

Article Review

Anosmia pada COVID-19: Studi Neurobiologi

Dwi Martha Nur Aditya^{1*}

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

* corresponding author: dwimartha@staff.ubaya.ac.id

Abstract—A few months ago there was Covid-19 virus outbreak by SARS-CoV-19 virus which has clinical manifestations, one of which is Anosmia. Anosmia cause patient was experienced smell's decreasing which causes psychological problems that loss of comfort and appetite. This condition may also cause imunity's decreasing in patient. Anosmia in Covid-19 patients could be temporary, if the body's immune system is maintained in good condition, one of the factors is continuing provide healthy and nutritious food intake, even though in tasteless conditions. Therefore, this article can be used as an educational material for the public, how to understand the neurobiological conditions of anosmia in Covid-19, further to avoid depressed due to loss of taste which could be lead to loss appetite.

Keywords: covid-19, anosmia, neurobiology

Abstrak—Beberapa bulan lalu telah terjadi penyebaran wabah virus Covid-19 oleh SARS-CoV-19 virus yang memiliki manifestasi klinis salah satunya adalah Anosmia. Kondisi anosmia menyebabkan kondisi pasien mengalami penurunan daya penciuman yang menyebabkan gangguan psikologis berupa kehilangan rasa nyaman dan kehilangan nafsu makan. Kondisi ini sudah barang tentu akan menyebabkan penurunan daya imunitas pasien. Anosmia pada pasien Covid-19 bersifat sementara, apabila daya imunitas tubuh tetap dijaga dalam keadaan baik, salah satu faktornya adalah tetap memberikan asupan makan sehat dan bergizi, meskipun dalam kondisi *tasteless*. Oleh karena itu, dengan adanya artikel ini dapat digunakan sebagai bahan edukasi kepada khalayak, bagaimana memahami kondisi anosmia pada Covid-19 secara neurobiologi, sehingga dapat menghindarkan rasa depresi karena kehilangan rasa akan makanan yang dapat menyebabkan turunnya nafsu makan.

Kata kunci: covid-19, anosmia, neurobiologi

PENDAHULUAN

Beberapa bulan lalu, dunia dikejutkan dengan kehadiran novel coronavirus penyebab wabah yang dikenal dengan covid-19. Wabah ini pada beberapa bulan terakhir telah menjelma menjadi kondisi pandemi di berbagai belahan dunia, termasuk Indonesia. Wabah yang dibawah oleh SARS-CoV-2 Virus ini, dikenali dengan salah satu bentuk manifestasi klinisnya mengganggu sistem pernapasan. Prosesnya diawali dengan terjadinya disfungsi kemosensorik pada beberapa indera yang melibatkan penciuman dan perasa. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa terjadi penurunan kemampuan penciuman pada pasien yang dinyatakan positif covid-19. Anosmia telah terdeteksi muncul sekitar 5% dari pasien positif covid-19 di Cina, dan meningkat prevalensinya dataran Eropa dan Amerika Utara [1]. Anosmia juga dilaporkan muncul sebagai klasik symptoms pada pasien positif covid-19 di Inggris, Prancis, Amerika Serikat, dan Italia [2]. Dikarenakan cavitas nasalis merupakan pintu utama masuknya SARS-CoV-2 virus, deteksi awal yang memungkinkan dilakukan adalah memeriksa epitel olfaktorius, dimana dilaporkan bahwa kerusakan ini dapat menyebabkan terjadinya pengurangan daya penciuman pasien yang positif covid-19 [3]. Terakhir, *European Otolaryngologist* juga turut melaporkan bahwa pasien positif covid-19 dapat mengalami disfungsi olfaktorius tanpa disertai rhinorrhea maupun obstruksi nasal [4].

Kondisi anosmia dapat menimbulkan rasa depresi tersendiri dikarenakan pasien kehilangan kemampuan untuk mencium bau yang ia sukai, semisal makanan dan lain sebagainya. Kehilangan kemampuan ini berarti juga dapat berdampak pada penurunan nafsu makan sehingga dalam jangka panjang dapat menyebabkan malnutrisi. Terlebih lagi, apabila kasus ini juga terjadi pada pasien positif covid-19, ketika asupan makanan bergizi mutlak diperlukan tubuh untuk menjaga kadar imunitas pada tubuh tetap dalam keadaan baik. Hasil penelitian melaporkan bahwa seseorang dengan disfungsi olfaktorius mengakibatkan taraf kesehatannya menurun, salah satu penyebabnya dikaitkan dengan kemampuan merasa (*tasting*) makanan yang juga akan berkurang. Hasil uji korelasi antara penderita anosmia

dengan kemampuan merasa makanan menunjukkan score ($p < 0.001$) yang berarti berkolerasi positif [5]. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan anosmia mengalami pengurangan kenikmatan rasa dari makanan. Hasil penelitian lain juga menyatakan bahwa pasien dengan kasus disfungsi olfaktorius cenderung akan menambahkan rasa yang lebih kuat agar makanan yang dikonsumsi tidak “*tasteless*” [6].

Oleh sebab itu, penting dilaporkan pada artikel ini bagaimana manajemen pasien positif covid-19 dengan gejala anosmia agar tetap menjaga kadar imunitas tubuh dengan tetap mengkonsumsi makanan bergizi, walaupun menghadapi fenomena kekurangan kenikmatan rasa saat makan.

Neuroanatomi Olfaktorius

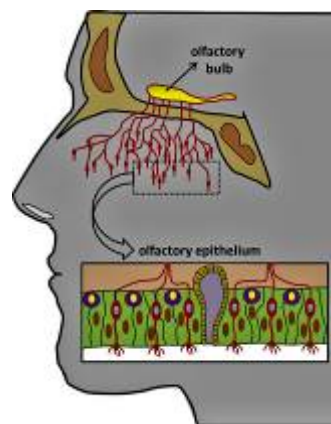
Proses penciuman pada manusia dikendalikan oleh nervus sensoris Olfaktorius (N. I), sebagai penerima stimulus bau pertama kali saat berada pada cavitas nasal, kemudian melanjutkan ke otak untuk diterjemahkan [7]. Pada manusia nervus ini berperan dalam berbagai kemosensasi yang berkaitan dengan keadaan senang, aman, dan baik lainnya [8]. Karakteristik dari N. Olfactorius antara lain dapat dilihat pada Tabel 1., sebagai berikut.

Tabel 1

Karakteristik Nervus Olfactorius (N. I)

Nervus	Karakter
Olfactorius	<ol style="list-style-type: none">1. Neuron sensoris N. olfactorius berhubungan dengan otak secara langsung2. Dapat sebagai jalan masuk utama virus, neurotoksin, dan xenobiotik ke dalam otak3. Terdapat struktur fila olfactoria4. Terdiri atas unmyelin akson5. Akson tidak terselubungi oleh sel Schwann dan oligodendrosit

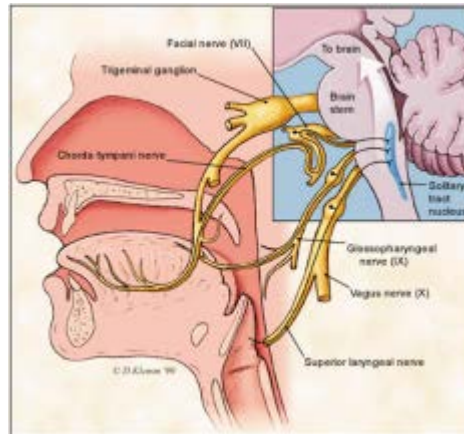
Topografi dari N. olfactorius dimulai dari lamina propria epitel olfaktorius yang terletak pada cavitas nasalis. Akson dari neuron sensoris tersebut bertemu dengan beberapa fasciculus (*fila olfactoria*). Setelah keluar dari cavitas nasalis, *fila olfactoria* masuk ke lamina cribosa pada Os. ethmoidale dan masuk ke otak. Di dalam otak, N. olfactorius berakhir pada bulbus olfaktorius [7]. Berikut gambar letak dan struktur N. olfactorius dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Topografi N. olfactorius [7].

Dalam prosesnya N. olfactorius tidak bekerja sendiri, melainkan kinerjanya juga didukung oleh N. trigeminus (N. V). Fungsi dari kedua nervus tersebut saling melengkapi, yaitu N. olfactorius berperan dalam penentuan sensasi dari bau, sedangkan N. trigeminus melalui percabangan N. optalmic (N. V₁) dan maxilaris (N. V₂) berperan dalam penentuan sensasi

yang lain (hangat, dingin, tajam) (9). Berikut gambar letak dan struktur N. trigeminus dapat dilihat pada Gambar 2.

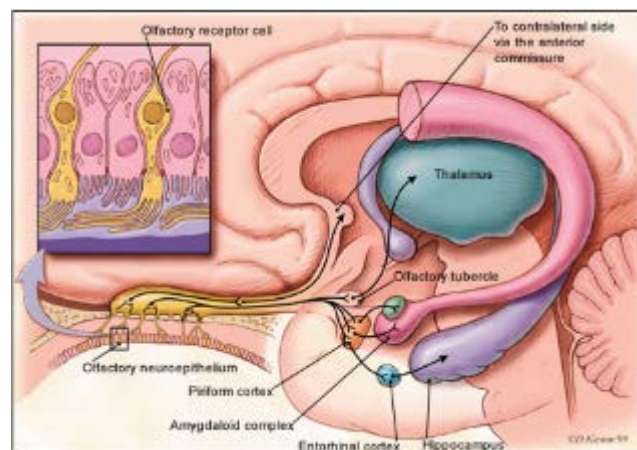


Gambar 2. Topografi N. trigeminus [9].

Neurofisiologi Olfaktorik

Proses penciuman pada manusia dimulai dari modulasi pernapasan yang masuk ke dalam cavitas nasalis, dan bau merupakan satu kesatuan dari proses tersebut. Aliran udara yang masuk berikutnya berada pada celah olfaktorius menembus sel-sel epitel yang memuat N. olfactorius. Transmisi signal yang diterima selanjutnya dilanjutkan langsung ke bulbus olfactorius dan diterjemahkan langsung oleh otak untuk dimunculkan persepsi [8]. Pada tingkat molekuler proses penciuman melibatkan komponen protein yang berfungsi sebagai biosensor mengenali jenis-jenis molekul dari bau. Deteksi bau secara kimiawi dimulai dengan pengikatan ligan dari bau pada spesifik protein reseptor pada membran cilliaris neuron olfaktorius [10].

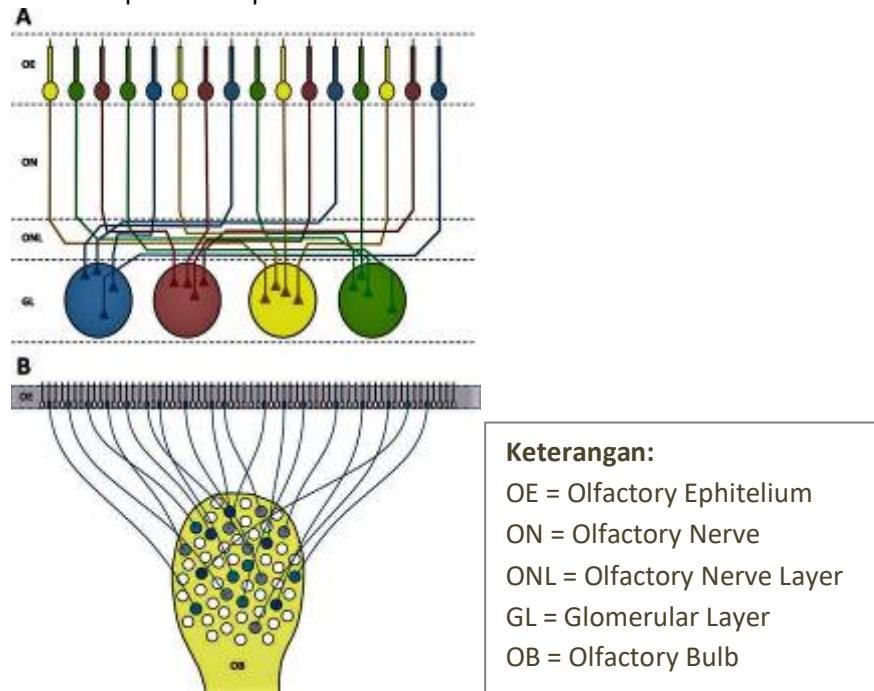
Beberapa model dari proses kerja sistem olfaktorik telah berhasil dikemukakan dalam berbagai ragam penelitian. Beberapa penelitian menunjukkan organisasi kerja dimulai dari reseptor pembau menerima signal pada neuroepithelial hingga ke otak. Berikut gambar model proses transmisi signal pada olfaktorius dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Model transmisi signal dari neuroepithelial hingga otak [9].

Penelitian lainnya mengemukakan bahwa proses olfaktorius pada *first layer* adalah mentransformasikan bau yang terdapat pada reseptor menjadi signal transmisi. Signal transmisi berisikan lebih dari 1 informasi yang keseluruhannya diolah didalam bulbus olfaktorius sehingga mampu diterjemahkan di otak [11]. Model lainnya menjelaskan secara lebih spesifik, dalam proses penciuman dapat terbagi menjadi beberapa *layer*, menghasilkan luaran yang lebih terperinci dan spesifik. Pada *layer 1* terdapat glomeruli olfaktorius yang terdiri atas

akson-akson dari neuron sensoris (masing-masing glomerulus olfaktorius hanya merepresentasikan 1 reseptor olfaktorius) [7]. Berikut gambar model proses transmisi signal pada olfaktorius dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Model transmisi signal olfaktorius [7].

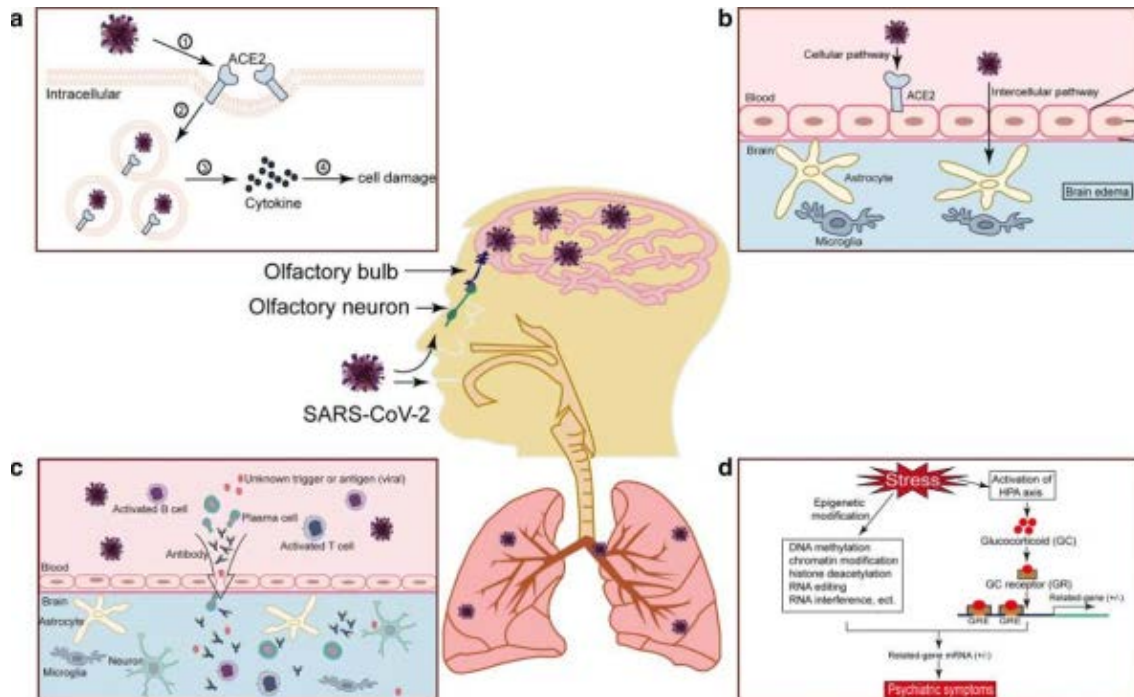
Proses dominan dalam penghantaran transmisi menggunakan signal transduksi. Signal bau yang terdapat pada resptor olfaktorius berinteraksi dengan G-Protein yang kemudian merangsang pengaktifan Adenylyl cyclase type III (AC-III), yang menyebabkan peningkatan cAMP pada intraselular sel, sehingga membuka channel nukleotida cyclic (CNG) yang memodulasi masuknya Ca^{2+} dan Na^{+} ke dalam sel dan disaat yang bersamaan mengaktifkan channel CIC sehingga Cl^{-} keluar dari dalam sel [7].

Anosmia

Anosmia merupakan kondisi ketika seseorang mengalami pengurangan bahkan kehilangan daya penciumannya. Kondisi ini bisa disebabkan oleh faktor usia, penyakit sinonasal, gegar otak, infeksi saluran pernapasan atas, maupun neurodegeneratif sistem [12]. Anosmia tergolong dalam kondisi disfungsi kemosensoris yang melibatkan indera penciuman. Diagnosa penyebab terjadinya kebanyakan dikarenakan oleh penyakit nasal dan sinus, virus, dan trauma kepala [13]. Penyebab terjadinya anosmia dijelaskan karena kegagalan stimulus ditangkap oleh reseptor pada sel-sel sensoris, sehingga stimulus terabaikan, dan tidak ada rangsang yang dilanjutkan ke otak [14].

Neurological Anosmia pada Pasien Covid-19

Proses infeksi SARS-CoV-2 virus hingga menyebabkan manifestasi klinis berupa anosmia dimulai 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 [15]. Proses penyebaran virus antar-sel menyebabkan kerusakan bermakna pada nukleus sel-sel epitel olfaktorius. Kerusakan pada sel-sel epitel, yang merupakan penerimaan signal ertama pada *first layer* dari sistem olfaktorius, akan menyebabkan disfungsi olfactoris, sehingga manifestasi terhadap kehilangan daya pembau terjadi [16]. Berikut gambar model proses mekanisme neurologis anosmia dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Model mekanisme neurologis anosmia pada Covid-19 [15].

Sebagai manifestasi klinis pertama yang dapat muncul pada fase awal infeksi, deteksi anosmia dapat memberikan informasi khusus terkait tindakan preventif selanjutnya yang dapat ditempuh saat tanda-tanda gejala tersebut muncul, untuk menekan tingkat virulensi yang semakin meningkat. Laporan kejadian menunjukkan di Italia sekitar 73,6% dan dataran Eropa lainnya 85,6% mengalami symptoms tersebut [17]. Kejadian ini menandakan akan adanya neuro-invasif yang berakibat pada munculnya manifestasi lainnya yang menimbulkan efek lebih berat.

SIMPULAN

Berdasarkan studi neurobiologi, kasus anosmia pada Covid-19 sebagai penanda manifestasi klinik pada fase awal infeksi. Fase diawali dengan memanfaatkan receptor ACE2 pada sel epitel olfaktorius untuk melakukan *binding site*. Selanjutnya RNA virus akan mengalami replikasi pada nucleus sel, diikuti dengan proses lisis sel sehingga virus mengalami kenaikan daya virulensi. Pada tahap ini, karena sel-sel epitel olfaktorius yang memiliki reseptor untuk menangkap bau bayak mengalami kerusakan, maka manifestasi klinis yang dirasakan pada fase awal ini adalah anosmia (kekurangan/kehilangan daya penciuman). Penurunan daya penciuman dapat berdampak pada kondisi pasien hingga penurunan nafsu makan.

Berdasarkan penjelasan tersebut, penting mengedukasi khalayak bahwa apabila tanda gejala anosmia pada pasien Covid-19 muncul, maka disarankan untuk tetap mengonsumsi makanan sehat dan bergizi, meskipun dalam kondisi *tasteless*.

PUSTAKA ACUAN

1. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neurosci* [Internet]. 2020 Sep 11;107385842095690. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858420956905>
2. Farah Yusuf Mohamud M, Garad Mohamed Y, Mohamed Ali A, Ali Adam B. Loss of Taste and Smell are Common Clinical Characteristics of Patients with COVID-19 in Somalia: A Retrospective Double Centre Study. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 Jul;Volume

- 13:2631–5. Available from: <https://www.dovepress.com/loss-of-taste-and-smell-are-common-clinical-characteristics-of-patient-peer-reviewed-article-IDR>
3. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2020 May 6;11(9):1200–3. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.0c00172>
 4. 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-Laryngology* [Internet]. 2020 Aug 6;277(8):2251–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-05965-1>
 5. Smeets MAM, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan A-MJA, Vernooij J, et al. Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil Psychol* [Internet]. 2009 Nov;54(4):404–12. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0017502>
 6. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem Senses* [Internet]. 2014 Mar 1;39(3):185–94. Available from: <https://academic.oup.com/chemse/article-lookup/doi/10.1093/chemse/bjt072>
 7. Crespo C, Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Náchter 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>
 8. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2011 Mar 1;8(1):46–52. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.201005-035RN>
 9. Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician* [Internet]. 2000 Jan 15;61(2):427–36, 438. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10670508>
 10. Hatt H. Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction. *Chem Biodivers* [Internet]. 2004 Dec;1(12):1857–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbdv.200490142>
 11. Zwicker D. Normalized Neural Representations of Complex Odors. Matsunami H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 11;11(11):e0166456. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0166456>
 12. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia—A Clinical Review. *Chem Senses* [Internet]. 2017 Sep 1;42(7):513–23. Available from: <https://academic.oup.com/chemse/article/42/7/513/3844730>
 13. Dileo MD, Amedee RG. Disorders of taste and smell. *J La State Med Soc* [Internet]. 1994 Oct;146(10):433–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7798776>
 14. Hüttenbrink KB. [Disorders of the sense of smell and taste]. *Ther Umsch* [Internet]. 1995 Nov;52(11):732–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7502248>
 15. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res* [Internet]. 2020 Jun 13;38(1):1–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12640-020-00219-8>
 16. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol* [Internet]. 2020 Apr 23;26(2):143–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13365-020-00840-5>
 17. Khan S, Gomes J. Neuropathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Elife* [Internet]. 2020 Jul 30;9. Available from: <https://elifesciences.org/articles/59136>