

Artikel Penelitian

Profil Pasien Covid-19 dengan Gangguan Penghidu di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Rifqoh Husnul Khotimah 1), Sukri Rahman 2), Tofrizal 3)

1) Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, 2) Bagian THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, 3) Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Coronavirus disease 2019* atau COVID-19 merupakan wabah penyakit yang mudah menular dan menimbulkan beragam gejala. Gejala tersebut termasuk gangguan penghidu yaitu perubahan dalam kemampuan penghidu yang baru-baru ini dirasakan pasien COVID-19 dan dijadikan salah satu gejala COVID-19 yang patut diwaspadai oleh Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu di RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan jumlah sampel 73 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap. Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Juli – Oktober 2022. Data diambil dari rekam medis dengan metode simple random sampling. **Hasil:** Hasil penelitian ini didapatkan bahwa gangguan penghidu (58,9%) banyak terjadi pada pasien COVID-19. Rentang usia >65 tahun (23,3%) merupakan usia terbanyak dan lebih banyak dialami oleh perempuan (46,5%). Hasil D-dimer yang didapatkan mengalami peningkatan yang tinggi (74,4%) dan pasien banyak yang tidak memiliki komorbiditas (55,8%). Hasil rawatan (outcome) terbanyak yakni sembuh atau perbaikan (76,7%). **Kesimpulan:** Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pasien COVID-19 banyak yang mengalami gangguan penghidu dengan rentang usia >65 tahun. Proporsi jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki tidak jauh berbeda. pasien merupakan perempuan. Kadar D-dimer ditemukan mengalami peningkatan dan banyak pasien yang tidak memiliki komorbiditas serta hasil rawatan terbanyak adalah pasien yang sembuh atau perbaikan.

Kata kunci: COVID-19, gangguan penghidu, D-dimer, komorbiditas, Hasil rawatan.

ABSTRACT

Introduction: *Coronavirus disease 2019* or COVID-19 is a disease that causes various symptoms due to its transmissibility. These symptoms are part of smelling impairment that is recently experienced in COVID-19 patients and becomes one of the symptoms that must be alerted by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This study aimed to explore the COVID-19 patient profile with impaired smell in Dr. M. Djamil General Hospital Padang. This study was a retrospective descriptive study with a sample of 73 confirmed COVID-19 inpatients. This study was conducted in Dr. M. Djamil General Hospital's Padang medical records installation from January to December 2022. Data was obtained using simple random sampling method. This study found that impaired smell was evident (58,9%) in COVID-19 patients. Patients ranging beyond 65 years old were the most dominant group (23,3%) and patients were dominantly females (46,5%). There was a high D-dimer elevation (74,4%) and most patients did not have comorbidities (55,8%). The majority of treatment outcomes were resolved or improved (76,7%). This study concluded that many COVID-19 patients have impaired smell ranging beyond 45 years old. The proportion of sex between women and men is not much different. D-dimer levels were elevated, most patients did not have comorbidities, and the treatment outcomes were prominently resolved or improved.

Keywords: COVID-19, Impaired Smell, D-dimer, Comorbidity, Treatment Outcome.

Korespondensi

Rifqoh Husnul Khotimah, Pendidikan Dokter FK UNAND, otikong61@gmail.com

Article Information

Received: February 26, 2023

Available online: December 24, 2023

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 atau yang dikenal sebagai COVID-19 merupakan kasus penyakit yang muncul pada bulan Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pada tanggal 11 Maret 2020, World Health Organization (WHO)

menetapkan sebagai pandemi COVID-19.¹ Infeksi COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus corona dan berasal dari kelompok Coronaviridae serta termasuk dalam kelompok *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) dan

*Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV).*²

Bertambahnya kasus COVID-19 hingga saat ini mengindikasikan kecurigaan gangguan penghidu sebagai penanda COVID-19, sehingga gangguan penghidu terutama anosmia atau kehilangan kemampuan penghidu dijadikan sebagai salah satu gejala COVID-19 yang patut diwaspadai oleh Centers for Disease Control and Prevention (CDC).³

Berdasarkan laporan karakteristik demografi dan klinis, lebih banyak laki-laki daripada perempuan yang terkena COVID-19, namun menurut penelitian yang dilakukan University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) mengatakan bahwa pada dasarnya terdapat kesamaan mengenai besarnya gangguan penghidu antara laki-laki dan perempuan. Berdasarkan usia dilaporkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas tes penghidu pada pasien COVID-19 cukup kuat pada orang yang berumur dibawah 65 tahun dikarenakan terjadinya perubahan fungsi penghidu terutama setelah usia 65 tahun.⁴

Dalam mendiagnosis penyakit menular baru diperlukan adanya pengujian laboratorium. *Reverse transcription – polymerase chain reaction (RT-PCR)* telah umum diterapkan di seluruh dunia untuk mendeteksi kasus infeksi COVID-19. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Berger dkk pada tahun 2020 menemukan tingkat D-dimer yang abnormal sering terdeteksi dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kritis, kejadian trombotik, cedera ginjal akut, dan kematian pada orang dengan kasus infeksi COVID-19.⁵ Dalam studi lain yang dilakukan oleh Benkirane dkk pada tahun 2020 menyatakan bahwa hanya D-dimer yang secara signifikan terkait dengan gangguan penghidu.⁶

Tingkat keparahan dan prognosis COVID-19 dipengaruhi juga dengan adanya komorbiditas seperti hipertensi, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), keganasan ataupun penyakit ginjal kronis.⁷ Hasil perawatan pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu pun beragam. Dalam beberapa studi observasional menunjukkan bahwa sekitar sepertiga dari pasien yang mengalami perbaikan parsial setelah 40 hari sejak diagnosis, sedangkan hanya 5% melaporkan tidak ada perbaikan. Pemulihan

yang lambat dari gangguan penghidu dapat terjadi akibat hilangnya neuron sensorik penghidu karena adanya disfungsi sel pendukung, apoptosis terkait peradangan ataupun infeksi langsung.⁸

Penurunan kualitas hidup pun bisa terjadi pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu. Hal ini dapat dilihat dari kesulitan pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu dalam mengetahui bau pada lingkungan sekitar.⁹ Menurut American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery menyatakan bahwa anosmia yang merupakan salah satu jenis gangguan penghidu diusulkan sebagai skrining untuk kemungkinan infeksi COVID-19.¹⁰ Oleh sebab itu, berdasarkan uraian diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai profil pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari – 31 Desember 2021.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Sampel dari penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari – 31 Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode analisis data yang digunakan adalah analisis univariat dan hasil data disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan persentase.

Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan nomor surat LB.02.02/5.7/233/2022.

HASIL

Penelitian telah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien COVID-19. Dari 87 sampel terdapat 73 pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan dijadikan sampel pada penelitian. Data yang di eksklusi sejumlah 14 rekam medis karena tidak memiliki data yang lengkap.

Tabel 1. Distribusi frekuensi dan presentase gangguan penghidu

Gangguan Penghidu	Frekuensi (f)	Presentase (%)
Ada	43	58,9
Tidak Ada	30	41,1
Total	73	100

Pada tabel 1 didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari – 31 Desember 2021 diperoleh data sebanyak yaitu 43 orang (58,9%).

Tabel 2. Distribusi frekuensi dan presentasi usia

Umur	Tanpa Gangguan Penghidu n (%)	Dengan Gangguan Penghidu n (%)
12-16	3 (10,0)	1 (2,3)
17-25	0 (00,0)	7 (16,3)
26-35	1 (3,3)	8 (18,6)
36-45	2 (6,7)	4 (9,3)
46-55	4 (13,3)	5 (11,6)
56-65	14 (46,7)	8 (18,6)
>65	6 (20,0)	10 (23,3)
Total	30 (100)	43 (100)

Pada tabel 2 didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Pada pada periode 1 Januari – 31 Desember 2021 berdasarkan usia diperoleh data terbanyak yakni pasien dengan rerata usia >65 tahun sebanyak 10 orang (23,3%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi dan presentase jenis kelamin

Jenis Kelamin	Tanpa Gangguan Penghidu n (%)	Dengan Gangguan Penghidu n (%)
Perempuan	14 (46,7)	23 (53,5)
Laki-laki	16 (53,3)	20 (46,5)
Total	30 (100)	43 (100)

Pada tabel 3 didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Pada pada periode 1 Januari – 31 Desember 2021 berdasarkan jenis kelamin

diperoleh data terbanyak pasien perempuan sebanyak 23 orang (53,5%).

Tabel 4. Distribusi frekuensi dan presentase D-dimer

D-dimer	Tanpa Gangguan Penghidu n (%)	Dengan Gangguan Penghidu n (%)
<500 ng/ml (Normal)	1 (3,3)	11 (25,6)
500 atau >500 ng/ml (Tinggi)	29 (96,7)	32 (74,4)
Total	30 (100)	43 (100)

Pada tabel 4 didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Pada pada periode 1 Januari – 31 Desember 2021 berdasarkan D-dimer diperoleh data terbanyak yaitu kadar D-dimer 500 atau >500 ng/ml sebanyak 32 orang (74,4%).

Tabel 5. Distribusi frekuensi dan presentase komorbiditas

Komorbiditas	Tanpa Gangguan Penghidu n (%)	Dengan Gangguan Penghidu n (%)
Hipertensi	Ya	9 (30,0)
	Tidak	12 (27,9)
Penyakit Jantung	Ya	21 (70,0)
	Tidak	31 (72,1)
Keganasan	Ya	3 (10,0)
	Tidak	0 (00,0)
Diabetes	Ya	27 (90,0)
	Tidak	0 (00,0)
Tidak ada Komorbid	Ya	8 (26,7)
	Tidak	15 (34,9)
Komorbid	Ya	22 (73,3)
	Tidak	28 (65,1)
Komorbid	Ya	13 (43,3)
	Tidak	24 (55,8)
Komorbid	Ya	17 (56,7)
	Tidak	19 (44,2)

Pada tabel 5 didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Pada pada periode 1 Januari – 31 Desember 2021 berdasarkan komorbiditas diperoleh data terbanyak pada pasien yang tidak memiliki komorbiditas sebanyak 24 orang (55,8%).

Tabel 6. Distribusi frekuensi dan presentase hasil rawatan (*outcome*)

Hasil Rawatan (<i>outcome</i>)	Tanpa Gangguan Penghidu n (%)	Dengan Gangguan Penghidu n (%)
Sembuh atau Perbaikan	9 (30,0)	33 (76,7)
Meninggal	21 (70,0)	10 (23,3)
Total	30 (100)	43 (100)

Pada tabel 6 didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Pada pada periode 1 Januari – 31 Desember 2021 berdasarkan hasil rawatan (*outcome*) diperoleh data terbanyak yaitu pasien sembuh atau perbaikan sebanyak 33 orang (76,7%).

PEMBAHASAN

Gangguan penghidu

Hasil penelitian pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu didapatkan sebanyak 43 orang (58,9%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di 12 Rumah Sakit Eropa sebanyak 417 pasien infeksi COVID-19 ditemukan 357 pasien (85,6%) yang mengalami gangguan penghidu. Diantara pasien ini, terdapat 284 (79,6%) pasien dengan anosmia dan 73 (20,4%) pasien dengan hiposmia.¹¹ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Union Universitas Sains dan Teknologi Huazhong (Wuhan, Cina) yang menyatakan bahwa pasien yang dilaporkan mengalami gangguan penghidu sebanyak 11 orang (5,1%).¹²

Perbedaan dari beberapa pendapat diatas dapat terjadi karena adanya kemungkinan heterogenitas dari berbagai prevalensi gangguan penghidu yang dilaporkan. Heterogenitas tersebut termasuk dalam hal keparahan penyakit dan pengaturan, seperti dalam beberapa penelitian hanya melibatkan pasien yang memiliki klinis yang cukup parah atau penelitian yang mengandalkan berbagai instrumen dalam mendeteksi gangguan penghidu. Instrumen tersebut yakni wawancara verbal, survei yang divalidasi, kuesioner yang tidak divalidasi, dan pengujian objektif yang divalidasi seperti UPSIT.¹³ Tidak hanya itu, gangguan

penghidu juga dikaitkan dengan penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Parkinson, Alzheimer, *Lewy Body Disease*, dan penyakit Huntington.¹⁴

Manifestasi klinis awal yang mungkin terjadi pada pasien COVID-19 yang banyak dilaporkan yakni gangguan penghidu.¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan oleh Beltran-Corbellini dkk. (2020) menyatakan bahwa gejala awal pada 35,5% pasien COVID-19 adalah gangguan penghidu.¹³

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan pada tahun 2007 oleh Suzuki dkk. menyatakan bahwa *coronavirus* dapat dideteksi pada cairan hidung pasien dengan gangguan penghidu. Demonstrasi pada tikus transgenik yang dilakukan oleh Netlan dkk. juga menunjukkan bahwa SARS-CoV dapat memasuki otak melalui bulbus olfaktorius sehingga terjadi penyebaran transneuronal yang cepat. Tidak hanya itu, pada 60 hingga 66 jam setelah infeksi, antigen virus pertama kali terdeteksi dan paling banyak berada di bulbus olfaktorius. Chung dkk. (2020) berhipotesis bahwa infiltrasi mukosa penghidu yang dilakukan oleh makrofag CD68+ dalam mengekspresikan antigen SARS-CoV-2 dapat menyebabkan hilangnya fungsi penghidu.¹⁶

Usia

Hasil penelitian pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu berdasarkan umur didapatkan data pasien dengan rerata usia >65 tahun sebanyak 10 orang (23,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian tahun 2020 yang dilakukan oleh Simon Meini dkk. menyatakan bahwa usia rata-rata pasien COVID-19 yang mengalami gangguan penghidu adalah 65 Tahun.¹⁷

Kecenderungan adanya penurunan fungsi penghidu pada orang berusia 40 tahun ke atas dan prevalensi gangguan penghidu tertinggi terdapat pada orang yang berusia lebih dari 60 tahun.¹⁸ Hal ini terjadi karena terjadi proses degeneratif anatomi dan fisiologi pada orang dengan lanjut usia sehingga imunitas yang dimiliki dapat menurun dan dapat menyebabkan rentan terhadap berbagai penyakit.¹⁹

Pasien yang lebih tua dapat memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap penyakit yang parah. Menurut Brekenridge dkk. menggambarkan usia memiliki kaitan dengan hilangnya inti sel sustentacular dan

inti neuron reseptor penghidu yang telah dilakukan pada model hewan. Sel-sel sustentacular adalah sel yang mengeskpresikan ACE-2 dan ekspresi gen hidung ACE-2 telah dipelajari pada sampel biobank yang ditemukan meningkat seiring dengan bertambahnya usia.¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan di Norwegia Selatan terkait dengan gangguan penghidu dengan kognitif pada orang dewasa tua menyatakan bahwa terdapat 81% orang tidak menyadari adanya gangguan pada sistem penghidu. Menurut Nordin, dkk. (1995) melaporkan bahwa 77% individu lanjut usia tidak dapat memperkirakan kemampuan penghidu secara akurat. Hal ini terjadi karena adanya perubahan fungsi sensoris yang terjadi secara bertahap pada proses penuaan dan perubahan ini terjadi secara progresif seiring dengan bertambahnya usia.²⁰

Jenis Kelamin

Hasil penelitian pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu berdasarkan jenis kelamin didapatkan data terbanyak pasien perempuan sebanyak 23 orang (53,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Husain Qasim *et al.* (2021) menyatakan bahwa sebanyak 63,2% pasien COVID-19 yang mengalami gangguan penghidu merupakan perempuan.²¹

Dalam beberapa penelitian, tidak ada perbedaan jenis kelamin yang memengaruhi fungsi penghidu selama infeksi COVID-19.²² Pada dasarnya, kedua jenis kelamin menunjukkan besarnya gangguan penghidu yang sama sebagaimana yang telah diukur oleh UPSIT. Hal ini menyatakan bahwa sejauh mana COVID-19 merusak sistem penghidu tidak bergantung pada jenis kelamin.²³

Jika terdapat perbedaan jenis kelamin, ini mungkin dapat terjadi karena adanya perbedaan yang dimediasi oleh varian dalam mengekspresikan ACE-2 atau terdapat perbedaan respon yang dimiliki perempuan terhadap infeksi COVID-19.²⁴

Pada kalangan perempuan, gangguan penghidu secara signifikan lebih umum dibandingkan dengan laki-laki karena adanya gen ACE-2 yang terletak pada kromosom X dan memiliki tingkat ACE-2 yang lebih tinggi sehingga perempuan lebih mungkin terinfeksi COVID-19

dibandingkan laki-laki.²⁵ Hal ini didukung dengan adanya penelitian yang dilakukan di Harlan Laboratories, Indianapolis, yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan aktivitas ACE dengan tingkat Angiotensin (1-7) terhadap jenis kelamin. Pada penelitian tersebut, korteks ginjal tikus normotensif pada betina memiliki aktivitas ACE yang lebih besar dan tingkat Angiotensin (1-7) daripada jantan.²⁶

Selain itu, adanya pengaruh hormonal yang mengakibatkan indera penghidu perempuan lebih jelas berfluktuasi dan lebih sensitif dibandingkan laki-laki.²⁵

Kadar D-dimer

Pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu didapatkan data terbanyak yaitu dengan kadar D-dimer 500 atau >500 ng/ml sebanyak 32 orang (74,4%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Benkirane dkk. (2021) menemukan adanya korelasi yang signifikan antara gangguan penghidu dengan D-dimer yang tinggi.⁶

Pada orang dengan gangguan penghidu, perubahan nyata dalam indikator inflamasi yakni D-dimer dikaitkan pada keparahan gejala klinis yang mengaktifkan sistem kekebalan dan mengarah pada peradangan yang parah.²⁷ D-dimer memberikan gambaran perkembangan penyakit dengan klinis yang tidak menguntungkan.²⁸

Kadar D-dimer yang meningkat dilaporkan sebagai penanda prognosis hasil klinis yang buruk pada COVID-19. Tidak hanya menandakan tingkat keparahan COVID-19, D-dimer yang tinggi juga dikaitkan dengan kematian dan perkembangan tromboemboli vena. Kerusakan jaringan paru-paru progresif terkait dengan COVID-19 juga memiliki keterkaitan dengan peningkatan D-dimer. Hal ini dapat menyebabkan terbentuknya fibrin di alveoli dan parenkim paru sehingga produk degradasi dapat memasuki aliran darah.²⁹

Komorbiditas

Pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu didapatkan data terbanyak pada pasien yang tidak ada komorbiditas sebanyak 24 orang (55,4%). Hal serupa dilaporkan pada penelitian yang dilakukan Q. Husain dkk. (2021) yang menyatakan mayoritas pasien dengan

gangguan penghidu tidak memiliki komorbiditas medis.²¹

Pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu yang tidak memiliki komorbiditas dikaitkan dengan manifestasi klinis COVID-19 dengan perjalanan penyakit ringan. Dalam studi kohort yang telah dilakukan juga menyatakan bahwa gangguan penghidu adalah prediksi penyakit ringan pada pasien COVID-19.²¹

Hasil Rawatan (*outcome*)

Pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu didapatkan data terbanyak pada pasien sembuh atau perbaikan sebanyak 33 orang (76,7%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang oleh B. Talavera, dkk. (2020) juga menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu memiliki tingkat kematian yang lebih rendah dan memiliki hasil yang baik.³⁰

Secara prognosis, pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu memiliki keadaan yang baik, tetapi terdapat variasi terhadap waktu pemulihan.⁹ Pada studi multisenter eropa menyatakan bahwa sebanyak 59 pasien yang mengalami gangguan penghidu memiliki tingkat pemulihan jangka pendek yang sembuh secara klinis, namun tingkat pemulihan juga dapat terjadi dalam 8 hari pertama setelah sembuh dari penyakit.¹¹

Beberapa studi juga mengamati waktu pemulihan bisa terjadi lebih lama. Hal ini terjadi karena disfungsi sel pendukung, apoptosis terkait peradangan, dan infeksi langsung yang menyebabkan kehilangan neuron sensorik pada fungsi penghidu. Kejadian ini menyebabkan pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu mengalami penurunan menghidu dan mempengaruhi kualitas hidup pada pasien tersebut.⁹

SIMPULAN

Lebih dari setengah pasien COVID-19 mengalami gangguan penghidu yang berusia >65 tahun. Proporsi jenis kelamin tidak jauh berbeda antara perempuan dan laki-laki. Pada hasil pemeriksaan D-dimer ditemukan lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan gangguan penghidu. Sebagian besar pasien tidak memiliki komorbiditas dengan hasil rawatan pasien yaitu sembuh atau perbaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother.* 2020;129.
2. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):1.
3. Megawati Kiay, Olivia C.P Pelealu SKM. Anosmia pada Coronavirus disease 2019 (Covid-19). *J Biomedik.* 2021;13(2):168.
4. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *IFAR.* 2020;10(8):945–9.
5. Farasani A. Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(12):7488–9.
6. Vaira LA, De Vito A, Deiana G, Pes C, Giovanditto F, Fiore V, et al. Systemic inflammatory markers and psychophysical olfactory scores in coronavirus disease 2019 patients: is there any correlation? *J Laryngol Otol.* 2021;135(8):723–8.
7. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(13):12498–500.
8. Jalessi M, Barati M, Rohani M, Amini E, Ourang A, Azad Z, et al. Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(9):2333–6.
9. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett.* 2021;748:1–3.
10. Fortunato F, Martinelli D, Iannelli G, Milazzo M, Farina U, Di Matteo G, et al. Self-reported olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a 1-year follow-up study in

- Foggia district, Italy. *BMC Infect Dis.* 2022;22(77):2.
11. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati 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 Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;277(8):2253–5.
 12. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–90.
 13. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2020;163(1):3–11.
 14. Dan X, Wechter N, Gray S, Mohanty JG, Croteau DL, Bohr VA. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2021;70:1–2.
 15. Mesquita R, Carlos L, Silva F, Fernanda J, Santos M, Farias T, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7–8):377–81.
 16. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2021;278(7):2187–91.
 17. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;277(12):3520–1.
 18. Castillo-López IY, Govea-Camacho LH, Rodríguez-Torres IA, Recio-Macías DA, Alobid I, Mullol J. Olfactory Dysfunction in a Mexican Population Outside of COVID-19 Pandemic: Prevalence and Associated Factors (the OLFAMEX Study). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(12).
 19. Hidayani WR. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review | Hidayani | Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS). *J Untuk Masy Sehat.* 2020;4(2):125–6.
 20. Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults. *Arch Clin Neuropsychol.* 2011;26(3):264–6.
 21. Husain Q, Kokinakos K, Kuo YH, Zaidi F, Houston S, Shargorodsky J. Characteristics of COVID-19 smell and taste dysfunction in hospitalized patients. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2021;42(6):2–4.
 22. Alcas O, Saldaña D, Triveño A, Salazar M, Mejía P. Association between olfactory dysfunction and COVID-19 severity: A prospective study in a highly complex hospital in Peru. *Ear Nose Throat J.* 2021;0(0):3–7.
 23. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):946–9.
 24. D’Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M, et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell. *Otolaryngol Head Neck Surg (United States).* 2021;164(1):2–4.
 25. Li JH, Sun Y, Li MR, Yuan H, Yang CL, Huang CC, et al. A cross-sectional study of olfactory and taste disorders among COVID-19 patients in China. *Mil Med Res.* 2021;8(51):1–3.
 26. Bhatia K, Zimmerman MA, Sullivan JC. Sex differences in angiotensin-converting enzyme modulation of

- ang (1-7) levels in normotensive WKY rats. *Am J Hypertens.* 2013;26(5):593–6.
27. Benkirane H, Heikel J, Laamiri FZ, Bouziani A, Lahmam H, Al-Jawaldeh A, et al. Study of Clinical and Biological Characteristics of Moroccan Covid-19 Patients With and Without Olfactory and/or Gustatory Dysfunction. *Front physiol.* 2020;11:7–9.
 28. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 2020;510:477–80.
 29. Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3–4.
 30. Talavera B, García-azorín D, Martínez-pías E, Trigo J, Hernández-pérez I, Valle-peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;419:5–6.