



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis baik pada pasien COVID-19 rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar



CrossMark

Senja Decy Ningrum<sup>1\*</sup>, Ida Bagus Ngurah Rai<sup>1</sup>, I Gede Ketut Sajinadiyasa<sup>1</sup>, Anak Agung Raka Sudewi<sup>2</sup>, Ida Ayu Jasminarti Dwi Kusumawardani<sup>1</sup>, Ni Wayan Candrawati<sup>1</sup>, Ni Luh Putu Eka Arisanti<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Anosmia and ageusia are early symptoms that are widely reported in COVID-19 patients and are associated with low rates of intensive care and mortality, so the hypothesis arises that anosmia and ageusia can be good prognostic factors in COVID-19 patients. This study aims to examine anosmia and ageusia as prognostic factors in COVID-19 patients.

**Methods:** This study is an observational analytic study with a retrospective cohort design conducted at Sanglah General Hospital Denpasar from January to June 2022.

**Results:** obtained a total of 1048 subjects with 344 subjects experiencing anosmia, 210 subjects experiencing ageusia, and 474 subjects experiencing a combination of anosmia and ageusia. Variable symptoms of anosmia and ageusia were statistically significant predictors for the recovery of COVID-19

patients ( $p < 0.05$ ). The cure rate in the group of patients with symptoms of anosmia was 1.8 times ( $RR = 1.783$ ,  $95\% CI = 1.667-1.908$ ) and the group of patients with symptoms of ageusia experienced 1.6 times higher recovery ( $RR = 1.564$ ,  $95\% CI = 1.478-1.655$ ). After adjusting for other variables as confounders, the combination of symptoms of anosmia and ageusia in patients was a significant predictor of recovery for COVID-19 patients by 1.5 times compared to patients who did not experience the combination of symptoms of anosmia and ageusia ( $ARR = 1.523$ ,  $95\% CI = 1.245-1.864$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Anosmia, ageusia and the combination of both, indicate protective factors against possible mortality and indicate a good prognosis in COVID-19 patients.

**Keywords:** Anosmia, Ageusia, Good Prognosis, COVID-19.

**Cite This Article:** Ningrum, S.D., Rai, I.B.N., Sajinadiyasa, I.G.K., Sudewi, A.A.R., Kusumawardani, I.A.J.D., Candrawati, N.W., Arisanti, N.L.P.E. 2022. Anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis baik pada pasien COVID-19 rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar. *Intisari Sains Medis* 13(3): 566-574. DOI: [10.15562/ism.v13i3.1503](https://doi.org/10.15562/ism.v13i3.1503)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Anosmia dan ageusia merupakan gejala awal yang banyak dilaporkan pada pasien COVID-19 serta dikaitkan dengan tingkat rawat intensif dan mortalitas yang rendah sehingga muncul hipotesis bahwa anosmia dan ageusia dapat menjadi faktor prognosis yang baik pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis pada pasien COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan rancangan kohort retrospektif yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Januari hingga Juni 2022.

**Hasil:** Didapatkan total 1048 subjek dengan 344 subjek mengalami anosmia, 210 subjek mengalami ageusia, serta 474 subjek mengalami kombinasi

anosmia dan ageusia. Variabel gejala anosmia maupun ageusia secara statistik merupakan prediktor signifikan untuk kesembuhan pasien COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Tingkat kesembuhan pada kelompok pasien bergejala anosmia mencapai 1,8 kali ( $RR = 1,783$ ,  $IK 95\% = 1,667-1,908$ ) lebih tinggi dan kelompok pasien bergejala ageusia mengalami kesembuhan 1,6 kali lebih tinggi ( $RR = 1,564$ ,  $IK 95\% = 1,478-1,655$ ). Setelah disesuaikan dengan variabel lain sebagai perancu, kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada pasien menjadi prediktor kesembuhan pasien COVID-19 secara signifikan sebesar 1,5 kali lipat dibandingkan pasien yang tidak mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia ( $ARR = 1,523$ ,  $IK 95\% = 1,245-1,864$ ,  $p < 0,05$ ).

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;

\*Korespondensi:

Senja Decy Ningrum;  
Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;  
[senjageghermawan108@gmail.com](mailto:senjageghermawan108@gmail.com)

Diterima: 17-08-2022  
Disetujui: 11-09-2022  
Diterbitkan: 04-10-2022

**Simpulan:** Anosmia, ageusia, dan kombinasi terhadap kemungkinan mortalitas serta menandakan keduanya menunjukkan adanya faktor protektif adanya prognosis yang baik pada pasien COVID-19.

**Kata kunci:** *Anosmia, Ageusia, Prognosis Baik, COVID-19.*

**Sitasi Artikel ini:** Ningrum, S.D., Rai, I.B.N., Sajinadiyasa, I.G.K., Sudewi, A.A.R., Kusumawardani, I.A.J.D., Candrawati, N.W., Arisanti, N.L.P.E. 2022. Anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis baik pada pasien COVID-19 rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar. *Intisari Sains Medis* 13(3): 566-574. DOI: [10.15562/ism.v13i3.1503](https://doi.org/10.15562/ism.v13i3.1503)

## LATAR BELAKANG

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit yang telah menjadi masalah kesehatan global yang serius. COVID-19 disebabkan oleh suatu betacoronavirus yang dinamai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> Menurut data dari World Health Organization (WHO), per tanggal 30 Juli 2021, terdapat 196.553.009 total kasus COVID-19 di seluruh dunia, dengan total kematian 4.200.412 jiwa. Di Indonesia sendiri, total kasus per 30 Juli 2021 sudah mencapai 3.372.374 kasus dengan total kematian 92.311 jiwa.<sup>2,3</sup> Sejak diumumkan sebagai pandemi global oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020, virus ini telah menyebar dengan sangat cepat ke seluruh dunia dan menyebabkan sistem kesehatan kolaps di berbagai negara. Meski saat ini sedang dilakukan percepatan vaksinasi untuk membantu melawan perkembangan pandemi, tetapi munculnya varian-varian SARS-CoV-2 baru menjadi tantangan tersendiri terhadap berbagai upaya tersebut.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis yang muncul pada COVID-19 sangat beragam, dimulai dari pasien tanpa gejala, bergejala derajat ringan, sedang, berat hingga kritis yang ditandai dengan berbagai komplikasi dan kegagalan berbagai organ.<sup>5</sup> Beberapa gejala yang sering ditemukan pada COVID-19 mencakup demam, batuk, dan sesak napas. Gejala lain yang juga dapat ditemukan pada COVID-19 adalah nyeri tenggorokan, mialgia, mual dan muntah, diare, serta manifestasi neurologis.<sup>4</sup> Sekitar 80% pasien COVID-19 mengalami gejala ringan atau tanpa gejala, 15% mengalami COVID-19 derajat berat, dan 5% jatuh ke dalam kondisi kritis yang membutuhkan perawatan intensif atau ventilasi mekanik. Pasien dengan penyakit derajat berat

umumnya mengalami sesak napas pada sekitar hari ke-7 hingga 10 dari awal gejala, dan sebagian dapat berkembang menjadi sindrom pernapasan distress akut, syok sepsis, asidosis metabolik, dan koagulopati. Beberapa pasien dengan gejala berat awalnya hanya mengalami gejala ringan seperti demam yang tidak terlalu tinggi dan batuk, tetapi kemudian kondisinya secara cepat memburuk.<sup>6</sup>

Terdapat beberapa penelitian yang berusaha meneliti faktor-faktor yang dapat membantu memprediksi kemungkinan seseorang dengan COVID-19 mengalami perburukan menjadi penyakit berat. Usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan adanya komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, obesitas, penyakit paru, penyakit liver dan ginjal, serta imunodefisiensi merupakan beberapa faktor risiko perburukan COVID-19 ke derajat berat atau kritis yang diidentifikasi dari berbagai studi.<sup>7</sup> Beberapa parameter laboratorium seperti *lactate dehydrogenase* (LDH), prokalsitonin, *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), dan beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , dan ferritin juga dapat membantu memantau perkembangan penyakit. Adanya badai sitokin dan gambaran CT-scan toraks yang menunjukkan perburukan merupakan indikator dari penyakit berat.<sup>7</sup> Identifikasi dan penapisan pasien yang berpotensi mengalami perburukan dapat dilakukan lebih dini, dengan mengenali karakteristik klinis pasien dengan faktor risiko perburukannya, sehingga intervensi yang diberikan juga tidak terlambat.

Anosmia dan ageusia merupakan gejala yang juga banyak dilaporkan pada penderita COVID-19. Anosmia dan ageusia mencakup kehilangan sebagian atau seluruh fungsi penghidu atau pengecap atau gangguan persepsi rasa

dan bau.<sup>8</sup> Dalam sebuah meta-analisis, prevalensi gabungan anosmia pada COVID-19 diperkirakan adalah sebesar 38,2%, sementara prevalensi gabungan ageusia diperkirakan adalah sebesar 36,6%.<sup>9,10</sup> Anosmia dan ageusia juga secara signifikan lebih banyak ditemukan pada infeksi COVID-19 dibandingkan infeksi pernapasan lainnya.<sup>9</sup> Terlebih lagi, gejala anosmia dan ageusia sering kali muncul lebih dahulu dibandingkan gejala lainnya, terutama pada pasien dengan gejala ringan.<sup>11,12</sup>

Menariknya, berbagai studi menunjukkan adanya perbedaan prevalensi anosmia dan ageusia antara pasien rawat inap dengan gejala sedang-berat dan pasien rawat jalan dengan gejala ringan. Prevalensi anosmia dan ageusia pada pasien dengan gejala ringan mencapai 85,6% untuk anosmia dan 88,0% untuk ageusia<sup>11</sup>, sementara prevalensi pada pasien rawat inap yang umumnya bergejala sedang, berat, hingga kritis hanya sekitar 4,0%.<sup>13</sup> Angka-angka tersebut menunjukkan bahwa anosmia dan ageusia lebih banyak ditemukan pada pasien dengan gejala ringan. Hal ini memunculkan hipotesis bahwa anosmia dan ageusia dapat menjadi faktor prognosis yang baik pada pasien COVID-19. Hipotesis tersebut telah berusaha dibuktikan dalam beberapa studi, yang ternyata menunjukkan bahwa adanya anosmia dan ageusia berhubungan signifikan dengan rendahnya mortalitas, rawat ICU, dan gejala berat.<sup>14,15</sup> Sejauh pengetahuan peneliti, penelitian terhadap hubungan anosmia dan ageusia dengan prognosis COVID-19 masih jarang dilakukan di Indonesia. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gejala anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis pada pasien COVID-19.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan yang digunakan adalah kohort retrospektif. Penelitian diawali dengan pengamatan gejala anosmia dan ageusia saat pasien masuk rumah sakit melalui rekam medis. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu yang mengalami dan tidak mengalami anosmia dan atau ageusia. Pada masing-masing kelompok dilakukan *follow up* melalui rekam medis mengenai status luaran pasien saat dipulangkan apakah sembuh atau meninggal. Penelitian dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Januari 2022 hingga Juni 2022.

Kriteria inklusi pada penelitian ini, yaitu Seluruh pasien yang terkonfirmasi COVID-19 bergejala dan mendapat pelayanan rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar dan berusia lebih dari 18 tahun. Kriteria eksklusi, yaitu Data rekam medis tidak ditemukan atau tidak lengkap, pasien dengan anosmia dan atau ageusia sebelum pandemi COVID-19 akibat kelainan kongenital, efek samping obat-obatan (khususnya kemoterapi), operasi atau radioterapi sebelumnya pada rongga mulut dan hidung, cedera kepala, penyakit sinusal, dan rinitis alergi, pasien dengan gangguan neurodegeneratif, seperti Parkinson dan Alzheimer, pasien dengan gangguan psikiatri, seperti skizofrenia, gangguan obsesif-kompulsif, serta gangguan penyesuaian cemas dan depresi. Teknik pengumpulan sampel menggunakan total sampling dengan besar sampel minimal yaitu 58 sampel tiap kelompok atau 116 sampel secara keseluruhan. Variabel penelitian yang diteliti yaitu variabel bebas berupa anosmia dan ageusia. Variabel terikat yaitu kesembuhan. Variabel perancu yaitu usia, jenis kelamin, sesak napas, anoreksia, hipotensi, hipoksemia, takikardia, takipnea, suhu tubuh, derajat COVID-19. Seluruh data penelitian di analisis menggunakan SPSS versi 25 dengan uji analitik statistik deskriptif, uji beda proporsi, dan uji multipel regresi Poisson, dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna signifikan.

## HASIL

### Karakteristik Subjek Kelompok Gejala Anosmia, Ageusia, dan Kombinasi Anosmia dan Ageusia

Sebanyak total 1048 pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan telah tereksklusi dimasukkan dalam penelitian ini. Dari total subjek tersebut, sebanyak 344 subjek (32,8%) mengalami anosmia. **Tabel 1** menggambarkan karakteristik subjek berdasarkan kelompok anosmia dan tidak anosmia. Pada kelompok anosmia, sebagian besar subjek (80,5%) berusia lebih muda atau  $< 60$  tahun, sedangkan pada kelompok tidak anosmia relatif seimbang antara yang berusia  $< 60$  tahun (52,1%) dan  $\geq 60$  tahun (47,9%). Kelompok subjek dengan anosmia lebih banyak yang berjenis kelamin perempuan (52,9%), berbanding terbalik dengan kelompok subjek tidak anosmia yang sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (65,6%). Pada kelompok anosmia, 64,8% subjek mengalami sesak napas dan 54,4% mengalami takipnea. Sedangkan pada kelompok yang tidak anosmia, didapatkan 88,9% subjek mengalami sesak napas, 87,2% mengalami takipnea, dan 77,8% mengalami hipoksemia. Sebagian besar subjek pada kelompok anosmia mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang (77,6%), sedangkan pada kelompok tidak anosmia hanya 20,6% yang mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang. Status vaksinasi COVID-19 pada kedua kelompok, baik subjek anosmia maupun yang tidak anosmia sama-sama memiliki persentase telah divaksinasi yang kecil, yakni hanya 35 subjek (10,2%) dan 23 subjek (3,3%) dari masing-masing kelompok subjek.

**Tabel 2** menggambarkan karakteristik subjek berdasarkan kelompok ageusia dan tidak ageusia. Dari total 1048 subjek penelitian, sebanyak 210 subjek mengalami ageusia (20,04%). Pada kelompok subjek ageusia, didapatkan sebagian besar berusia  $< 60$  tahun (72,9%), sedangkan pada kelompok tidak ageusia relatif seimbang antara yang berusia  $< 60$  tahun (58,6%) dan  $\geq 60$  tahun (41,4%). Subjek pada kelompok ageusia lebih banyak yang berjenis kelamin laki-laki (53,8%), begitu

pula subjek pada kelompok tidak ageusia lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (61,0%).

Gejala dan tanda klinis yang banyak didapatkan pada kelompok ageusia adalah sesak napas (65,2%) dan takipnea (55,2%); sedangkan pada kelompok tidak ageusia, gejala dan tanda klinis yang dominan meliputi sesak napas (85,0%), hipoksemia (70,0%), dan takipnea (81,7%). Sebagian besar subjek pada kelompok ageusia menderita COVID-19 derajat ringan-sedang (79,1%), sedangkan kelompok subjek tidak ageusia hanya 32% yang mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang. Status vaksinasi COVID-19 pada kedua kelompok, baik subjek ageusia maupun yang tidak ageusia sama-sama memiliki persentase telah divaksinasi yang kecil dimana hanya 22 subjek (10,5%) dan 36 subjek (4,3%) dari masing-masing kelompok subjek.

**Tabel 3** menggambarkan karakteristik subjek berdasarkan kombinasi gejala anosmia dan ageusia dengan kelompok tidak anosmia dan ageusia. Sebanyak 474 (45,2%) subjek mengalami salah satu atau kedua gejala anosmia dan ageusia, sehingga dimasukkan ke dalam kelompok kombinasi anosmia dan ageusia. Pada kelompok kombinasi anosmia dan ageusia, sebagian besar subjek (76,2%) berusia lebih muda atau  $< 60$  tahun, sedangkan pada kelompok tidak anosmia dan ageusia relatif seimbang antara yang berusia  $< 60$  tahun (49,3%) dan  $\geq 60$  tahun (50,7%). Jenis kelamin pada kelompok subjek dengan kombinasi anosmia dan ageusia relatif seimbang antara jenis kelamin laki-laki (50,2%) dan perempuan (49,8%), sedangkan kelompok subjek tidak anosmia dan ageusia sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (67,2%).

Pada kelompok kombinasi anosmia dan ageusia, 63,7% subjek mengalami sesak napas dan 54,4% mengalami takipnea. Sedangkan pada kelompok yang tidak anosmia dan ageusia, didapatkan 95,7% subjek mengalami sesak napas, 95,0% mengalami takipnea, dan 90,6% mengalami hipoksemia. Sebagian besar subjek pada kelompok kombinasi anosmia dan ageusia mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang (77,2%), sedangkan

**Tabel 1. Karakteristik subjek dengan gejala anosmia dan tidak anosmia.**

Karakteristik	Anosmia (n=344)		Tidak anosmia (n=704)	
Kategori Usia – n(%)				
≥60 tahun	67	(19,5%)	337	(47,9%)
<60 tahun	277	(80,5%)	367	(52,1%)
Jenis Kelamin – n(%)				
Laki-laki	162	(47,1%)	367	(65,6%)
Perempuan	182	(52,9%)	337	(34,4%)
Gejala dan Tanda Klinis – n(%)				
Sesak napas	223	(64,8%)	626	(88,9%)
Anoreksia	58	(16,9%)	204	(29,0%)
Hipotensi	2	(0,6%)	109	(15,5%)
Hipoksemia	84	(24,4%)	548	(77,8%)
Takikardia	11	(3,2%)	114	(16,2%)
Takipnea	187	(54,4%)	614	(87,2%)
Suhu Tubuh ≥39°C	5	(1,5%)	26	(3,7%)
Komorbid – n(%)				
Hipertensi	92	(26,7%)	312	(44,3%)
Penyakit Jantung	31	(9,0%)	108	(15,3%)
Diabetes Mellitus	68	(19,8%)	282	(40,1%)
PPOK	1	(0,3%)	7	(1,0%)
Kanker	12	(3,5%)	30	(4,3%)
Penyakit Ginjal Kronik	47	(13,7%)	217	(30,8%)
Imunodefisiensi	4	(1,2%)	7	(1,0%)
Komorbid Lainnya	33	(9,6%)	59	(8,4%)
Tanpa Komorbid	170	(49,4%)	149	(21,2%)
Derajat Keparahan – n(%)				
Ringan	39	(11,3%)	11	(1,6%)
Sedang	225	(65,4%)	134	(19,0%)
Berat	71	(20,6%)	170	(24,1%)
Kritis	9	(2,6%)	389	(55,3%)
Telah Divaksinasi – n(%)	35	(10,2%)	23	(3,3%)

pada kelompok tidak anosmia dan ageusia hanya 7,5% yang mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang. Status vaksinasi COVID-19 pada kedua kelompok, baik subjek kombinasi anosmia dan ageusia maupun yang tidak anosmia dan ageusia sama-sama memiliki persentase telah divaksinasi yang kecil, yakni hanya 49 subjek (10,3%) dan 9 subjek (1,6%) dari masing-masing kelompok subjek.

### Analisis Hubungan Anosmia dengan Prognosis pada Pasien COVID-19

Tabel 4 menunjukkan distribusi terjadinya kesembuhan berdasarkan ada tidaknya gejala anosmia pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Sanglah. Pada

kelompok pasien COVID-19 dengan gejala anosmia, didapatkan hampir semua pasien (98,5%) mengalami kesembuhan dan 1,5% yang meninggal; sedangkan pada pasien yang tidak anosmia ada sebagian (55,3%) yang sembuh dan sebagian lainnya (44,7%) meninggal. Terdapat perbedaan tingkat kesembuhan, dimana pada kelompok anosmia tingkat kesembuhannya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tidak anosmia dengan RR 1,783. Hasil ini menunjukkan peluang terjadinya kesembuhan atau prognosis baik pada pasien COVID-19 dengan gejala anosmia adalah 1,8 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak anosmia. Hubungan tersebut bermakna secara

statistik dengan interval kepercayaan yang tidak melampaui 1 (RR = 1,783, IK95% = 1,667-1,908, p<0,05).

Distribusi terjadinya kesembuhan berdasarkan ada tidaknya gejala ageusia pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Sanglah ditunjukkan pada Tabel 5. Pada kelompok pasien COVID-19 dengan gejala ageusia, hampir semua pasien (97,6%) mengalami kesembuhan dan 2,4% yang meninggal; sedangkan pada pasien yang tidak ageusia 62,4% yang sembuh dan 37,6% meninggal. Kelompok subjek ageusia mengalami kesembuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok subjek tidak ageusia dengan RR 1,564. Hasil ini menunjukkan peluang terjadinya kesembuhan atau prognosis baik pada pasien COVID-19 dengan gejala ageusia adalah 1,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak ageusia. Hubungan tersebut bermakna secara statistik dengan interval kepercayaan yang tidak melampaui 1 (RR = 1,564, IK95% = 1,478-1,655, p<0,05).

### Analisis Hubungan Kombinasi Anosmia dan Ageusia sebagai Faktor Prognosis pada Pasien COVID-19

Distribusi proporsi kesembuhan berdasarkan ada tidaknya kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Sanglah digambarkan pada Tabel 6. Kesembuhan pada kelompok dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia didapatkan pada hampir semua pasien, yakni sebesar 98,1% dan yang meninggal adalah sebesar 1,9%, sedangkan pada kelompok pasien yang tidak mengalami gejala anosmia dan ageusia didapatkan lebih banyak yang meninggal (54,2%). Terdapat perbedaan tingkat kesembuhan, dimana pada kelompok dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia tingkat kesembuhannya lebih tinggi daripada kelompok yang tidak anosmia dan ageusia dengan RR 2,141. Hasil ini menggambarkan peluang terjadinya kesembuhan pada pasien COVID-19 dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia adalah 2,1 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia, dimana hubungan tersebut signifikan dan bermakna secara statistik (RR = 2,141, IK95% = 1,957-

**Tabel 2. Karakteristik subjek dengan gejala ageusia dan tidak ageusia.**

Karakteristik	Ageusia (n=210)		Tidak ageusia (n=838)	
Kategori Usia – n(%)				
≥60 tahun	57	(27,1%)	347	(41,4%)
<60 tahun	153	(72,9%)	491	(58,6%)
Jenis Kelamin – n(%)				
Laki-laki	113	(53,8%)	511	(61,0%)
Perempuan	97	(46,2%)	327	(39,0%)
Gejala dan Tanda Klinis – n(%)				
Sesak napas	137	(65,2%)	712	(85,0%)
Anoreksia	77	(36,7%)	185	(22,1%)
Hipotensi	3	(1,4%)	108	(12,9%)
Hipoksemia	45	(21,4%)	587	(70,0%)
Takikardia	5	(2,4%)	120	(14,3%)
Takipnea	116	(55,2%)	685	(81,7%)
Suhu Tubuh ≥39°C	4	(1,9%)	27	(3,2%)
Komorbid – n(%)				
Hipertensi	69	(32,9%)	335	(40,0%)
Penyakit Jantung	15	(7,1%)	124	(14,8%)
Diabetes Mellitus	44	(21,0%)	306	(36,5%)
PPOK	1	(0,5%)	7	(0,8%)
Kanker	5	(2,4%)	37	(4,4%)
Penyakit Ginjal Kronik	33	(15,7%)	231	(27,6%)
Imunodefisiensi	3	(1,4%)	8	(1,0%)
Komorbid Lainnya	18	(8,6%)	74	(8,8%)
Tanpa Komorbid	98	(46,7%)	221	(26,4%)
Derajat Keparahan – n(%)				
Ringan	14	(6,7%)	36	(4,3%)
Sedang	152	(72,4%)	207	(24,7%)
Berat	37	(17,6%)	204	(24,3%)
Kritis	7	(3,3%)	391	(46,7%)
Telah Vaksinasi – n(%)	22	(10,5%)	36	(4,3%)

2,342,  $p < 0,05$ ).

Variabel perancu pada analisis hubungan ini dikontrol dengan analisis regresi multivariat menggunakan uji Poisson. Setelah mengeliminasi variabel perancu lain yang tidak berpengaruh secara signifikan terhadap luaran kesembuhan dan variabel yang memberikan efek multikolinieritas, maka didapatkan hanya variabel kombinasi anosmia dan ageusia, hipotensi, hipoksemia, dan takikardia yang berpengaruh terhadap luaran kesembuhan pasien COVID-19. Data analisis regresi multivariat dengan uji Poisson untuk analisis kombinasi anosmia dan ageusia serta berbagai variabel perancu ini ditampilkan pada Tabel

5.7. Setelah disesuaikan dengan metode regresi multivariat uji Poisson, kombinasi gejala anosmia dan ageusia memberikan nilai koefisien konstanta (B) yang positif sebesar 0,421 yang menandakan bahwa peningkatan kesembuhan diharapkan terjadi ketika pasien mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia. Sedangkan untuk variabel perancu, seperti hipotensi, hipoksemia, dan takikardia memberikan nilai koefisien konstanta (B) yang negatif yang menandakan berkurangnya peluang kesembuhan pada pasien yang mengalami gejala tersebut.

Setelah disesuaikan dengan variabel perancu, kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada pasien menunjukkan tingkat

kesembuhan 1,5 lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia, dan menjadi prediktor kesembuhan pasien secara signifikan ( $p = 0,000$ ). Hasil ini menggambarkan peluang terjadinya kesembuhan pada pasien COVID-19 dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia, setelah disesuaikan dengan faktor prognosis lainnya, adalah 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia, dimana hubungan tersebut signifikan dan bermakna secara statistik ( $ARR = 1,523$ ,  $IK95\% = 1,245-1,864$ ,  $p < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek Kelompok Gejala Anosmia dan Ageusia

Subjek yang mengalami anosmia pada penelitian ini berjumlah 344 pasien dari total 1048 pasien (32,8%), subjek yang mengalami ageusia mencapai 210 pasien dari total 1048 pasien (20,04%), dan subjek yang mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia adalah sebanyak 474 dari total 1048 pasien (45,2%). Prevalensi pasien COVID-19 yang mengalami anosmia pada penelitian ini juga hampir sama dengan penelitian Foster *et al* yang menjelaskan bahwa 20,9% pasien COVID-19 pada penelitiannya mengalami anosmia.<sup>15</sup> Berdasarkan *systematic review* dan meta-analisis oleh Mutiawati *et al.*, prevalensi anosmia mencapai 38,2% dari total 32,142 subjek studi kasus COVID-19. Prevalensi anosmia juga dikatakan 10,2 kali lebih tinggi kemungkinannya terjadi pada pasien COVID-19 dibanding dengan penyakit lain seperti influenza, parainfluenza, infeksi EBV, *picornavirus* dan *rhinovirus*.<sup>9</sup> Prevalensi pasien yang mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada penelitian ini hampir sama dengan suatu studi di Italia yang menemukan bahwa 33,9% pasien COVID-19 mengalami setidaknya salah satu dari gangguan penciuman dan gangguan pengecap.<sup>16</sup> Meskipun demikian, secara persentase, subjek anosmia, ageusia, dan kombinasinya pada penelitian ini memang lebih rendah dibanding dengan *pooled* prevalensi dari berbagai studi. Kemungkinan karena penelitian ini hanya meneliti pasien yang

**Tabel 3. Karakteristik subjek dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia dengan tidak anosmia dan ageusia.**

Karakteristik	Kombinasi Anosmia dan Ageusia (n=474)		Tidak anosmia dan ageusia (n=574)	
Kategori Usia				
≥ 60 tahun	113	(23,8%)	291	(50,7%)
<60 tahun	361	(76,2%)	283	(49,3%)
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	238	(50,2%)	386	(67,2%)
Perempuan	236	(49,8%)	188	(32,8%)
Gejala dan Tanda Klinis				
Sesak napas	302	(63,7%)	547	(95,3%)
Anoreksia	113	(23,8%)	149	(26,0%)
Hipotensi	5	(1,1%)	106	(18,5%)
Hipoksemia	112	(23,6%)	520	(90,6%)
Takikardia	15	(3,2%)	110	(19,2%)
Takipnea	258	(54,4%)	543	(95,0%)
Suhu Tubuh ≥39°C	9	(1,9%)	22	(3,8%)
Komorbid - n(%)				
Hipertensi	139	(29,3%)	265	(46,2%)
Penyakit Jantung	40	(8,4%)	99	(17,2%)
Diabetes Mellitus	95	(20,0%)	255	(39,2%)
PPOK	2	(0,4%)	6	(1,0%)
Kanker	15	(3,2%)	27	(4,7%)
Penyakit Ginjal Kronik	69	(14,6%)	195	(34,0%)
Imunodefisiensi	7	(1,5%)	4	(0,7%)
Komorbid Lainnya	44	(9,3%)	48	(8,4%)
Tanpa Komorbid	225	(47,5%)	94	(16,4%)
Derajat Keparahan - n(%)Ringan	47	(9,9%)	3	(0,5%)
Sedang	319	(67,3%)	40	(7,0%)
Berat	96	(20,3%)	145	(25,3%)
Kritis	12	(2,5%)	386	(67,2%)
Telah Divaksinasi - n(%)	49	(10,3%)	9	(1,6%)

dirawat inap, yakni pada umumnya pasien dengan COVID-19 derajat sedang hingga kritis, sementara anosmia dan ageusia lebih sering dilaporkan pada pasien rawat jalan dan gejala ringan.<sup>11,17</sup>

Prevalensi anosmia pada penelitian ini mayoritas terjadi pada pasien dengan COVID-19 derajat ringan-sedang (77,6%), dibandingkan dengan subjek tidak anosmia yang mayoritas mengalami COVID-19 derajat berat-kritis (79,4%). Sejalan dengan hal tersebut, sebagian besar pasien ageusia pada penelitian ini mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang (79,1%), sedangkan kelompok subjek tidak ageusia rata-rata mengalami

COVID-19 derajat berat-kritis (71,0%). Kelompok subjek dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada penelitian ini juga sebagian besar mengalami COVID-19 derajat ringan-sedang (77,2%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain yang melaporkan anosmia dan ageusia terutama didapatkan pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang.<sup>11</sup>

#### Hubungan Anosmia dengan Prognosis pada Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil analisis pada penelitian ini, gejala anosmia secara signifikan berperan sebagai faktor prognosis baik

atau kesembuhan pada pasien COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Pasien dengan gejala anosmia memiliki angka kesembuhan 1,78 kali ( $RR = 1,783$ ,  $IK95\% = 1,667-1,908$ ) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak mengalami anosmia. Hasil ini serupa dengan penelitian lain yang menjelaskan bahwa gejala anosmia secara signifikan berhubungan dengan berkurangnya angka masuk rumah sakit ( $OR = 0,69$ ,  $IK95\% = 0,47-0,99$ ,  $p = 0,04$ ), dirawat di ruang rawat intensif ( $OR = 0,38$ ,  $IK95\% = 0,20-0,70$ ,  $p = 0,002$ ), intubasi ( $OR = 0,43$ ,  $IK95\% = 0,21-0,89$ ,  $p = 0,02$ ), dan kejadian *acute respiratory distress syndrome* ( $OR = 0,45$ ;  $IK95\% = 0,23-0,89$ ,  $p = 0,02$ ).<sup>18</sup> Selain itu, studi lain oleh Giacomelli *et al.*, juga menjelaskan hal yang sama dimana angka rawat inap pasien COVID-19 lebih rendah hingga sepuluh kali lipat ( $OR = 0,09$ ,  $95\% IK = 0,01-0,74$ ) pada pasien dengan gejala anosmia dibanding dengan pasien yang normosmia.<sup>16</sup> Sebuah studi meta-analisis juga menjelaskan bahwa pasien dengan gejala anosmia memiliki asosiasi yang lebih rendah dengan derajat COVID-19 berat dibandingkan dengan pasien yang fungsi penghidunya normal ( $OR = 0,36$ ,  $IK 0,27-0,48$ ,  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 27,4\%$ ).<sup>19</sup>

Gejala anosmia pasien tidak hanya berhubungan dengan prognosis kesembuhan pasien COVID-19, namun studi lain juga menjelaskan bahwa gejala anosmia juga berhubungan dengan sindrom gejala flu yang lebih ringan ( $OR = 4,63$ ;  $95\%IK = 1,87-10,86$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>20</sup> (Mendonça *et al.*, 2021) Mekanisme gejala anosmia sebagai faktor prognosis baik pada pasien COVID-19 hingga saat ini belum dapat dijelaskan secara mendalam. Namun, pemahaman patofisiologi anosmia pada COVID-19 dapat disandingkan dengan pengetahuan dari infeksi *coronavirus* lain. Timbulnya gejala anosmia dapat dibagi ke dalam dua mekanisme utama yaitu hilang penciuman secara konduktif dan sensorineural.<sup>21</sup> Anosmia secara konduktif terjadi karena gangguan aliran napas dan dapat kembali normal ketika infeksi COVID-19 telah selesai.<sup>21</sup> Infeksi COVID-19 menyebabkan inflamasi neutrofilik sehingga mengakibatkan gejala gangguan sinonasal, seperti edema epitel saluran napas, edema mukosa, dan kongesti nasal

atau rhinorea. Proses ini mengakibatkan gangguan aliran napas. Gangguan aliran udara dengan odoran atau senyawa bau menjadi terhambat untuk dideteksi oleh epitel respirasi sehingga terjadi anosmia pada pasien.<sup>22</sup>

Infeksi COVID-19 menggunakan reseptor ACE2 sebagai jalur masuk ke sel inang. Epitel saluran napas memiliki tingkat ekspresi reseptor ACE2 yang tinggi, spesifiknya pada saluran napas bagian atas, yang terdiri dari

epitel respirasi yang bersilia dan regio trakeobronkial.<sup>22</sup> Infeksi COVID-19 ini selanjutnya mengakibatkan metaplasia neuron sensoris olfaktori menjadi epitel skuamosa dan berkurangnya silia pada mukosa saluran napas sehingga terjadi anosmia sensorineural.<sup>22</sup> Selain itu, infeksi virus dapat menginduksi respon inflamasi dan menyebabkan infiltrasi sel imun dan produksi sitokin, sehingga proses ini dapat memicu degenerasi neuron sensitif olfaktori dan apoptosis

sel neuron tersebut sebagai mekanisme proteksi untuk mencegah transmisi virus.<sup>17,23</sup> Meskipun demikian, studi lain memberikan hasil yang bertentangan dimana reseptor ACE2 lebih dominan terekspresi pada sel non-neuronal seperti sel perivaskular, sel penyangga dan *stem cells* olfaktori.<sup>24</sup> Dari berbagai studi dapat disimpulkan bahwa bagian saluran napas atas terutama mukosa hidung memiliki kerentanan tinggi terhadap infeksi COVID-19 dan kerusakan lokal pada mukosa ini baik secara langsung pada bagian epitel bersilia maupun sel non-neuronal ini mengakibatkan gangguan penghidu pada pasien.<sup>22</sup>

**Tabel 4. Hubungan anosmia dengan kesembuhan pasien COVID-19.**

	Kesembuhan		RR (IK95%)	P
	Sembuh	Meninggal		
	n (%)	n (%)		
Anosmia	339 (98,5%)	5 (1,5%)	1,783 (1,667-1,908)	<0,05
Tidak Anosmia	389 (55,3%)	315 (44,7%)		

**Tabel 5. Hubungan ageusia dengan kesembuhan pasien COVID-19.**

	Kesembuhan		RR (IK95%)	P
	Sembuh	Meninggal		
	n (%)	n (%)		
Ageusia	205 (97,6%)	5 (2,4%)	1,564 (1,478-1,655)	<0,05
Tidak Ageusia	523 (62,4%)	315 (37,6%)		

**Tabel 6. Hubungan kombinasi anosmia dan ageusia sebagai faktor prognosis kesembuhan pasien COVID-19.**

	Kesembuhan		RR (IK95%)	P
	Sembuh	Meninggal		
	n (%)	n (%)		
Kombinasi anosmia dan ageusia	465 (98,1%)	9 (1,9%)	2,141 (1,957-2,342)	<0,05
Tidak anosmia dan ageusia	263 (45,8%)	311 (54,2%)		

**Tabel 7. Hubungan kombinasi anosmia dan ageusia serta berbagai variabel perancu sebagai faktor prognosis kesembuhan pasien COVID-19.**

Variabel	B (Koefisien Konstanta)	StandardError	ARR	IK95%	P
Kombinasi anosmia dan ageusia	0,421	0,103	1,523	1,245-1,864	0,000
Hipotensi	-1,289	0,2572	0,275	0,166-0,456	0,000
Hipoksemia	-0,226	0,0995	0,798	0,657-0,970	0,023
Takikardi	-0,410	0,1642	0,664	0,481-0,916	0,013
Konstanta	-0,375	0,1065	0,687		0,000

#### Hubungan Ageusia dengan Prognosis pada Pasien COVID-19

Ageusia dalam penelitian ini juga menunjukkan hubungan yang signifikan dengan prognosis baik atau kesembuhan pada pasien COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Kelompok pasien COVID-19 dengan gejala ageusia memiliki angka kesembuhan lebih tinggi 1,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak mengalami ageusia ( $RR = 1,564$ ,  $IK95\% = 1,478-1,655$ ). Dari data juga didapatkan bahwa mortalitas pasien COVID-19 dengan gejala ageusia 0,06 kali lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mengalami gejala ageusia ( $RR = 0,063$ ,  $IK\ 95\% = 0,027-0,151$ ). Hasil ini serupa dengan penelitian lain yang mendapatkan bahwa ageusia berhubungan signifikan dengan kematian di rumah sakit yang lebih rendah ( $OR\ 0,26$ ,  $95\%IK = 0,15-0,44$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>17</sup> Studi lainnyapada pasien COVID-19 rawat inap juga melaporkan bahwa angka kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien rawat inap dengan ageusia dibandingkan tanpa gejala tersebut (0% vs 20,3%,  $p < 0,001$ ).<sup>13</sup>

Ageusia pada pasien COVID-19 terjadi karena reseptor ACE2 sebagai reseptor target SARS-CoV-2 terekspresi secara difusa pada membran mukosa rongga mulut terutama lidah. Infeksi virus ini juga menempati lokasi ikatan asam sialat dengan *taste bud* sehingga peran asam sialat sebagai pelindung glikoprotein pengikat molekul gustatorik menjadi terganggu. Akibatnya, senyawa gustatorik atau senyawa rasa menjadi lebih mudah terdegradasi secara enzimatis sehingga sudah terdegradasi sebelum berikatan dengan *taste bud*. Proses ini juga mengakibatkan peningkatan ambang untuk mengecap rasa.<sup>25,26</sup> Selain itu, ageusia dapat berupa lanjutan dari anosmia karena ada keterkaitan erat antara keduanya karena persepsi otak yang menggabungkan persepsi rasa dari mulut dengan penghidu yang dikenal dengan proses *retronasal olfaction*.<sup>27</sup> Mekanisme bagaimana gejala ageusia dapat berpengaruh pada prognosis pasien COVID-19 dapat dijelaskan akibat mekanisme imun dalam mencegah propagasi virus SARS-CoV-2. Aktivasi sistem imun pejamu terhadap infeksi SARS-CoV-2 diikuti dengan pelepasan sitokin dan mediator pro-inflamasi lainnya dapat merusak kuncup pengecap pada lidah dan kelenjar saliva, sehingga menyebabkan timbulnya ageusia. Proses inflamasi ini diduga dapat mempercepat klirens virus di saluran napas atas dan mencegah propagasi virus ke saluran napas bawah dan inflamasi sistemik lebih lanjut yang menyebabkan penyakit derajat berat.<sup>14</sup>

### Hubungan Kombinasi Anosmia dan Ageusia sebagai Faktor Prognosis pada Pasien COVID-19

Patogenesis gejala ageusia dan anosmia sebagai faktor prognosis baik COVID-19 dapat dijelaskan karena aktivasi sistem imun yang erat korelasinya dengan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6), seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Infeksi SARS-CoV-2 memicu respon imun tubuh, seperti aktivasi makrofag yang menyebabkan produksi berbagai sitokin proinflamasi, salah satunya IL-6. Kadar IL-6 ini berperan di tingkat reseptor sel yang terinfeksi virus, seperti

lidah dan mukosa hidung yang memiliki ekspresi reseptor ACE2 yang tinggi serta berperan di tingkat sistem saraf pusat, yaitu talamus. Peningkatan sitokin inflamasi ini selain menjadi tanda aktivasi imunitas tubuh namun juga mengganggu jalur pengecap dan jalur penghidu pada talamus. Peningkatan IL-6 juga berperan pada tingkatan *taste bud* lidah dan mukosa hidung. Peningkatan produksi IL-6 sebagai respon imunitas terhadap COVID-19 juga dapat mengakibatkan apoptosis sel dan menghambat pembaharuan sel *taste bud*, sehingga timbul gejala ageusia pada pasien. Sehingga dapat disimpulkan bahwa gejala anosmia maupun ageusia merupakan gejala yang timbul akibat respon imunitas melawan virus SARS-CoV-2 dengan peranan sitokin inflamasi terutama IL-6, baik pada sistem saraf pusat maupun perifer.<sup>27</sup>

Sejalan dengan patogenesis tersebut, penelitian ini juga menunjukkan bahwa kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada pasien COVID-19 mampu menjelaskan secara signifikan prognosis kesembuhan pada pasien ( $p < 0,05$ ). Pasien dengan kombinasi gejala anosmia dan ageusia memiliki angka insidensi kesembuhan pasien COVID-19 yang 2,1 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa gejala anosmia dan ageusia (RR = 2,141, IK95% = 1,957-2,342). Hasil ini menunjukkan korelasi dengan studi lain di tahun 2021, yang mengungkapkan bahwa disfungsi sistem olfaktori dan gustatori memiliki hubungan yang berbanding terbalik dengan kejadian mortalitas pada pasien COVID-19 (OR = 0.26, IK95% = 0.15–0.44,  $p < 0,001$ ).<sup>17</sup>

Setelah disesuaikan dengan variabel lain sebagai perancu, kombinasi gejala anosmia dan ageusia pada pasien COVID-19 menjadi prediktor kesembuhan pasien secara signifikan sebesar 1,5 lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami kombinasi gejala anosmia dan ageusia (ARR = 1,523, IK95% = 1,245- 1,864,  $p < 0,05$ ). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya dalam penelitian oleh Porta-Etessam *et al* yang dilakukan pada pasien COVID-19 rawat inap menunjukkan bahwa anosmia dan ageusia merupakan faktor prognosis baik yang signifikan secara statistik, namun proporsi

keluhan gejala anosmia dan ageusia yang dilaporkan pada pasien rawat inap lebih kecil dan sebagian besar pasien mengalami derajat COVID-19 yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien rawat jalan yang lebih sering melaporkan gejala anosmia dan ageusia.<sup>11,17,28</sup> Studi lainnya pada pasien COVID-19 rawat inap juga melaporkan bahwa angka kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien rawat inap dengan anosmia dan ageusia bila dibandingkan tanpa gejala tersebut (0% vs 20,3%,  $p < 0,001$ ).<sup>13</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keunggulan untuk menganalisis faktor prognosis pada pasien COVID-19, meliputi: (1) Jumlah subjek pasien COVID-19 yang diikuti ke dalam studi kohort ini cukup banyak sehingga sampel penelitian dapat merepresentasikan keberagaman populasi secara umum. (2) Variabel yang diteliti pada penelitian ini juga bervariasi sehingga berbagai faktor yang mempengaruhi kesembuhan pada pasien COVID-19 dapat dianalisis secara bersama-sama. Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan untuk menganalisis faktor prognosis pasien COVID-19 dengan variabel anosmia dan ageusia, yaitu: (1) Anosmia dan ageusia merupakan gejala subjektif dan tidak dilakukan penilaian secara objektif sehingga subjek dapat menimbulkan bias dalam pelaporan gejala. (2) Tidak dilakukan randomisasi pada penelitian ini sehingga terjadi ketidakseimbangan karakteristik kelompok subjek penelitian. (3) Penelitian ini bersifat retrospektif sehingga peneliti tidak bisa melengkapi atau mengumpulkan data-data penelitian yang kurang atau tidak ada sehingga cukup banyak subjek yang dieksklusi karena data pada rekam medis yang tidak lengkap.

### SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah sebagai berikut: (1) Anosmia merupakan faktor prognosis yang baik pada pasien COVID-19, (2) Ageusia merupakan faktor prognosis yang baik pada pasien COVID-19, (3) Kombinasi anosmia dan ageusia merupakan faktor prognosis yang baik pada pasien COVID-19.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penelitian.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana nomor 49/UNI4.2.2.V11.14/LT/2022.

## PENDANAAN

Tidak ada.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

## REFERENSI

- Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. *World J Clin cases*. 2021;9(1):8–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511168>
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *Bangladesh Physiother J*. 2020;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.46945/bpj.10.1.03.01>
- Bagus I, Putra A, Supadmanaba IGP, Ayu IG, Darmayani S, Sindhughosa DA. Medical education system in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic : what has been changed from the past era ? *Bali Med J*. 2022;11(1):7–10.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S.C., Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020/10/14. 2020;41(12):1100–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33132005>
- Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JY-N, Zhang K, Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686059>
- Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2020;76(2):428–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14657>
- Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19. *JAMA*. 2020;323(24):2512. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
- Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Maliga HA, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;10:40.
- Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2020/09/11. 2021;27(6):582–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914699>
- 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 Otorhinolaryngol*. 2020/04/06. 2020;277(8):2251–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535>
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091–m1091. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217556>
- Husain Q, Kokinakos K, Kuo Y-H, Zaidi F, Houston S, Shargorodsky J. Characteristics of COVID-19 smell and taste dysfunction in hospitalized patients. *Am J Otolaryngol*. 2021/04/19. 2021;42(6):103068. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33940252>
- Purja S, Shin H, Lee J-Y, Kim E. Is loss of smell an early predictor of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pharm Res*. 2021;44(7):725–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01344-4>
- 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*. 2020/10/01. 2020;419:117163. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035870>
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–90.
- Porta-Etessam J, Núñez-Gil JJ, González García N, Fernandez-Perez C, Viana-Llamas MC, Eid CM, et al. COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection*. 2021;49(4):677–84.
- Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B, Bishehsari F, Mahdavinia M. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020/07/24. 2020;125(4):481–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717301>
- Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. 2020/11/01. 2021;361(2):216–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349441>
- Mendonça CV, Mendes Neto JA, Suzuki FA, Orth MS, Machado Neto H, Nacif SR. Olfactory dysfunction in COVID-19: a marker of good prognosis? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(3):439–44.
- Goncalves S, Goldstein BJ. Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2016;4(2):115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529054>
- Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chem Senses*. 2020;bjaa040.
- Sultan B, May LA, Lane AP. The role of TNF- $\alpha$  in inflammatory olfactory loss. *Laryngoscope*. 2011/08/31. 2011;121(11):2481–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882204>
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>
- Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. Vol. 10, *International forum of allergy & rhinology*. 2020. p. 1103–4.
- Vaira LA, Hopkins C, Petrocchi M, Lechien JR, Soma D, Giovanditto F, et al. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49(1):56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762737>
- Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, Testa NF, Schirizzi A, Palmieri G, et al. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci*. 2020/08/19. 2020;11(17):2774–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786309>
- Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G, et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):691–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04056-7>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution