gangguan fungsi penghidu yang tiba-tiba, 183 pasien dilakukan test COVID-19 dan 145 pasien dinyatakan positif COVID-19. (Eduardo M. K, et.al, 2020).

c. Respon tubuh terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Sebuah review yang dilakukan oleh Geng Li, et al (2020) yang menjelaskan tentang respon sistem tubuh, baik *innate immune* dan *adaptive immune*. Pada *Innate Immune* tubuh mendeteksi infeksi virus dengan menggunakan PRRs (*pattern recognition receptors*) untuk mengenali PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) dan DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*) Saat ini PRRs itu termasuk TLR (*toll-like receptor*), RIG-I-Like receptor (RLR), NOD-like receptor (NLR), C-Type lectin-like receptors (CLmin), dan Free-molecule receptors dalam sitoplasma, seperti cGAS, IFI16, STING, DAI dan lain-lain.

*Pathogen associated molecular patterns (PAMPS)* yang dikenali oleh TLRs termasuk lemak, lipoprotein, protein dan asam nukleat dari bakteri,

virus, parasite dan jamur. Dari PAMPs inilah maka tubuh bisa mengenali adanya infeksi dari virus baik melalui protein atau dari asam nukleatnya.

*RIG-I-Like reseptor (RLRs)* secara umum mengenali asam nukleat dari RNA Virus, RIG-I- diaktivasi oleh berbagai jenis RNA virus. *Nucleotide-Binding and Oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs)* adalah reseptor pengenal yang utama, dengan mengenal komponen dari patogen termasuk virus yang mempunyai struktur NOD.

Respon *adaptive immune* pada infeksi SARS-CoV-2 diiniasi oleh Sel-T, CD4+ dan CD8+, sel T secara signifikan berperan dalam menyeimbangkan perlawanan dengan virus dan risiko akibat autoimun yang bisa muncul akibat inflamasi yang berlebihan. Sel T-CD4+ menghasilkan antibodi spesifik antivirus dengan mengaktifkan *T-dependent B Cells*, tapi CD8+ ini bersifat sitotoksik dan bisa membunuh sel yang terinfeksi virus.

#### d. Patofisiologi gangguan penghidu pada Pasien COVID-19

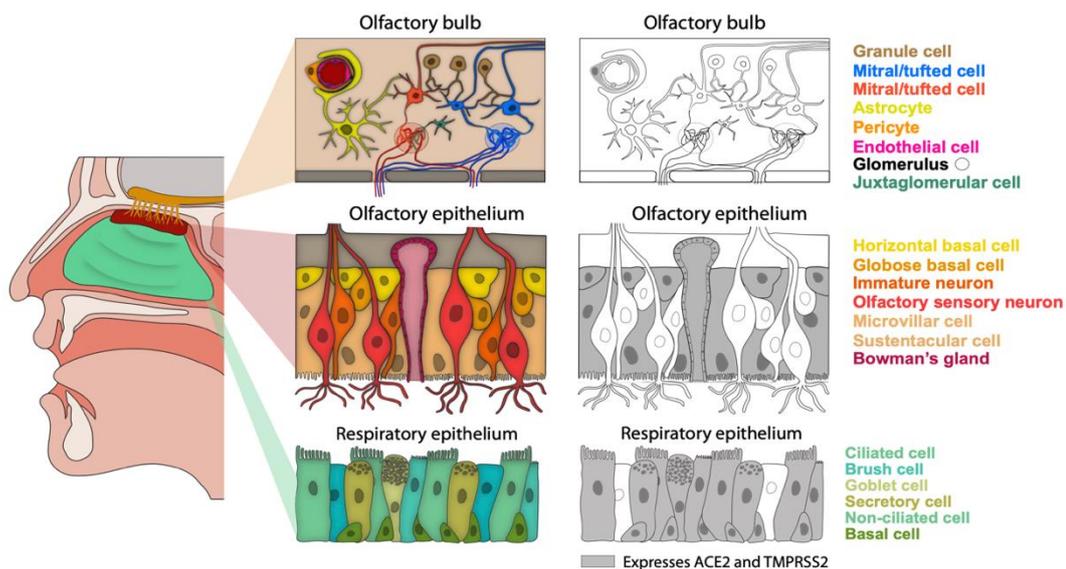
Patofisiologi dari gangguan penghidu pada pasien COVID-19 masih belum jelas, banyak penelitian yang menduga bahwa infeksi coronavirus masuk ke saluran napas, virus tersebut tidak menyerang neuron tetapi sel-sel non neuron yang mengespresikan reseptor ACE-2 pada sel epitel saluran napas, sel mikrovillar, sel kelenjar bowman, sel basal horizontal dan bulbus olfaktorius. Infeksi coronavirus menyebar dari epitel olfaktorius melewati cribriform plate sehingga menyebabkan degenerasi sel dan menyebabkan defisit penghidu. (Cooper W. K, et. al. 2020).

Mekanisme perubahan utama yang dimediasi oleh infeksi virus yang akut pada gangguan penghidu termasuk gangguan konduktif yang disebabkan oleh hilangnya patensi mukosa epitelium olfaktori karena edema mukosa, peningkatan produksi mukus, perubahan dari komposisi mukus, dan perubahan dalam pengiriman impuls saraf yang disebabkan oleh pelepasan mediator-mediator lokal seperti sitokin. (Cooper, et.al 2020).

Dua penelitian yang dilaporkan oleh Hou, et al (2020); Sungnak, et al (2020) dilaporkan bahwa sel epitel respiratori pada hidung mempunyai ekspresi *gene entry* yang tinggi terhadap SARS-CoV-2 bila dibandingkan pada trakea dan paru-paru. Sejalan dengan ini penelitian pada kera, musang, dan kucing ditemukan bahwa epitel nasal merupakan sumber utama dari RNA virus setelah teinfeksi dengan SARS-CoV-2, penelitian ini memberikan data bahwa epitel hidung sebagai reservoir utama virus (Munster et al 2020; Shi et al. 2020).

Penelitian dengan menggunakan spesimen mulai dari tikus sampai manusia, dengan menilai tipe sel pada epitel olfaktori yang mengekspresikan ACE-2 dan *gene entry* dari virus, pada keempat penelitan ini menyimpulkan bahwa saraf olfaktori tidak mengekspresikan ACE-2. Sebaliknya, co-ekspresi dari ACE-2 dan *Transmembrane Protease Sirene 2* (TMPRSS2) ditemukan pada sel penyokong (termasuk subtentakuler, kelenjar bowman dan sel mikrovilar) dan pada stem sel yang berfungsi untuk regenerasi dari epitel setelah megalami kerusakan (Brann et al. 2020; Chen et al 2020; Fodolian et al. 2020; Zieglar et al. 2020).

Co-ekspresi dari ACE-2 dan TMPRSS2 di sel penunjang pada epitel olfaktori mungkin menjadi target inisiasi dari infeksi SARS-CoV-2. Penelitian pada hamster dilaporkan bahwa SARS-CoV-2 menginfeksi sel subtentakuler bukan pada saraf olfaktori. (Bryche, et, al 2020). Penelitian yang sama juga yang dilakukan oleh Sia, et al (2020) pada hamster dengan mengidentifikasi sel epitel olfaktori dalam jumlah besar yang terinfeksi dengan SARS-CoV-2, pada penelitian ini disimpulkan bahwa sel subtentakuler menjadi target dari infeksi SARS-CoV-2. Untuk mengetahui



sel epitel respiratori, epitel olfaktori dan bulbus olfaktori yang berperan dalam ekspresi ACE-2 bisa dilihat pada gambar 7.

Gambar 7. Epitel respiratori, epitel olfaktori dan bulbus olfaktori yang mengeskpresikan ACE-2 (Cooper, et. al 2020)

Pada gambar diatas dijelaskan secara sistematis gambar sistem penghidu manusia potongan sagital, pada gambar kiri tampak epitel respiratori, epitel olfaktori dan juga bulbus olfaktori pada otak. pada gambar

tengah menjelaskan mengenai potongan jaringan, histologi serta sel penunjang dari masing – masing jaringan, epitel olfaktori terlekat di bagian tengah dari konka superior. Sel saraf olfaktori terdapat dalam epitel olfaktori yang berfungsi untuk mendeteksi odoran, penelitian pada tikus dan manusia sel ini akan terus mengalami regenerasi sepanjang hidup melalui progenitor globus. (Cooper et al. 2020).

Epitel olfaktori juga memiliki sel penunjang dan sel non-neural lainnya. Sel basal bertanggung jawab saat terjadinya kerusakan dan Menyusun Kembali sel – sel epitel olfaktori (Choi and Goldstein 2018). Pada epitel respiratori, sel basal merupakan progenitor sel dan bisa berdiferensiasi menjadi semua tipe sel, termasuk sel silia dan sel sekretori. Di dalam bulbus olfaktori, axon dari sel sensori olfaktori bersatu seperti gromeruli, pada bagian ujung distal berumbai dan menginervasi glomeruli dan mengirimkan sinyal penciuman ke area olfaktori. Tipe sel yang dapat mengekspresikan ACE-2 diindikasikan dengan warna abu – abu. Dari empat penelitian memberikan kesimpulan bahwa ACE-2 tidak diekspresikan di saraf sensori olfaktori. (Brann et al. 2020; Chen et al. 2020; Fodolian et al. 2020; Ziegler et al. 2020).

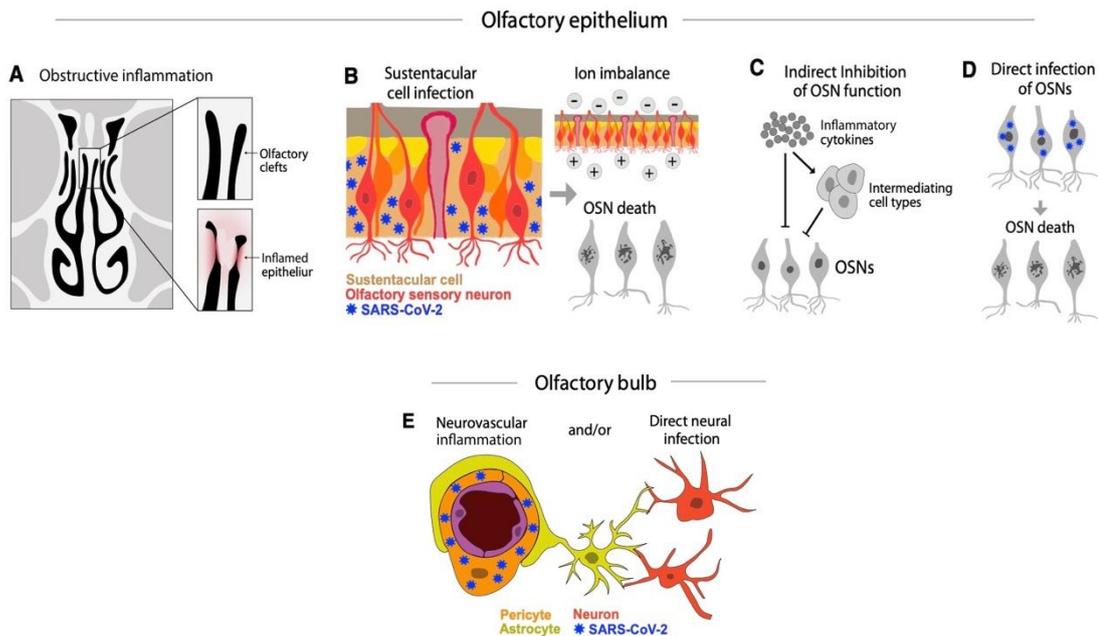
Patomekanisme yang terkait dengan infeksi yang bisa mengakibatkan perubahan penghidu secara akut pada kasus COVID-19, inflamasi lokal pada epitel bisa menyebabkan blok pada *cleft olfactory*, daerah ini merupakan sepasang saluran sempit yang terletak di daerah superior epitel hidung di mana udara harus mengalir untuk mencapai epitel olfaktori yang pada manusia hanya terdiri dari 5%. Konsisten dengan kemungkinan ini,

studi CT terbaru dari pasien COVID-19 yang datang dengan anosmia mengungkapkan adanya sumbatan pada *cleft olfactory* (Cooper, et.al, 2020; Eliezer, et.al, 2020).

Infeksi pada sel pendukung dan pelepasan mediator inflamasi dapat menyebabkan peningkatan inflamasi dan pelepasan sel – sel mediator seperti sitokin, yang telah terbukti mempengaruhi fungsi sel saraf olfaktori (Chen, et.al, 2020). Memang, penelitian terbaru menunjukkan adanya peningkatan kadar sitokin inflamasi pada epitel olfaktori pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Torabi, et.al, 2020).

Infeksi SARS-CoV-2 pada sel pendukung dapat mengubah lingkungan mikro epitel olfaktori dengan cara merusak fungsi dari sel. Contohnya, kelenjar bowman, berfungsi untuk mensekresi lendir, yang penting untuk mendeteksi odoran (Cooper, et al. 2020). Sel subtentakular dan mikrovilaar berfungsi secara struktur untuk mendukung neuron sensorik, memfagositosis dan atau mendetoksifikasi agen yang berpotensi merusak, menghasilkan sitokin inflamasi serta mengelola energi melalui pengiriman glukosa ke sel saraf olfaktori dan menjaga keseimbangan secara lokal antara garam dan air. (Cooper W. K, et al. 2020).

Kerusakan pada sel pendukung berpotensi mengubah gradien ion dan ketersediaan bahan bakar, yang pada akhirnya akan mempengaruhi laju pengaktifan sel saraf olfaktori (Bryche, et al. 2020). Untuk mekanisme gangguan penghidu yang mungkin terjadi pada pasien dengan COVID-19 bisa dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Mekanisme gangguan penghidu pada pasien COVID-19  
(Cooper. et al. 2020)

Imam SA, et al (2020) melakukan penelitian perubahan histologi pada tikus yang tidak bisa mendeteksi makanan yang dimasukkan dalam tanah, memiliki kemiripan perubahan jaringan pada pasien dengan keluhan anosmia karena infeksi virus. Beratnya keluhan dari gangguan penghidu (anosmia atau hiposmia) menggambarkan derajat kerusakan dari epitel, *viral load*, dan serotipe dari virus. Tentunya, berkurangnya reseptor olfaktori dalam epitel olfaktori akan mengurangi kemampuan dalam mengikat odor. Lebih jauh lagi, jika kerusakan luas terjadi pada bulbus olfaktori, kurangnya transduksi sinyal dapat berkontribusi memperberat gangguan penciuman. Penemuan ini bisa menjadi indikator dari berbagai tingkat gangguan penciuman pada pasien positif COVID-19.

#### e. Diagnosis

##### Anamnesis

Diagnosis COVID-19 dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang. Anamnesis yang perlu ditanyakan melalui keluhan pasien berupa demam, batuk kering dan riwayat perjalanan keluar daerah yang terkonfirmasi COVID-19 atau riwayat kontak dengan pasien positif COVID-19. Gejala tambahan lainnya yaitu nyeri kepala, nyeri otot, nyeri menelan, rinore, lemas, diare dan gejala gangguan penghidu. (PAPI, 2020)

##### Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tergantung ringan atau beratnya manifestasi klinik

1. Tingkat kesadaran : kompos mentis atau penurunan kesadaran.
2. Tanda vital : frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat, saturasi oksigen dapat normal atau turun.
3. Pemeriksaan fisik Hidung : Inspeksi apakah ada kelainan dari hidung, rinoskopi anterior : untuk menilai cavum nasi, apakah ada sekret, massa, dan gangguan obstruksi lainnya.
4. Pemeriksaan fisik tenggorok : Faringoskopi untuk menilai apakah ada kelainan dari faring.

##### Pemeriksaan Penunjang (PAPI,2020)

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan diantaranya :

1. Pemeriksaan radiologi, foto toraks, CT-Scan toraks, USG toraks. Pada pencitraan dapat menunjukkan : opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan *ground glass*. Pada stage awal terlihat bayangan multiple plak kecil dengan perubahan interstisial yang jelas menunjukkan di perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan multiple *ground-glass* dan infiltrasi di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan "*white-lung*" dan efusi pleura.
2. Pemeriksaan spesimen saluran napas atas dan bawah.
  - Saluran napas atas dengan swab tenggorok (nasofaring dan orofaring).
  - Saluran napas bawah (sputum, bilasan bronkus, BAL, bila menggunakan *endotracheal tube* dapat berupa aspirat endotrakeal)Spesimen ini dilakukan dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR), merupakan pemeriksaan baku untuk COVID-19.
3. COVID-19 Rapid tes  
Rapid tes COVID-19 dengan mendeteksi antibodi IgG dan IgM SARS-CoV-2 pada darah rutin, serum atau plasma darah yang digunakan sebagai sampel. COVID-19 rapid tes dapat digunakan untuk skrining masal, pada pasien yang dengan dan tanpa gejala.

#### **D. IRIGASI HIDUNG**

Cuci hidung atau irigasi nasal mungkin terlihat baru, tetapi perawatan sinus berasal dari Hatha Yoga Pradipika pada abad ke 15. Jala neti merupakan teknik dari cuci hidung (Jala) dan menggunakan tempat menyerupai pot (neti). Terdapat beberapa teknik pembersihan diri, di dalam tradisi yoga dan neti mengacu kepada pembersihan hidung (Barham and Harvey 2015)

Deskripsi pertama dari cuci hidung muncul pada *British Medical Journal* tahun 1895, dimana dideklarasikan bahwa hidung merupakan salah satu organ paling kotor dari tubuh. Hidung menyerap semua kotoran dari udara dan direkomendasikan untuk membersihkan hidung secara reguler.

Pencucian hidung dilakukan dengan mengalirkan larutan salin ke dalam kavum nasi menggunakan teknik irigasi maupun semprot. Teknik irigasi dilakukan dengan memanfaatkan gaya gravitasi menggunakan tekanan tangan dengan *syringe* atau *neti pot*, sedangkan teknik pencucian hidung dengan semprot menggunakan kemasan botol semprot yang bertekanan positif rendah (Rabago dan Zgierska, 2009).

Larutan salin isotonik adalah larutan yang tidak memiliki gradien osmotik, larutan yang biasa digunakan adalah larutan fisiologi Natrium Klorida 0.9%, sedangkan larutan salin hipertonik adalah larutan yang memiliki gradient osmotik, larutan yang biasa digunakan adalah larutan dengan konsentasi Natrium Klorida 3%. Keduanya memiliki komposisi dan derajat gradien osmotik yang berbeda (Garavello et.al, 2005, Kim et.al, 2005). Penggunaan larutan salin hipertonik sebagai cuci hidung memiliki kekurangan, larutan hipertonik bisa menyebabkan rasa nyeri pada pasien

karena pelepasan substansi P dan sekresi grandular menstimulasi saraf nosiseptik. (Borah, et. al 2020).

*Edinburgh and lothians Viral Intervention Study (ELVIS)* melakukan percobaan *randomised controlled trial (RCT)* dengan indikasi hipertonik nasal irigas dapat mengurangi durasi dari infeksi coronavirus pada saluran napas atas dengan rata-rata 2-3 hari, mengurangi tingkat keparahan, lama perawatan, dan viral shedding. Pada penelitian yang dilakukan (Ramalingam et.al. 2020) dengan nasal irigasi larutan hipertonik, 36% pasien lebih sedikit menggunakan obat-obatan ( $p = 0,004$ ), 35% transmisi berkurang ( $p = 0.006$ ) dan *viral sheeding* berkurang ( $p = 0,04$ ). *Viral sheeding* diambil dari swab pada konka media.

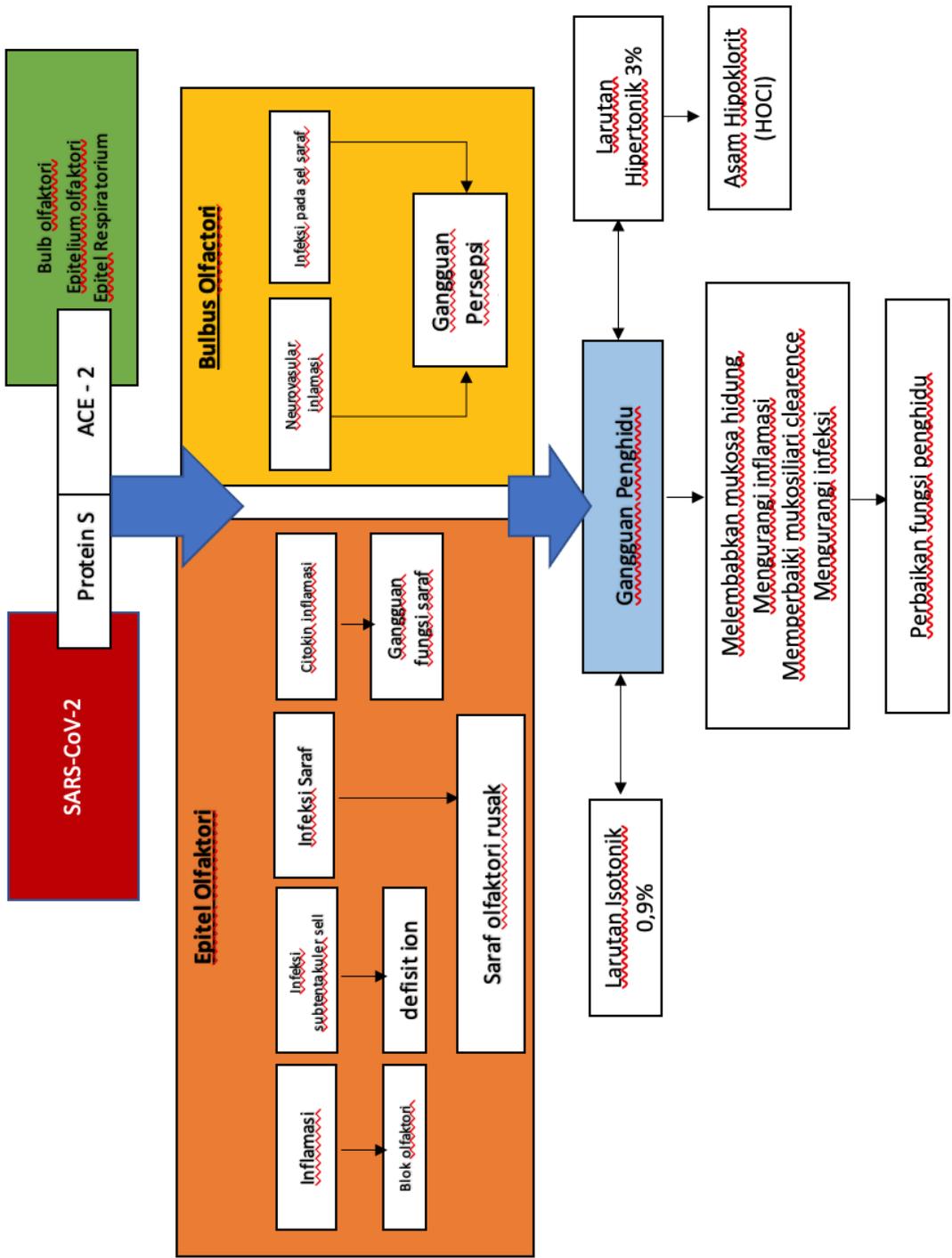
Mekanisme kerja larutan salin sebagai larutan pencuci hidung belum diketahui dengan jelas, namun diperkirakan dapat memperbaiki fungsi mukosilia hidung melalui efek fisiologisnya yaitu: membersihkan mukosa hidung dari sekret atau krusta, mengurangi edema mukosa, melembabkan kavum nasi, mengurangi mediator inflamasi dan risiko perlengketan mukosa serta mempercepat penyembuhan mukosa pasca pembedahan sinus. (Papsin dan McTavish, 2003; Hauptman dan Ryan, 2007; Rabago dan Zgierska, 2009; Yeung, 2011).

Larutan Hipertonik untuk cuci hidung mungkin bisa mencegah penularan penyakit dan bisa mengurangi viral load pada nasofaring sehingga bisa mengurangi gejala COVID-19. Selanjutnya, bisa mengurangi *viral sheeding* dan bisa mengurangi transmisi dari penyakit. (Ramalingan S, et.al. 2020).

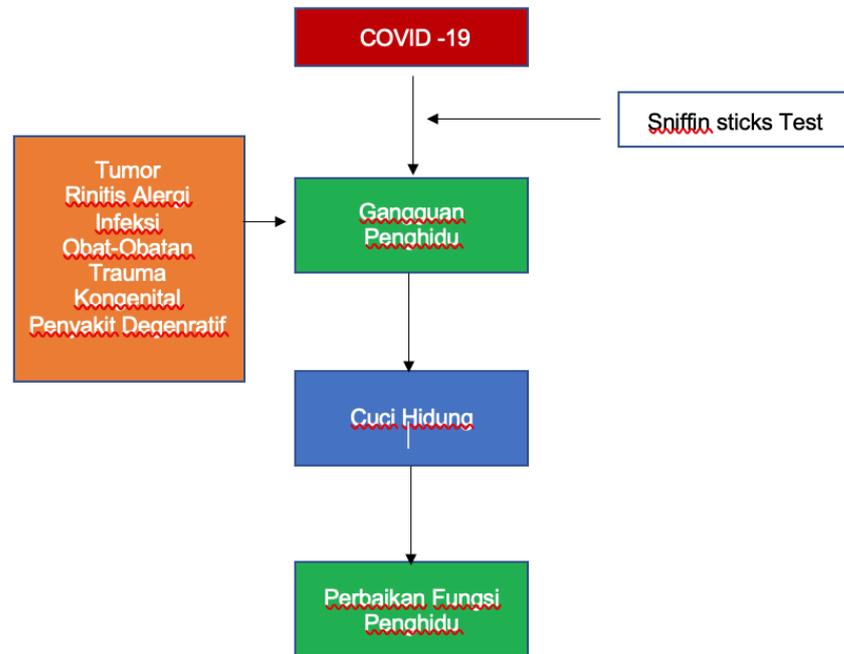
Hipotesis mekanisme dari cuci hidung larutan hipertonik mungkin karena ion klorit. Ion klorit ini pada mukosa hidung dan nasofaring di ubah menjadi asam *hypochlorous* (HOCl) yang mempunyai bahan anti viral. Hipotesis ini berdasarkan fakta bahwa (HOCl) merupakan bahan aktif yang digunakan pada bubuk pemutih pakaian, yang mempunyai bahan aktif sebagai anti viral dan digunakan sebagai desinfektan untuk SARS-CoV-2. (Ramalingan S, et.al 2020).

Masyarakat Amerika Serikat saat ini banyak merekomendasikan asam *hypochlorous* (HOCl) untuk digunakan sebagai bahan desinfektan COVID-19. Mekanisme kerjanya adalah dengan cara menghancurkan dinding sel mirkoba atau virus. Asam *hypochlorous* (HOCl) adalah zat endogen pada semua mamalia dan efektif melawan berbagai mikroorganisme. asam *hypochlorous* (HOCl) adalah agen oksida yang kuat. Pada larutan HOCl, berikatan dengan  $H^+$  dan  $OCl^-$ , mendenaturasi serta mengagresi protein. HOCl juga menghancurkan virus dengan cara klorinisasi dengan membentuk formasi sentral antara klorin dan nitrogen, hasilnya dapat menghancurkan ikatan ganda dari DNA, asam nukleat tidak bisa digunakan Kembali sehingga virus menjadi tidak berbahaya (Block et. al, 2020).

## E. KERANGKA TEORI



## F. KERANGKA KONSEP



- : Variabel perancu
- : Variabel bebas
- : Variabel antara
- : Variabel terikat

## BAB III