

Anosmia pada Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)

Megawati Kiay,¹ Olivia C. P Pelealu,² Steward K. Mengko²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu THT-KL Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia
Email: Megakiay@gmail.com

Abstrack: COVID-19 is a disease caused by Coronaviruses (CoVs). WHO has declared the prevalence of COVID-19 as a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). The World Health Organization (WHO) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have listed symptoms of anosmia or loss of smell as one of the symptoms of COVID-19 that worth watching out for. This study aims to determine whether there is a relationship between anosmia and the 2019 coronavirus disease (COVID-19). Using the Literature review method, which is carried out by identifying, evaluating and interpreting all the results of certain studies which are the focus of the research. Anosmia is one of the earliest signs of COVID-19 infection with an average onset of 7 days. Symptoms can appear just before, with or immediately after the onset of the usual symptoms, with an average recovery of 14 days. Most patients do not experience nasal congestion or rhinorrhea. There is a relationship between anosmia and coronavirus disease 2019 (COVID-19). Anosmia was found as an early sign of Coronavirus Disease (Covid-19) infection with the average duration of anosmia is 7 days and the results appear to be favorable in less than 28 days. The mechanism of the olfactory disturbance by COVID-19 is not explained. One hypothesis is that SARS-CoV-2 will cause a change of smell through direct access and damage to the CNS through its penetration by the cribriform plate. Another hypothesis is direct viral damage to olfactory cells and taste receptors.

Key words: Anosmia, loss of smell, olfactory disorder, coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-Cov2.

Abstrak: COVID-19 adalah penyakit yang di sebabkan Coronaviruses (CoVs). WHO telah menyatakan prevalensi COVID-19 sebagai Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). *World Health Organization (WHO)* dan *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* telah mencantumkan gejala anosmia atau kehilangan kemampuan penciuman sebagai salah satu gejala COVID-19 yang patut diwaspadai. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan anosmia dengan coronavirus disease 2019 (COVID-19). Menggunakan metode Literature review yang di lakukan dengan cara identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian tertentu yang menjadi fokus penelitian. Anosmia adalah salah satu tanda awal infeksi COVID-19 dengan rata-rata onset 7 hari. Gejala dapat muncul tepat sebelum, bersamaan atau segera setelah timbulnya gejala yang biasa, dengan rata-rata pemulihan 14 hari. Kebanyakan pasien tidak mengalami hidung tersumbat atau rinorea. Ada hubungan antara anosmia dengan coronavirus disease 2019 (COVID-19). Dimana Anosmia di temukan sebagai tanda awal infeksi Coronavirus Disease (Covid-19) dengan durasi rata-rata anosmia adalah 7 hari dan hasilnya tampak menguntungkan dalam waktu kurang dari 28 hari. Mekanisme gangguan penciuman oleh COVID-19 tidak dijelaskan. Salah satu hipotesis adalah bahwa SARS-CoV-2 akan menyebabkan perubahan penciuman melalui akses langsung dan kerusakan pada SSP melalui penembusannya oleh pelat kribriiform. Hipotesis lain adalah kerusakan virus langsung pada sel penciuman dan reseptor rasa.

Kata Kunci : Anosmia, loss of smell, olfactory disorder, coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-Cov2.

PENDAHULUAN

Pada tanggal 31 Desember 2019, Otoritas Kesehatan China memberi tahu Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang beberapa kasus pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui di Kota Wuhan di Provinsi Hubei di China tengah. Kasus-kasus tersebut telah dilaporkan sejak 8 Desember 2019 dan banyak pasien yang bekerja di atau tinggal di sekitar Pasar Grosir Huanan Seafood setempat meskipun kasus-kasus awal lainnya tidak terpapar pada pasar ini. Pada 7 Januari, virus corona baru yang aslinya disingkat 2019-nCoV oleh WHO, diidentifikasi dari sampel usap tenggorokan pasien. Patogen ini kemudian diganti namanya menjadi beberapa penyakit sindrom pernafasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) oleh Coronavirus Study Group dan penyakit ini dinamai penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) oleh WHO.¹

Coronaviruses (CoVs) adalah virus yang diselubungi dengan untai tunggal, genom RNA sense positif yang merupakan genom virus RNA terbesar yang ditemukan. Kelanjutan dan penyebaran COVID-19 yang sedang berlangsung menimbulkan tantangan bagi pengendalian kesehatan masyarakat. Pada 30 Januari 2020, WHO telah menyatakan prevalensi COVID-19 sebagai Public Health Emergency of International Concern (PHEIC).²

Pada tanggal 30 Januari 7.736 dikonfirmasi dan 12.167 kasus yang dicurigai telah dilaporkan di China dan 82 kasus yang dikonfirmasi telah terdeteksi di 18 negara lain. Di hari yang sama, WHO menyatakan wabah SARS-CoV-2 sebagai Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Saat ini, pasien COVID-19 adalah sumber utama infeksi, dan pasien yang parah dianggap lebih menular daripada yang ringan. Orang yang terinfeksi tanpa gejala atau pasien dalam inkubasi yang tidak menunjukkan tanda-tanda atau gejala infeksi saluran pernapasan yang terbukti melepaskan virus menular juga dapat menjadi sumber infeksi potensial.^{1,3}

Gejala-gejala COVID-19 yang paling umum antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk kering, dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian.⁴ Gejala lainnya yang lebih jarang dan mungkin dialami beberapa pasien meliputi rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, sakit kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, kehilangan indra rasa dan penciuman (anosmia) Mirip dengan infeksi virus saluran napas bagian atas (URTI) lainnya, seperti flu biasa, hilangnya bau adalah gejala yang sering terjadi pada pasien COVID-19. Namun, hilangnya bau dan atau rasa secara tiba-tiba, parah, dan terisolasi juga dapat terjadi pada pasien COVID-19 yang tidak menunjukkan gejala. Gejala-gejala ini biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang menjadi terinfeksi tetapi hanya memiliki gejala ringan.^{5,6}

Disfungsi bau memiliki banyak dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup serta penurunan kemampuan untuk mendeteksi elemen lingkungan berbahaya seperti tidak dapat mendeteksi kebocoran gas, tidak dapat membedakan makanan basi, mempengaruhi selera makan, mempengaruhi psikis dan kualitas hidup seseorang.^{5,7}

Anosmia adalah ketidakmampuan untuk merasakan bau. Ini bisa bersifat sementara atau permanen dan didapat atau bawaan. Ada banyak penyebab Misalnya, penyumbatan mekanis yang mencegah bau mencapai saraf penciuman dapat menyebabkan hilangnya indra penciuman Pada Maret 2020, peringatan pertama muncul dari masyarakat ilmiah di berbagai negara (Inggris, AS, Italia, Prancis, atau Spanyol) karena serangkaian kasus sporadis, terutama pada petugas kesehatan, melaporkan hilangnya bau secara tiba-tiba, parah, dan terkadang terisolasi. Setelah analisis awal dari 56 studi pertama yang diterbitkan hingga saat ini tentang COVID-

19, Layanan Bukti COVID-19 Oxford memberikan dokumen yang menyatakan bahwa “bukti saat ini (tingkat D) yang menunjukkan perubahan sensasi penciuman adalah fitur COVID-19 terbatas dan tidak meyakinkan.^{5,8}

Tabel 1. Kriteria inklusi dan eksklusi Jurnal *Review*

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
Population	Anosmia pada covid-19	Tidak mengalami anosmia
Intervention	-	-
Comporator	-	-
Outcome	Tersedianya informasi mengenai anosmia sebagai manifestasi COVID-19	-
Study design	<i>Retrospective cohort study, cross-sectional study, Case control sudy</i>	Tidak tersedia <i>fulltext</i>
Tahun publikasi	Post-2010	Pre-2010
Bahasa	Inggris dan indonesia	-

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Bagaimana anosmia pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Penelitian ini menggunakan rancangan metode literature review dengan idetifikasi, evaluasi, serta interpretasi terhadap semua

hasil penelitian terkait topik tertentu. Metode *literature review*, merangkum hasil-hasil penelitian primer dalam penyajian fakta yang lebih kompreherensif serta berimbang. Dilakukan pencarian data berupa jurnal penelitian dengan menggunakan tiga database yaitu *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu *Anosmia OR loss of smell OR olfactory disorder AND Covid-19 OR Coronavirus Disease 2019 OR SARS-CoV-2*.

Kriteria inklusi dan Eksklusi

Sterategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan PICOS *framework*, yang terdiri dari (Table 1): Population/problem yaitu populasi atau masalah yang akan di analisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam literature review. Intervention yaitu suatu tindakan penatalaksanaan terhadap kasus perorangan atau masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam literature review. Comparison yaitu intervensi atau penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembanding, jika tidak ada bisa menggunakan kelompok kontrol dalam studi yang terpilih. Outcome yaitu hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam literature review. Study design yaitu desain penelitian yang digunakan dalam artikel yang akan di *review*.

Tabel 2. Keterangan Studi *Literature Review*

Judul	Peneliti	Study design	Hasil
Features of anosmia in covid-19	T. Klopffestein, N.J Kadiane-Oussou, L. Toko, et al. (2020)	studi observasi retrospektif	Analisi data menggunakan statistik deskriptif. 54 dari 114 pasien (47%) dikonfirmasi COVID-19 melaporkan anosmia. Usia rata-rata dari 54 pasien adalah 47 tahun; 67% adalah perempuan dan 37% dirawat di rumah sakit. Anosmia mulai 4 hari setelah onset infeksi. Durasi rata-rata anosmia adalah 8 hari dan 98% pasien pulih dalam 28 hari. ⁹

Smell and taste disorder in Spanish patients with mild COVID-19	Baron-Sanchez, C. Santoago, G. Goizueta-San Martin, R. Arca, R. Fernandez (2020)	Cross-sectional study	Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak statistik SPSS. Anosmia dan ageusia muncul dalam isolasi di 6,5% peserta. Durasi rata-rata anosmia adalah 8 hari, dengan pasien kemudian mengalami hyposmia, resolusi lengkap terjadi setelah rata-rata 17 hari. ¹⁰
Olfactory disorder in patients infected with SARS-CoV-2	Yub-Feng Yen, Hsin-Hao Lai, Shang- Yih Chan, Vincent Yi-Fong Su, et al. (2020)	Retrospective cohort study	Dengan menganalisis data pasien. Tiga (60%) dari lima pasien COVID-19 mengalami gangguan penciuman. Dua menunjukkan anosmia pada permulaan COVID-19, satu mengalami hiposmia 4 hari setelah timbulnya COVID-19. Semua pasien dengan gangguan penciuman sembuh total dengan rata-rata lama pemulihan 11 hari. ¹¹
Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19	Blanca Talavera, David Gracia-Azorin, Enrique Martines-Pias, et al. (2020)	Retrospective cohort study	Analisis statistik dilakukan dengan logistic multivariat dan regresi linier. Anosmia ditemukan pada 146 (25,3%) pasien. Pasien dengan anosmia lebih sering adalah wanita, lebih muda dan lebih sedikit cacat dan lebih jarang hipertensi, diabetes, kebiasaan merokok, komorbiditas jantung dan neurologis. Memiliki angka kematian yang di sesuaikan lebih rendah dan perjalanan penyakit yang tidak terlalu parah. ¹²
Self reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study	Dominiquesalmon Ceron, Sophie Bartier, Charlotte Hautefort, et al. (2020)	Cohort study	Dengan menggunakan uji MacNemar dan koreksi Bonferroni, ambang $p < 0,017$. 55 pasien untuk kehilangan penciuman, 51 (92,7%) memiliki tes positif COVID-19. terjadi secara total (anosmia), jarang dikaitkan dengan obstruksi hidung tetapi dikaitkan dengan gangguan rasa. Mayoritas pasien (72,9%) memulihkan indra penciuman sebagian dalam waktu 15 hari. ¹³
Paranasal sinuses computed tomography finding in anosmia of COVID-19	Ali Safavi Naeini, Mahboobeh Karimi-Galougahi, Nasim Raad, et al. (2020)	Cross-sectional study	Data dianalisis dengan SPSS dan dilaporkan dalam persentase, mean dan deviasi standar (SD).49 pasien yang mengalami anosmia dan uji PCR positif untuk COVID-19. Tidak ada perubahan patologis yang signifikan pada sinus paranasal pada CT scan. Celah penciuman dan sinus ethmoid tampak normal. ¹⁴
COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran	Sapideh Gilani, Rachel Roditi, Mohsen Naraghi. (2020)	Retrospective review	8 pasien yang datang dengan tiba-tiba kehilangan penciuman antara 11 Maret dan 1 April 2020. Lima pasien diuji untuk COVID-19 dan di nyatakan positif, 6 di antaranya adalah perempuan dan 2 laki-laki, mereka melaporkan anosmia yang muncul beberapa hari setelah onset demam dan gejala lainnya. ¹⁵

New loss of smell and taste: Uncommon symptoms in COVID-19 patients in Nord Franche-Comte cluster, France	Timothee Klopfenstein, Hajer Zahra, N'dri Juliette Kadiane Oussou, Gendrin V, et al (2020)	Retrospective cohort study	Analisi data menggunakan statistik deskriptif. semua variabel dinilai menggunakan analisis univariat. 70 pasien Gejala neurologis muncul di lebih dari setengah pasien: anosmia (53% [37]) dan dysgeusia (48% [34]). Durasi rata-rata anosmia adalah 7 hari, dan 51% (36/70) pasien pulih sebelum 28 hari evolusi. ¹⁶
Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study	Izquierdo-Domínguez A (2020)	Cross-sectional study	Regresi logistik telah digunakan untuk memperkirakan hubungan (rasio ganjil) antara STD pada pasien positif COVID-19 dan variabel independen lebih dari separuh pasien COVID-19 mengalami kehilangan penciuman yang parah (53,7%) atau rasa (52,2%); kedua indra rusak > 90%. Dalam analisis multivariat, usia yang lebih tua (> 60 tahun), dirawat di rumah sakit, dan peningkatan protein C-reaktif dikaitkan dengan indera penciuman dan / atau rasa yang lebih baik. ¹⁷
Anosmia and dysgeusia associated with SARS-Cov-2 infection: an age-matched case-control study	Alex Carignan, Louis Valiquette, Chynthia Grenier, Jean berchemans, et al. (2020)	Case control study	Membandingkan variabel kontinyu menggunakan uji Mann-Whitney U. Di antara 2.883 orang yang diuji untuk SARS-CoV-2, 134 kasus positif P: 70 [52,2%] dan L:64 [47,8%]; usia rata-rata 57 tahun. Gejala secara independen terkait dengan kepositifan SARS-CoV-2 dalam regresi logistik adalah anosmia atau dysgeusia atau keduanya. ¹⁸
Olfactory and Gustatory dysfunction as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European Study	Jerome R. Lechien, Carlos M. Chiesa-Estomba, Daniele R. De Siati, et al.(2020)	Cross-sectional study	Hubungan potensial antara hasil epidemiologi, klinis dan penciuman dan pengecapan telah dinilai melalui pembuatan tab silang antara dua variabel (variabel biner atau kategori) dan uji Chi-square. 86% dan 88% pasien melaporkan disfungsi penciuman dan gustatory. Disfungsi penciuman muncul sebelum gejala lain pada 12% kasus. Di antara 18% pasien tanpa obstruksi hidung atau rinore. ¹⁹

HASIL PENELITIAN

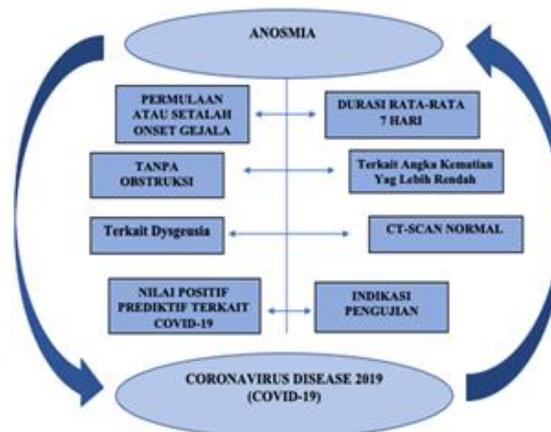
Berdasarkan hasil pencarian literature melalui publikasi di tiga database dan menggunakan kata kunci (Anosmia AND Covid-19 OR coronavirus disease 2019 OR SARS-CoV-2) peneliti mendapatkan artikel sebanyak 140 menggunakan PubMed, 90 menggunakan *Clinicalkey*. 4.350 menggunakan Google Scholar (n = 4.580) yang sesuai dengan kata kunci tersebut. kemudian dilakukan skrining eksklusi

berdasarkan kriteria judul (n = 4530). Sebanyak 50 artikel selanjutnya di lakukan skrining berdasarkan abstrak dan *fulltext* di dapatkan (n = 39), sehingga akan dilakukan review terhadap 11 jurnal *fulltext*.

BAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian dari literatur-literatur yang di *review* (Gambar 1). Penelitian oleh T. Klopffestein, dkk dari hasil penelitiannya Lima puluh empat dari

114 pasien (47%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan anosmia. Empat puluh enam pasien (85%) menderita dysgeusia. Penelitian ini menemukan bahwa Anosmia terjadi pada setengah dari pasien COVID-19 Eropa dan sering dikaitkan dengan dysgeusia.⁹ Gejala umum pada COVID-19 dan muncul terutama pada pasien muda dan tidak dirawat di rumah sakit.¹⁷ Penelitian Sapideh Gilani, dkk juga menemukan Lima pasien diuji untuk COVID-19 di nyatakan positif, 6 di antaranya adalah perempuan dan 2 laki-laki, mereka melaporkan anosmia yang muncul beberapa hari setelah onset demam dan gejala lainnya.¹⁵ Pada pasien positif COVID-19, STD terutama terjadi pada pasien muda dan tidak dirawat di rumah sakit. Menurut tingkat keparahan status masuk rumah sakit, pasien rawat inap berusia lebih tua, dengan frekuensi STD yang lebih rendah, yang sembuh lebih awal daripada rawat jalan (tidak masuk rumah sakit).¹⁷ Penelitian Timothee Klopfenstein, dkk anosmia dan dysgeusia ditemukan pada setengah dari pasien COVID-19. Durasi rata-rata anosmia adalah 7 hari, dan hasilnya tampak menguntungkan dalam waktu kurang dari 28 hari.¹⁶ Penelitian J. Baron-Sanchez, dkk menemukan pasien dengan anosmia tidak datang dengan hidung tersumbat.^{11,19} Hal ini menyebabkan kecurigaan adanya patogenesis lain untuk anosmia daripada obstruksi hidung mekanis. Selain itu, anosmia selama rinitis virus dengan obstruksi hidung biasanya sembuh dalam tiga hari, sementara di amati durasi rata-rata anosmia sembilan hari.⁹ Mekanisme gangguan penciuman oleh COVID-19 tidak dijelaskan. Salah satu hipotesis adalah bahwa SARS-CoV-2 akan menyebabkan perubahan penciuman melalui akses langsung dan kerusakan pada SSP melalui penembusannya oleh pelat kribriform. Hipotesis lain adalah kerusakan virus langsung pada sel penciuman dan reseptor rasa. Sel glial, neuron, dan rongga mulut menghadirkan reseptor ACE-2 yang tampaknya merupakan mekanisme invasi sel oleh virus.²⁰



Gambar 1. Anosmia – COVID-19

Penelitian Yub-Feng Yen, dkk menemukan anosmia dapat terjadi pada permulaan COVID-19. Semua pasien pada penelitian dengan gangguan penciuman sembuh total dengan rata-rata lama pemulihan 11,3 hari. temuan penelitian ini menunjukkan bahwa gangguan penciuman bukanlah gejala yang tidak biasa pada pasien COVID-19 dan dapat muncul pada permulaan infeksi SARS-CoV-2 atau setelah timbulnya gejala umum COVID-19.¹¹ selain dari pada itu pada penelitian Blanca Talavera, dkk menemukan Pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit dengan anosmia memiliki angka kematian yang disesuaikan lebih rendah dan perjalanan penyakit yang tidak terlalu parah. Ini mungkin terkait dengan presentasi klinis yang berbeda dan respons inflamasi yang berbeda.¹²

Penelitian yang dilakukan Dominique-Salmon Ceron, dkk dari 55 pasien yang berkonsultasi terutama untuk kehilangan penciuman baru-baru ini, 51 (92,7%) memiliki tes positif COVID-19 (viral load median dari ambang batas siklus 28,8). Kehilangan penciuman sebagian besar terjadi secara total (anosmia), Kehilangan penciuman yang dilaporkan sendiri memiliki nilai positif prediktif yang tinggi untuk mengidentifikasi COVID-19. Membuat tanda ini dikenal publik dapat membantu mengadopsi langkah-langkah isolasi dan menginformasikan kontak potensial.¹³

Penelitian Ali Safavi Naeini, dkk

dengan 49 pasien yang mengalami anosmia dan uji PCR positif untuk COVID-19 dimasukkan. Tidak ada perubahan patologis yang signifikan pada sinus paranasal pada CT scan. Celah penciuman dan sinus ethmoid tampak normal sedangkan pada sinus lain, kekeruhan parsial hanya terdeteksi pada beberapa kasus. Hipometabolisme korteks orbit-frontal kiri diamati dalam kondisi penciuman netral, menunjukkan gangguan fungsi saraf sebagai penyebab anosmia.¹⁴ Mekanisme cedera pada pasien anosmia pada pademi COVID-19 mungkin serupa dengan gangguan neurologis sentral dan perifer lainnya yang dijelaskan sebelumnya untuk virus corona. Investigasi anosmia lebih lanjut pada pasien yang dites positif COVID-19 dapat membantu menjelaskan mekanisme cedera.¹⁵ penelitian Alex Carignan, dkk terhadap 417 pasien dengan COVID-19 ringan hingga sedang di mana disfungsi penciuman dan gangguan pencernaan dilaporkan masing-masing pada 85,6% dan 88,0% pasien. Penelitian ini menemukan hubungan yang kuat antara gejala penciuman dan gustatory dan positif SARS-CoV-2. Gejala-gejala ini harus dianggap sebagai ciri umum dan khas dari infeksi SARS-CoV-2 dan harus berfungsi sebagai indikasi untuk pengujian dan kemungkinan pengujian ulang orang-orang yang hasil tes pertamanya negative.¹⁸

SIMPULAN

Berdasarkan dari hasil dan pembahasan review jurnal yang telah di lakukan oleh peneliti, maka dapat di ambil kesimpulan bahwa ada hubungan antara anosmia dengan COVID-19. Dimana anosmia di temukan sebagai tanda awal infeksi COVID-19 dengan durasi rata-rata anosmia adalah 7 hari dan hasilnya tampak menguntungkan dalam waktu kurang dari 28 hari. Mekanisme gangguan penciuman oleh COVID-19 tidak dijelaskan. Salah satu hipotesis adalah bahwa SARS-CoV-2 akan menyebabkan perubahan penciuman melalui akses langsung dan kerusakan pada SSP melalui penembusannya

oleh pelat kribiform. Hipotesis lain adalah kerusakan virus langsung pada sel penciuman dan reseptor rasa.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):667-673
2. Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:35-46.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):372
4. Kementerian kesehatan RI. Dokumen Resmi. Pedoman kesiapan menghadapi COVID-19. 2020; 1-115
5. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Aug 3;20(10):61.
6. World Health Organization. Coronavirus. WHO.int.2020
7. Huriyati E, Nelvia T. Gangguan Fungsi Penghidu dan Pemeriksaannya. *Jurnal Kesehatan Andalas*.2014; 3(1): hlm.1-3
8. Li X, Lui F. Anosmia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482152/>

9. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2020 Aug;50(5):436-9..
10. Baron-Sanchez. J, Santiago C, Martin GGS, Arca R, Fernandez R. Smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19. *Neurología (English Edition)*. 2020;35(9):633-8.
11. Yen YF, Lai HH, Chan SY, Su VY, Chiu TF, Huang CY, et al. Olfactory disorder in patients infected with SARS-CoV-2. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Aug 20:S1684-1182(20)30208-5.
12. Talavera B, Garcia-Azorin D, Martinez-Pias E, Trigo J, Perez I, Penacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. August 2020: 419: 117163
13. Salmon Ceron D, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel AL, et al. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):614-20.
14. Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, Ghorbani J, Taraghi A, Haseli S, et al. Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 2020 Nov-Dec;41(6):102636.
15. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Medical Hypotheses*. 2020 Aug;141: 109757.
16. Klopfenstein T, Zahra H, Kadiane-Oussou N, Lepiller Q, Royer P, Toko L, et al. New loss of smell and taste: Uncommon symptoms in COVID-19 patients in Nord Franche-Comte cluster, France. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 100: 117-122
17. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henríquez C, Ninchriz-Becerra E, Soriano-Reixach M, et al. Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):346-57.
18. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ*. 2020 Jun 29;192(26): E702-E707.
19. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-61.
20. Joffily L, Ungierowicz A, David AG, Melo B, Brito C, Mello L, et al. The close relationship between sudden loss of smell and COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(5):632-8.