JURNAL BIOLOGICA SAMUDRA 4 (1): 14 – 21 (2022)
DOI: https://doi.org/10.33059/jbs.v4i1.3924

Mekanisme Gejala Anosmia pada *Covid-19* akibat *Nervus Olfactorius* teinfeksi Virus *SARS-CoV-2*

Mechanism of Anosmia Symptoms in Covid-19 due to Olfactorius Nerve infected with SARS-CoV-2 Virus

Kiky Ramadhini[1], Yuliana Cherly[2]
Universitas Negeri Jakarta, Jl. Rawamangun Muka Raya No.11 Rw.14 Kec. Pulo Gadung Jakarta Timur, Daerah Khusus Ibukota Jakarta, Indonesia

Received: 15 Juli 2021; **Accepted**: 03 Juni 2022; **Published:** 30 Juni 2022

KATA KUNCI
KEYWORDS
Anosmia Covid-19, SARS-CoV-2, Nervus Olfactorius.

Anosmia Covid-19, SARS-CoV-2, Nervus Olfactorius.

ABSTRAK

COVID-19 telah menjadi pandemi global yang memakan korban jiwa. Pandemi ini menyerang berbagai kalangan usia dengan gejala yang berbeda-beda pada masing-masing individu. Salah satu gejala umum yang ditimbulkan adalah gangguan penciuman yang disebut anosmia. Kondisi ini menyebabkan penderita kesulitan dalam mencium bau. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui adanya gejala anosmia sebagai penanda dari tahap awal infeksi SARS-CoV-2 dan bagaimana mekanisme terjadinya anosmia terhadap individu yang terinfeksi SARS-CoV-2. Penelitian ini menggunakan metode litterature review. Hasil dari penelitian ini adalah SARS-CoV-2 dapat menginfeksi karena reseptor untuk SARS-CoV-2 dapat didapati pada mukosa saluran napas. Jadi Anosmia dapat ditemukan sebagai penanda manifestasi klinik pada fase awal infeksi.

ABSTRACT

COVID-19 has become a global pandemic that has claimed lives. This pandemic attacks various age groups with different symptoms in each individual. One of the symptoms caused is a disturbance of smell called anosmia. This condition causes the sufferer to have difficulty in smelling. The purpose of this study was to determine the presence of anosmia symptoms as a marker of the early stages of SARS-CoV-2 infection and how the mechanism of anosmia occurs in individuals infected with SARS-CoV-2. This study uses a literature review method. The result of this study is that SARS-CoV-2 can infect because receptors for SARS-CoV-2 can be found in the respiratory tract mucosa. So Anosmia can be found as a marker of clinical manifestations in the early phase of infection.

*Correspondence:
Email:kikyramadhinile@gmail.com

1. Pendahuluan

Indera penciuman pada manusia memiliki peranan yang sangat penting dalam aktivitas sehari-hari. Belakangan ini, pandemi *COVID-19* telah menimbulkan gangguan pada indera penciuman penderita, contoh gangguan tersebut adalah *anosmia*. *Anosmia* telah dideteksi muncul pada 5% pasien positif *SARS-CoV 2* di Cina, dan meningkat penyebarannya ke dataran Eropa dan Amerika Utara. Proses penciuman pada manusia dikendalikan oleh *nervus sensoris Olfaktorius*, sebagai penerima stimulus bau pertama kali saat berada pada *cavitas nasal* kemudian *stimulus* tersebut dilanjutkan ke otak untuk diterjemahka *Nervus olfaktorius* adalah saraf sensorik khusus yang berperan dalam menyampaikan impuls yang diinterpretasikan oleh otak sebagai sensasi suatu bau. *Nervus olfaktorius* merupakan saraf *kranial* pertama. Secara anatomis, saraf ini berada di dekat *saraf terminal* dan *saraf vomeronasal*. *Disfungsi* penciuman memengaruhi sekitar 20% dari populasi orang dewasa (Whitcroft *et al*, 2019). Satu hingga dua persen orang Amerika Utara melaporkan masalah dengan indra penciumannya. Masalah dengan indra penciuman meningkat seiring bertambahnya usia. Dalam sebuah penelitian, hampir seperempat pria berumur 60 hingga 69 tahun mengalami gangguan penciuman (Anniko *et al*.,2010).

2. Metode Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya gejala *anosmia* sebagai penanda dari tahap awal infeksi *SARS-CoV-2* dan bagaimana mekanisme terjadinya *anosmia* terhadap individu yang terinfeksi *SARS-CoV-2*. Rancangan metode yang dilakukan pada penelitian ini adalah metode *literature review*. Metode *literature review* adalah metode penelitian yang digunakan dengan cara pengumpulan informasi dari artikel- artikel dan referensi lainnya yang terkait dengan masalah dan topik penelitian (Zagoto *et al,* 2019). Artikel-artikel yang terkait dijadikan sebagai sumber data yang akan di identifikasi, evaluasi serta dianalisis oleh peneliti agar mendapatkan informasi atau keterangan yang bersifat teoritis. Peneliti mencari litterature dengan menggunakan 2 database yaitu *PubMed* dan *Google Scholar*. Pencarian litterature menggunakan kata kunci berupa *Anosmia Covid-19, SARS-CoV-2* dan *Nervus Olfactorius.* Berdasarkan kata kunci yang digunakan peneliti mendapatkan artikel sebanyak (n=65). Hasil pencarian yang sudah di dapatkan dilakukan penyaringan berdasarkan tujuan yang sesuai sebanyak 5 artikel (n=5).

3. Hasil

Tabel 1. Hasil Review Artikel

Judul Penelitian dan Tahun	Peneliti	Hasil Review
Anosmia pada COVID-19. Cermin Dunia Kedokteran (2021)	Samuel, I., & Wreksoatmodjo, B. R. (2021).	Artikel ini menggunakan metode *studi litterature*. *Anosmia* di definisikan sebagai *disfungsi* dari alat indera penciuman karena penyerangan virus *SARS-CoV-2*. Virus ini memiliki kemampuan yang mampu berikatan dengan reseptor *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* yang terdapat di sel-sel mamalia dengan *spike protein* yang dimiliki. *ACE2* ini dapat di keluarkan melalui organ organ manusia penting seperti sistem pernapasan dan sistem saraf pusat. Virus bermula menginfeksi *epitel* hidung, dan akan ke sistem saraf pusat karena melewati melalui *bulbus olfaktorius* sebagai anatomi alat penghindu berhubungan langsung dengan sistem saraf pusat. Kesimpulan nya *Anosmia* sebagai penanda awal dari infeksi virus *SARS-CoV-2* karena hidung merupakan gerbang awal pernapasan sekaligus indera penciuman menuju sistem saraf pusat.
Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., Chou, H. J., Fletcher, R. B., Das, D., Street, K., de Bezieux, H. R., Choi, Y. G., Risso, D.,	*Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia.*	Hasil review dari artikel tersebut adalah *Anosmia* yang di cirikan kehilangan sistem menghidu disebabkan oleh *SARS-CoV-2* yang menginfeksi sel penyolong dan *perisit vaskular* yang berada di *epitel* penghidu dan *bulbus olfactorius.* Hal ini dapat menimbulkan perubahan fungsi *neuron olfactorius.* Selain itu terjadi partisipasi oleh *sel punca* dimana sel ini dapat mengekspresikan *ACE2.*

Judul Penelitian dan Tahun	Peneliti	Hasil Review
Dudoit, S., Purdom, E., Mill, J., Hachem, R. A., Matsunami, H., … Datta, S. R. (2020).		
Vaira, L. A., Salzano, G., Fois, A. G., Piombino, P., & De Riu, G. (2020).	*Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. International forum of allergy & rhinology*	Artikel ini menggunakan metode *study litterature.* Dengan hasil peneliatian gejala hilangnya sistem pengindu diakibatkan karena kematian *neuron* yang disebabkan oleh *badai sitokin*, khususnya peran IL-6 yang diproduksi oleh *neuron* melalui *stimulasi Protein Spike-n* Virus *SARS-CoV-2.*
Hou, Y. J., Okuda, K., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Asakura, T., Dinnon, K. H., 3rd, Kato, T., Lee, R. E., Yount, B. L., Mascenik, T. M., Chen, G., Olivier, K. N., Ghio, A., Tse, L. V., Leist, S. R., Gralinski, L. E., Schäfer, A., Dang, H., Gilmore, R., Nakano, S, Baric, R.S. (2020).	*SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract.*	Artikel ini bepenelitian juga menunjukkan bahwa *ACE2* diekspresikan paling banyak pada rongga hidung terutama sel goblet dan sel bersilia dibandingkan saluran napas bawah, dan hal ini berbanding lurus dengan tingkat infektifitas *SARS-CoV-2.*
Kiay, M., Pelealu, O. C., & Mengko, S. K. (2021).	*Anosmia pada Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).*	Artikel ini menggunakan metode *studi pustaka* dimana dengan hasil penelitian bahwa *Anosmia* didapati sebagai penanda awal infeksi *COVID-19* dengan kurun waktu 7 hari dan hasilnya tampak lebih baik dalam waktu kurang dari 28

Judul Penelitian dan Tahun	Peneliti	Hasil Review
		hari. Mekanisme gangguan penciuman nya oleh *COVID-19* tidak dijelaskan.

4. Pembahasan

Anosmia merupakan lenyapnya sistem indera penghidu (Irfana, 2021). Gejala anosmia ini dan faktanya ini dapat dijadikan awal penanda datang nya virus *SARS-CoV-2* (Kiay *et al*, 2021). Virus *SARS CoV-2* mempunyai 4 protein sebagai pembangun *essensial* nya yaitu *protein spike* (S), *protein nucleocapsid* (N), *protein membrane* (M), dan *protein envelope* (E) (Hadi *et al*, 2021). Permukaan virus yang terlihat seperti mahkota itu disebabkan oleh *protein S y*ang memberikan tampilan luar virus. *Protein S* ini terbagi menjadi 2 sub unit yaitu *S1* dan *S2* (Tay *et al*, 2021). *S1* adalah subunit yang berguba untuk menempelkan virus ke reseptor *ACE2* sedangkan *S2* merupakan subunit yang berguna untuk memfusikan membran sel. Sel manusia memiliki *Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)* yang digunakan untuk pembelahan *S1* dan *S2* setelah proses penempelan ke *ACE2* (Tay *et al*, 2020). Hal ini mempemudah subunit *S2* dalam melakukan fusi ke dalam manusia (Hoffmann *et al,* 2020). Setelah terjadi proses pengikatan selanjutnya *RNA* virus memasuki nucleus dari sel, bereplikasi, dan menyebar ke setiap masing-masing sel. Virus yang bereplikasi akan menyebabkan kerusakan sel yang di masukkan materi genetik oleh virus tersebut (Eliezer *et al*, 2020)

Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) ini adalah reseptor untuk *SARS-CoV-2* dapat didapati pada *mukosa* saluran napas dan saluran pencernaan (WHO, 2020). Menurut artikel yang di *review* menunjukkan bahwa *ACE2* diekspresikan paling banyak pada rongga hidung terutama sel *goblet* dan sel *bersilia* dibandingkan saluran napas bawah dan hal ini berbanding lurus dengan tingkat *infektifitas SARS-CoV-2 (*Hou *et al*, 2020). Jumlah virus (*viral load*) pada apusan hidung lebih tinggi dibanding apusan tenggorok (Zou *et al,* 2020). Mekanisme *Invansi SARS-CoV-2* virus ini yang menyebabkan manifestasi klinis berupa Anosmia diawali dengan memanfaatkan *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)* yang terdapat pada permukaan sel sebagai reseptor pengikatan, dibantu oleh *Serine Protease (TMPRSS2).* Setelah terjadi proses pengikatan selanjutnya *RNA* virus memasuki *nucleus* dari sel, bereplikasi, dan menyebar ke setiap masing-masing sel (Keqiang *et al, 2020).* Proses penyebaran virus antar sel, menyebabkan kerusakan bermakna pada nukleus sel-sel *epitel olfactorius.* Kerusakan pada sel-sel *epitel* ini lah adalah sinyal pertama pada *first layer* dari sistem olfactorius. Kerusakan pada sistem *olfactoris* ini yang akan merusak sistem penghindu sehingga *manifestasi* terhadap kehilangan daya pembau terjadi

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *SARS-CoV-2* bisa menyerang saraf tepi, menyebar di sepanjang sinapsis saraf, dan masuk ke susunan saraf pusat (SSP) (Li *et al,* 2020) Anosmia sebagai penanda awal dari infeksi virus *SARS-CoV-2* karena hidung merupakan gerbang awal pernapasan sekaligus indera penciuman menuju sistem saraf pusat. Virus dapat berpindah untuk menginfeksi menginfeksi ujung saraf *sensorik* atau *motorik*. Dan agar mencapai itu diperlukan melalui protein *motorik*, *dynein*, dan *kinesin*. *SARS-CoV-2* yang ingin menginfeksi sistem saraf pusat karena terdapat reseptor *ACE2* melalui jalur *neuron* yaitu *transpor neuron olfaktorius.* Susunan anatomi saraf penghindu dan *bulbus olfaktorius* di rongga hidung dan otak bagian depan dapat menjadi penghubung saluran di antara *epitel* hidung dengan SSP (Cooper *et al*, 2020). Setelah *SARS-CoV-2* menginfeksi *epitel* hidung, virus ini dapat mencapai seluruh otak dan cairan *serebrospinal* melalui *bulbus olfaktorius* dan *disfungsi* alat penciuman pun terjadi.

Beberapa studi menjelaskan bahwa virus corona yang menjadi patogen memiliki target lokasi utama replikasi yang berbeda, yaitu: *SARS-CoV-2* memiliki target hidung dan tenggorokan; *SARS-CoV* memiliki target paru; *MERS-CoV* memiliki target *pneumosit* tipe II (Zubair *et al,* 2020). Gejala *Anosmia* yang dilaporkan pada pasien *COVID-19* disebabkan oleh infeksi pada sel pendukung dan *perisit vaskular* dari *epitel* dan *bulbus olfaktorius* yang akibatnya, mengubah fungsi *neuron olfaktorius.* Kemudian spekulasi tersebut ditambahkan bahwa adanya keterlibatan lebih lanjut dari *sel punca* (yang mengekspresikan tingkat reseptor *ACE2*) yang lebih rendah dapat menjadi dasar dari *disfungsi* penciuman yang bertahan lama (Brann *et al*, 2020). Kematian *neuron* disebabkan adanya badai sitokin khususnya IL-6 yang diproduksi oleh *neuron* hasil *stimulasi N-spike* yang dimiliki oleh *SARS-CoV-2*. Ada pula terdapat penelitian bahwa frekuensi gejala sistem saraf pusat jauh lebih rendah daripada gangguan penciuman sekitar 25%. Hal ini dikarenakan gangguan penciuman tidak berhubungan secara langsung atau tidak langsung akibat kerusakan virus *definitif* pada sel-sel saraf. Sebaliknya target virus *SARS-CoV-2* mungkin bukan *neuron* tetapi sel *non-neuron* lain yang mengekspresikan reseptor *ACE2* seperti *sel sustentakular*, *epitel olfaktorius*, *sel mikrovili*, sel kelenjar *Bowman,* dan *perisit bulbus olfaktorius* (Klopfenstein *et al*, 2020)

5. Kesimpulan

Anosmia dapat ditemukan sebagai penanda manifestasi klinik pada fase awal infeksi. Tanda awal infeksi *COVID-19* dikarenakan alat pengindu merupakan gerbang awal dari pernapasan dan berhubungan langsung dengan sistem saraf pusat. *SARS-CoV-2* juga memiliki target hidung dimana bisa terdapat *nervus olfactori*. Mekanisme *anosmia* sampai sekarang masih diteliti dan di pelajari penyebab nya, dari beberapa hipotesis disimpulkan infeksi diawali dengan adanya receptor *ACE2* pada sel *epitel olfactorius* yang berada di sistem penghidu sehingga *RNA* virus akan mengalami replikasi pada *nucleus* sel tersebut dan akan

mengalami proses lisis sel sehingga sel akam mengalami kerusakan. sel-sel *epithel olfactorius* yang rusak tidak dapat memiliki reseptor untuk menangkap bau.

Ucapan Terima Kasih

Merupakan pengakuan terhadap pihak yang berkontribusi pada penelitian. Terimakasih untuk diri sendiri aja

Daftar Pustaka

Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowsky V, Bradley P, Lurato S. (2010) *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery.* Berlin: Springer.

Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., Chou, H. J., Fletcher, R. B., Das, D., Street, K., de Bezieux, H. R., Choi, Y. G., Risso, D., Dudoit, S., Purdom, E., Mill, J., Hachem, R. A., Matsunami, H., … Datta, S. R. (2020). *Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Science advances*, 6(31), eabc5801.

Cooper, K. W., Brann, D. H., Farruggia, M. C., Bhutani, S., Pellegrino, R., Tsukahara, T., ... & Di Pizio, A. (2020). *COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage.*

Crespo C, Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Nácher J, Varea E. Cranial Pair I*: The Olfactory Nerve.* Anat Rec [Internet]. 2019 Mar;302(3):405–27. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ar.23816

Eliezer, M., Hautefort, C., Hamel, A. L., Verillaud, B., Herman, P., Houdart, E., & Eloit, C. (2020*). Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19.* JAMA otolaryngology–head & neck surgery, 146(7), 674-675.

Hadi, W., Ernawati, T., Novita, B., Wibowo, T., Supit, V. D., Setiawan, A., ... & Erwin, F. (2021). *Anosmia Sebagai Faktor Prediktor Derajat Keparahan Ringan Pada Penderita COVID-19 Rawat Inap di Rumah Sakit Primasatya Husada Citra Surabaya. Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(2), 86-93.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.* Cell, 181(2), 271–280.e8.

Hou, Y. J., Okuda, K., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Asakura, T., Dinnon, K. H., 3rd, Kato, T., Lee, R. E., Yount, B. L., Mascenik, T. M., Chen, G., Olivier, K. N., Ghio, A., Tse, L. V., Leist, S. R., Gralinski, L. E., Schäfer, A., Dang, H., Gilmore, R., Nakano, S., … Baric, R. S. (2020). *SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. Cell*, 182(2), 429–446.e14.

Irfana, L. (2021). *Manifestasi COVID-19 pada Neurologi*. PROCEEDING UMSURABAYA.

Keqiang Gao, Fan Gao, Jiaxin Li, Chuanjiang He, Mengxue Liu, Qiaoqiao Zhu, Zhiyu Qian, Tengfei Ma, Ping Wang. (2020). *Biomimetic integrated olfactory sensory and olfactory bulb systems in vitro based on a chip, Biosensors and Bioelectronics,* 10.1016/j.bios.2020.112739 (112739)

Kiay, M., Pelealu, O. C., & Mengko, S. K. (2021*). Anosmia pada Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). JURNAL BIOMEDIK: JBM*, 13(2), 167-174.

Klopfenstein, T., Kadiane-Oussou, N. J., Toko, L., Royer, P. Y., Lepiller, Q., Gendrin, V., & Zayet, S. (2020). *Features of anosmia in COVID-19. Médecine et Maladies infectieuses,* 50(5), 436-439.

Samuel, I., & Wreksoatmodjo, B. R. (2021). *Anosmia pada COVID-19. Cermin Dunia Kedokteran,* 48(1), 25-30.

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature reviews. Immunology, 20(6), 363–374.

Vaira, L. A., Salzano, G., Fois, A. G., Piombino, P., & De Riu, G. (2020*). Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. International forum of allergy & rhinology,* 10(9), 1103–1104.

Whitcroft KL, Hummel T. Clinical *Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review.* JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg. 2019; 145(9):846-53 .

World Health Organization. *Advice on the use of masks in the context of COVID-19: Interim guidance. Geneva: World Health Organization.* c2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from https://apps.who.int/iris/han- dle/10665/331693.

Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). *Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. JAMA neurology*, 77(8), 1018-1027.

Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H. L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). *SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. The New England journal of medicine,* 382(12), 1177–1179.

Zagoto, M. M., Yarni, N., & Dakhi, O. (2019*). Perbedaan Individu dari Gaya Belajarnya Serta Implikasinya Dalam Pembelajaran*. *Jurnal Review Pendi dikan dan Pengajaran*, *2*(2), 259-265.