

KARYA AKHIR
MANFAAT OXYMETAZOLINE TERHADAP GANGGUAN PENGHIDU
PADA PASIEN COVID-19
THE BENEFITS OF OXYMETAZOLINE ON SMELL DISORDER IN
COVID-19 PATIENTS



Oleh:
dr. Muhammad Efsan Ridhoni
C035191002

Pembimbing:

Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
Dr.dr. Riskiana Djamin , Sp.T.H.T.K.L(K)
Dr. dr. Arifin Seweng, MPH

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU THT-KL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024

**MANFAAT OXYMETAZOLINE TERHADAP GANGGUAN PENGHIDU
PADA PASIEN COVID-19**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1
(Sp-1)

Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD EFSAN RIDHONI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp – 1) ILMU
KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK BEDAH
KEPALA LEHER FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
HASANUDDIN MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**MANFAAT OXYMETAZOLINE TERHADAP GANGGUAN PENGHIDU
PADA PASIEN COVID-19**

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD EFSAN RIDHONI

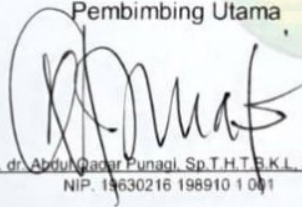
Nomor Pokok C035191002

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 17 Oktober 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



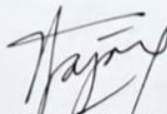
Prof. Dr. dr. Abdul Qadir Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K)
NIP. 19630216 198910 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. K (K)
NIP. 19600225 198801 2 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Muhammad Fajjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K)
NIP. 19710303 200502 1 005

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Muhammad Efsan Ridhoni

Nomor Mahasiswa : C035191002

Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul **"MANFAAT OXYMETAZOLINE TERHADAP GANGGUAN PENGHIDU PADA PASIEN COVID-19"** yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 januari 2024

Yang menyatakan



Muhammad Efsan Ridhoni

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Tesis ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing Prof.Dr.dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),FICS, Dr. dr. Riskiana Djamin , Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K), dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada penulis sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L:

Prof.Dr.dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),FICS,
Prof.Dr.dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp. T.H.T.B.K.L., Subsp.N.O(K),
Dr.dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K),
Dr.dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),
Dr.dr.Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Oto(K)
dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.A.I.(K),M.Kes,
Dr.dr. Nani I. Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Onko.(K),FICS,
Dr.dr. Nova A.L.Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.Omko(K), FICS,
dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.B.E(K),

dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.N.O(K), M.Kes,
 Dr.dr. Syahrijuita, M.Kes, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.K(K),
 dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.A.I.(K),
 dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Oto.(K),
 dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K),
 Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),
 dr. Khaeruddin HA, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
 dr. Masyita Dewi Ruray, Sp.T.H.T.B.K.L,FICS, dan
 dr. Hilmiyah Syam, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L

atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan tesis ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti Pendidikan terintegrasi.
3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman angkatan saya, dr.Sulfikar habibie, dr. Michelia Iustiana Devi pallupi, dr. Yunia Chairunnisa Abdullah, dan dr. Vithari Anna Sarambu, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani Pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, RSUD Mokopido Toli-Toli.
5. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan T.H.T.B.K.L perawat ruang rawat inap T.H.T.B.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.B.K.L

khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, M.Hut dan Vindi JuniarG, S.Sos atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

6. Kepada keluarga saya, Istri tercinta dr. Humairah, anak saya Hanifa Humairah Efsan dan keluarga besar saya, terutama orang tua saya, dalam memberikan support yang luar biasa sehingga saya dapat selalu bersemangat menjalani kegiatan Pendidikan.

7. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hingga selesainya tesisini.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan tesis ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan tesis ini penulis terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Tuhan senantiasa memberikan rahmat kepada kita semua, Aamiin.

Makassar, 17 Januari 2024

Muhammad Efsan Ridhoni

ABSTRAK

MUHAMMAD EFSAN RIDHONI. *Manfaat Oxymetazoline terhadap Gangguan Penghidu pada Pasien Covid-19* (dibimbing oleh Abdul Qadar Punagi dan Riskiana Djamin).

Wabah *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) muncul pertama kali di Wuhan. Indera penghidu dan pengecap yang menghilang secara tiba-tiba telah menjadi gejala klinis COVID-19. Salah satu alat pemeriksaan kemosensoris fungsi penghidu yang berkembang dan banyak dipakai adalah tes *Sniffin sticks*. Potensial pemberian intranasal *topical* obat dan agen yang diketahui memiliki sifat antivirus dalam SARS-CoV-2. *Oxymetazoline* biasanya digunakan sebagai dekongestan. *Oxymetazoline topical* semprotan hidung menunjukkan efek penurunan viral load pada *rhinovirus*. Metode yang digunakan berupa *randomized pre-post-controlled design* yang terdiri atas tiga kelompok perlakuan. Penelitian dilaksanakan di Makassar pada November 2022 sampai jumlah sampel terpenuhi. Analisis statistik menggunakan program SPSS 20. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hubungan CT Value dengan Gangguan Penghidu pada hari ke-1 dengan uji *Mann-Whiney* terdapat hubungan signifikan. Pada hari ke-5 tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara CT value dan gangguan penghidu pada semua kelompok. Kesimpulan penelitian menunjukkan bahwa perbandingan skor *Sniffin stick test* antara kelompok perlakuan dan *Kruskal-Wallis test* (0,003) didapatkan skor *Sniffin stick test* dan signifikan paling tinggi pada kelompok *oxymetazoline* (d:27,83 : S:29,00). Pemberian *oxymetazoline nasal spray* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih bermanfaat dibandingkan dengan tanpa pemberian *oxymetazoline nasal spray* (*plasebo* dan *nasal saline irrigation*) pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu.

Kata kunci: COVID-19, gangguan penghidu, oxymetazoline

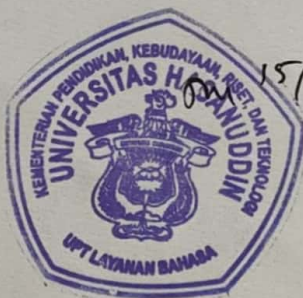


ABSTRACT

MUHAMMAD EFSAN RIDHONI. *The Benefits of Oxymetazoline on Sensory Impairment in COVID-19 Patients* (supervised by Abdul Qadar Punagi and Riskiana Djamin)

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak first appeared in Wuhan. Sudden loss of smell and taste sense has become a clinical symptom of COVID-19. One of the evolved and widely used chemosensory examination tools for sensory function is the "Sniffin sticks" test. Potential topical intranasal administration of drugs and agents known to have antiviral properties in SARS-COV-2 Oxymetazoline is commonly used as a decongestant Oxymetazoline topical nasal spray showed a viral load-reducing effect on rhinovirus. A randomized pre-post-controlled design consisted of three treatment groups. The study was conducted in Makassar in November 2022 until the sample size was met. Statistical analysis used SPSS 20 program. The results show that there is a significant relationship between CT value and olfactory disorder on the first day using Mann-Whitney test. On the fifth day, all groups have no significant relationship between CT value and olfactory disorder. In conclusion, comparison of Sniffin stick test scores between treatment groups and Kruskal-Wallis test (0.003) shows that the highest Sniffin stick test score is found in the oxymetazoline group (d: 27.83; S: 29.00). The administration of oxymetazoline nasal spray in confirmed COVID-19 patients is more beneficial than the one without oxymetazoline nasal spray (placebo and nasal saline irrigation) in COVID-19 patients with olfactory disorders.

Keywords: COVID-19, olfactory disorders, Oxymetazoline



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	2
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	5
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Anatomi Dan Fisiologi Sistem Penghidu	7
B. Pemeriksaan fungsi penghidu	12
C. Tes “Sniffin Sticks”	14
D. Oxymetazoline	18
E. <i>Nasal saline irrigation</i> (NSI)	24
F. SARS-CoV-2	26
G. Gangguan Penghidu pada COVID-19	30
H. Kerangka Teori	36
I. Kerangka Konsep	37
BAB III METODE PENELITIAN	38
A. Desain Penelitian	38
B. Tempat Dan Waktu Penelitian	38
C. Populasi Dan Sampel Penelitian	39
D. Perkiraan Besar Sampel	39
E. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	40
F. Izin Subyek Penelitian	41
G. Cara Kerja Penelitian	41

H. Instrumen Pengumpul Data.....	48
I. Definisi Operasional	48
J. Alur Penelitian	53
K. Analisis Data	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	55
A. Hasil Penelitian	55
B. Karakteristik Sampel Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin.....	55
C. Gangguan Penghidu	57
D. Skor Sniffin Stick test	59
E. Karakteristik sampel berdasarkan CT value.....	65
F. Hubungan CT Value dengan Gangguan Penghidu	66
G. Pembahasan	68
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	73
B. Kesimpulan	73
C. Keterbatasan Penelitian	73
D. Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....	88

Abstract

Background: The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak first appeared in Wuhan. Sudden loss of smell and taste sense has become a clinical symptom of COVID-19. One of the evolved and widely used chemosensory examination tools for sensory function is the "Sniffin sticks" test. Potential topical intranasal administration of drugs and agents known to have antiviral properties in SARS-CoV-2. Oxymetazoline is commonly used as a decongestant. Oxymetazoline topical nasal spray showed a viral load-reducing effect on rhinovirus.

Methods: A randomized pre-post-controlled design consisting of three treatment groups. The study was conducted in Makassar in November 2022 until the sample size was met. Statistical analysis using the SPSS 20 program.

Results: There is a significant relationship between CT value and olfactory disorder on the first day using the Mann-Whitney test. On the fifth day, all groups have no significant relationship between CT value and olfactory disorder.

Conclusion: Comparison of Sniffin stick test scores between treatment groups with Kruskal-Wallis test (0.003) found that the highest Sniffin stick test score was found in the oxymetazoline group (d: 27.83; S: 29.00). The administration of oxymetazoline nasal spray in confirmed COVID-19 patients is more beneficial than the one without oxymetazoline nasal spray (placebo and nasal saline irrigation) in COVID-19 patients with olfactory disorders.

Keywords: COVID-19, olfactory disorders, Oxymetazoline

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Regio neuroepitel olfaktorius. (Ganong WF, 2001).....	7
Gambar 2	Membran mukus dari neuroepitel olfaktorius (Ganong WF, 2001)	8
Gambar 3	Aktivasi reseptor sel olfaktorius (Huriyati E, Nelvia T, 2014) .	9
Gambar 4	Perjalanan impuls di bulbus olfaktorius (Huriyati E, Nelvia T, 2014)	10
Gambar 5	Korteks olfaktorius. (Huriyati E, Nelvia T, 2014)	11
Gambar 6	Alat test “ <i>Sniffin Sticks</i> “(Huriyati E, Nelvia 2014)	15
Gambar 7	Keseluruhan pena untuk 3 jenis tes “ <i>Sniffin stick</i> ” (Huriyati E, Nelvia 2014)	16
Gambar 8	Struktur virus corona sindrom pernafasan akut (SARS-CoV-2). (Higgins T, Arthur, et all. 2020).....	27
Gambar 9	Siklus hidup SARS-CoV-2 di sel host. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; RE, retikulum endoplasma; ERGIC, kompartemen perantara ER-Golgi. (Higgins T, Arthur, et all. 2020).....	29
Gambar 10	Mekanisme gangguan penghidu pada pasien COVID-19 (Cooper. et al. 2020)	35
Gambar 11	Kerangka teori	36
Gambar 12	Kerangka konsep.....	37
Gambar 13	Metode <i>Sniffin’ sticks Test</i> (Probst, R & Gerhard Grevers,2006).....	44
Gambar 14	Metode <i>Sniffin’ sticks Test</i> (Probst, R & Gerhard Grevers,2006).....	46
Gambar 15	Karakteristik sampel berdasarkan CT value	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik sampel berdasarkan usia	55
Tabel 2	Karakteristik sampel berdasarkan Jenis kelamin	56
Tabel 3	Karakteristik sampel berdasarkan derajat gangguan penghidu	57
Tabel 4	Gambaran Skor <i>Sniffin stick test</i> pada kelompok perlakuan menggunakan oxymetazoline, <i>nasal saline irrigation</i> , Plasebo	59
Tabel 5	Perbandingan Skor <i>Sniffin stick test</i> Antara Kelompok perlakuan menggunakan oxymetazoline, <i>nasal saline irrigation</i> , Plasebo hari ke -1.....	60
Tabel 6	Perbandingan Skor <i>Sniffin stick test</i> Antara Kelompok perlakuan menggunakan oxymetazoline, <i>nasal saline irrigation</i> , Plasebo hari ke -5.....	61
Tabel 7	Perbandingan Skor <i>Sniffin stick test</i> dekstra dan sinistra antara Kelompok perlakuan menggunakan oxymetazoline, <i>nasal saline irrigation</i> , Plasebo hari ke -1.....	62
Tabel 8	Perbandingan Skor <i>Sniffin stick test</i> dekstra dan sinistra antara Kelompok perlakuan menggunakan oxymetazoline, <i>nasal saline irrigation</i> , Plasebo hari ke -5.....	62
Tabel 9	Perbandingan Skor <i>Sniffin stick test</i> dekstra dan sinistra antara Kelompok perlakuan menggunakan oxymetazoline, <i>nasal saline irrigation</i> , Plasebo hari ke-1 dan ke-5.....	64
Tabel 10	Karakteristik sampel berdasarkan CT value.....	65
Tabel 11	Hubungan CT Value dengan Gangguan Penghidu hari ke 1 ..	66
Tabel 12	Hubungan CT Value dengan Gangguan Penghidu pada hari ke-5	67

DAFTAR SINGKATAN

ACE	angiotensin-converting enzyme
ATP	<i>adenosine triphosphate</i>
Ca ²⁺	Kalsium
cAMP	<i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CCCRC	Connectitut Chemosensory Clinical Research Center
CFD	computational fluid dynamic
CT	<i>Cycle Threshold</i>
CPE	cytopathic effect
HRV	Human Rhinovirus
MERS-Cov 2	coronavirus Middle Eastern respiratory syndrome
MRI	Magnetic resonance Imaging
Na ⁺	Natrium
NONS	Nitric Oxide Nasal Spray
NSI	Nasal saline irrigation
OMZ	Oxymetazoline
PCR	Polymerase Chain Reaction
RBD	receptor-binding domain
RE	retikulum endoplasma
RNA	Ribonucleic Acid
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SARS Cov 2	Severe Acute Respiratory Syndrome COVID
SSP	Susunan saraf pusat
THT	Telinga Hidung Tenggorokan
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification
WHO	world health organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Wabah *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) muncul pertama kali pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina dan menyebar dengan cepat ke seluruh Cina, dan kemudian ke seluruh dunia. Kasus pertama di kaitkan dengan pasar ikan di Wuhan, tetapi sumber penularan kasus ini masih belum diketahui secara pasti. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) baru-baru ini menyatakan penyakit corona virus 2019 (COVID-19) sebagai darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional. (Guan W, Rothan H, et al 2020)

Data worldometers, hingga 26 april 2021 total kasus COVID-19 di dunia terkonfirmasi sebanyak 147.780.699 kasus. Dari data tersebut, di dapatkan 125 juta pasien dinyatakan sembuh dan 3 juta orang meninggal dunia di karenakan virus ini. Kasus yang masih aktif hingga saat ini terdata sebanyak 19 juta dengan kondisi ringan sampai kondisi kritis. Di Indonesia total kasus COVID-19 per tanggal 18 november 2021 yang terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 4,2 juta kasus. Dari jumlah tersebut, sebanyak 4 juta orang di nyatakan sembuh dan 143 ribu orang dinyatakan meninggal. (COVID.go.id, 2021)

COVID-19 menyebabkan beberapa gejala umum seperti demam (43,8% pada gejala awal dan 88,79% selama perawatan di RS), batuk (67,8%) dan sesak, hidung tersumbat (4,8%), mual muntah (5,0%) dan

diare (3,8%) berdasarkan penelitian 1099 pasien di Cina. Penelitian lain di Korea Selatan, Iran, Jerman, Itali, Spanyol, Perancis, Belgia, Inggris dan Amerika menemukan hal lain dari gejala-gejala umum yang telah digambarkan sebelumnya, yaitu temuan gejala gangguan penghidu dengan atau tanpa gangguan pengecap pada pasien COVID-19. Penelitian THT di Eropa mengobservasi bahwa pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 ini mempunyai gejala gangguan penghidu dan pengecap yang berat tanpa rinore atau obstruksi hidung, dan pada pasien ini awalnya tidak dicurigai COVID-19 karena tidak ada gejala demam, batuk atau gejala sistemik lain. (Vaira L, Salzano G et al, 2020)

Indera Penghidu dan pengecap yang meng hilang secara tiba-tiba telah diidentifikasi dalam daftar gejala klinis COVID-19 (Mehraeen dkk, 2020). Hal ini sekarang dikenali sebagai “gejala penting” yang dapat ditemukan bahkan tanpa “gejala biasa” seperti demam, batuk, gagal napas. Laporan pada awalnya bersifat anekdot dan umumnya tanpa pengukuran kuantitatif, sebuah studi baru-baru ini terhadap sekitar 4.000 peserta dari lebih dari 40 negara menegaskan bahwa COVID-19 berdampak luas pada fungsi kemosensori di berbagai modalitas sensorik. Penurunan indra penghidu, dengan atau tanpa adanya hidung tersumbat dan gangguan pengecap, dilaporkan tanpa perbedaan yang signifikan antara peserta yang diuji di laboratorium atau dengan penilaian klinis melalui kuesioner (von Bartheld et al.2020).

Ada beberapa modalitas pemeriksaan kemosensoris fungsi penghidu, tapi jarang digunakan secara rutin di berbagai rumah sakit.

Hal ini disebabkan harganya cukup mahal. Alat pemeriksaan kemosis fungsi penghidu yang berkembang dan banyak dipakai di negara Eropa seperti Jerman, Austria dan Switzerland adalah tes "Sniffin sticks". Tes ini dapat menilai 3 jenis tes yaitu ambang penghidu (threshold/T), diskriminasi penghidu (discrimination/D) dan identifikasi penghidu (identification/I). (Mueller CA, Grasinger E, Naka A, et al 2006)

Upaya untuk mengurangi pandemic, telah difokuskan pada kesadaran kesehatan masyarakat, seperti penggunaan masker, menjaga jarak, kesadaran masyarakat akan pentingnya kebersihan, dan pembatasan perjalanan. Pemberian obat atau agen antivirus secara intranasal dapat memberikan pilihan tambahan untuk mencegah penularan penyakit, terapi hidung hidung, dan pemberian antiseptik hidung.

Berdasarkan penjelasan di atas, mengenai COVID-19 yang telah menjadi pandemic pada tahun 2020 serta penelitian terkait masalah gangguan penghidu pada pasien COVID-19 dengan merangkum temuan potensial pemberian intranasal topical obat dan agen yang diketahui memiliki sifat antivirus dalam SARS-CoV-2. Oxymetazoline biasanya digunakan sebagai dekongestan. Studi kecil telah menunjukkan penurunan viral load pada rhinovirus melalui oxymetazoline topical semprotan hidung. Menurut Baek et al Pengobatan dengan NONS (*nitric oxide nasal spray*) terbukti efektif dan aman dalam mengurangi *viral load* pada pasien dengan gejala ringan Infeksi COVID-19. Pasien dengan onset penyakit baru-baru ini terdaftar

dalam uji coba untuk mengevaluasi efek intervensi dini dengan NONS pada beban RNA SARS-CoV-2. Pasien dalam pengobatan NONS dengan menunjukkan viral load, sebagaimana ditentukan dari pengujian PCR dari pengambilan sampel usap hidung dan tenggorokan, yang lebih rendah pada hari ke-2 dan ke-4 dengan faktor 16,2 dibandingkan dengan plasebo, dan resolusi gejala juga ditemukan lebih cepat pada pengobatan NONS dari pada plasebo. (Baek, 2021;Stephen,2021)

Penelitian tentang manfaat pemberian oxymetazoline terhadap gangguan penghidu pada COVID-19 masih kurang diteliti di Indonesia, bahkan di Makassar, maka penulis akan meneliti mengenai manfaat pemberian oxymetazoline spray pada pasien COVID-19 dan di bandingkan dengan tanpa pemberian oxymetazoline (plasebo dan *Nasal saline irrigation* (NSI)) dengan gangguan penghidu.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut: “Apakah ada perbedaan perbaikan fungsi penghidu pada pasien COVID-19 yang di berikan oxymetazoline *nasal spray* dengan pasien tanpa pemberian oxymetazoline *nasal spray* (plasebo dan *nasal saline irrigation*) ?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektifitas oxymetazoline terhadap gangguan penghidu pada pasien COVID-19 di Makassar.

2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian dilakukan, yaitu:

- a. Mengetahui nilai CT value pada penderita terkonfirmasi COVID-19
- b. Menilai fungsi penghidu berdasarkan skor *sniffing sticks* test .
- c. Menilai fungsi penghidu berdasarkan skor *sniffing sticks* test setelah pemberian oxymetazoline *nasal spray* pada pasien COVID-19
- d. Menilai fungsi penghidu berdasarkan skor *sniffing sticks* test setelah pemberian nasal salin irrigation pada pasien COVID-19
- e. Menilai fungsi penghidu berdasarkan skor *sniffing sticks* test setelah pemberian plasebo pada pasien COVID-19
- f. Mengetahui nilai CT value pada penderita terkonfirmasi COVID-19 setelah pemberian oxymetazoline *nasal spray*
- g. Mengetahui nilai CT value pada penderita terkonfirmasi COVID-19 setelah pemberian nasal salin irrigation
- h. Mengetahui nilai CT value pada penderita terkonfirmasi COVID-19 setelah pemberian plasebo.
- i. Menilai Hubungan CT Value dengan Gangguan Penghidu pada penderita terkonfirmasi COVID-19

D. Hipotesis

Pemberian oxymetazoline *nasal spray* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih bermanfaat di bandingkan tanpa pemberian

oxymetazoline *nasal spray* (plasebo dan *nasal saline irrigation*) pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu.

E. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini, yaitu:

1. Memberikan informasi ilmiah tentang manfaat pemberian oxymetazoline pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu di Makassar.
2. Diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan ilmiah serta pengalaman dalam mengkaji hasil perbandingan antara pemberian oxymetazoline *nasal spray* dan tanpa pemberian oxymetazoline *nasal spray* (plasebo dan *nasal saline irrigation*) pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu.

BAB II

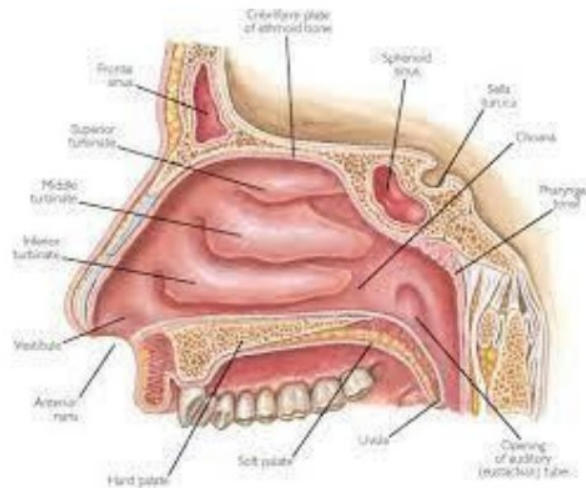
TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Dan Fisiologi Sistem Penghidu.

Bagian dari fungsi penghidu yang terlibat adalah neuroepitel olfaktorius, bulbus olfaktorius dan korteks olfaktorius.

1. Neuroepitel olfaktorius

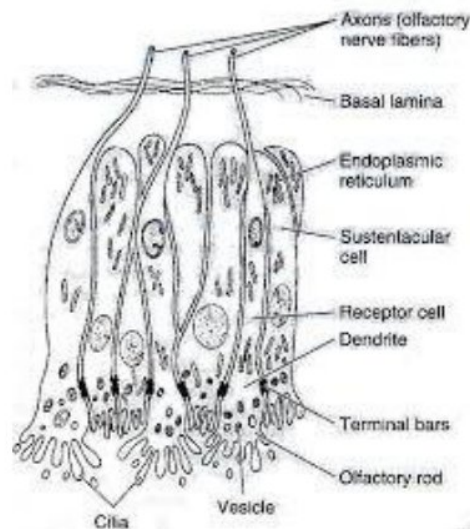
Neuroepitel olfaktorius berada di atap rongga hidung, yaitu di konka superior, septum bagian superior, konka media bagian superior atau di dasar lempeng kribriiformis. Neuroepitel olfaktorius merupakan epitel kolumnar berlapis semu yang berwarna kecoklatan, warna ini disebabkan pigmen granul coklat pada sitoplasma kompleks golgi. Regio neuroepitel olfaktorius (gambar 1). (Ganong, WF, 2001).



Gambar 1 Regio neuroepitel olfaktorius. (Ganong WF, 2001)

Sel di neuroepitel olfaktorius ini terdiri dari sel pendukung yang merupakan reseptor olfaktorius. Terdapat 10-20 juta sel

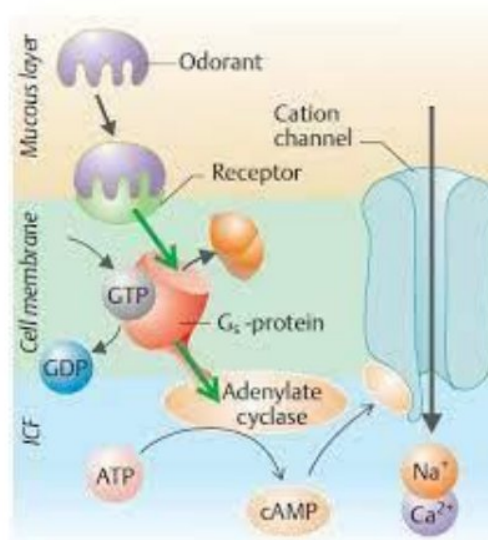
reseptor olfaktorius. Pada ujung dari masing-masing dendrit terdapat olfactory rod dan diujungnya terdapat silia. Silia ini menonjol pada permukaan mukus. Sel lain yang terdapat di neuroepitel olfaktorius ini adalah sel penunjang atau sel sustentakuler. Sel ini berfungsi sebagai pembatas antara sel reseptor, mengatur komposisi ion lokal mukus dan melindungi epitel olfaktorius dari kerusakan akibat benda asing. Mukus dihasilkan oleh kelenjar Bowman's yang terdapat pada bagian basal sel olfaktorius. Membran mukus dari neuroepitel olfaktorius (gambar 2). (Ganong WF, 2001).



Gambar 2 Membran mukus dari neuroepitel olfaktorius (Ganong WF, 2001)

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 (Na^+) dan kalsium (Ca^{2+}) ke dalam sel sehingga terjadi depolarisasi dan penyaluran impuls ke bulbus olfaktorius. Aktivasi reseptor sel olfaktorius (gambar 3).

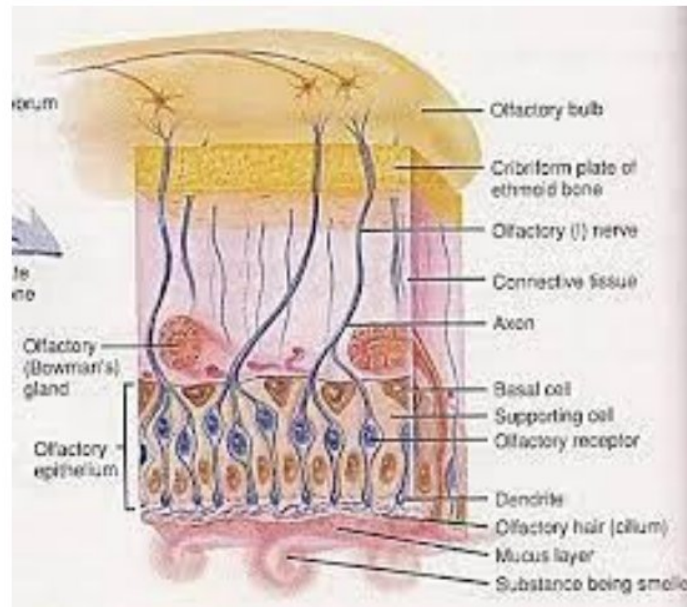


Gambar 3 Aktivasi reseptor sel olfaktorius (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

2. Bulbus olfaktorius

Bulbus olfaktorius berada di dasar fossa anterior dari lobus frontal. Bundel akson saraf penghidu (fila) berjalan dari rongga hidung dari lempeng kribiformis diteruskan ke bulbus olfaktorius. Dalam masing-masing fila terdapat 50 sampai 200 akson reseptor penghidu pada usia muda, dan jumlah akan berkurang dengan

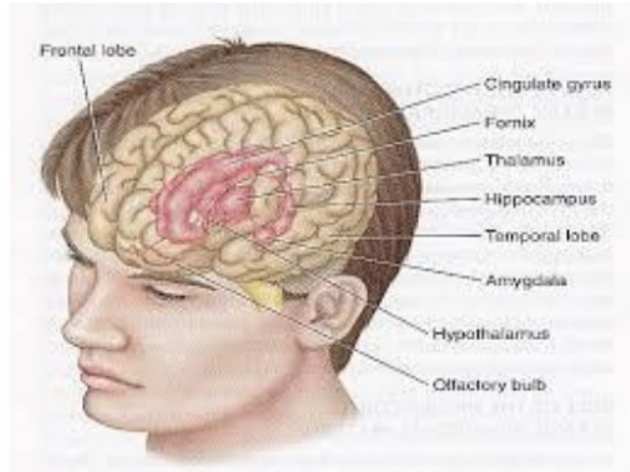
bertambahnya usia. Akson dari sel reseptor yang masuk akan bersinap dengan dendrit dari neuron kedua dalam gromerulus. Perjalanan impuls di bulbus olfaktorius (Gambar 4).



Gambar 4 Perjalanan impuls di bulbus olfaktorius (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

3. Korteks olfaktorius

Terdapat 3 komponen korteks olfaktorius, yaitu pada korteks frontal merupakan pusat persepsi terhadap penghidu. Pada area hipotalamus dan amygdala merupakan pusat emosional terhadap odoran, dan area enthorinal merupakan pusat memori dari odoran. Korteks olfaktorius (gambar 5).



Gambar 5 Korteks olfaktorius. (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

Saraf yang berperan dalam sistem penghidu adalah nervus olfaktorius (N I). Filamen saraf mengandung jutaan akson dari jutaan sel-sel reseptor. Satu jenis odoran mempunyai satu reseptor tertentu, dengan adanya nervus olfaktorius kita bisa menghidu odoran seperti strawberi, apel dan bermacam odoran lain. (Huriyati E, Nelvia T, 2014).

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 stimuli iritasi, rasa terbakar, rasa dingin, rasa geli dan dapat mendeteksi bau yang tajam dari amoniak atau beberapa jenis asam. Ada anggapan bahwa nervus olfaktorius dan nervus trigeminus berinteraksi secara fisiologis. (Huriyati E, Nelvia T, 2014).

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 kribriformis. Fungsi saraf terminal pada manusia belum diketahui pasti. Organ rudimenter 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 E, Nelvia T, 2014)

B. Pemeriksaan fungsi penghidu

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. (rouby C et all 2011)

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 olfaktorius. (boyce JM 2006)

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 olfaktorius. Pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) merupakan pemeriksaan yang lebih sensitif untuk kelainan pada jaringan lunak. Pemeriksaan ini dilakukan bila ada kecurigaan adanya tumor. (Rouby C, et al 2011)

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)*.

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 (Huriyati E, Nelvia 2016)

Tes *The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)* 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. (vallecillo mvs, 2012)

C. Tes “*Sniffin Sticks*”.

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. (Huriyati E, Nelvia 2014)

Panjang pena sekitar 14 cm dengan diameter 1,3 cm yang berisi 4 ml odoran dalam bentuk tampon dengan pelarutnya propylene glycol. 7 Alat pemeriksaan terdiri dari tutup mata dan sarung tangan yang bebas dari odoran dan pena untuk tes identifikasi (Gambar 6). (Huriyati E, Nelvia 2014)



Gambar 6 Alat test "*Sniffin Sticks*" (Huriyati E, Nelvia 2014)

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 (gambar 7) (Huriyati E, Nelvia 2014)



Gambar 7 Keseluruhan pena untuk 3 jenis tes “*Sniffin stick*” (Huriyati E, Nelvia 2014)

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 (gambar 8). 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 (T) 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. (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

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. (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

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. (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

Untuk menganalisa fungsi penghidu seseorang digunakan skor TDI yaitu hasil dari ketiga jenis tes "*Sniffin sticks*", dengan antara skor 1 sampai 48, bila skor ≤ 15 dikategorikan anosmia, 16-29 dikategorikan hiposmia, dan ≥ 30 dikategorikan normosmia. Tes ini menggambarkan tingkat dari gangguan penghidu, tapi tidak menerangkan letak anatomi dari kelainan yang terjadi. (Huriyati E, Nelvia T, 2014)

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 (Huriyati E, Nelvia T, 2014).

D. Oxymetazoline

Oxymetazoline hidroklorida (6-tert-Butil-3-(4,5- dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetilfenol hidroklorida) adalah turunan imidazolin amina simpatomimetik. Oxymetazoline adalah obat golongan simpatomimetik yang umum digunakan sebagai topikal yang dikenal juga sebagai obat adrenergik; merupakan golongan stimulan yang memiliki efek agonis pada sistem saraf simpatis dan mengakibatkan pelepasan serta aksi nor-epinefrin dan epinefrin. Hormon epinefrin dan nor-epinefrin dikenal juga sebagai adrenalin dan noradrenalin yang disekresi oleh kelenjar adrenal. Aksi utama nor-epinefrin dan epinefrin adalah sebagai perantara respon *fight or flight*. Aksi lain berupa vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah serta akselerasi kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung. Obat adrenergik yang memicu dan menghambat efek ini dikenal sebagai obat simpatomimetik atau simpatolitik. (yerika 2018) (wardani, zakiah, et all. 2016)

Simpatomimetik yang beraksi pada reseptor adrenergik dapat bekerja secara langsung atau tidak langsung seperti melalui aktivasi reseptor pasca-sinaptik, menghambat pemecahan dan penggunaan neurotransmitter tertentu atau menstimulasi produksi dan pelepasan katekolamin. Sehubungan dengan sifat obat simpatomimetik yang dapat meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan irama jantung, maka obat ini dapat digunakan untuk asma bronkial, bradikardi, edema paru dan henti jantung. (cartabuke 2019)

Tingkat keamanan oxymetazoline serta efeknya pada mukosa hidung dan aliran darah mukosa hidung. Obat dekongestan hidung seperti oxymetazolin dapat menurunkan aliran darah mukosa dan tahanan hidung. Dalam pengamatan selama 8 jam, aliran darah akan turun 30–40% setiap 6 jam. Profil farmakologi masih dipertanyakan, karena pengurangan aliran darah hidung mungkin tidak memiliki kegunaan pada infeksi saluran napas atas. Penurunan volume basal terukur pada konka inferior dan konka media menunjukkan perubahan bermakna 1, 8, 10, 11, dan 12 jam sesudah penggunaan oxymetazoline berdasarkan pemeriksaan MRI. Instrumen computational fluid dynamic (CFD) yang digunakan untuk mensimulasi perubahan aliran udara hidung menunjukkan 50% penurunan tahanan hidung terjadi 9,1 kali lebih cepat sesudah 8 jam penggunaan dan 3,2 kali lebih cepat sesudah 12 jam penggunaan dibandingkan semprot hidung dengan injeksi Sham. (wardani, zakiah, et all. 2016)

Cartabuke dkk memberikan dosis maksimum yang direkomendasikan (18 mg tetrakain dan 0,3 mg oxymetazoline) sebanyak tiga semprotan (0,1 mL/semprotan) ke setiap lubang hidung. Satu sampai 3 minggu kemudian, dua kali dosis ini diberikan sebanyak enam semprotan ke setiap lubang hidung. Variabel hemodinamik tetap stabil secara klinis dengan penurunan denyut jantung (HR) pada 40 dan 50 menit setelah dosis yang direkomendasikan (7,5 bpm) dan setelah dua kali dosis maksimum yang direkomendasikan (6,1 bpm). Ada juga peningkatan tekanan darah diastolik (BP) (5,9 mm Hg) pada 90 menit

awal, setelah dua kali dosis maksimum. Konsentrasi Plasma tetrakain tidak terdeteksi di sebagian besar pasien. Konsentrasi oksimetazolin dari pemberian dosis dua kali maksimum yang direkomendasikan adalah sekitar 50% lebih besar dari dosis maksimum yang direkomendasikan, dengan waktu paruh eliminasi 1,72-2,32 jam. (cartabuke et al,2019)

Oxymetazoline berpengaruh terhadap frekuensi gerakan silia dan memengaruhi waktu transpor mukosiliar. Penelitian oxymetazoline 0,05% pada subyek sehat dengan menggunakan tes sakarin menunjukkan penurunan frekuensi gerakan silia (*ciliary beat frequency*), serta pemanjangan waktu transpor mukosiliar dari 474 ± 21 detik menjadi 572 ± 41 detik. Walaupun demikian peningkatan waktu transpor mukosiliar ini masih dalam batas normal. (wardani, zakiah, et al 2016)

Benzalkonium klorida merupakan bahan pengawet yang terkandung dalam komposisi oxymetazoline semprot hidung yang tersedia di pasaran. Penelitian membuktikan bahwa benzalkonium klorida sendiri dapat memicu peningkatan edema mukosa hidung. Pada penggunaan selama 28 hari pada penelitian 30 orang sehat, angka edema mukosa hidung akibat penggunaan oxymetazoline lebih berat dibandingkan benzalkonium klorida. oxymetazoline juga memicu peningkatan reaktivitas hidung dibandingkan kelompok plasebo dan benzalkonium klorida. Penggunaan jangka panjang oxymetazoline memicu sensasi hidung tersumbat akibat edema, hiper-reaktivitas

maupun kombinasi keduanya yang merupakan mekanisme terjadinya rinitis medikamentosa. Kehatihan harus dipertimbangkan karena bahan pengawet benzalkonium klorida dalam obat semprot dekongestan dapat memperberat rinitis medikamentosa. (wardani, zakiah,et all 2016)

Untuk menilai rhinitis medikamentosa atau hidung tersumbat akibat penggunaan oxymetazolinelitian, penelitian di USA dan mengikuti pasien selama 7 hingga 22 hari setelah pemberian oxymethazoline dan melaporkan tidak ada gejala yang terjadi. (Neighbors et all. 2023)

Prevalensi infeksi virus pada saluran napas meningkat secara global dan memberikan dampak signifikan pada kesehatan. Virus respiratorik yang tersering adalah Adenovirus, virus Influenza, virus Parainfluenza, RSV (Respiratory Syncytial Virus) dan Rhinovirus. Virus adalah patogen yang berbahaya bagi populasi manusia karena sampai saat ini belum didapatkan terapinya. Human Rhinovirus (HRV) adalah penyebab utama rinosinusitis akut/rinitis akut/selesma/ common cold, yang merupakan penyakit infeksi akut tersering pada manusia. Terdapat 101 serotipe HRV yang saat ini sudah dapat diidentifikasi. Sembiliah puluh persen HRV menggunakan molekul adhesi intraseluler (ICAM-1, CD 54) sebagai reseptor selulernya. Molekul adesi seluler ini memegang peranan penting dalam interaksi sel-sel imunologi dengan sel endotelial, serta dalam rekrutmen sel-sel efektor dalam sistem imunitas. Infeksi HRV selain mengakibatkan rinosinusitis akut/rinitis akut/selesma/common cold juga berperan dalam terjadinya otitis media,

eksaserbasi asma pada anak dan penyakit paru obstruktif kronik, serta merupakan predisposisi untuk terjadinya super-infeksi oleh bakteri. (wardani, zakiah, et all. 2016)

Pengobatan infeksi virus adalah mengatasi gejala yang ditimbulkannya, tidak ditujukan untuk mengeradikasi virus. Mekanisme terjadinya gejala pada infeksi saluran napas atas adalah akibat respons inflamasi pejamu dan bukan merupakan akibat kerusakan struktur sel pejamu (cytopathic effect = CPE) akibat invasi virus. Konsep ini didukung oleh berbagai pengamatan in vitro dan in vivo yang menunjukkan bahwa sekret hidung pada saat infeksi HRV diperkaya dengan albumin, kinin, IgG, sitokin proinflamasi dan mediator lipid. Kondisi ini juga disertai dengan infiltrat neutrofil seluler yang dominan. Dengan demikian terapi terhadap selesma ditujukan kepada 3 hal, yaitu: 1) untuk menurunkan dan meringankan gejala-gejala; 2) menurunkan terjadinya viral shedding-spreading; 3) menurunkan efek akibat respon imun. Dengan demikian pengobatan yang ideal adalah kombinasi anti-virus dan anti-inflamasi. (wardani, zakiah, et all. 2016)

Dekongestan topikal termasuk oxymetazoline secara efektif dapat menurunkan gejala obstruksi dan rinore pada rinitis; juga dilaporkan pada penelitian in vitro potensi oxymetazoline untuk menghambat replikasi HRV pada sel yang terinfeksi, efek eradikasi virus sekaligus kemampuannya memproteksi sel, serta efeknya dalam menekan ekspresi ICAM-1 (CD54) yang merupakan reseptor permukaan yang terlibat dalam invasi virus dan respon inflamasi host.

Inhibisi maksimum (81,5%) pada CPE (cytopathic effect) yang diinduksi oleh virus dapat tercapai pada penggunaan 200 ug/ml oxymetazoline dan menurunkan pembentukan plak sebanyak 88%. Plak virus adalah struktur yang terbentuk pada kultur sel dalam media agar, akibat virus yang menginfeksi dan menyebabkan terjadinya replikasi bakteri. Inhibisi CPE, formasi plak, dan reduksi titer virus kemungkinan terjadi akibat induksi aktivitas antivirus oxymetazoline. Penurunan regulasi dan ekspresi ICAM-1 yang diinduksi oleh oxymetazoline kemungkinan berhubungan dengan aktivitas anti-oksidatif yang memicu reaksi redoks (reaksi reduksi/oksidasi) dalam sel. (wardani, zakiah,et all. 2016)

Baru-baru ini, beberapa penelitian *in vitro* mengindikasikan bahwa oxymetazoline mungkin juga memiliki efek modulasi pada respon host yang langsung terhadap infeksi virus. Oxymetazoline telah terbukti menurunkan ekspresi adhesi molekul intraseluler (ICAM) 1 pada sel-sel endotel vena umbilikalis manusia setelah stimulasi dengan apigenine dan/atau TNF- α . Reseptor ICAM-1 digunakan oleh sebagian besar serotipe rhinovirus untuk memasuki sel manusia, dan infeksi rhinovirus meningkatkan ekspresi ICAM-1 pada sel epitel nasal. Temuan *in vitro* adalah penurunan ekspresi ICAM-1 setelah pemberian oxymetazoline mungkin dapat menjelaskan aktifitas antiviral terhadap rhinovirus tipe 14 yang tampak bergantung pada dosis oleh reduksi pada uji plaque-forming. (Winther B, Buchert B, et all. 2010)

Pada penelitian yang mengamati pemakaian formulasi xylometazoline dengan pompa/botol yang digerakkan secara lateral dan

tanpa simulasi napas. Pompa/botol yang digerakkan secara lateral yang digunakan pada sudut 30° menghasilkan pengendapan formulasi xylometazoline pada turbinat inferior, tengah, dan turbinat superior sebagai area yang meradang karena flu biasa, rinitis alergi, dan rinosinusitis tanpa menetes di bagian belakang. (Martina et al. 2023)

Terjadi efek samping tidak hanya dikarenakan dosis yang berlebihan, tetapi juga ketika oxymetazoline tidak digunakan sesuai dengan pedoman yang direkomendasikan. Selain itu, penggunaan oxymetazoline pada botol yang tersedia (secara komersial) dapat bervariasi tergantung pada posisi botol saat digunakan dan kekuatan yang digunakan untuk menekan botol sediaan. (Richard C, et al. 2021)

E. *Nasal saline irrigation (NSI)*

Mekanisme proses *nasal saline irrigation* belum diketahui. Namun, banyak ahli percaya bahwa mekanisme kerjanya terkait dengan intervensi mekanis yang mengarah pada pembersihan langsung mukosa hidung, terlepas dari komposisi larutan yang digunakan dalam *nasal saline irrigation* (Bastier et al., 2015). Pendapat lain intervensi mekanisme mengarah ke pembuangan lapisan lender dan mediator inflamasi, dengan dampak pada klirens mukosa dengan reduksi kadar antigen mikroba dan penurunan beban mikroba, efek positif pada integritas sel epitel dan fungsi terhadap ion tambahan adalah Magnesium mendukung perbaikan sel, membatasi inflamasi, membatasi eksosiosis, dan mengurangi apoptosis sel pernapasan, zink

mengurangi apoptosis sel pernapasan , Kalium mengarahkan tindakan anti-inflamasi, Bikarbonat mengurangi viskositas lender.

NaCl 0,9% larutan isotonik yang paling banyak digunakan sebagai larutan untuk pembilasan. Larutan ini bersifat asam, dengan nilai pH bervariasi dari 4,5 – 7. Larutan dengan konsentrasi NaCl lebih tinggi dari 3% tidak dianjurkan, meskipun timbul efek samping seperti sensasi rasa sakit, penyumbatan, dan rinorea telah terbukti sangat bergantung pada dosis dan hanya terjadi apabila konsentrasi NaCl $\geq 5.4\%$.

Berikut adalah prosedur yang sering dilakukan untuk *nasal saline irrigation* pada orang dewasa (larutan yang digunakan sebanyak 30ml) (Rachana dan Santhi, 2019).

1. Bersandar di atas wastafel.
2. Memutar kepala ke satu sisi
3. Masukkan ujung kanula ke lubang hidung paling atas dan bernapas melalui mulut
4. Mendorong dengan lembut piston jarum suntik sehingga larutan mengalir ke lubang hidung atas
5. Dalam beberapa saat, larutan akan mulai mengalir dari lubang hidung bawah
6. Lanjutkan sampai jarum suntik kosong, lalu hembuskan dengan lembut melalui kedua lubang hidung
7. Isi ulang jarum suntik, memutar kepala ke sisi yang berlawanan, dan ulangi pada lubang hidung lainnya

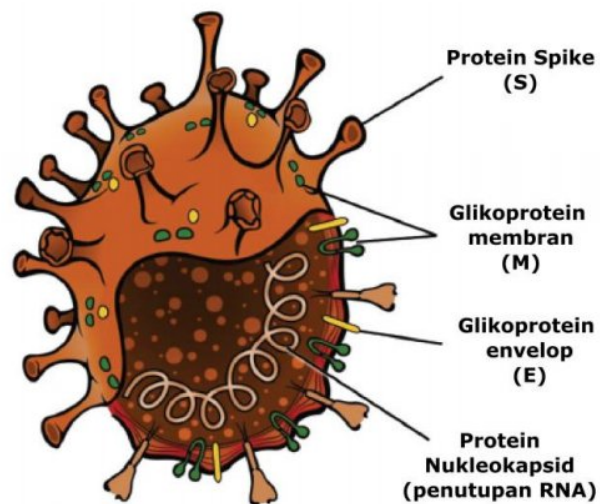
8. Lakukan ini 2 kali sehari selama 4 minggu

Belum ada penelitian yang membahas secara langsung efek nasal saline irrigation terhadap gangguan penghidu pada pasien COVID-19. Namun, terdapat sebuah penelitian yang dilakukan oleh Rachana (2019) pada 400 pasien terdiagnosa rinosinusitis kronis, dimana 41 pasien (12%) diantaranya mengalami hiposmia, melaporkan perbaikan gejala yang signifikan setelah mendapatkan terapi tambahan berupa nasal saline irrigation sebanyak 2 kali sehari selama 4 minggu ($p < 0.001$) (Rachana dan Santhi, 2019).

F. SARS-CoV-2

Struktur dan Mekanisme Virus

Coronavirus, seperti SARS-CoV-2, adalah virus RNA positif dengan panjang genom sekitar 30.000 nukleotida yang mengkode 16 protein nonstruktural dan setidaknya 4 protein struktural utama, meskipun jumlah absolut bervariasi diantara anggota Coronavirinae (Gambar 8). Secara arsitektur, partikel virus corona berbentuk bulat dengan diameter rata-rata 125 nm, dimana proyeksi spike glikoprotein membentuk tampilan yang seperti mahkota yang bertanggung jawab untuk nama genus virus. Selain spike glikoprotein, partikel coronavirus terdiri dari protein membran integral E dan M, envelop lipid yang derivat inang, dan nukleokapsid virus heliks yang terdiri dari protein N dan genomik virus RNA. (Higgins T, Arthur, et al. 2020).



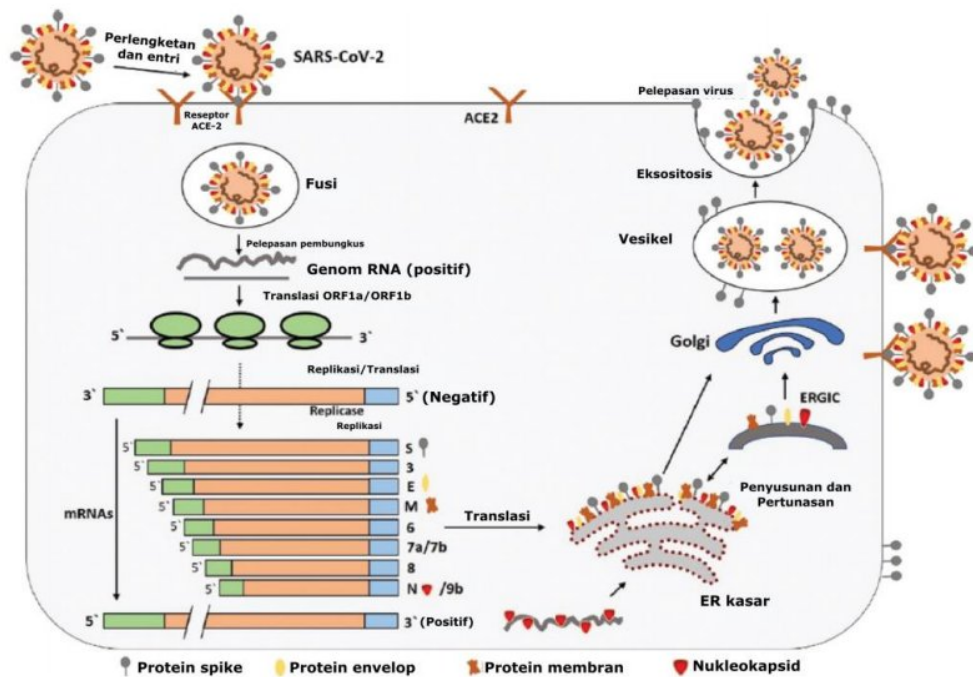
Gambar 8 Struktur virus corona sindrom pernafasan akut (SARS-CoV-2). (Higgins T, Arthur, et all. 2020)

Seperti yang dirangkum dalam Gambar 9, siklus hidup virus seluler virus corona dimulai dengan penempelan partikel virus ke sel inang melalui spike glikoprotein virus. Reseptor seluler yang terlibat dalam entri virus bervariasi di antara anggota Coronavirinae; namun, virus SARS-CoV-2, selain virus SARS asli (SARS-CoV-1) dan virus corona endemik manusia HCoV-NL63, menggunakan human angiotensin-converting enzyme 2 protein sebagai reseptor utamanya. Entri virus ke dalam sitoplasma host memerlukan rangkaian 2 peristiwa pembelahan proteolitik dari spike glikoprotein untuk membuka peptida fusi, yang memediasi fusi dari bilayer lipid virus dan seluler. Pengiriman RNA virus ke dalam sitoplasma menghasilkan ekspresi kompleks replika virus, yang terdiri dari 16 protein nonstruktural yang dikodekan oleh RNA genomik. Di dalam kompartemen replikasi virus, sintesis RNA virus menghasilkan serangkaian transkrip mRNA yang dihasilkan melalui mekanisme sintesis RNA diskontinu yang kompleks, yang menghasilkan

templat RNA sense negatif komplementer. mRNA memproduksi sisa protein struktural virus, dan genom virus turunan diproduksi melalui sintesis RNA virus yang kontinu. Pembentukan nukleokapsid virus baru terjadi di sitoplasma sel yang terinfeksi, dan partikel virus yang matur bertunas ke dalam ERGIC (kompleks antara retikulum endoplasma-Golgi) melalui interaksi antara protein M terkait membran ERGIC dan protein N dari nukleokapsid. Partikel viral matur kemudian dibawa ke membrane sel di vesicle berdinding halus dan dilepaskan ke spasiu ekstraseluler. (Higgins T, Arthur, et al 2020; Rouby et al. 2020)

Hingga saat ini, 7 virus corona yang mampu menginfeksi manusia telah diidentifikasi dan menyebabkan 5% hingga 10% dari infeksi saluran pernapasan akut. Sebagian besar virus corona endemik menyebabkan infeksi saluran pernapasan atas yang self-limiting; namun, SARS-CoV, SARS-CoV-2, dan coronavirus Middle Eastern respiratory syndrome (MERS-CoV) memiliki tingkat kematian yang sangat tinggi. Transmisi SARS-CoV-2 terjadi terutama melalui droplet respirasi, dengan transmisi kontak permukaan dan transmisi aerosol sebagai metode sekunder. Waktu inkubasi biasanya 3 sampai 7 hari, dengan sekitar 2 minggu antara waktu infeksi dan gejala. Fase asimtomatik yang panjang ini diperkirakan berkontribusi pada angka reproduksi dasar yang besar, yaitu (R_0) dari 2,5 hingga 3. *Shedding* virus telah terdeteksi di beberapa lokasi anatomis, kavitas nasalis, nasofaring, sputum, orofaring, cairan bronkial, dan feses. Namun,

nasofaring memiliki tingkat deteksi yang jauh lebih tinggi daripada orofaring. (Higgins T, Arthur, et all. 2020)



Gambar 9 Siklus hidup SARS-CoV-2 di sel host. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; RE, retikulum endoplasma; ERGIC, kompartemen perantara ER-Golgi. (Higgins T, Arthur, et all. 2020)

Kasus omicron pertama kali di laporkan dari Botswan pada 11 November 2021 dan beberapa hari kemudian kasus lain di temukan dari hongkong pada seorang turis dari Afrika Selatan. Beberapa rangkaian dari Afrika Selatan setelah identifikasi awal bahwa varian baru dikaitkan dengan kegagalan target gen S pada uji PCR secara spesifik karena penghapusan 69-70 del, mirip dengan varian alfa. (Salim S, 2021)

Sekitar 23 bulan sejak kasus pertama yang dilaporkan COVID-19 dan setelah perkiraan global 260 juta kasus dan 5-2 juta kematian,1 varian baru SARS-CoV-2 varian yang menjadi perhatian telah

dilaporkan adalah omicron. kasus omicron paling awal yang diketahui di Afrika Selatan adalah seorang pasien yang di diagnosis dengan COVID-19 pada 9 November 2021, meskipun ada kemungkinan kasus yang tidak teridentifikasi sebelumnya di beberapa negara di seluruh dunia. Di Afrika Selatan, jumlah rata-rata 280 kasus COVID-19 perhari, meningkat menjadi 800 kasus dan deteksi omicron. Kasus COVID-19 meningkat dengan cepat di provinsi Gauteng, Afrika Selatan (Salim S.2021)

Omicron receptor-binding domain (RBD) dan N-terminal domain (NTD) masing-masing mengandung 15 dan 11 mutasi, yang menyebabkan aktivitas penetral plasma pada individu yang sebelumnya terinfeksi atau divaksinasi. Meskipun Omicron RBD memiliki 15 mutasi residu, ia mengikat reseptor masuk ACE2 manusia dengan afinitas tinggi sambil memperoleh kapasitas untuk mengenali ACE2 secara efisien. (Matthew, 2021)

G. Gangguan Penghidu pada COVID-19

Anosmia didefinisikan sebagai tidak adanya semua sensasi penghiduan, yang dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, yang sering dikaitkan dengan infeksi saluran pernapasan atas. Hiposmia adalah Penurunan kuantitatif fungsi peghidu. Anosmia menjadi salah satu tanda khas infeksi SARS-CoV-2. Kehilangan fungsi penghiduan terkait virus COVID-19 diasumsikan akibat kerusakan langsung sistem penghidu. Situs kerusakan secara luas diyakini berada pada tingkat epitel penghidu. (Heidari F et all, 2020)

Pasien COVID-19 dapat mengalami anosmia tiba-tiba tanpa gejala lain. Sebelum timbul anosmia, dapat muncul gejala ringan lain seperti batuk kering. Beberapa studi crosssectional angka prevalensi OD pada pasien COVID-19 telah dirilis, termasuk di negara-negara seperti Italia, Spanyol, Inggris, Prancis, Belgia, Amerika Serikat, dan Iran. Survei ini biasanya melalui metode non-kontak seperti kuesioner online dan wawancara telepon. Insidens OD pada pasien COVID-19 sangat bervariasi di antara studi ini, mulai dari 33,9 hingga 68%. Dalam sebuah penelitian retrospektif oleh Klopfenstein, et al, 54 (47%) dari 114 pasien COVID-19 yang terkonfirmasi mengalami gejala anosmia. Studi ini juga menemukan bahwa pasien umumnya gejala anosmia akan timbul kurang lebih 4-5 hari setelah onset infeksi SARS-CoV-2, dengan durasi gejala 8-9 hari, dan 98% pasien dapat pulih normal dalam 28 hari. 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 penghidu 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. Artikel analisis dari Meng, dkk. menghasilkan 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. (Meng X et al, 2020)

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 mengekspresikan 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 udem 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).

Patofisiologi gangguan penghidu pada Virus SARS-CoV-2 mengandung protein berduri S1, yang membuat virion menempel pada membran sel dengan berinteraksi dengan reseptor ACE2 inang. ACE2 adalah reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2, dan distribusinya dalam sistem saraf menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menyebabkan manifestasi neurologis melalui jalur langsung atau tidak langsung. Virus SARS-CoV-2 memiliki kesamaan sekuens yang mirip SARS CoV-1, dengan kemiripan genetik mencapai 79,5%. Kedua virus tersebut

menggunakan spike protein pada permukaan virus untuk mengikat reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) pada sel inang mamalia, kemudian menggunakan serine protease transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) untuk membantu perlekatan. (cooper KW, Zubair AS, et al. 2020)

Keberadaan reseptor ACE2 di jaringan dapat menentukan tropisme seluler virus ini. Pada manusia, ACE2 diekspresikan dalam epitel saluran napas, ginjal, usus kecil, parenkim paru, dan endotel vaskular di seluruh tubuh dan seluruh sistem saraf pusat (SSP) dalam neuron, astrosit, dan oligodendrosit. Karena anatomi unik dari sistem penciuman, termasuk bulbus olfaktorius dan nervus olfaktorius, virus juga dapat menyebabkan infeksi sistem saraf pusat melalui cribriform plate. (Meng x et al.2020 ; Baig AM. 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).

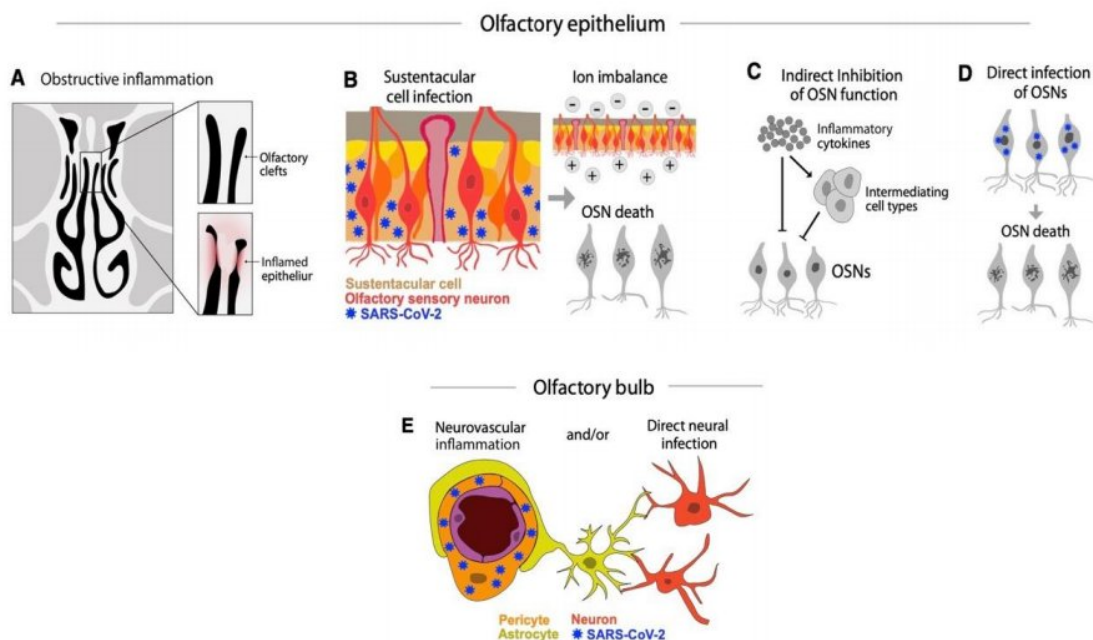
Sebagian besar kasus kehilangan penciuman dapat sembuh dalam hitungan minggu, dapat diasumsikan bahwa virus tersebut

menyebabkan respon inflamasi di rongga hidung yang menghalangi zat-zat penciuman untuk mencapai reseptor penciuman. Kerusakan pada saraf penciuman akan membutuhkan regenerasi dan pertumbuhan kembali akson yang berguna untuk penciuman. Selain itu, sebuah laporan ulang yang mengidentifikasi sel-sel yang mengekspresikan reseptor SARS-CoV-2, enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2), mencatat tingkat yang lebih tinggi pada sel epitel pernafasan dibandingkan dengan sel penciuman. Namun, sel epitel penciuman memang mengekspresikan ACE2, termasuk sel pendukung dan sel basal horizontal, tetapi tidak pada saraf reseptor penciuman. Penularan virus dapat terjadi melalui metode dan rute lain yang berpotensi merusak bola penciuman secara langsung. (Zachary M et al,2020)

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. (Zubair AS et al, 2020)

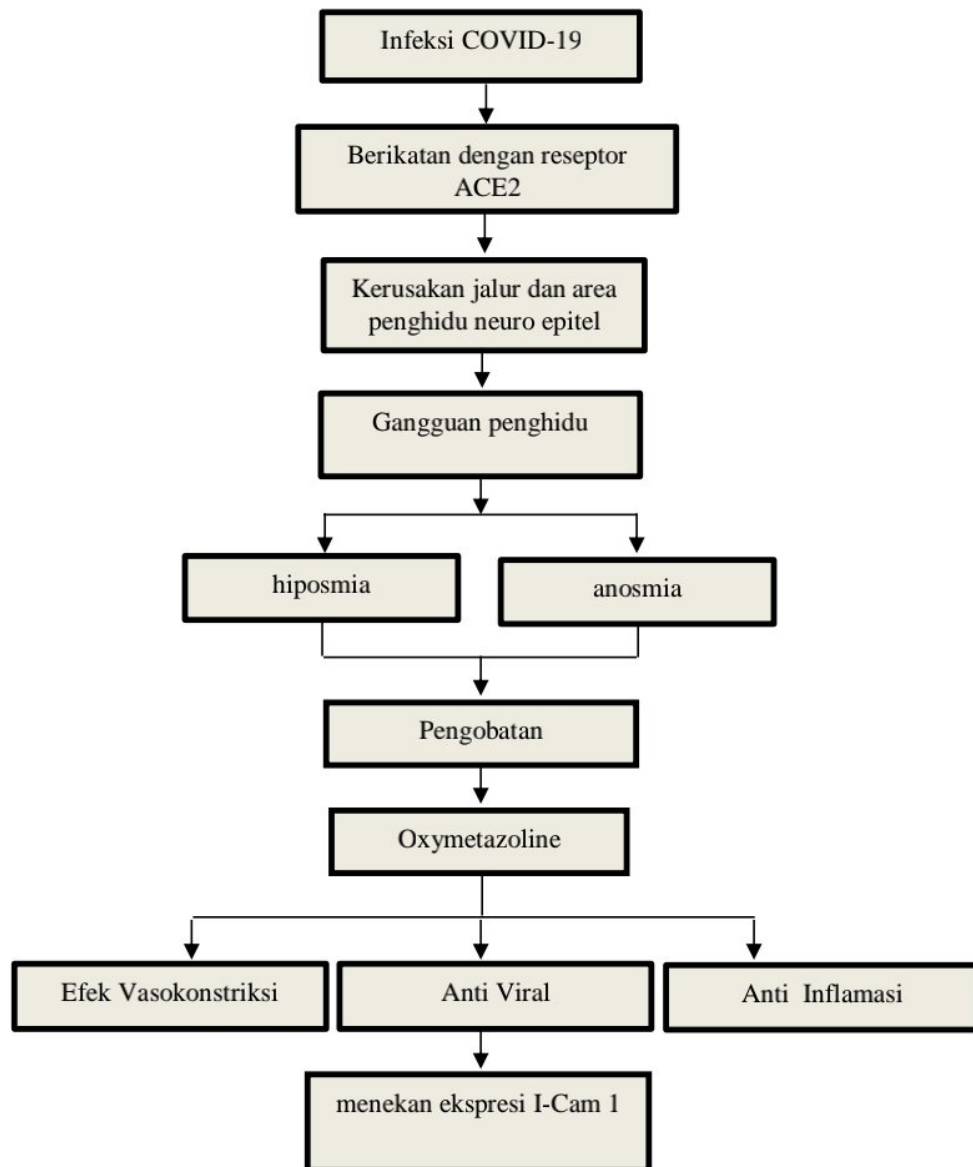
SARS-CoV-2 dapat masuk ke saluran penciuman sebagai tahap awal infeksi. Setelah SARS-CoV-2 menginfeksi epitel hidung, virus ini

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 indra penciuman (anosmia) dan gangguan indra perasa (ageusia) dengan atau tanpa gejala pernapasan. Oleh karena itu, masuknya virus secara langsung ke sepanjang saraf penciuman adalah jalur masuknya virus ke SSP. (Zubair AS et al, 2020)



Gambar 10. Mekanisme gangguan penghidu pada pasien COVID-19
(Cooper. et al. 2020)

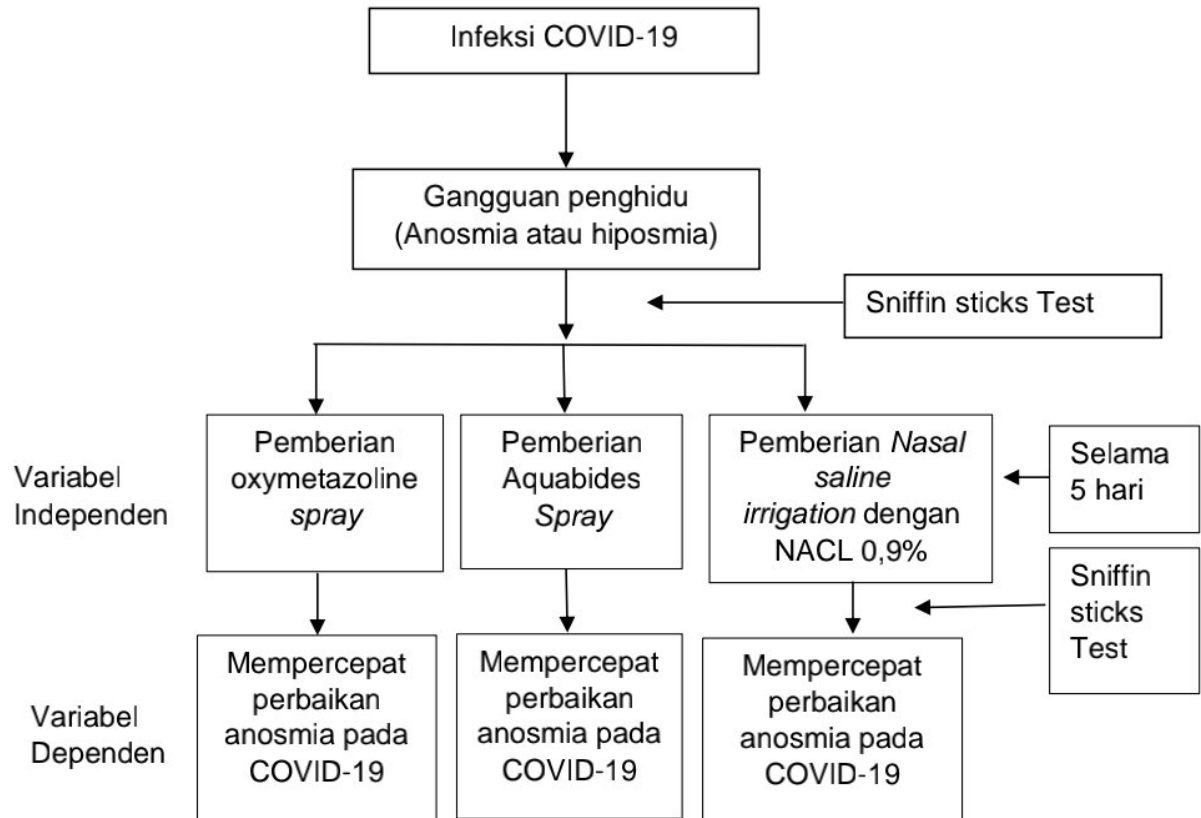
H. Kerangka Teori



Gambar 11 Kerangka teori

I. Kerangka Konsep

Konsep pelaksanaan penelitian ini digambarkan pada bagan di bawah ini:



Gambar 12 Kerangka konsep