

Tinjauan Pustaka

Gangguan Fungsi Penghidu

Khairani Ayunanda Ikhlas 1), Effy Huriyati 2)

1) Division of allergy and Immunology Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery, Andalas University, Padang, Indonesia, 2) Division of allergy and Immunology Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery, Andalas University, Padang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Penghidu normal dapat berfungsi sebagai sistem alarm bahaya seperti adanya asap, kebocoran gas alam, dan makanan yang telah busuk, sehingga gangguan pada penghidu dapat berakibat sangat fatal. **Tujuan:** Mengetahui dan memahami jenis, patofisiologi, pemeriksaan, serta penatalaksanaan gangguan penghidu. **Tinjauan Pustaka:** Gangguan penghidu dapat berupa anosmia, hiposmia, disosmia, phantosmia, dan parosmia. Penyebab gangguan penghidu yang paling umum adalah kehilangan penghidu akibat trauma kepala, infeksi saluran nafas atas, dan rinosinusitis kronik. Pada masa pandemi ini gangguan penghidu menjadi salah satu gejala penting dari infeksi virus korona. Anamnesis riwayat perjalanan gangguan penghidu pada pasien penting dilakukan sebelum dilakukan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fungsi penghidu terdiri dari pemeriksaan subjektif, tes psikopsikal, dan elektrofisiologi atau pencitraan. Tatalaksana gangguan fungsi penghidu dapat berupa olfactory training, terapi obat-obatan, dan pembedahan sesuai penyebab yang mendasari. **Kesimpulan:** Gangguan penghidu disebabkan oleh berbagai faktor, dengan penyebab paling umum adalah trauma kepala, infeksi saluran nafas atas, dan rinosinusitis kronik. Pengetahuan tentang gangguan penghidu dan tatalaksananya penting untuk mencegah penyebaran infeksi virus tertentu dan kondisi fatal yang dapat ditimbulkan akibat gangguan penghidu itu sendiri.

Kata kunci: penghidu, anosmia, hiposmia, tes fungsi penghidu, infeksi virus korona

ABSTRACT

Introduction: Olfaction is importance as a warning system for environmental hazard such as smoke, leaking natural gas, and spoiled food, so olfactory dysfunction can be fatal. **Objectives:** To know and understand kind of, pathophysiology, test and management of olfactory dysfunction. **Literature:** olfactory dysfunction can be anosmia, hyposmia, dysosmia, phantosmia, and parosmia. During this pandemic, olfactory disorders are one of the importance symptomp of corona virus infection. Anamnesis of clinical history smell disorder is importance before psycal examination. Olfactory Assessment can be undertaken using subjective patient report, psychopsycal testing, and electrophysiology or imaging. Management of olfactory dysfunction can be olfactory training, medicamentosa, and surgery according to underlying cause. **Conclusion:** Olfactory dysfunction caused by various factors, with most common causes being head trauma, respiratory tract infection, and chronic rhinosinusitis. Knowing about olfactory dysfunction and its management is importance to prevent spread of certain viral infection and the fatal condition that can be caused by olfactory dysfunction.

Keywords: smell, anosmia, hyposmia, olfactory assessment, corona viral infection

Korespondensi

Effy Huriyati, Division of allergy and Immunology Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery, Andalas University, Padang, Indonesia, effyhuriyati1@gmail.com

PENDAHULUAN

Penghidu pada manusia memiliki peranan yang penting dalam mendeteksi zat kimia yang ada di lingkungan.¹ Penghidu normal dapat berfungsi sebagai sistem alarm bahaya seperti adanya asap, kebocoran gas alam, dan makanan yang telah busuk, sehingga gangguan pada penghidu dapat menjadi sangat fatal.²⁻⁴ Gangguan penghidu juga dapat menimbulkan dampak negatif pada kualitas hidup sampai dengan depresi.²

Insiden gangguan penghidu diperkirakan sekitar 20% dari seluruh populasi, umumnya disebabkan oleh penyakit sinonasal, infeksi saluran nafas atas, trauma kepala, dan proses degeneratif.³ Kejadian gangguan fungsi penghidu lebih rendah pada anak dan remaja dibandingkan dengan dewasa.⁵

Gangguan penghidu juga didapatkan pada 19% dari seluruh populasi dengan usia >20 tahun, dan 25% pada usia >53 tahun. Diperkirakan satu dari delapan orang

berusia antara 53 dan 91 tahun akan mengalami gangguan penghidu. Banyak pasien melaporkan adanya kehilangan pengecap yang sebenarnya diakibatkan oleh gangguan penghidu.² Gangguan penghidu dapat menjadi gejala utama berbagai penyakit seperti karsinoma nasofaring, alzheimer, parkinson, meningioma frontal, sklerosis multipel, dan infeksi sinus.¹

Anosmia (hilangnya indera penghidu) telah dilaporkan terkait dengan pandemi coronavirus disease 2019 (COVID-19).⁶ Pada pasien COVID-19 terutama pada gejala ringan, anosmia dan disgeusia dapat muncul sebagai gejala awal atau sebagai satu-satunya gejala yang muncul.^{7,8} Didapatkan 83 % pasien COVID 19 menyatakan anosmia sebagai gejala pertama yang muncul.⁸ Sehingga, penting bagi ahli otorinolaringologi untuk memperhatikan dan memahami tentang gangguan penghidu sebagai kemungkinan gejala infeksi severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^{7,9}

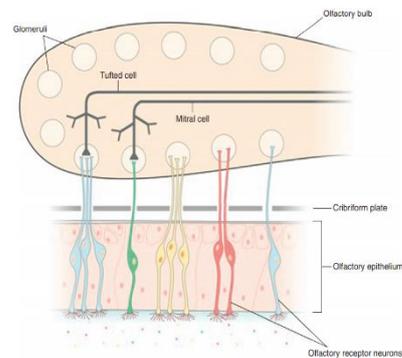
Pasien dengan gangguan penghidu memerlukan diagnosis yang akurat untuk menentukan terapi dan prognosis.³ Tahapan diagnosis gangguan penghidu secara garis besar terdiri dari anamnesis riwayat penyakit yang lengkap, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan fungsi olfaktorius secara kuantitatif yang dapat dilakukan dengan menggunakan penilaian subjektif pasien, tes psikopsikal, maupun pemeriksaan yang lebih objektif seperti elektrofisiologi atau pencitraan.^{3,10}

TINJAUAN PUSTAKA

Anatomi dan Fisiologi Penghidu

Pusat penghidu berada di dalam saluran sinonasal. Secara anatomi neuroepitel olfaktorius tersebar pada bagian superior kavum nasal, diantara septum dan permukaan medial konka superior. Neuroepitelium ini dapat meluas sampai ke konka media dan ke bawah cribriform plate. Area ini dikenal dengan celah olfaktorius.^{1,2,11,12} Celah ini memiliki ukuran bervariasi dengan luas rata-rata 1-2 cm² pada dewasa, tapi lebih luas pada bayi.² Celah olfaktorius memiliki lebar 1

mm dan berada ± 7 cm ke dalam rongga hidung, yang sulit diamati bahkan dengan teknik endoskopik moderen.¹ Partikel bau dapat mencapai celah ini melalui nasal atau retronasal. Stimulasi nasal berasal dari sensori olfaktorius secara konvensional, sedangkan stimulasi retronasal berperan pada sensasi rasa selama makan.^{2,12}

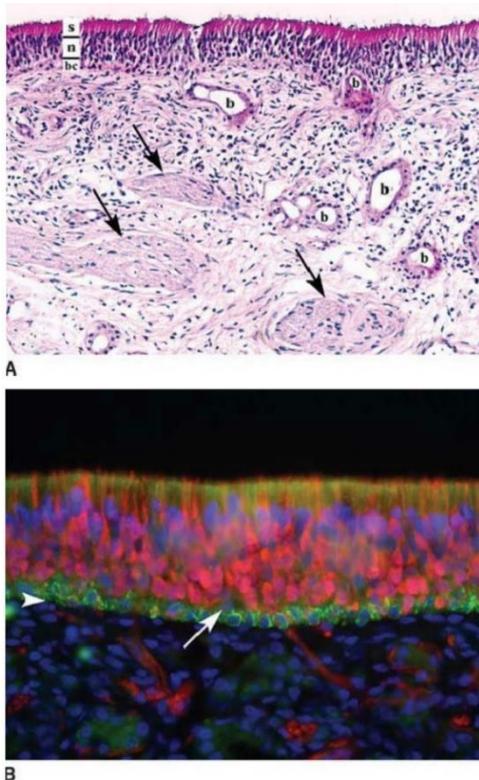


Gambar 1. Reseptor saraf

Partikel bau harus melewati celah olfaktorius untuk dapat berinteraksi dengan reseptor olfaktorius.² Udara inspirasi yang membawa partikel bau dapat mencapai celah olfaktorius ini sekitar 10-15%.¹ Partikel bau sampai ke neuroepitel sensori khusus yang mengubah ikatan partikel bau dengan reseptor menjadi sinyal listrik. Sinyal ini kemudian diteruskan ke otak.^{2,11} Interaksi pertama antara partikel bau dengan nervus olfaktorius adalah reseptor olfaktorius. Reseptor ini memiliki protein G (Golf), ketika teraktivasi akan menstimulus siklase adenilat untuk memproduksi cyclic adenosine monophosphate (cAMP). cAMP berperan sebagai pembawa stimulus kedua untuk membuka saluran ion cyclic nucleotide sehingga terjadilah aliran masuk kation (Ca^{+2} dan Na^{+}) yang mengakibatkan terjadinya depolarisasi neuron.^{2,3,12}

Terdapat 339 gen olfaktorius manusia dan 297 pseudogen. Rasio reseptor ke glomeruli meluas kira-kira 1:16.² Olfaktorius ini terdiri dari ± 1.000 gen reseptor protein-G yang ditemukan pada permukaan silia membran dendrit reseptor nervus olfaktorius.^{3,12} Banyak reseptor olfaktorius ini yang dapat mengidentifikasi lebih dari satu jenis partikel bau, dengan kata lain setiap partikel bau diidentifikasi oleh banyak reseptor. Persepsi bau

dihasilkan dari kombinasi aktivasi reseptor olfaktorius. Sinyal aktivasi diteruskan ke akson dan akan bertemu dengan tipe reseptor yang sama menuju glomeruli di dalam bulbus olfaktorius.^{2,3,12}



Gambar 2. Mukosa olfaktorius pada manusia A: pewarnaan hematoksilin dan eosin pembesaran 200x. fila olfaktorius (panah hitam), basal call layer (bc), neuronal layer (n), supporting cell layer (s), kelenjer bowman (b). B: pewarnaan imunohistokimia dengan pembesaran 400x. Lamina basal (panah putih).²

Mukosa olfaktorius terdiri dari *pseudo-stratified neuroepithelium*.^{2,3,12} Sel *microvillar sustentacular* yang berada pada permukaan epitel menjadi sumber metabolik bagi saraf.¹² Sel pendukung berada pada apikal epitel. Dendrit sel saraf olfaktorius dengan silia immotil yang multipel meluas sampai ke bawah permukaan apikal sel pendukung, badan sel neuron berada di tengah epitel dengan neuron yang lebih matang mengambil posisi lebih apikal.² Akson yang memanjang dari sel bipolar ini menembus lamina basal dan bertemu dengan akson

lainnya membentuk kumparan (fila olfaktorius) yang menembus lamina kribiform menuju bulbus olfaktorius.^{2,3} Di dalam bulbus terdapat kumparan sinaps yang disebut glomeruli. Akson ini unik karena merupakan reseptor yang langsung bersinaps dengan otak dan terpapar langsung ke lingkungan serta mampu beregenerasi.^{3,12} Sinyal dari bulbus olfaktorius diteruskan ke traktus olfaktorius lateral dan bersinaps pada beberapa area yang lebih tinggi seperti nukleus olfaktorius anterior, amigdala, kortek piriformis, dan kortek entorhinal. Proses ini terkait sistem limbik dan hipokampus menjelaskan hubungan pengalaman akan bau tertentu dengan respon emosional yang kuat, sehingga memicu memori terkait bau tersebut.²

Sel yang bertanggung jawab dalam penggantian neuron olfaktorius adalah basal sel horizontal dan globus yang berada di atas sel basal lamina.² Hal unik dari mukosa olfaktorius adalah terdapatnya kelenjer bowman di dalam lamina propria yang mengirim sinyal melalui epitel ke permukaan apikal menghasilkan mukus yang berperan penting dalam presentasi partikel bau ke reseptor olfaktorius.^{2,3} Lapisan mukus ini diperkirakan memiliki ketebalan 50µm,³ dan terdapat variasi ketebalan epitel serta posisi neuron olfaktorius yang tidak beraturan.²

Etiopatogenesis Gangguan Penghidu

Beberapa sentra penghidu dan pengecapan menjelaskan penyebab gangguan penghidu dan pengecapan memiliki penyebab yang mirip. Tiga penyebab yang paling umum adalah kehilangan penghidu akibat trauma kepala, infeksi saluran nafas atas, dan rinosinusitis kronik.^{2,3} Penyebab berikutnya adalah idiopatik. Kehilangan penghidu yang progresif dapat terjadi akibat proses penuaan setelah umur 65 tahun dan muncul pada sebagian orang usia 65-80 tahun. Penyebab gangguan penghidu pada usia lanjut ini masih belum jelas, namun kemungkinan besar akibat penyakit degeneratif saraf. Teori lainnya yang mungkin menjadi penyebab adalah paparan ujung saraf olfaktorius terhadap kumulatif toksin lingkungan dan/ atau kematian sel saraf secara degeneratif. Penurunan jumlah

epitel olfaktorius dari waktu ke waktu dan munculnya epitel respiratori diantara epitel olfaktorius diduga terjadi akibat kerusakan berulang dan selanjutnya menjadi penyebab hilangnya penghidu seiring dengan

BOX 36.1 Etiologic Classification of Olfactory Dysfunction
Sinonasal olfactory dysfunction
Postinfectious olfactory dysfunction (PIOD)
Posttraumatic olfactory dysfunction (PTOD)
Neurologic/neurodegenerative olfactory dysfunction
Congenital olfactory dysfunction
Endocrine-associated olfactory dysfunction
Drug/toxin-associated olfactory dysfunction
Age-related olfactory dysfunction
Idiopathic olfactory dysfunction
Other ^a
^a Includes iatrogenic dysfunction, dysfunction caused by neoplasia, and dysfunction caused by multiple systemic comorbidities

Tabel 1. Klasifikasi penyebab disfungsi olfaktorius.³

bertambahnya usia.² Penyebab lain yang jarang ditemui namun dapat menimbulkan gangguan penghidu seperti gangguan hormonal, epilepsi, obat/ toksin dan kelainan kongenital.¹³

Gangguan fungsi olfaktorius, dapat diklasifikasikan menjadi:¹¹

1. Gangguan konduktif- diakibatkan oleh sumbatan hidung yang menghalangi partikel bau mencapai celah olfaktorius, seperti edema mukosa dan sekresi hidung akibat infeksi maupun proses alergi, serta polip hidung
2. Sensorineural-terdapat gangguan pada reseptor olfaktorius
3. Sentral- gangguan pada sistem saraf sentral yang melibatkan proses penghidu³

Anosmia merupakan kehilangan kemampuan penghidu secara komplit, kejadian ini termasuk jarang. Umumnya gangguan fungsi olfaktorius adalah hiposmia/ penurunan fungsi olfaktorius.^{2,11} Disosmia adalah perubahan (penurunan atau distorsi) penghidu. Bau yang dirasakan pada saat tidak ada ransangan bau disebut pantosmia, sedangkan perubahan persepsi bau yang berbeda dari biasanya disebut parosmia.²

Area sempit diantara septum dan konka superior melindungi olfaktorius dari kerusakan lingkungan, namun mudah terganggu akibat obstruksi dan proses inflamasi sehingga fungsi penghidu dapat

terganggu.² Perubahan kecil dari struktur hidung, seperti polip pada meatus superior dapat menghambat aliran partikel bau ke epitel olfaktorius.^{1,3} Meskipun obstruksi hidung yang parah akibat deviasi septum dapat mengurangi akses bau ke saraf penghidu, hal ini jarang menjadi satu-satunya penyebab hilangnya penghidu.²

Kehilangan penghidu akibat trauma kepala biasanya mudah diidentifikasi dengan adanya riwayat trauma pada kepala.² Angka kejadiannya sekitar 5-10% dari seluruh cedera kepala. Gangguan penghidu ini dapat terjadi akibat kombinasi beberapa mekanisme.³ Pertama, fraktur septum nasal, adanya bekuan darah intranasal, dan edema mengakibatkan obstruksi mekanik yang menghalangi akses partikel bau ke reseptor olfaktorius. Cedera kraniofasial yang berat juga dapat merusak neuroepitelium sehingga kontak partikel bau dan reseptor terganggu. Kedua, mekanisme *coup contracoup* yang lebih berat, fraktur pada wajah atau *skull base* anterior mengakibatkan kerusakan fila olfaktorius yang melewati cribriform plate. Ketiga, perdarahan intraparenkim dan kontusio yang dapat mengganggu prosesing sentral olfaktorius.³ Gangguan penghidu pada cedera kepala berat sering lambat teridentifikasi karena menunggu periode pemulihan perubahan kognitif akibat cedera tersebut.²

Gangguan penghidu yang bersifat sementara biasanya terjadi akibat edema inflamasi dan obstruksi pada celah olfaktorius. Gangguan ini jarang yang bersifat permanen setelah inflamasi teratasi. Walaupun tidak pernah dapat diidentifikasi, gangguan penghidu ini diakibatkan oleh infeksi virus parainfluenza, Epstein-Barr, rhinovirus, dan corona virus.^{2,14} Mengenai lokasi dan mekanisme kerusakan masih belum jelas.² Pada biopsi ditemukan penurunan jumlah sel saraf sensorik nervus olfaktorius dan bundle sel saraf.^{2,14} pada beberapa kasus neuroepitel olfaktorius digantikan oleh metaplasia skuamosa.¹⁴ Gangguan penghidu postviral ini lebih banyak mengenai wanita daripada pria, yaitu sekitar 75%.⁸ Hiposmia lebih sering daripada anosmia.² pada kondisi patologis, dibutuhkan konsentrasi partikel bau yang lebih tinggi untuk merangsang sel sensorik olfaktorius. Kerusakan ini dapat ditemukan

pada tes fungsi penghidu.¹⁴

Patogenesis anosmia dan ageusia pada COVID 19 belum sepenuhnya dipahami.^{8,9,15} Beberapa penelitian melaporkan terjadinya penurunan volume bulbus olfaktorius pada pasien post infeksi virus yang mungkin berhubungan dengan beratnya gejala dan durasi gangguan fungsi penghidu. Gangguan fungsi penghidu pada pasien COVID 19 dapat terjadi tanpa adanya sumbatan di hidung, dapat juga tanpa kelainan bulbus olfaktorius. Hal ini penting untuk mewaspadai penyebaran COVID 19 pada pasien dengan anosmia sebagai satu-satunya gejala.¹⁶

SARS-CoV-2 termasuk generasi Betacoronavirus, penyebab yang sama pada SARS-CoV pada tahun 2003, yang dilaporkan telah menyebabkan neuropati olfaktorius. Kedua virus memiliki banyak kesamaan, hanya berbeda struktur genom dan fenotip.⁹ Perbaikan spontan biasanya terjadi 2 minggu setelah onset.⁸

Sel epitel respiratori pada mukosa hidung, mukosa mulut, dan nasofaring dan sel epitel pendukung olfaktorius memiliki kadar protein ACE2 yang tinggi terutama pada lapisan basal yang digunakan oleh SARS-Cov2 virus untuk menginfeksi sel.^{15,17,18} Strain virus korona pada manusia juga dapat menyerang sistem saraf pusat dan bulbus olfaktorius, sehingga dapat terjadi perubahan penghidu.¹⁷

Rinosinusitis kronik sering dikaitkan dengan hiposmia dan anosmia yang dapat muncul dengan atau tanpa polip. Rinosinusitis kronik dengan polip terjadi lebih sering, dengan mekanisme terganggunya aliran partikel bau ke celah olfaktorius.^{2,11} Pasien dengan rinosinusitis kronik mengeluhkan gangguan penghidu dalam hitungan tahun, dan membaik dengan pengobatan medikamentosa yang agresif seperti kortikosteroid sistemik. Peradangan secara langsung pada mukosa olfaktorius juga dapat ditemukan pada biopsi mukosa hidung pasien dengan rinosinusitis kronis, dan kerusakan permanen terjadi apabila inflamasi ini sudah tidak respon terhadap steroid. Anosmia permanen ini dihubungkan dengan penemuan sel apoptosis di dalam epitel olfaktorius, sehingga harus berhati-hati dalam pemberian terapi agresif untuk mencegah kerusakan jangka panjang.²

Pasien yang tidak punya pengalaman penghidu dikenal dengan anosmia kongenital yang biasanya merupakan bagian dari sindrom seperti *Kallmann syndrome (hypogonadotrophic hypogonadism)*.^{2,11} Kelainan ini dapat muncul tersendiri dan bukan bagian dari sindrom (seperti anosmia kongenital idiopatik).¹¹ Deteksi dini diperlukan agar terapi hormonal juga dapat diberikan lebih dini.²

Anosmia dapat menjadi gejala awal penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson.² Seseorang dengan usia > 80 tahun memiliki resiko lebih tinggi menderita gangguan penghidu (sekitar 65%).¹¹ Skizofrenia juga disertai dengan gangguan penghidu akibat tidak mampu mengidentifikasi bau. Toksin dari paparan lingkungan industri seperti cadmium, merkuri, dan formaldehid. Obat semprot hidung lokal yang mengandung zinc juga dapat menyebabkan gangguan penghidu pada beberapa orang. Pasien akan merasakan sensasi terbakar pada mukosa hidung diikuti anosmia dengan onset cepat.²

Anosmia iatrogenik biasanya dapat timbul akibat tindakan reseksi area kraniofasial yang melibatkan sinonasal.² Biasanya pada tindakan operasi sinonasal (septoplasti, septorinoplasti, etmoidektomi) atau pada tindakan bedah saraf (hipofisektomi, reseksi kraniofasial, kraniotomi anterior, eksisi fokal serebri).¹¹ Hiposmia ringan dilaporkan pada 32% setelah tindakan etmoidektomi, polipektomi, dan prosedur *caldwell-Luc*.²

Pemeriksaan Gangguan Penghidu

Diagnosis gangguan penghidu dimulai dengan anamnesis untuk mengeliminasi berbagai penyebab, terjadinya gangguan penghidu. Riwayat trauma kepala, infeksi saluran nafas atas, hidung tersumbat ataupun pilek yang parah. Pada anosmia idiopatik keluhan pasien sering disertai dengan gangguan pengecap, dan sulit mengingat waktu spesifik mulainya keluhan tersebut. Anosmia akibat penyakit neurodegeneratif biasanya terjadi secara bertahap. Pada kasus tumor di kavum nasal, anosmia juga terjadi secara bertahap, disertai keluhan obstruksi unilateral dan epistaksis. Tumor

intrakranial jarang dengan keluhan gangguan penghidu saja, biasanya juga disertai diploplia, gangguan penglihatan, dan gangguan motorik/ sensorik. Perlu juga diketahui riwayat pengobatan maupun operasi yang pernah dijalani oleh pasien, riwayat pekerjaan, serta penggunaan obat-obat terlarang melalui hidung seperti kokain.^{2,3}

Pemeriksaan fisik pada gangguan penghidu meliputi pemeriksaan fisik kepala dan leher dan penilaian fungsi saraf kranial. Hindari manipulasi hidung secara berlebihan maupun penggunaan anestesi topikal sebelum pemeriksaan fungsi saraf olfaktorius agar tidak terjadi perubahan respon normal saraf olfaktorius. Setelah pemeriksaan fungsi olfaktorius dapat dilakukan pemeriksaan ada/ tidak sumbatan aliran udara kavum nasal. Rinoskopi anterior saja tidak cukup untuk mengidentifikasi adanya sumbatan ataupun polip. Nasoendoskopi dapat digunakan untuk melihat celah olfaktorius secara hati-hati, adanya polip, edema mukosa, tanda-tanda infeksi, pembentukan jaringan parut, maupun lesi keganasan.^{2,3}

Terdapat beberapa tes yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi olfaktorius dan tes ini masih terus dikembangkan.⁵ Tes gangguan penghidu dapat berupa pemeriksaan subjektif, tes psikopsikal, dan elektrofisiologi atau pencitraan.³

Pemeriksaan subjektif merupakan penilaian pasien sendiri terhadap fungsi penghidunya. Penilaian ini dapat menggunakan sistem *visual analogue scale* (VAS), *likert type question*, atau teks jawaban bebas. Beberapa penilaian subjektif yang didalamnya terdapat komponen fungsi penghidu seperti Sinonasal Outcome Test (SNOT-22), Rhinosinusitis Disability Index. Pemeriksaan subjektif ini tidak dapat digunakan secara tersendiri karena berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan hasil korelasi buruk dengan hasil pemeriksaan psikopsikal.³ Pemeriksaan subjektif ini dapat bersifat *false positive* (pada pasien yang sulit mengidentifikasi bau yang tidak dikenalnya) dan mudah terjadinya malingering.¹⁰

Pemeriksaan fungsi penghidu

psikopsikal secara umum dibagi berdasarkan akses stimulus menjadi orthonasal dan retronasal.^{3,5,14} Tes orthonasal paling banyak digunakan. Tes ini melibatkan stimulasi olfaktorius dengan menghidu partikel bau melalui jalur orthonasal.¹⁹ Pemeriksaan orthonasal dibagi menjadi uji ambang bau (*threshold*) untuk mendeteksi gangguan perifer (konsentrasi minimum agar bau dapat dideteksi) dan uji ambang batas bau (*suprathreshold*) untuk mendeteksi gangguan sentral (menilai kemampuan pasien mengevaluasi partikel bau berdasarkan kualitas bau).^{3,13}

Pemeriksaan orthonasal yang paling banyak digunakan adalah *the University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) dan *Sniffin' Sticks test* (SST).^{5,13} Tes lainnya seperti tes T&T, tes *intravenous olfactory* (IVO), *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC), dan *Brief Smell Identification Test* (B-SIT).¹³ Dapat ditambahkan penilaian retronasal seperti "*candy smell test*" dan "*taste powders*". Penggunaan stimulus retronasal ini terbatas karena dapat menimbulkan stimulus gustatori secara simultan seperti pada rasa manis (sorbitol) permen, dan partikel bau seperti ikan, atau potongan daun tidak dapat digunakan. Pemeriksaan SST dan UPSIT ini dapat digunakan mulai usia 5 tahun, namun kurang optimal untuk anak kecil. Hasil uji ambang bau pada anak dan dewasa sama, namun terdapat perbedaan hasil pada bagian pemeriksaan identifikasi/ uji ambang batas bau, hal ini diperkirakan karena perbedaan pengalaman bau/ "*odor learning*".⁵

Partikel bau yang digunakan pada pemeriksaan mungkin saja tidak familiar dan tidak optimal untuk anak-anak. Pemeriksaan yang digunakan di Rumah Sakit anak di Sydney yaitu; *the Smell Wheel* dan *Sydney Children's Hospital Odor Identification Test* (SCHOT). *The Smell Wheel* digunakan untuk mengevaluasi fungsi olfaktorius pada anak-anak dengan riwayat tindakan trakeostomi, dan SCHOT digunakan pada anak dengan kistik fibrosis, otitis media, penyakit ginjal, dan riwayat tindakan transplantasi sum-sum tulang belakang. Tes ini tidak digunakan secara umum karena dibuat khusus untuk suatu

negara saja.⁵ UPSIT dan SST telah banyak divalidasi oleh berbagai negara termasuk validasi untuk anak-anak.³

Pemeriksaan nervus cranial I dilakukan dengan tujuan;¹³

- Fungsi deteksi bau; AST (*alcohol sniff test*)
- Diskriminasi dan identifikasi bau; UPSIT, SST, tes T&T, tes IVO

Tes deteksi dilakukan sebelum tes diskriminasi dan identifikasi bau, karena apabila tidak dapat mendeteksi bau maka hasil pemeriksaan berikutnya tidak dapat digunakan.¹³ Pemeriksaan elektrofisiologi penghidu seperti; *electro-olfaktograms*, menggunakan elektroda untuk merekam lonjakan energi potensial selama stimulasi. Pemeriksaan ini masih terbatas pada pusat penelitian dan belum digunakan secara klinis.²

AST (*alcohol sniff test*)

Pemeriksaan deteksi bau dapat menggunakan AST, yang pertama kali diperkenalkan oleh Davidson dan Murphy pada tahun 1997.^{13,20} terdapat dua cara untuk melakukan pemeriksaan penghidu menggunakan teknik AST, yang pertama pemeriksaan deteksi partikel bau. Bahan yang diperlukan pada teknik yang pertama:¹³

1. Pad alkohol 70% standar (isopropyl alcohol)
2. Penggaris 30 cm

Teknik pemeriksaan:

1. Bungkus pad alkohol disobek, kemudian keluarkan sedikit 5mm dari bungkusnya
2. Pasien dibiasakan dengan bau alkohol dengan meletakkan pad di bawah lobang hidung pasien.
3. Penggaris 30 cm diletakkan dibawah hidung pasien dengan angka nol berada di dekat hidung pasien
4. Pasien diminta menutup mata dan mulut serta menutup hidung yang tidak diperiksa dengan jari pasien. Lobang hidung yang dikeluhkan diperiksa terlebih dahulu.
5. Dimulai dengan jarak 30 cm, pad alkohol dipindahkan 1 cm lebih dekat ke hidung setiap ekshalasi pasien sampai bau alkohol terdeteksi oleh pasien

6. Jarak deteksi bau dicatat. Pemeriksaan pada hidung sebelahnya dilakukan setelah periode istirahat (45 detik)

Interpretasi pemeriksaan AST

Dewasa

Anosmia: 0 cm–7 cm

Hiposmia: > 7 cm–12 cm

Normosmia: > 12 cm

Anak (6–15 tahun)

Anosmia: 0 cm–5 cm

Hiposmia: > 5 cm–12 cm

Normosmia: > 12 cm

Kehilangan fungsi penghidu dapat diperiksa dengan tes deteksi alkohol yang memiliki sensitivitas yang tinggi.²¹ Tes deteksi alkohol tidak memerlukan biaya yang mahal, hasil dapat dipercaya dan mudah dilakukan untuk skrining pasien suspek COVID 19.^{21,22}

Cara kedua adalah melakukan tes diskriminasi dengan alkohol; pertama, Etil alkohol diencerkan dengan normal salin dengan lima konsentrasi berbeda (10%, 25%, 50%, 70% dan 96%) yang sesuai dengan tabel menggunakan kantong normal salin 100 ml.^{2,21} setiap pasien disiapkan 5 potong kassa yang sudah dibasahi 3-5 ml larutan (sesuai dengan ukuran kassa). Kemudian pasien diminta untuk menghidu kassa, tahan pada jarak 3 cm, kemudian mengidentifikasi manakah kassa dengan konsentrasi paling rendah. Jarak ini diperkirakan pada area labiomental, agar tidak terjadi iritasi nervus trigeminal. Konsentrasi terendah yang dapat dideteksi oleh pasien kemusian dicatat sebagai *threshold score* (TS) 1, 2, 3, 4 dan 5 untuk konsentrasi alkohol 10%, 25%, 50%, 70% and 96%. Bila tidak dapat mendeteksi sampai konsentrasi alkohol 96%, berarti diberikan nilai TS 6.²¹

	10%	25%	50%	70%	96%
Alcohol 70%					
Alcohol (ml)	14.3	35.7	71.4	100	Not applicable
Saline (ml)	85.7	64.3	28.6	0	Not applicable
Alcohol 96%					
Alcohol (ml)	10.4	26.0	52.1	72.9	100
Saline (ml)	89.6	74.0	47.9	37.1	0

Upper table: dilutions using 70% alcohol/Lower table: dilutions using 96% alcohol

Tabel 2. Referensi perbandingan konsentrasi larutan alkohol.²¹

Proses penghidu tergantung pada nervus kranial pertama dan kelima. Sensasi bau kualitatif terjadi melalui proses konduksi nervus olfaktorius, sedangkan sensasi somatosensori ditransmisikan melalui nervus trigeminal. Pemeriksa harus membedakan kedua saraf tersebut. Nervus trigeminus dirangsang oleh iritan (asam asetat, amonia, dan alkohol), sedangkan nervus olfaktorius dirangsang oleh wewangian aromatik. Kedua nervus ini memiliki stimulus yang berbeda, dimana nervus trigeminus diperkirakan lebih sensitif daripada nrvus olfaktorius.^{21,23}

Selain dapat menstimulus nervus trigeminal, alkohol juga memiliki bau yang mudah dikenali oleh semua orang. Ketika dekat dengan hidung, alkohol dapat merangsang nervus trigeminal yang menyebabkan sensasi somatosensori (gatal), dan bila diposisikan pada jarak tertentu, dapat menstimulus nervus olfaktorius yang menghasilkan sensasi bau kualitatif (bau alkohol).²¹ Stimulus deteksi oleh nervus Trigeminus untuk alkohol dua kali lebih tinggi daripada stimulus yang diperlukan untuk deteksi bau. Sehingga deteksi trigeminus pada pasien anosmia hanya akan muncul pada jarak yang sangat dekat dengan hidung.¹³

UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*)

UPSIT merupakan pemeriksaan identifikasi partikel bau. Pemeriksaan UPSIT dapat dilakukan sendiri oleh pasien dengan lama waktu sekitar 10-15 menit. Pada pemeriksaan ini terdiri dari empat buku kecil dengan 10 mikrokapsul pada masing-masing buku.¹ Pasien diminta menggores halaman pada buku dan menebak bau yang dikeluarkan setelah buku digores, kemudian pasien memilih salah satu dari empat pilihan bau yang tertera di kertas isian.^{1,2} Kekurangan tes ini adalah adanya bias budaya masing-masing pasien yang berbeda dengan memori pengenalan terhadap bau yang berbeda.^{2,24} Pemeriksaan ini terus dikembangkan dengan menggunakan jenis partikel bau yang dapat dikenali semua budaya.²

SST (*Sniffin' Sticks test*)

Modifikasi tes ini di Eropa menggunakan tes mengendus batangan yang berisi partikel bau tertentu, kemudian pasien menebaknya.² Pemeriksaan ini juga terdiri dari 3 sub pemeriksaan; deteksi, diskriminasi dan identifikasi.²⁵ Modifikasi pemeriksaan ini juga dapat menggunakan kartu menjadi sebuah permainan yang menarik bagi anak-anak. Anak-anak memilih kartu kemudian mengendus dan menebak bau kartu tersebut.²⁶

Tes IVO (*Intravenous Olfactory*)

Pada tes IVO, pasien diinjeksikan prosultiamine (PST). PST akan dimetabolisme menjadi merkaptan, yang memiliki sensasi bau seperti bawang putih atau bawang merah. Masa laten merupakan waktu yang dibutuhkan oleh pasien sejak diinjeksikan sampai pasien merasakan adanya bau bawang putih/ bawang merah. Pasien dianggap kehilangan fungsi penghidu apabila tidak dapat mendeteksi adanya bau. Deteksi setelah 10 detik dapat dianggap penurunan fungsi neural penghidu. Durasi sejak bau dapat dideteksi sampai bau menghilang juga dicatat untuk menilai respon penghidu.^{14,19}

Tes T&T

Tes diskriminasi bau digunakan untuk menentukan apakah pasien dapat membedakan substansi yang memiliki partikel bau dengan substansi yang tidak memiliki bau.^{13,27} Tes identifikasi untuk mengetahui apakah pasien dapat mengidentifikasi bau. Dua pemeriksaan ini dapat dilakukan secara bersamaan menggunakan 5 jenis substansi yang berbeda (berdasarkan Olfaktometer T&T yang digunakan di Jepang).¹³

Bahan yang digunakan:

1. 5 set strip tes penghidu (satu set untuk setiap substansi) – diberi label 1–5 – panjang 14 cm × lebar 0.7 cm (potong dari 180 gsm–200 gsm kertas putih)
2. Satu buah binder klip untuk menyangga strip.
3. Lima botol larutan partikel bau (seperti pada tabel yang berisi bau yang sering ditemukan pada populasi lokal)
4. Satu botol yang berisi larutan parafin bebas partikel bau sebagai control

5. Satu stand penyangga strip yang telah dihidu oleh pasien
6. Satu papan penghalang antara pemeriksa dan pasien untuk menghindari kemungkinan pemberitahuan jawaban yang benar

Teknik melakukan pemeriksaan:¹³

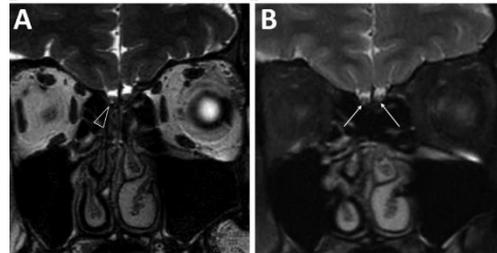
1. Tangan yang memeriksa dengan yang diperiksa diperiksa dan dibersihkan dari kontaminasi partikel bau dengan sabun yang bebas partikel bau
2. Pemeriksaan ini menggunakan 5 larutan partikel bau tak berwarna dan 1 larutan tanpa partikel bau
3. Pasien diminta memilih 2 strips yang memiliki bau diantara 5 strip (dilakukan untuk mengurangi kemungkinan pasien dapat menjawab dengan benar)
4. Binder klip digunakan untuk menyatukan lima strips berbau
5. Dua strip berbau dipilih secara acak kemudian dicelupkan ke dalam larutan partikel bau sedalam ± 1 cm. Ujung strip yang direndam kemudian dilapkan ke dinding botol larutan bagian dalam untuk mencegah adanya tetesan larutan
6. Sedangkan 3 strip lainnya dicelupkan ke dalam larutan kontrol
7. Strip kemudian dilewatkan dihadapan pasien
8. Pasien diminta untuk mencoba menghidu strip dengan jarak 1–2 cm dari hidung selama < 5detik untuk setiap strip
9. Strip yang telah dihidu oleh pasien diletakan pada stand penyangga

akan diberikan kesempatan kedua untuk menghidu strip kembali

12. Strip yang telah digunakan dibuang ke dalam tempat pembuangan sampah tertutup untuk mencegah residu partikel bau pada ruangan pemeriksaan
13. Pemeriksaan dilanjutkan dengan cara yang sama pada partikel bau selanjutnya, sesuai dengan tabel 3

Interpretasi hasil pemeriksaan:

1. Pasien yang menjawab benar kelima partikel bau dianggap normal



Gambar 3. *Magnetic resonance imaging* otak onset hari ke-28 pada pasien COVID 19 dengan gejala anosmia. Pada potongan koronal tampak bulbus olfaktorius kanan lebih kecil (1A), dan terdapat hiperintensitas pada nervus olfaktorius bilateral (1B).⁹

2. Jika menjawab benar 4 dari 5 pemeriksaan, maka pemeriksaan dapat diulang sampai 2 kali pada partikel bau yang dijawab salah. Bila pasien dapat menjawab maka penghidu pasien dinyatakan normal.¹³

No	Name of substance	Examples of scents containing the substance
1	β-Phenylethyl alcohol	Rose, carnation
2	Methyl cyclopentenolone	Caramel, maple syrup, coffee, wine, paprika, salmon
3	Isovaleric acid	Cheese, soy milk, apple juice
4	γ-Undecalactone	Peach, apricot, strawberry
5	Skatole (3-methyl indole)	Orange blossom, jasmine

Tabel 3. contoh substansi yang dapat digunakan pada pemeriksaan T&T.¹³

10. Pasien kemudian diminta menyebutkan nomor urutan 2 buah strips yang telah direndam ke dalam partikel bau
11. Jika pasien tidak dapat memilih, pasien

Pada tes diskriminasi dan identifikasi menggunakan strip dikarenakan jika botol larutan langsung ke hidung pasien maka, bau tangan dan partikel bau yang menempel diluar botol akan

mengganggu pemeriksaan. Tes dimulai dari partikel bau yang lemah ke partikel bau yang lebih kuat, karena partikel bau yang kuat akan menurunkan sensitivitas penghidu berikutnya pada partikel bau yang lebih lemah.¹³

Gangguan penghidu bisa saja merupakan gejala penyakit neurodegenerative seperti demensia, *Alzheimer's disease* (AD), penyakit Huntington, penyakit motorneuron dan Parkinson. Hasil tes deteksi yang asimetris > 5 cm dapat dicurigai sebagai tanda awal AD.¹³

Pencitraan

Pemeriksaan pencitraan biasanya tidak diperlukan karena anamnesa yang detail dapat menghasilkan penyebab gangguan penghidu, kecuali pada kecurigaan keterlibatan masa di intrakranial.^{2,3} CT-Scan sinus paranasal dapat menunjang pemeriksaan rinosinusitis kronik dan obstruksi pada celah olfaktorius. Pada kasus dimana celah olfaktorius tidak dapat diidentifikasi dengan nasoendoskopi, dan tidak adanya bukti rinosinusitis kronis pada anamnesis dan pemeriksaan fisik, CT Scan dapat dilakukan untuk melihat penyempitan/ gangguan anatomi disekitar celah olfaktorius, seperti hipertrofi konka media dan konka superior.²

Pasien dengan riwayat trauma kepala biasanya telah menjalani imaging pada saat kondisi akut. Hasil pemeriksaan tersebut dapat dievaluasi kembali untuk melihat kerusakan area frontal dan bulbus olfaktorius. Kerusakan akson olfaktorius dapat diidentifikasi dengan *magnetic resonance imaging* (MRI), namun derajat kerusakan yang dapat ditemukan pada pemeriksaan ini masih dalam tahap penelitian. Pemeriksaan MRI pada gangguan penghidu dilakukan bila;² (a) pada kasus dengan etiologi yang belum jelas, (b) disertai gejala yang tidak biasa, (c) kecurigaan keterlibatan intrakranial berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, (d) dengan kecurigaan proses neurodegeneratif, atau (e) pada anosmia kongenital untuk menilai volume bulbus olfaktorius dan girus (dalamnya sulkus).^{2,3} volume normal bulbus olfaktorius pada laki-laki lebih besar daripada wanita.

Volume rata-rata pada laki-laki yaitu 70mm² kiri dan 69mm² kanan, sedangkan pada perempuan 64mm² kiri dan 65mm² kanan.³

Pemeriksaan fungsi penghidu menggunakan elektrofisiologi elektro-olfaktogram (EOG) atau kemosensori elektroensefalogram (EEG). EOG merekam potensial aksi melalui elektroda yang kontak dengan epitel olfaktorius. EEG merekam respon saraf olfaktorius dan trigeminus terhadap stimulus yang diberikan. EOG dan EEG dapat membedakan normosmia, hiposmia, dan anosmia, namun hasil pemeriksaan ini harus disesuaikan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan fungsi penghidu lainnya untuk menghindari adanya positif palsu dan negatif palsu.^{2,3}

Penatalaksanaan Gangguan Penghidu

Edukasi pasien dengan anosmia maupun hiposmia sangatlah penting. Pasien dengan gangguan penghidu harus menggunakan detektor asap dan gas alam di rumah dan di kantor mereka. Jika memungkinkan mengganti perabotan dengan perabotan listrik. Edukasi keluarga pasien untuk memberikan perlindungan ekstra seperti menginformasikan pasien mengenai makanan sudah busuk. Jika pasien tinggal sendiri, penting untuk menggunakan lemari pendingin dengan teknik penyimpanan menandai tanggal kadaluarsa makanan yang disimpan.^{2,3}

Kualitas hidup pasien dengan gangguan akan berkurang karena gangguan ini disertai dengan kurangnya cita rasa terhadap makanan. Kemungkinan terjadinya ansietas dan depresi pada pasien juga harus diperhatikan dan segera berikan pelayanan psikologi dan psikiatri jika ditemukan gejala ansietas maupun depresi.^{2,3} Jika terdapat kecurigaan paparan toksin secara kronik menjadi penyebab gangguan penghidu, maka paparan tersebut segera dihentikan.³

Olfactory training merupakan terapi mengendus jenis partikel bau tertentu yang dilakukan berulang-ulang (biasanya selama 3-9 bulan). *Olfactory training* pada umumnya menggunakan empat kategori partikel bau; aroma bunga, buah, pedas dan resin.³ Pada pasien dengan hiposmia dapat

dilakukan latihan memikirkan bau yang berdekatan dengan memaparkan jumlah partikel bau secara bertahap. Pasien juga dapat diminta untuk menambah variasi makanan. Penambahan saus pedas atau memakan makanan asia/ etnik dapat menstimulasi sensasi dari saraf trigeminus. Penggunaan pemanis atau garam yang berlebih merupakan adaptasi alami oleh pasien dengan gangguan penghidu, namun perlu diwaspadai efek gangguan kesehatan yang dapat ditimbulkan oleh hal tersebut.²

Kombinasi *olfactory training* dengan pemberian vitamin A menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan *olfactory training* tanpa kombinasi vitamin A.³ Pada kasus yang lebih berat dapat digunakan obat-obatan untuk mengaktifkan saraf seperti gabapentin, pregabalin, dan antidepresan jika menunjukkan gejala depresi, namun perlu dipertimbangkan efek samping dari obat-obatan tersebut.²

Penatalaksanaan gangguan penghidu yang bersifat konduktif, dimana partikel bau tidak bisa berkontak dengan reseptor olfaktorius, seperti pada polip nasal dan edema mukosa akibat alergi, dapat diberikan nasal salin, steroid oral atau topikal, antihistamin, antibiotik, atau pembedahan.^{2,3} apabila edema signifikan ditambah adanya polip, pemberian obat topikal dapat dilakukan dengan cara posisi kaiteki untuk memaksimalkan akses obat ke area celah olfaktorius.³

Terapi efektif pada gangguan penghidu akibat kerusakan saraf, secara umum belum ditemukan.² Pemberian kortikosteroid pada etiologi yang tidak berhubungan dengan rinosinusitis kronik belum menunjukkan bukti yang jelas.³ Sebuah studi dari Jerman melaporkan perbaikan pada kelompok dengan terapi prednisone peroral 40 mg tapering off dalam 21 hari. Perlu dipertimbangkan efek samping dari penggunaan prednisone terhadap pasien. Terapi lain seperti zinc, tambahan *alfa-lipoic*, dan teofilin, pada percobaan dengan menggunakan kontrol menunjukkan hasil yang tidak signifikan.²

Perbaikan spontan gangguan penghidu dapat terjadi pada pasien COVID 19, namun segera lakukan strategi pengobatan bila terdapat gangguan penghidu menetap bila telah sembuh dari infeksi COVID 19.¹⁵ Tatalaksana

pembedahan berupa reseksi pada epitel olfaktorius dilakukan pada pantosmia yang tidak sembuh dengan pengobatan, namun tindakan ini berisiko tinggi dan hanya dilakukan pada pusat Pendidikan.³

Prognosis Gangguan Penghidu

Prognosis pada gangguan penghidu tergantung pada penyebab yang mendasari.⁹ Butuh penelitian lebih lanjut untuk menentukan angka kejadian, penyebab, prognosis dan strategi tatalaksana pada pasien dengan gangguan fungsi penghidu.^{8,9}

Gangguan penghidu postviral sering berupa hiposmia daripada anosmia dan kemungkinan sembuh lebih tinggi dengan presentase 32%-67%.² Tiga ratus delapan puluh dua pasien COVID 19 telah diobservasi. 86.4% dilaporkan anosmia, 11.5% penurunan fungsi hidung berat. Saat follow up 1 minggu, terdapat perbaikan yang signifikan pada pasien dengan penurunan fungsi penghidu berat (80.1%), tidak terdapat perubahan (17.6%), dan memburuk pada 1.9%. secara keseluruhan kejadian perbaikan pada 79% pasien.¹⁷

Proses pemulihan dari gangguan penghidu akibat trauma bervariasi, kadang bersifat permanen, jarang pemulihan komplit, perbaikan biasanya hanya pada 10% - 35% pasien. Fungsi membaik biasanya dimulai dalam 1 tahun setelah trauma.² Namun fungsi penghidu jarang kembali normal.³

KESIMPULAN

Proses penghidu penting sebagai sistem pertahanan terhadap bahaya lingkungan. Partikel bau harus berinteraksi dengan reseptor olfaktorius melewati celah olfaktorius yang berada pada bagian superior kavum nasal untuk dapat memulai proses penghidu. Penyebab gangguan penghidu paling umum adalah trauma kepala, infeksi saluran nafas atas, dan rinosinusitis kronik.

Diagnosis gangguan penghidu didapatkan melalui kolaborasi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang termasuk tes psikopsikal fungsi penghidu. *Alcohol sniff test* merupakan pilihan teknik pemeriksaan dalam mendeteksi gangguan penghidu di masa pandemi COVID 19. Penatalaksanaan

gangguan penghidu disesuaikan dengan faktor etiologi yang mendasari. Selain edukasi pencegahan risiko bahaya lingkungan, *olfactory training* perlu dilakukan dalam penatalaksanaan gangguan penghidu yang komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Doty RL, Bromley SM. Abnormalities of smell. In: Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery volume 1. 2018. hal. 1227–40.
2. Holbrook EH, Leopold DA. Olfaction. In: bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology 5th edition. 2014. hal. 371–8.
3. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory function and dysfunction. In: Cumming otolaryngology head and neck surgery 7th edition. 2021. hal. 586–602.
4. Choi JS, Jang SS, Kim J, Hur K, Ference E, Wrobel B. Association between olfactory dysfunction and mortality in US adults. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;1:1–7.
5. Schriever VA, Agosin E, Altundag A, Avni H, Cao Van H, Cornejo C, et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *J Pediatr* [Internet]. 2018;198:265-272.e3. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.011>
6. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2020;163(1):132–4.
7. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1787.
8. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Ansari R, Ardehali MM, Heidari F. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. 2020;302–3.
9. Li CW, Syue LS, Tsai YS, Li MC, Lo CL, Tsai CS, et al. Anosmia and olfactory tract neuropathy in a case of COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020:17–20. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.017>
10. Doty RL, Bromley S. Olfaction and gustation. In: Ballenger's Otorhinolaryngology 18. 2016. hal. 1703–69.
11. A Nunez D. Nasal obstruction and smell disorders. In: ABC of ear, nose, and throat sixth edition. 2013. hal. 76–80.
12. Leung R. M, Walsh WE, Kern RC. Sinonasal anatomy and physiology. In: bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology 5th edition. 2014. hal. 359–70.
13. Sang Xian LL, Nallalathan V, De Jun Y, Lin-Wei O, Abdul Halim S, Chuan CY, et al. Examination techniques of the first cranial nerve: What neurosurgical residents should know. *Malaysian J Med Sci.* 2020;27(5):124–9.
14. Horikiri K, Kikuta S, Kanaya K, Shimizu Y, Nishijima H, Yamasoba T, et al. Intravenous olfactory test latency correlates with improvement in post-infectious olfactory dysfunction. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(10):1083–9.
15. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, et al. Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* 2020;130(11):2667–73.
16. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Vol. 10, International Forum of Allergy and Rhinology. 2020. hal. 806–13.
17. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - An observational cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;49(1):1–6.
18. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. In Reference to Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* 2020;130(9):E504–5.
19. Kikuta S, Matsumoto Y, Kuboki A,

- Nakayama T, Asaka D, Otori N, et al. Longer latency of sensory response to intravenous odor injection predicts olfactory neural disorder. *Sci Rep.* 2016;6(May):1–17.
20. Hirsch A, Roussos A, Freels S. Validation of olfactory threshold testing methods. *Ear, Nose Throat J.* 2017;96(3):E4.
21. Calvo-Henriquez C, Maldonado-Alvarado B, Chiesa-Estomba C, Rivero-Fernández I, Sanz-Rodríguez M, Villarreal IM, et al. Ethyl alcohol threshold test: a fast, reliable and affordable olfactory Assessment tool for COVID-19 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(10):2783–92. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06131-3>
22. Mangia LRL, Soares MB, de Souza TSC, Scarabotto PC, De Masi RDJ, Salvador GL de O, et al. Olfactory function and findings on chest computed tomography in COVID-19: is there any correlation? *Acta Otolaryngol.* 2020;0(0):1–6. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1854852>
23. Foguem C, Lemdani M, Huart C. Parkinson disease in elderly patients: Lessons from odour detection thresholds on olfacto-trigeminal interaction. *Rhinology.* 2018;56(2):127–32.
24. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang RS, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(43):11275–84.
25. Oleszkiewicz A, Pellegrino R, Pusch K, Margot C, Hummel T. Chemical complexity of odors increases reliability of olfactory threshold testing. 2017;7:1–5. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/srep39977>
26. Gellrich J, Stetzler C, Oleszkiewicz A, Hummel T, Schriever VA. Olfactory threshold and odor discrimination ability in children-evaluation of a modified “sniffin” Sticks" test.” *Sci Rep.* 2017;7(1):3–8.
27. Suzuki H, Teranishi M, Katayama N, Nakashima T, Sugiura S, Sone M. Relationship between cognitive impairment and olfactory function among older adults with olfactory impairment. *Auris Nasus Larynx.* 2020;1–7.