

**GEJALA AGEUSIA PADA PASIEN COVID-19:
*SYSTEMATIC REVIEW***

KARYA TULIS AKHIR



Oleh:

NI WY RIMA TIARA WAHYUDIANA
NIM. 021918026302

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**GEJALA AGEUSIA PADA PASIEN COVID-19:
SYSTEMATIC REVIEW**

KARYA TULIS AKHIR

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga**

Oleh:

**NI WY RIMA TIARA WAHYUDIANA
NIM. 021918026302**

Menyetujui,

Pembimbing Ketua



**Adiastuti Endah P., drg.,
M.Kes., Sp.PM(K)
NIP. 195905171984032001**

Pembimbing Kedua



**Prof. Dr. Diah Savitri Enawati, drg.,
M.Si., Sp.PM(K)
NIP. 196004291985032001**

Koordinator Program Studi



**Prof. Dr. Diah Savitri Enawati, drg., M.Si., Sp.PM(K)
NIP. 196004291985032001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA TULIS AKHIR

Karya Tulis Akhir ini telah diuji pada :

Hari : Selasa

Tanggal : 05 April 2022

PANITIA PENGUJI

Ketua : Prof. Dr. Diah Savitri Ernawati, drg., M.Si., Sp.PM(K)

Anggota :

1. Adiastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes., Sp.PM(K)
2. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., PhD., Sp.PM(K)
3. Dr. Desiana Radithia, drg., Sp.PM(K)
4. Dini Setyowati, drg., MPH., PhD

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Ni Wy Rima Tiara Wahyudiana
NIM : 021918026302
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Penyakit Mulut
Fakultas : Kedokteran Gigi
Jenjang : Spesialis-1 (Sp-1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan karya tulis akhir saya yang berjudul:

GEJALA AGEUSIA PADA PASIEN COVID-19: *SYSTEMATIC REVIEW*

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 05 April 2022
Yang membuat surat pernyataan



NI WY RIMA TIARA WAHYUDIANA
NIM. 021918026302

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga Karya Tulis Akhir dengan judul **“GEJALA AGEUSIA PADA PASIEN COVID-19: *SYSTEMATIC REVIEW*”** dapat diselesaikan dengan baik. Penyusunan Karya Tulis Akhir ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberi kesempatan untuk menempuh Pendidikan program profesi dokter gigi spesialis di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Adiastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes, Sp.PM(K) selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Mulut, pembimbing akademik, sekaligus pembimbing dalam penulisan Karya Tulis Akhir yang telah memberikan bimbingan, semangat, saran dan dukungan dalam penyelesaian karya tulis ini.
3. Prof. Dr. Diah Savitri Ernawati, drg., M.Si, Sp.PM(K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Penyakit Mulut dan sekaligus pembimbing serta dalam penulisan Karya Tulis Akhir yang telah memberikan berbagai bimbingan, masukan, saran, perhatian, semangat dan dukungan dalam penyelesaian karya tulis ini.
4. Dr. Desiana Radithia, drg., Sp.PM(K) selaku penguji Karya Tulis Akhir yang telah memberikan bimbingan, masukan, saran, perhatian, semangat dan dukungan.

5. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes, Ph.D, Sp.PM(K) selaku penguji Karya Tulis Akhir yang telah memberikan berbagai masukan dan saran terhadap perbaikan Karya Tulis ini.
6. Dini Setyowati, drg., MPH., PhD selaku penguji Karya Tulis Akhir atas berbagai masukan dan saran-sarannya kepada penulis.
7. Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp.PM selaku senior PPDGS 2018 yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran untuk membantu selesainya Karya Tulis Akhir.
8. Seluruh staf dosen dan pegawai Departemen Ilmu Penyakit Mulut FKG Universitas Airlangga yang telah memberikan semangat, motivasi dan dukungan selama menempuh Pendidikan.
9. Ayahanda Prof. Dr. I Ketut Suidana, M.Si dan Ruslan (Alm). Ibunda Sri Komalaningsih dan Heri Kusniwati. Adik Kadek Seta Prawira Wahyudiana, dr., Sp.OT dan Trisula Wahyu Adzini, S.Kep., Ners. Serta semua keluarga yang tidak dapat disebutkan satu persatu dan selalu mendoakan, memberi kasih sayang, semangat, serta motivasi serta dukungan kepada penulis.
10. Suami dan anak-anak tercinta, Koes Adiwibowo, ST, Rakka Athallah Rayoshira Aditiraputera, Rayi Athiyyah Vedakirana Aditiraputri yang selalu mendukung, memberikan kasih sayang, motivasi, perhatian dan doa kepada penulis.
11. Teman-teman PPDGS Angkatan 2019 drg. Kurnia Hayati, drg. Rosaline NI Krimadi, drg. IB Pramana, drg. Maslah Siregar, drg. Lani Berlina dan drg. Ari Hapsari atas kebersamaan, bantuan, perhatian, dukungan, doa selama menempuh Pendidikan. Rekan-rekan senior PPDGS Angkatan 2018 dan junior 2020 serta 2021 atas bantuan dan perhatian yang telah diberikan.

12. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Pada kesempatan ini penulis memohon maaf yang sebesar – besarnya apabila ada kesalahan dan kekurangan. Semoga Karya Tulis Akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Surabaya, 05 April 2022

Penulis

AGEUSIA SYMPTOMS IN COVID-19 PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: The end of December 2019, in Wuhan, China, a new corona virus, namely Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Sars-CoV-2) was found to cause COVID-19, it has spread to various continents and caused thousands of deaths. One of the early symptoms of the COVID-19 is ageusia followed by anosmia, fever and cough. Ageusia is a condition of total loss of taste function on the tongue which can have an impact on people with COVID-19, including loss of appetite, weight loss, which can lead to serious medical problems that slow down the healing process which will eventually lead to death. **Objective:** This study aims to prove that ageusia is caused by Sars-CoV-2 infection and is an early sign of COVID-19. **Method:** using a systematic review conducted under the PRISMA protocol in the period September 2020– April 2022 using Pubmed and ScienceDirect databases. **Results:** There were 22 studies that reported ageusia as one of the early symptoms of COVID-19. COVID-19 has an incubation period of about one to seven days after being infected by Sars-CoV-2. 22 literatur also mentions the emergence of ageusia along with anosmia which is a condition of loss of the ability to smell which can also lose the ability to taste food. **Conclusion:** Ageusia is an early symptom of COVID-19 caused by infection with SARS-CoV-2

Keywords: *Ageusia, Sars-CoV-2, COVID-19*

GEJALA AGEUSIA PADA PASIEN COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRAK

Latar Belakang: Akhir Desember 2019, di Wuhan, China, ditemukan virus corona baru yaitu Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Sars-CoV-2) sebagai penyebab COVID-19, telah menyebar ke berbagai benua dan menyebabkan ribuan kematian. Salah satu gejala awal COVID-19 adalah ageusia diikuti anosmia, demam, dan batuk. Ageusia adalah kondisi hilangnya fungsi pengecapan total pada lidah yang dapat berdampak pada penderita COVID-19, antara lain hilangnya nafsu makan, penurunan berat badan, yang dapat mengakibatkan masalah medis yang serius sehingga memperlambat proses penyembuhan yang akhirnya akan menyebabkan kematian. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ageusia disebabkan oleh infeksi Sars-CoV-2 dan merupakan gejala awal dari COVID-19. **Metode:** menggunakan tinjauan sistematis review yang dilakukan di bawah protokol PRISMA pada periode September 2020 – April 2022 menggunakan database Pubmed dan ScienceDirect. Hasil: Ada 22 penelitian yang melaporkan ageusia sebagai salah satu gejala awal COVID-19. COVID-19 memiliki masa inkubasi sekitar satu hingga tujuh hari setelah terinfeksi Sars-CoV-2. 22 Literatur juga menyebutkan munculnya ageusia bersamaan dengan anosmia yang merupakan kondisi hilangnya kemampuan penciuman yang juga dapat kehilangan kemampuan mencicipi makanan. **Kesimpulan:** Ageusia merupakan gejala awal COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2

Kata kunci: *Ageusia, Sars-CoV-2, COVID-19*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA TULIS AKHIR	iii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum Penelitian	4
1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 SARS-CoV-2	6
2.1.1 Karakteristik Virus SARS-CoV-2	7
2.1.2 Spike (S) Protein	8
2.1.3 Envelope Protein (E)	9
2.1.4 Membrane Protein (M)	10
2.1.5 Nucleocapsid Protein (N)	10
2.2 Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)	11
2.3 Neuroanatomy & Nucleus Gustatory	13

2.3.1 Struktur dan Fungsi	15
2.3.2 Embriologi	17
2.3.3 Supply Darah dan Limfatik	18
2.3.4 Disfungsi Rasa	18
2.4 COVID-19	20
2.4.1 Patogenesis dan Patofisiologi COVID-19	21
2.4.2 Manifestasi Klinis	22
2.5 Gangguan Indera Pembauan dan Pengecapan Pada Pasien COVID-19.....	23
2.5.1 Indera Pembauan dan Pengecapan	23
2.5.2 Mekanisme Hilangnya Fungsi Indera Pembauan dan Pengecapan pada Pasien COVID-19	24
2.5.3 Ageusia	24
2.5.4 Ageusia terkait dengan penyakit COVID-19	25
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	27
3.1 Kerangka Konseptual	27
3.2 Hipotesis Penelitian	29
 BAB 4 METODE PENELITIAN	30
4.1 Database Pencarian Data	30
4.2 Sistematika Pencarian Data	30
4.2.1 Strategi Pencarian	32
4.3 Proses Penilaian Data	34
 BAB 5 HASIL DAN ANALISIS	36
5.1 Seleksi Studi	36
5.2 Kualitas Studi dan Resiko Bias	37
5.3 Karakteristik Studi	40
5.4 Karakteristik Responden	40
5.5 Hasil Studi	41
5.6 Hasil Analisis Data	44

BAB 6 PEMBAHASAN	47
BAB 7 PENUTUP	53
7.1 Kesimpulan	53
7.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Definisi Gangguan Rasa.....	19
Tabel 4.1 Rincian PEO terdapat ageusia sebagai gejala awal infeksi Sars-CoV-2.....	32
Tabel 4.2 Kata Kunci systematic review.....	33
Tabel 5.1 Hasil Penilaian Study JBI Critical Appraisal Tool Observational Cohort Study.....	38
Tabel 5.2 Hasil Penilaian Study JBI Critical Appraisal Tool Cross Sectional Study.....	39
Tabel 5.3 Hasil Penilaian Study JBI Critical Appraisal Tool Case Series.....	39
Tabel 5.4 Hasil Penilaian Study JBI Critical Appraisal Tool Case Control.....	39
Tabel 5.5 Hasil Penilaian Study JBI Critical Appraisal Tool Case Report.....	39
Tabel 5.6 Hasil Pencarian Literatur untuk Systematic Review.....	40
Tabel 5.7 Rangkuman Hasil Pencarian Literature untuk Systematic Review	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Ilustrasi virus Corona atau Covid-19.....	7
Gambar 2	Image Sars-CoV-2.....	8
Gambar 3	Image Angiotensin Converting Enzym.....	12
Gambar 4	Definisi Anatomi Kemosensori.....	15
Gambar 5	Gustatory pathway.....	17
Gambar 6	PRISMA Diagram Flow Pencarian Literatur.....	34
Gambar 7	Alur Seleksi Artikel Berdasarkan PRISMA.....	36

DAFTAR SINGKATAN

2019-nCoV	: 2019-novel Corona Virus
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
COVID-19	: Corona Virus Disease-19
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CoV	: Coronavirus
SARS-CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MHV	: Mouse Hepatitis Coronavirus
BCoV	: Bovine Coronavirus
IBV	: Avian Infectious Bronchitis Virus
FCoV	: Feline Coronavirus
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
RAS	: Renin-Angiotensin System
PICA	: Posterior Inferior Cerebellar Artery
PSA	: Posterior Spinal Artery
WHO	: World Health Organization
RNA	: Ribonucleid Acid

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Cheklis JBI Critical Appraisal Tool Observational Cohort Study.....	59
Lampiran 2	Cheklis JBI Critical Appraisal Tool Cross Sectional Study.....	60
Lampiran 3	Cheklis JBI Critical Appraisal Tool Case Series.....	61
Lampiran 4	Cheklis JBI Critical Appraisal Tool Case Control.....	62
Lampiran 5	Cheklis JBI Critical Appraisal Tool Case Report.....	63
Lampiran 6	Karakteristik Study Eksklusi.....	64

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada akhir Desember 2019, di Wuhan, China, dilaporkan adanya kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya, sehingga dilaporkan banyaknya korban meninggal akibat kasus tersebut. Pada awal Januari 2020 secara resmi diumumkan oleh WHO bahwa kasus pneumonia ini disebabkan oleh novel coronavirus disebut sebagai *2019-novel Corona Virus (2019-nCoV)*, sebagai virus corona baru pada tahun 2019. (Geng Li *et al.*, 2020). Penyakit akibat virus ini dinamakan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dan kemudian ditetapkan sebagai *Corona Virus Disease-19 (COVID-19)*. (Ludwid S & Zarbock A, 2020).

Coronavirus (CoV) merupakan virus yang dapat menimbulkan infeksi. Subfamili coronavirus secara genotip dan serologis dibagi menjadi empat genera, yaitu α , β , γ , dan δ coronavirus. Kemudian β - coronavirus dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi empat garis keturunan virus yaitu garis keturunan A - D. Ada hampir 30 CoV yang diketahui menginfeksi manusia, mamalia, unggas, dan hewan lainnya. Infeksi CoV pada manusia dapat disebabkan oleh α - dan β - CoV. (Geng Li *et al.*, 2020). CoV yang paling pathogen sehingga menyebabkan kerusakan saluran nafas pada manusia adalah β - CoV yang dikenal dengan SARS CoV 2. (Ludwid S & Zarbock A, 2020).

Angka kejadian yang menimbulkan kematian dilaporkan pada 22 Januari 2020, dengan total 571 kasus COVID-19 di 25 provinsi (kabupaten dan kota) di Cina. (Lu H, 2020). Penyebarannya yang sangat luas dan cepat sehingga menyebar ke negara-

negara yang lain. Sehingga per 30 Januari 2020, 7734 kasus telah dikonfirmasi di China dan 90 kasus lainnya juga telah dilaporkan dari beberapa negara lain. Sehingga tingkat kematian kasus dihitung menjadi 2,2% (170/7824). (Rothana HA & Byraredy SN, 2020).

Pada 10 November 2020, secara global, virus yang menyebabkan penyakit COVID-19 telah menyebar ke 219 negara, ada 50.676.072 kasus yang dikonfirmasi, termasuk 1.261.075 kematian, dilaporkan ke WHO. Di Amerika Serikat, terdapat 9.868.389 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi dengan 236.042 kematian, sehingga Amerika Serikat termasuk negara dengan angka kejadian tertinggi di dunia. (<https://covid19.who.int/>) dan angka kejadian terendah di Singapura, tercatat tingkat kematian akibat COVID-19 di Singapura hanya mencapai 0,34 persen atau sekitar tiga jiwa dari total 879 kasus. Bukan hanya jumlah korban jiwa yang sedikit, kasus COVID-19 di Singapura juga terhitung kecil. (CNNIndonesia, 2020). Di Indonesia, pertama kali ditemukan kasus baru pada tanggal 2 Maret 2020, hingga pada 10 November 2020, terkonfirmasi kasus COVID-19 dengan angka kejadian sekitar 444.348 kasus dengan angka kematian berkisar 14.761 kasus. (<https://www.covid19.go.id/>). Berdasarkan percepatan perluasan penyebaran COVID-19 ini, Direktur Jenderal WHO, Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus pada tanggal 13 Maret 2020 menetapkan COVID-19 sebagai penyakit pandemi (CNBCIndonesia, 2020).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa ada pasien COVID-19 mengalami gejala awal pada kondisi ringan sangat tidak spesifik dan memiliki banyak gejala seperti demam, batuk, nyeri kepala, nyeri tenggorokan dan diare yang akan muncul pada hari pertama sampai hari ketujuh setelah terinfeksi SARS-COV-2. Sejak awal pandemi COVID-19, ageusia belum dianggap sebagai gejala penting pada infeksi SARS-CoV-

2 (Huang C *et al.*, 2020; Yonghyun Lee *et al.*, 2020). Pada beberapa laporan kasus menyebutkan bahwa ageusia merupakan salah satu gejala yang sering muncul pada infeksi SARS-CoV-2 (Yonghyun Lee *et al.*, 2020), namun penelitian lebih lanjut terkait ageusia sebagai gejala awal infeksi SARS-CoV-2 pada penderita COVID-19 masih belum pernah dilakukan.

Ageusia merupakan suatu kondisi langka pada COVID-19 yang ditandai dengan hilangnya fungsi pengecapan pada lidah secara total, dimana tidak semua penderita COVID-19 mengalami ageusia bahkan hanya sebagian kecil saja yang mengalami ageusia (Rathee Manu & Jain Prachi, 2020). Gejala ageusia ini dapat sembuh sendiri atau berkembang menjadi kasus yang serius apabila tidak segera ditangani disertai dengan sesak nafas, dispnea dan pneumonia berat yang menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), gagal ginjal, dan multiple gagal organ lainnya yang akhirnya dapat menyebabkan kematian. (Chen *et al.*, 2020; Susilo A *et al.*, 2020). Infeksi SARS-CoV-2 bisa berkembang dengan cepat menjadi parah jika pasien memiliki komorbid dan terlambat ditangani. (Susilo A *et al.*, 2020). Oleh karena itu pengenalan gejala awal infeksi SARS-CoV-2 menjadi sangat penting agar pasien dapat cepat memperoleh pengobatan yang tepat. Ageusia merupakan gejala yang mudah dikenali dan disadari oleh pasien, sehingga identifikasi gejala ageusia sebagai gejala awal pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 merupakan suatu hal yang penting untuk dipertimbangkan.

Ageusia sering diabaikan dan tidak dianggap sebagai salah satu gejala awal pada infeksi SARS-CoV-2 sehingga belum banyak dilakukan penelitian di dunia bahkan di Indonesia. Saat ini, masih jarang literature yang membahas secara langsung bahwa ageusia terjadi karena infeksi SARS-CoV-2. Beberapa literature menyebutkan ageusia terjadi karena efek lanjutan anosmia dan efek dari pemberian

obat-obatan yang dikonsumsi (Lu H, 2020). Beberapa penelitian juga menyebutkan ada penderita COVID-19 yang mengalami gejala ageusia dan ada yang tidak mengalami gejala ageusia (Huang C *et al.*, 2020). Sedangkan ageusia ini penting untuk dipelajari karena dapat memberikan dampak macam-macam pada penderita COVID-19 misalnya kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, dan dalam beberapa kasus, perlu penghentian pemberian obat pada pasien immunocompromised sehingga dapat mengakibatkan masalah medis dan dapat memiliki dampak psikologis yang parah pada pasien sehingga memperlambat proses penyembuhan. Oleh karena itu dilakukan penelitian *systematic review* untuk membuktikan adanya ageusia pada penderita COVID-19.

Pada penelitian ini, peneliti menggunakan *systematic review* untuk mengumpulkan, mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh temuan - temuan pada suatu topik penelitian untuk menjawab pertanyaan suatu penelitian. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka timbullah suatu permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ageusia merupakan gejala awal pada penderita COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan ageusia merupakan gejala awal COVID-19 akibat dari infeksi SARS-Cov-2

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui range prevalensi ageusia pada penderita COVID-19
2. Untuk mengetahui hubungan antara gejala ageusia dengan infeksi SARS-CoV-2 pada penderita COVID-19

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis Systematic Review

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan dan sarana pengembangan ilmu pengetahuan mengenai ageusia sebagai gejala awal COVID-19

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan indikator awal bagi tenaga medis umum maupun dental bahwa ageusia merupakan salah satu gejala awal COVID-19 yang harus diperhatikan sehingga prosedur preventif pada pasien dapat cepat ditangani secara tepat.

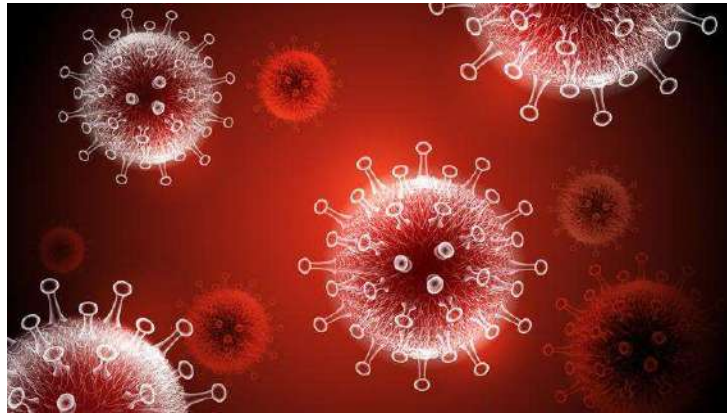
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SARS-CoV-2

Coronavirus (CoV) adalah sekelompok virus yang beraneka ragam yang dapat menginfeksi berbagai macam hewan yang berbeda. Selain itu, virus ini juga dapat menyebabkan infeksi pernafasan ringan hingga berat pada manusia. Hal ini terjadi pada tahun 2002 dan 2012, terdapat dua CoV yang sangat pathogen yang berasal dari zoonosis muncul pada manusia dan menyebabkan penyakit pernafasan yang fatal yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). Hal ini menjadikan CoV menjadi masalah kesehatan masyarakat baru diabad kedua puluh satu. (Cui J *et al.*, 2019)

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), yang awalnya muncul di provinsi Wuhan, Cina dan sampai saat ini telah menyebar hampir lebih dari 200 negara di seluruh dunia dan oleh WHO, dinyatakan sebagai pandemi. (Huang C *et al.*, 2020). Virus ini mempengaruhi sistem pernafasan yang menyebabkan penyakit mirip flu dengan gejala seperti batuk, demam, dan pada kasus yang lebih parah terjadi kesulitan bernafas. (Zou L *et al.*, 2020) Berdasarkan statistik, diketahui bahwa, angka kematian tertinggi terjadi pada kelompok individu dengan usia yang lebih tua (> 60 tahun) dan penderita yang memiliki *comorbid* lainnya. Selain sindrom gangguan pernapasan akut dan gagal napas, COVID-19 saat ini diketahui dapat bermanifestasi sebagai peradangan sistemik, menyebabkan sepsis, cedera jantung akut, dan gagal jantung serta disfungsi multi organ pada pasien dengan resiko tinggi. (Wang D *et al.*, 2020)



Gambar 1. Ilustrasi virus Corona atau Covid-19. Shutterstock

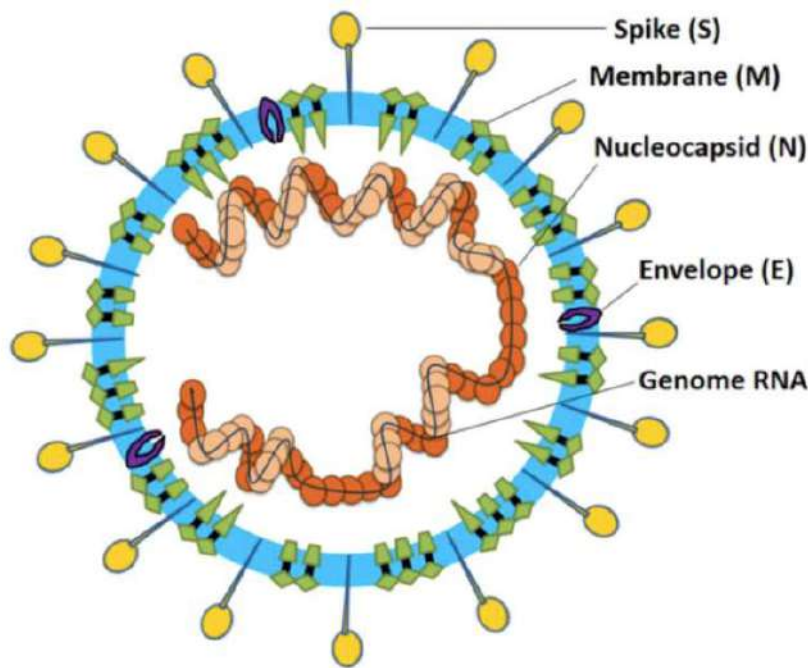
2.1.1 Karakteristik Virus SARS-CoV-2

Coronavirus (CoV) adalah virus yang memiliki amplop (*envelope*), genom RNA untai tunggal positif dan bersifat patogen. COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang memiliki bentuk yang lebih patogen dibandingkan dengan virus sebelumnya seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV pada tahun 2002) dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV pada tahun 2013). (Xu Z *et al.*, 2020)

Coronavirus (CoV) merupakan keluarga *Coronaviridae* dari ordo *Nidovirales*. Diklasifikasikan menjadi empat genera yang terdiri dari α -, β -, γ -, dan δ - coronavirus. (Wu A *et al.*, 2020). Masing-masing genera dapat menginfeksi berbagai macam spesies antara lain α - dan β - CoV menginfeksi mamalia, γ - CoV menginfeksi spesies burung, dan δ - CoV menginfeksi keduanya, yaitu spesies mamalia dan burung. Yang termasuk genera β -CoV antara lain SARS-CoV, *Mouse Hepatitis Coronavirus* (MHV), MERS-CoV, *Bovine Coronavirus* (BCoV), *Bat Coronavirus* HKU4 dan *Human Coronavirus* OC43, salah satunya termasuk SARS-CoV-2. (Fehr AR *et al.*, 2020). Ketiga CoV tersebut yaitu SARS-, MERS-, dan SARS-CoV-2 ditularkan melalui

penularan zoonosis dan menyebar di antara manusia melalui kontak dekat. (Hellewel J *et al.*, 2020).

CoV memiliki genom virus RNA terbesar, panjangnya sekitar 26-32 kb. Genom SARS-CoV-2 memiliki identitas yang mirip sekitar 82% dengan SARS-CoV dan MERS-CoV dan lebih dari 90% identitas yang berurutan untuk enzim esensial dan struktur protein. Secara struktural, SARS-CoV-2 mengandung empat struktur protein, yaitu protein spike (S), envelope (E), membran (M), dan nukleokapsid (N). Protein ini memiliki kesamaan dengan protein SARS-CoV, dan MERSCoV. (Lu R *et al.*, 2020).



Gambar 2. image source: med.sina.com

2.1.2 Spike (S) Protein

Spike (S) protein virus corona merupakan protein transmembran tipe I berkisar antara 1.160 asam amino untuk *Avian Infectious Bronchitis Virus* (IBV) hingga 1.400 asam amino untuk *Feline Coronavirus* (FCoV). Selain itu, protein ini sangat

terglikosilasi karena mengandung 21 - 35 situs glikosilasi N. Spike protein berkumpul pada permukaan virion sehingga membentuk "korona" yang khas, atau penampilan mirip seperti mahkota. Spike (S) protein CoV mempunyai ektodomain yang berbagi organisasi yang sama dalam dua domain, yaitu domain terminal-N disebut S1 yang bertanggung jawab untuk pengikatan reseptor dan domain terminal-C disebut S2 yang bertanggung jawab untuk fusi. (Masters & Perlman, 2013)

Protein S virus corona merupakan protein fusi kelas I, dimana karakteristik dari kelas protein fusi ini memiliki pembentukan α -heliks struktur koil-kumparan yang berisi terminal-C virus tersebut, sebagian diprediksi memiliki struktur sekunder α -heliks dan membentuk gulungan-gulungan. Salah satu yang terbaik dan memiliki prototipe anggota keluarga protein fusi kelas I ini antara lain *influenza protein hemagglutinin HA*. (Sandrine Belouzard *et al.*, 2012). Protein S yang terdapat di permukaan virus merupakan faktor kunci yang terlibat dalam terjadinya infeksi dan protein S dari SARS-CoV-2 memediasi pengenalan reseptor, perlekatan sel, dan fusi selama terjadinya infeksi virus (Yuan Huang *et al.*, 2020)

2.1.3 Envelope Protein (E)

Envelope (E) protein adalah sekelompok virus yang proteinnya berukuran relatif kecil berfungsi untuk membantu dalam perakitan dan pelepasan virion. (Fehr AR & Perlman S, 2015). Di antara struktur protein pada SARS-CoV-2, protein E dianggap sebagai target obat yang potensial. Ukuran protein E relatif kecil (75aa), mempunyai peran penting dalam morfogenesis virus. Protein E diketahui bertindak sebagai *viroporins* yang berkumpul menjadi membran inang membentuk pori-pori protein-lipid yang terlibat dalam mengangkut ion. Urutan protein E untuk keempat wilayah strain

sangat tinggi yang dikonservasi di antaranya adalah BAT-CoV, SARS-CoV, dan SARS-CoV-2 sambil menunjukkan sedikit variasi dalam urutan protein amplop MERS-CoV. (Li S *et al.*, 2020)

2.1.4. Membrane Protein (M)

Protein M adalah struktur protein dengan panjang 222 asam amino, mempunyai fungsi yang sama dengan protein E, N, dan S, serta memainkan peran utama dalam protein kemasan RNA. Bentangan asam amino yang dikonservasi menunjukkan bentuk umum untuk protein ini. Protein M adalah protein virus CoV yang paling melimpah yang terlibat dalam menyediakan bentuk virus yang berbeda. Pada profil MSA menunjukkan urutan konservasi yang lebih tinggi protein M antara BAT-CoV, SARS-CoV, dan SARS-CoV-2. Namun, dapat diamati bahwa terdapat variasi yang cukup besar dalam urutan M protein dari strain MERS-CoV. Kehadiran tiga domain transmembran merupakan ciri khas dari protein M. (Tang T *et al.*, 2020)

2.1.5 Nucleocapsid protein (N)

Protein nukleokapsid (N) berperan penting dalam pengemasan dari RNA virus menjadi ribonukleokapsid. (Neuman BW & Buchmeier MJ, 2016). Protein N dari SARS-CoV-2 adalah protein terkonservasi yang sangat tinggi pada semua CoV, yang berbagi ~ 90% identitas urutan dengan SARS-CoV. Protein N ini menengahi perakitan virus, berinteraksi dengan genom virus dan protein M, yang membantu dalam pembesaran transkripsi dan replikasi RNA virus. (Cong Y *et al.*, 2020). Protein N dianggap sebagai target obat potensial, dimana protein ini mengikat RNA virus melalui domain ~ 140 panjang asam amino pengikat RNA di intinya. Berdasarkan kesamaan

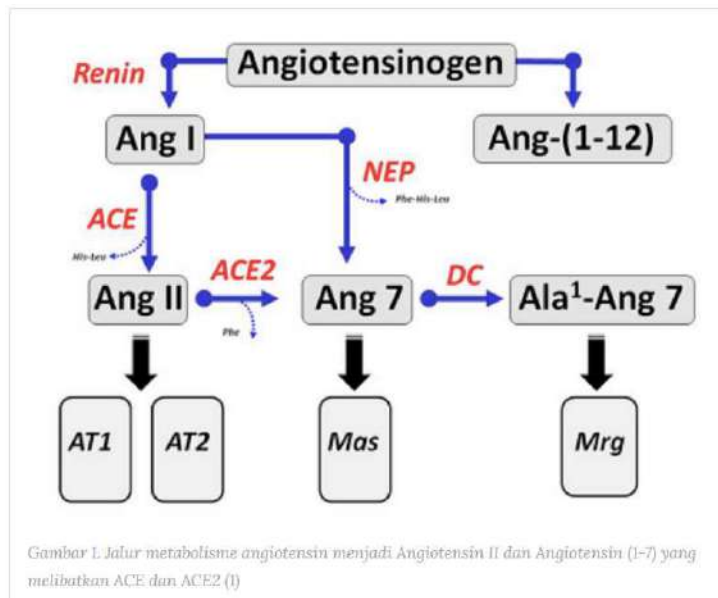
urutan tinggi pada protein N, bahwa antibodi terhadap protein N SARS-CoV akan cenderung mengenali protein N SARS-CoV-2. Pola serupa ini juga telah diamati untuk strain MERS-CoV, di mana daerah dengan variasi urutan kecil menunjukkan perbedaannya dalam proses evolusi. (Fehr AR & Perlman S, 2015).

2.2 Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)

Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), sebuah zinc-metalopeptidase, adalah salah satu anggota *Renin-Angiotensin System* (RAS) yang baru-baru ini diidentifikasi menurunkan angiotensin (Ang) II menjadi Ang- (1-7). (Xiao F & Burns KD, 2017)

Renin-Angiotensin System (RAS) adalah jalur pensinyalan yang bertindak sebagai pengatur fungsi vaskular homeostatis. Kegiatan sistemiknya meliputi pengaturan tekanan darah, natriuresis dan kontrol volume darah. Selain itu, RAS juga memainkan peran lokal yang penting, antara lain mengatur regional aliran darah dan mengontrol respons trofik ke suatu rentang dari rangsangan. RAS terdiri dari sejumlah komponen regulasi yang berbeda dan peptida efektor yang memfasilitasi kontrol dinamis dari fungsi vaskular, baik dalam kondisi sehat maupun sakit. (Xiao F & Burns KD, 2017; Crowley SD *et al.*, 2005)

Banyak dari komponen RAS ini memiliki fungsi terbalik mengakomodasi respons yang cepat tetapi terkoordinasi untuk pemicu tertentu. Misalnya angiotensin I (Ang I), dimetabolisme oleh karboksipeptidase dipeptida, angiotensin converting enzyme (ACE) untuk membentuk angiotensin II (Ang II) dan Ang II dimetabolisme oleh karboksipeptidase, ACE2, memproduksi vasodilator, angiotensin (1-7) (Ang 1-7). (Xiao F & Burns KD, 2017; Donoghue M *et al.*, 2000)



Gambar 3. Sumber dari <https://farmasi.ugm.ac.id/id/>

ACE 2 adalah suatu membran glikoprotein integral tipe 1 yang diekspresikan dan aktif di sebagian besar jaringan. Ekspresi tertinggi dari ACE2 terdapat di ginjal, endotelium, paru-paru dan di jantung. Domain ekstraseluler ACE2 mengandung satu unit metalopeptidase katalitik yang memiliki 42% identitas urutan dan 61% urutan yang sama dengan domain katalitik ACE. Akan tetapi tidak seperti ACE, ACE2 berfungsi sebagai carboxypeptidase, bukan suatu dipeptidase dan aktivitasnya tidak menjadi antagonis penghambat ACE konvensional. Substrat utama untuk ACE2 seperti (Ang II), meskipun peptida lainnya mungkin juga terdegradasi oleh ACE2, walau pada afinitas yang lebih rendah. Domain C-terminal nonkatalitik ACE2 menunjukkan 48% identitas urutan dengan collectrin, suatu protein yang baru-baru ini terbukti memiliki peran penting dalam reabsorpsi netral asam amino dari usus dan ginjal. (Xiao F & Burns KD, 2017; Zhang H *et al.*, 2001)

2.3 Neuroanatomy & Nucleus Gustatory

Tindakan mengamati rasa disebut gustation. Kemampuan untuk merasakan sangat terkait dengan kemampuan kita untuk mencium, olfaction. Umumnya disfungsi rasa dan penciuman tidak termasuk dalam daftar gejala klinis utama. Akan tetapi, baru-baru ini, sejak pandemi penyakit coronavirus 2019 (COVID-19), dikaitkan dengan hilangnya indera penciuman dan rasa hingga 15-30% pasien, sebagai gejala yang muncul atau satu-satunya pada pasien dengan penyakit ringan atau sebagai gejala awal pada pasien yang pada akhirnya berkembang menjadi gagal napas yang lebih serius karena pneumonia. Manifestasi neurologis utama COVID-19 adalah hilangnya bau atau rasa. Tingginya insiden kehilangan bau tanpa *rhinorrhea* yang signifikan atau hidung tersumbat menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menargetkan indra kimiawi melalui mekanisme yang berbeda dari yang digunakan oleh agen virus korona endemik atau penyebab flu biasa lainnya. (Cooper KW et al., 2020). Karena rasa dan bau saling terkait erat, diyakini bahwa sebagian besar kasus hilangnya rasa berakar pada kerusakan sistem penciuman. (Gibbons JR & Sadiq NM, 2020)

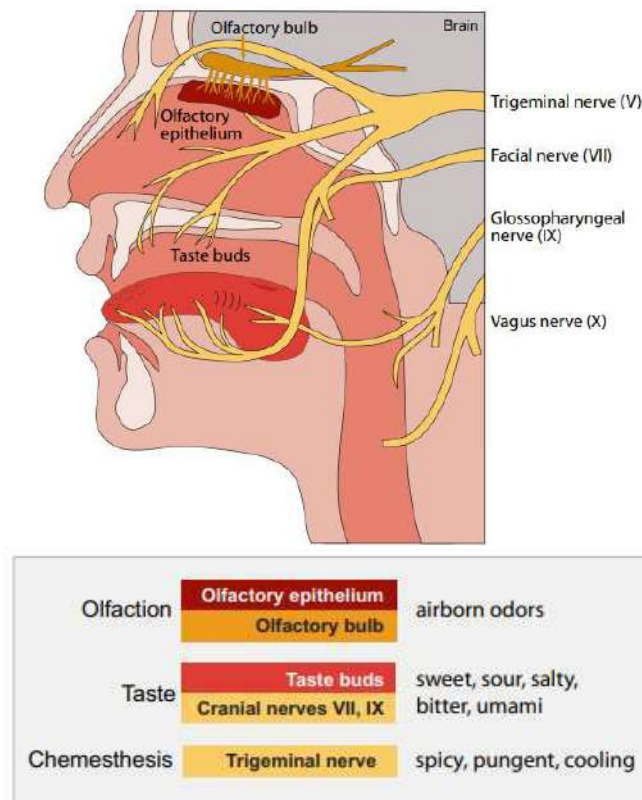
Otak memiliki area khusus terutama yang bertanggung jawab untuk merasakan dan membedakan rasa yang berbeda yang disebut korteks gustatory. Lokasinya di insula anterior di lobus temporal dan daerah operkuler frontal adalah koneksi terminal yang melayani persepsi rasa, sehingga dapat membedakan berbagai rasa dalam makanan seperti asin, manis, asam, pahit, dan umami (bahasa Jepang untuk gurih, monosodium glutamat). (AbuAlrob MA & Tadi P, 2020)

Neuron orde pertama berasal dari kemoreseptor rasa perifer, ditemukan pada papila di permukaan atas lidah, *soft palate*, faring, dan bagian atas esofagus. Stimulasi

kemoreseptor ini sangat spesifik untuk masing-masing individu, memicu depolarisasi seluler, yang pada akhirnya bersinaps secara topografis dengan akson sensorik primer yang berjalan di chorda tympani dan cabang petrosal superior yang lebih besar dari saraf wajah CN VII (permukaan dorsal lidah), cabang lingual dari saraf glossopharyngeal CN IX (langit-langit lunak dan faring) dan saraf vagus CN X (esofagus bagian atas). (AbuAlrob MA & Tadi P, 2020)

Akson sentral dari neuron sensorik primer ini memproyeksikan dari ganglia saraf kranial spesifik ke saluran soliter di medula. Akson dari nukleus soliter rostral gustatory ke inti medial ventral posterior dari VPM thalamus dan akhirnya berakhir, baik disilangkan maupun tidak, di neokorteks, korteks gustatory (insula anterior lobus temporal dan daerah operkuler frontal). rasa dan pengalaman nilai makanan yang menyenangkan terjadi di bagian posterior korteks frontal orbital. Daerah ini terletak di dekat korteks piriform penciuman primer (penciuman) baik secara anatomis maupun fisiologis, memposisikan penciuman (olfaction) dengan rasa (gustation). (AbuAlrob MA & Tadi P, 2020)

Inti gustatory adalah sekelompok badan sel neuron yang berfungsi sebagai perantara untuk menyampaikan *puff* dari kemoreseptor di mulut ke korteks gustatory. Badan sel neuron ini berada di bagian posterolateral batang otak yang dikenal sebagai inti saluran soliter. Secara khusus, neuron yang ditemukan di sini adalah neuron orde kedua di jalur untuk gustation. Inti gustatory menerima masukan mereka dari neuron orde pertama: serabut saraf kranial aferen dari saraf fasial (VII), glossopharyngeal (IX), dan vagus (X). Serat ini membawa *puff* dari dua pertiga anterior lidah, sepertiga posterior lidah, dan epiglotis. (AbuAlrob MA & Tadi P, 2020)



Sumber Cooper KW et al., 2020

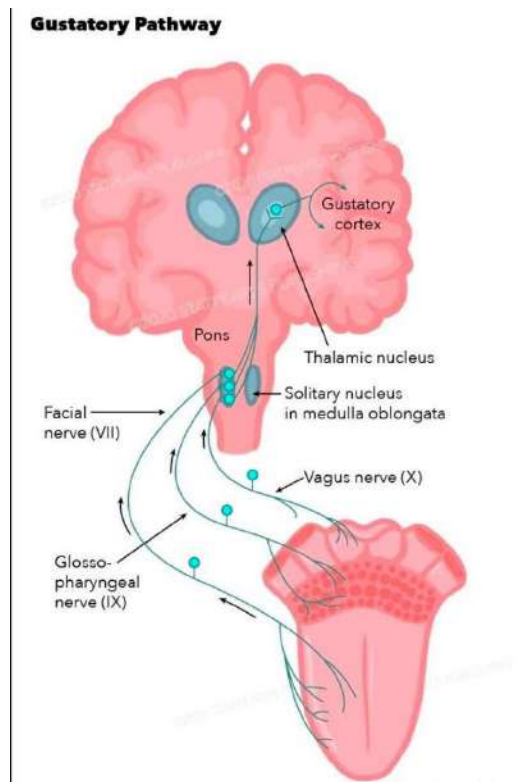
Gambar 4. Definisi Anatomi Kemosensori Permukaan Serangan Potensial untuk SARS-CoV-2. Kemোসensasi terjadi pada epitel sensorik di hidung dan mulut. Beberapa saraf kranial menyampaikan indra penciuman, rasa, dan kemestesis ke otak. Bau di udara terdeteksi oleh neuron sensorik penciuman yang berada di epitel olfaktorius; akson – akson ini menembus *the bony cribriform plate* untuk memasukkan *olfaktorius bulb* di otak. Taste bud di lidah dipersarafi oleh aferen sensorik dari saraf wajah (VII) dan saraf glossopharyngeal (IX). Saraf vagus (X) juga menginervasi indera perasa yang berada di faring. Deteksi bahan kimia tajam itu, dikenal juga sebagai chemesthesis, dimediasi oleh oral dan nasal aferen saraf trigeminal (V).

2.3.1 Struktur dan Fungsi

Gustatory nukleus adalah struktur berpasangan yang ditemukan di nukleus saluran soliter yang terletak di kedua sisi bagian posterolateral medula oblongata. Inti dari saluran soliter atau inti solitarius berjalan secara longitudinal dan terbagi menjadi dua bagian: bagian caudal dan bagian rostral. Bagian caudal terutama mengatur fungsi pusat kardiopulmoner batang otak serta mengatur fungsi sistem

gastrointestinal. Bagian rostral dikenal sebagai nukleus gustatori, dan menerima masukan dari kemoreseptor pada lidah dan epiglotis melalui serabut saraf kranial aferen dari VII, IX, dan X. Satu perbedaan penting dalam dua bagian nukleus solitarius adalah masukan aferen. Gustatory nukleus, di bagian rostral nukleus solitarius, menerima masukan dari saraf kranial VII, IX, dan X, sedangkan bagian caudal dari nukleus solitarius kekurangan masukan dari saraf kranial VII. (AbuAlrob MA & Tadi P, 2020)

Fungsi gustatory nukleus adalah untuk menyampaikan informasi mengenai rasa dari taste bud ke korteks pengecap. Proses ini bergantung pada konvergensi serabut rasa aferen viseral dari saraf kranial dan jalur utuh ke talamus. Rasa dari dua pertiga anterior lidah berjalan di sepanjang chorda tympani, cabang saraf kranial VII. Kemudian bergerak menuju ganglion genikulata yang menampung badan sel neuron orde pertama di jalur ini. Neuron bipolar yang ditemukan di ganglion ini bersinaps di medula di nukleus gustatory. Rasa dari sepertiga posterior lidah mengalir di sepanjang cabang lingual saraf kranial IX ke ganglion petrosal. Neuron bipolar yang ditemukan di sini juga berfungsi sebagai neuron tingkat pertama di jalur pengecap dan sinapsis di nukleus gustatory. Akhirnya, rasa dari faring, khususnya epiglotis, berjalan di sepanjang saraf vagus ke ganglion nodosa. Ganglion ini juga menampung neuron bipolar, dan itu adalah lokasi terakhir untuk badan sel dari neuron tingkat pertama di jalur perasa. Saraf vagus berlanjut sampai sinapsis di nukleus gustatory di medula. Setelah menerima input ini, neuron orde dua di nukleus gustatory memproyeksikan ke nukleus ventral posterior medial (VPM) dari talamus. Neuron orde ketiga ditemukan di proyek thalamus ke korteks gustatory setelah bersinaps di thalamus dengan neuron dari nukleus gustatory. (Rolls ET, 2019)



Sumber dari Obiefuna S & Donohoe C, 2020

Gambar 5. yang menampilkan Gustatory Pathway, dengan label. Grafis oleh Emma Gregory

2.3.2 Embriologi

Saraf kranial VII, IX, dan X diketahui membawa modalitas fungsional yang bersifat gustatory dan non-gustatory. Dualitas dalam fungsi ini dihasilkan dari dualitas berikutnya dalam asal mula embrionik. Fungsi non-gustatory saraf ini berasal dari crest neural cranial, sedangkan fungsi gustatory secara eksklusif berasal dari plasoda epibranchial dan diproyeksikan secara terpusat ke nukleus gustatory. (Obiefuna S & Donohoe C, 2020; Harlow DE & Barlow LA, 2007)

2.3.3 Supply Darah dan Limfatik

Pembuluh darah di batang otak terkait erat dengan struktur yang mereka suplai. Pasokan darah di medula dapat dibagi menjadi dua kategori, suplai darah meduler rostral dan suplai darah medula kaudal. Pasokan darah meduler rostral terdiri dari arteri vertebralis, arteri basilar, dan *arteri cerebellar posterior inferior* (PICA). Suplai darah meduler kaudal terdiri dari arteri spinal anterior dan *arteri spinal posterior* (PSA). Arteri medula yang bertanggung jawab untuk mensuplai nukleus dari saluran soliter dan, oleh karena itu, nukleus gustatory adalah PICA rostrally dan PSA caudally. (Basinger H & Hogg JP, 2020)

2.3.4 Disfungsi Rasa

Meskipun lokasi batang otak di mana gustatory nukleus berada bisa dibilang yang paling penting untuk fungsi manusia yang tidak disadari, nukleus gustatory itu sendiri memiliki signifikansi klinis yang terbatas. Ada beberapa istilah yang digunakan untuk mengkarakterisasi patologi dalam persepsi rasa. Seperti disebutkan di atas sehubungan dengan pandemi COVID 19, penciuman sangat terkait dengan gustation dan disfungsi mekanisme penciumanlah yang merupakan kegagalan utama dalam gangguan rasa (gustatory). (Cooper KW et al., 2020)

Sensasi rasa terdiri dari senyawa yang meliputi bau, rasa, suhu, dan tekstur. Setiap senyawa sensorik ini dirangsang secara terpisah untuk menciptakan rasa yang unik saat kita makan. Prevalensi keseluruhan disfungsi gustatory lebih jarang daripada disfungsi penciuman. (Rathee M & Jain P, 2020)

Tabel 2.1 Definisi gangguan rasa.

Gangguan deteksi	
Normogeusia	Fungsi rasa normal
Hypogeusia	Fungsi rasa berkurang secara kuantitatif
Ageusia	Tidak adanya semua fungsi rasa
Gangguan identifikasi (Dysgeusia)	
Parageusia	Persepsi rasa berubah (rasa tidak enak) dengan stimulus eksternal hadir
Phantogeusia	Persepsi rasa metalik atau asin tanpa eksternal

Persepsi rasa dapat dilokalisasi menjadi dua komponen fungsional: perifer arm dan arm central arm. Perifer arm paling sering menjadi penyebab gangguan terkait rasa. Produksi air liur yang tidak normal, kerusakan pada taste bud, atau kerusakan pada salah satu cabang saraf kranial yang menyuplai taste bud ini dapat menyebabkan penurunan atau hilangnya persepsi rasa pada perifer arm. Salah satu contohnya adalah kerusakan pada Chorda Tympani yang merupakan komplikasi dari operasi di telinga tengah. Temuan ini, bagaimanapun, jarang terjadi karena penelitian telah mendokumentasikan neuroplastisitas signifikan chorda tympani yang memungkinkan untuk mempertahankan rasa di hadapan saraf yang rusak. (Rao A & Tadi P, 2020; Galindo J et al., 2009)

Banyak gangguan rasa yang dapat disembuhkan dan dikaitkan dengan berbagai obat, termasuk antibiotik, antikonvulsan, dan antidepresan. Mengenai lesi perifer pada saraf kranial VII, IX, dan X, saraf wajah VII (chorda tympani) paling sering terkena. Pada kelainan rasa idiopatik CN VII palsy (Bell palsy) biasanya, hipogeusia dapat

menjadi keluhan utama. Pertimbangan lain termasuk penyakit Lyme (neuroborreliosis), herpes zoster, atau lesi yang menempati ruang di sudut cerebellopontine seperti meningioma atau neurinoma. Penyebab langka dari disfungsi gustatori perifer termasuk polineuropati seperti porfiria, penyakit jaringan ikat, amiloidosis, difteri, dan neuropati iatrogenik pasca trauma setelah intubasi atau manipulasi laringoskopi lainnya. Gangguan rasa yang terisolasi jarang merupakan gejala yang muncul baik dari batang otak, lesi talamus, atau kortikal. Hemiageusia atau hemi-hypogeusia pada tingkat inti saluran soliter muncul dengan penyakit demielinasi seperti sklerosis multipel, iskemia, perdarahan, atau angioma kavernosa. (Rao A & Tadi P, 2020)

Gangguan rasa biasanya berhubungan dengan gejala neurologis lainnya, termasuk hemiparesis, hemi-hipoestesia, atau gangguan motorik mata. Selain kehilangan persepsi rasa, lesi talamus bilateral dapat menyebabkan ketidakpedulian psikologis terhadap kesenangan dalam asupan makanan (kehilangan hedonis), yang mengakibatkan penurunan berat badan yang cukup besar. Rasa mungkin terpengaruh tetapi tidak dikenali dalam menghadapi defisit neurologis utama karena stroke iskemik, perdarahan intraparenkim, neoplasma, dan infeksi yang melibatkan korteks insular dan operkulum frontal (Galindo J *et al.*, 2020)

2.4 COVID-19

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) adalah sebuah nama penyakit baru yang diberikan oleh World Health Organization (WHO) bagi pasien yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 yang pertama kali dilaporkan di kota Wuhan, Cina pada akhir 2019 (World Health Organization, 2020), merupakan penyakit infeksi akut yang sangat

menular dan dapat mempengaruhi sistem pernafasan. (Lu R *et al.*, 2020). Penyebaran penyakit ini terjadi secara cepat ke seluruh dunia sehingga WHO menetapkan sebagai pandemi baru. Etiologi penyakit ini disebabkan oleh β -Corona virus (β -CoV) yang termasuk dalam virus ribonucleid acid (RNA) dan satu kelompok dengan virus corona penyebab severe acute respiratory syndrome (SARS) dan middle east respiratory syndrome (MERS) (Handayani *et al.*, 2020).

2.4.1 Patogenesis dan Patofisiologi COVID-19

Coronavirus (CoV) umumnya menginfeksi dan bersirkulasi di hewan. CoV menyebabkan sejumlah besar penyakit pada hewan dan menyebabkan penyakit berat pada hewan seperti babi, sapi, kuda, kucing dan ayam. CoV disebut juga dengan virus zoonotik yaitu virus yang dapat ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular tertentu. Contohnya yaitu kelelawar, tikus, unta dan musang merupakan host yang biasa ditemukan untuk CoV. CoV pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Handayani D, 2020).

CoV hanya dapat memperbanyak diri melalui sel hostnya. Virus tidak dapat hidup tanpa sel host. Setelah menempel pada sel host, SARS-CoV-2 dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal. Protein S pada SARS-CoV-2 memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target. Masuknya virus bergantung pada

kemampuan virus untuk berikatan dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), yaitu reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel, dan bergantung pada protein S ke protease selular, yaitu Transmembran Protease Serin 2 (TMPRSS2) (Susilo A *et al.*, 2020). Protein S pada SARS-CoV-2 memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) pada manusia. Setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus yang baru terbentuk masuk ke dalam retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru. (Susilo A *et al.*, 2020). Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas. Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari (Handayani D, 2020).

2.4.2 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan dan gejala berat (Susilo A *et al.*, 2020). Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu > 38°C), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak napas yang berat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari

pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal (Yuliana, 2020). Namun banyak juga laporan terbaru dari pasien dan dokter di seluruh dunia telah secara konsisten mengidentifikasi hilangnya bau mendadak (anosmia) dan rasa (ageusia) sebagai gejala awal utama infeksi (Yonghyun L *et al.*, 2020)

2.5 Gangguan Indera Pembauan dan Pengecapan Pada Pasien COVID-19

2.5.1 Indera Pembauan dan Pengecapan

Hidung adalah salah satu panca indera manusia memiliki fungsi sebagai indera pembau, karena di dalam hidung terdapat saraf-saraf olfaktori, yang memproses impuls atau rangsangan bau dalam bentuk gas untuk sampai ke otak (Irmawati & Garmelia, 2018). Lidah adalah salah satu indera pada tubuh manusia yang sangat sensitif atau peka dan memiliki fungsi sebagai pengecap rasa. Secara garis besar lidah dibagi menjadi dua bagian yaitu: 2/3 bagian depan dan 1/3 bagian belakang. Lidah bagian depan sangat fleksibel, dan bekerja sama dengan gigi dalam pengucapan huruf-huruf. Selain itu fungsi lidah juga membantu untuk menggerakkan makanan ke segala arah saat sedang mengunyah. Pada lidah bagian depan terdapat saraf-saraf sensorik yang mendeteksi rasa manis. Bagian pangkal lidah juga penting untuk pengunyahan selain berfungsi adalah untuk mengangkat dan mendorong makanan memasuki esophagus. Pada bagian pangkal lidah terdapat saraf-saraf sensorik yang mendeteksi rasa pahit. Frenulum adalah bagian lidah yang berbentuk

selapis tipis jaringan yang berguna untuk menghubungkan lidah ke dasar mulut (Irmawati & Garmelia, 2018)

2.5.2 Mekanisme Hilangnya Fungsi Indera Pembauan dan Pengecapan pada Pasien COVID-19

Berdasarkan studi neurobiology (Aditya, 2020), kasus anosmia pada COVID-19 sebagai penanda manifestasi klinik pada fase awal infeksi. Fase diawali dengan pengikatan SARS-CoV-2 pada receptor ACE2 pada sel epitel olfactorius maupun sel epitel gustatorius. Selanjutnya RNA virus akan mengalami replikasi pada nucleus sel, diikuti dengan proses lisis sel sehingga daya virulensi virus meningkat. Pada tahap ini, karena sel-sel epitel olfactorius maupun sel epitel gustatorius yang memiliki reseptor untuk menangkap bau maupun rasa mengalami kerusakan. Maka manifestasi klinis yang dirasakan pada fase awal ini adalah anosmia (kehilangan daya penciuman) dan ageusia (kehilangan daya pengecapan). Penurunan daya penciuman juga dapat berdampak pada kondisi pasien hingga penurunan nafsu makan.

2.5.3 Ageusia

Ageusia merupakan kondisi yang ditandai dengan hilangnya fungsi pengecapan lidah berupa ketidakmampuan mengetahui kualitas rasa manis, asam, asin, pahit, dan umami. Seseorang yang mengalami ageusia dapat merasakan ketidaknyamanan, hilangnya nafsu makan, penurunan berat badan, dan pada beberapa kasus ageusia memiliki dampak psikologis yang parah pada penderitanya (Lee *et al.*, 2020); (Vaira *et al.*, 2020);

Ageusia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi antara lain adanya kerusakan saraf pengecap pada bagian anterior maupun posterior lidah, kondisi sistemik seperti hipotiroidisme, diabetes mellitus, anemia pernisirosa, sjorgen syndrome, akibat dari radioterapi yang didapatkan, pasien dengan kanker di daerah kepala dan leher juga dapat menderita ageusia, defisiensi zat besi mengakibatkan kelainan persepsi rasa pada seseorang yang sehat, obat – obatan tertentu seperti antibiotik, anti neoplastik, obat neurologis dan obat lainnya juga dilaporkan menyebabkan ageusia sebagai efek samping penggunaannya. Selain itu, ageusia juga dapat disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 seperti pandemi COVID-19 yang terjadi saat ini dan merupakan salah satu petunjuk yang penting untuk mendiagnosis COVID-19. (Lee *et al.*, 2020)

2.5.4 Ageusia terkait dengan penyakit COVID-19

Ageusia yang terjadi pada pasien COVID-19 dapat dipengaruhi oleh adanya gangguan penciuman yang diderita secara bersamaan, dapat diketahui bahwa ageusia berkaitan dengan aktivitas kompetitif SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2 di indera perasa secara difus diantara berbagai lokasi rongga mulut terutama lidah. Hal ini menunjukkan bahwa mukosa rongga mulut merupakan rute yang berpotensi memiliki resiko tinggi terhadap infeksi COVID-19. SARS-CoV-2 juga dapat berikatan dengan reseptor asam sialat, yang menempati tempat pengikatan asam sialic di taste buds dan mempercepat degradasi partikel rasa. (Neta *et al.*, 2021)

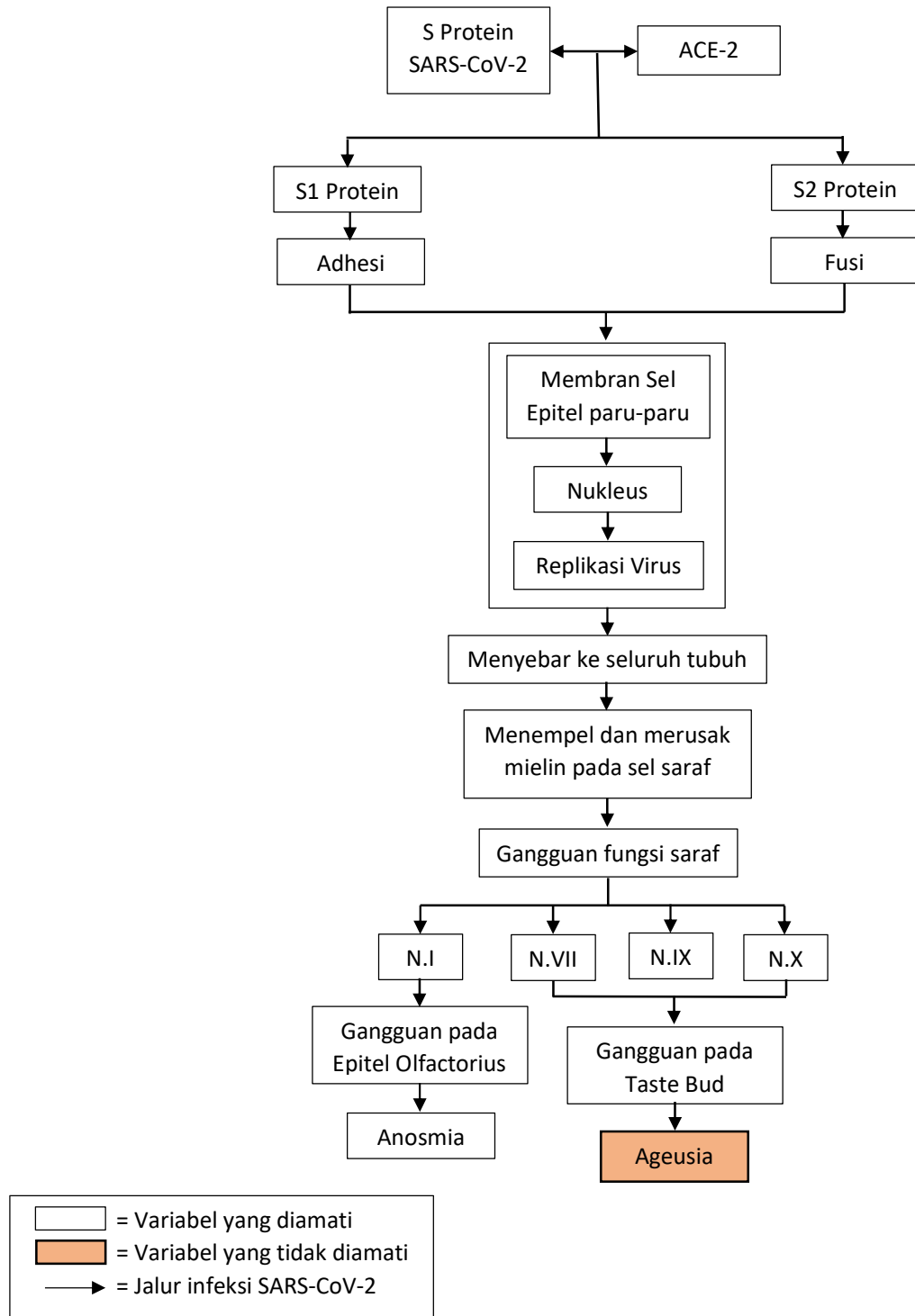
Gejala yang ditimbulkan oleh penderita COVID-19 maupun influenza memiliki beberapa kesamaan, diantaranya adalah hilangnya kemampuan untuk mencium bau dan mengecap rasa. Tetapi terdapat perbedaan di antara keduanya. Hilangnya kemampuan mencium bau dan mengecap rasa pada pasien COVID-19 bukan

semata-mata disebabkan oleh hidung yang tersumbat, tetapi lebih merujuk pada menurunnya fungsi indera pencium dan pengecap berdasarkan dampak dari virus SARS-CoV-2 pada otak dan sistem saraf. Hilangnya kemampuan mencium bau dan mengecap rasa pada pasien COVID-19 menjadi semakin buruk secara signifikan dibanding pasien flu biasa. Pada pasien COVID-19 umumnya sangat kesulitan mendeteksi rasa manis dan pahit, sehingga pasien COVID-19 mengalami kehilangan kemampuan untuk merasakan secara langsung, bukan kehilangan rasa secara tidak langsung karena indera penciuman yang terganggu. Virus ini dapat meningkatkan peradangan dalam tubuh yang tentunya merusak reseptor rasa, bahkan dapat mempengaruhi bagian batang otak yang terhubung dengan indera perasa. Selain itu, besar kemungkinan pasien COVID-19 akan mengalami hilangnya kemampuan mengecap rasa terus menerus meski virus telah hilang dari tubuh. Sehingga menurut CDC Amerika Serikat memasukkan hilangnya kemampuan mengecap rasa dan mencium bau sebagai salah satu daftar gejala COVID-19 yang harus diperhatikan. (Asadi MM *et al.*, 2021)

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Penjelasan Kerangka Konsep

SARS-CoV-2 yang masuk ke dalam tubuh manusia, tidak bisa langsung masuk ke dalam sel target. Oleh karena itu, agar bisa masuk ke dalam sel target, diperlukan suatu reseptor yaitu *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2). Kemudian terjadi ikatan antara ACE 2 dengan spike (S) protein dari SARS-CoV-2. Ketika terjadi ikatan antara S protein dari virus dengan ACE 2 dari inang, S protein pada SARS-CoV-2 akan terurai menjadi Spike protein 1 (S1) dan Spike protein 2 (S2). S1 bertugas untuk melakukan adhesi agar dapat menempel pada sel inang, sedangkan S2 bertugas untuk proses fusi dengan membrane sel inang sehingga SARS-CoV-2 dapat masuk kedalam sel.

Ketika SARS-CoV-2 menempel dan kemudian masuk sampai ke inti sel inang, terutama pada paru-paru, didalam inti sel inang, virus kemudian mengalami replikasi, kemudian keluar, menyebar dan menginfeksi sel-sel yang lain didalam tubuh. Salah satunya menginfeksi mielin pada sel saraf, sehingga sel mielin pada saraf mengalami kerusakan. Sel saraf yang mengalami kerusakan salah satunya adalah N. VII, N. IX dan N. X. Ketiga saraf tersebut menginervasi taste bud yang ada di rongga mulut yaitu lidah. Akibatnya dari gangguan ketiga saraf tersebut, taste bud pada lidah juga mengalami gangguan akhirnya penderita COVID-19 akan mengalami ageusia. Selain itu, kerusakan juga dialami pada N. I, yang menginervasi epitel olfactorius sehingga terjadi kerusakan yang berakibat terjadi anosmia pada penderita COVID-19.

3.2 Hipotesis Systematic Review

Ageusia merupakan gejala awal pada penderita COVID-19

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Database Pencarian Data

Systematic review adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu atau fenomena yang menjadi perhatian. *Systematic review* akan sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang. (Siswanto, 2010). Pencarian literatur dilakukan pada bulan Septembar – April 2022. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan bukan berdasarkan pengamatan langsung, tetapi didapatkan dari penelitian-penelitian sebelumnya.

Sumber data sekunder yang didapatkan berupa artikel jurnal bereputasi nasional maupun internasional dengan tema yang sudah ditentukan. Pencarian literatur dalam *systematic review* diambil dari dua database yang memiliki reputasi tinggi seperti *Science direct* (<https://www.sciencedirect.com/>) dan *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

4.2 Sistematika Pencarian Data

Peneliti membuat lembar *checklist* berdasarkan *guideline* PRISMA statement 2020 untuk memeriksa secara random pada artikel yang dipilih dan melakukan ekstraksi data dari artikel yang masuk sesuai kriteria inklusi. Proses pengumpulan dan pencarian data pada *systematic review* ini melalui tahapan sebagai berikut:

1. Menyusun proposal *systematic review* sesuai dengan tema yang telah ditentukan
2. Menentukan artikel dengan kriteria kelayakan dengan strategi pencarian artikel menggunakan PICOS *framework*.
3. Menentukan kata kunci yang akan digunakan berdasarkan *MeSH* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>) dengan menggunakan *Phrase searching* dan *Boolean operator* untuk mencari artikel
4. Menentukan *database* yang akan digunakan, pada studi ini menggunakan *Science Direct* (<https://www.sciencedirect.com/>) dan *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
5. Menyeleksi sumber informasi dalam pencarian artikel dalam *database* yang sudah ditentukan hingga ditemukannya artikel final untuk dilakukan rangkuman menyeluruh.
6. Proses penyeleksian studi dengan membaca keseluruhan artikel dan melakukan seleksi pada artikel yang tidak sesuai akan dibuang dan dicatat dalam strategi penyeleksian menggunakan diagram alur PRISMA.
7. Memperhatikan risiko untuk bias dengan *JBI Critical Appraisal* dan dilakukan *checklist* untuk menilai, jika hasilnya memenuhi *cut-off* maka artikel yang terpilih bisa dimasukkan dalam studi
8. Artikel yang sudah ditentukan berdasarkan protokol dan kriteria kelayakan kemudian dilakukan analisis satu persatu untuk penentuan hasil dan pembahasan dalam studi.

4.2.1 Strategi Pencarian

Pencarian artikel menggunakan PEO framework, yang bertujuan untuk mengembangkan keyword, terdiri dari:

1. *Population / Problem* yaitu populasi atau masalah yang akan dianalisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *systematic review*.
2. *Intervention / Exposure* yaitu suatu tindakan pelaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *systematic review*.
3. *Outcome* yaitu hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *systematic review*.
4. *Study design* yaitu desain penelitian yang digunakan dalam artikel yang akan direview.

Tabel 4.1 Rincian PEO ageusia merupakan salah satu gejala awal infeksi Sars-CoV-2 pada penderita COVID-19: Systematic Review

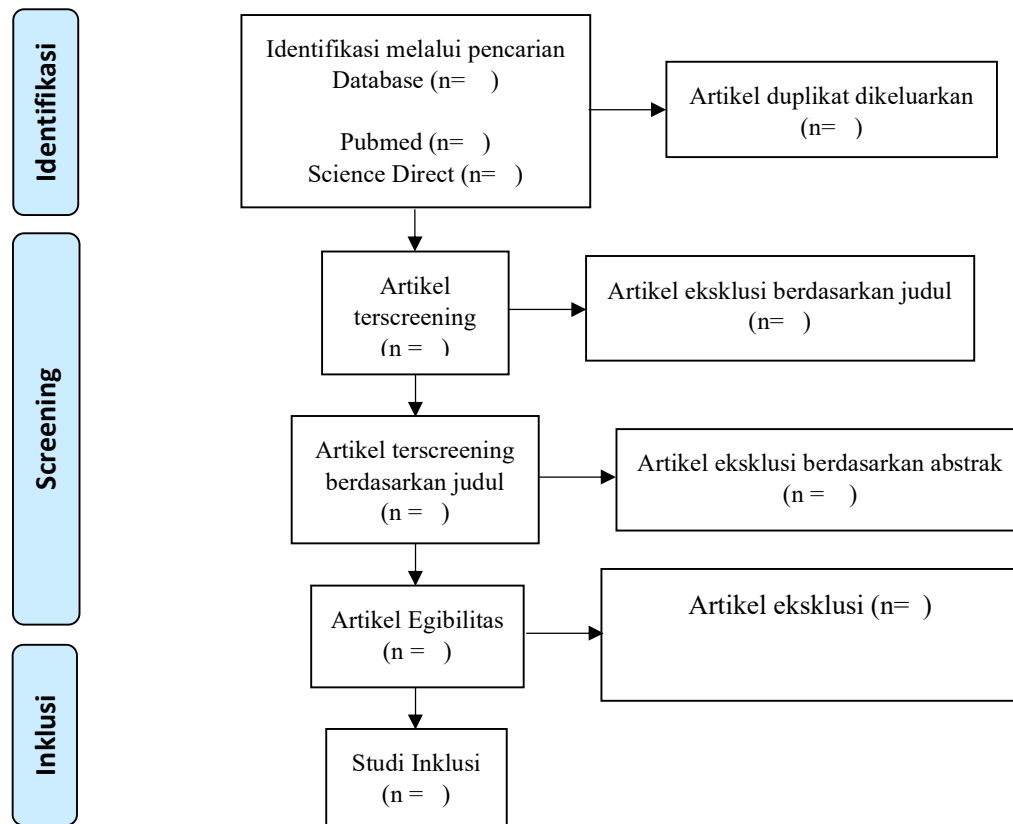
PEO Framework	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Population	1. Pasien yang mengalami infeksi SARS-CoV-2 2. Pasien mengalami ageusia	1. pasien yang mengalami ageusia sebelum terinfeksi SARS-CoV-2
Exposure	Infeksi COVID-19	Tidak terinfeksi COVID-19
Outcome	Mengalami ageusia	Tidak mengalami ageusia
Publication years	2020-2022	Sebelum tahun 2019
Language	Inggris	Selain Bahasa Inggris

Pencarian artikel atau jurnal menggunakan *keyword* dan *Boolean operator* (*AND, OR NOT or AND NOT*), digunakan untuk menspesifikkan pencarian, sehingga mempermudah dalam pencarian artikel. Kata kunci pada Systematic review ini adalah sebagai berikut:

Tabel 4.2 Kata kunci systematic review: ageusia merupakan salah satu gejala awal Infeksi Sars-CoV-2 pada penderita COVID-19

SARS-CoV-2 Infection	Taste Disorder	Intervensi
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Ageusia	2019-nCoV
and		and
Corona Virus Disease-2019		SARS-CoV-2

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui publikasi di dua *database* dengan menggunakan kata kunci yang sudah ditentukan, peneliti mendapatkan (n) artikel yang sesuai. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian diperiksa duplikasi, apabila ada akan ditemukan (n) artikel yang sama, kemudian di eksklusi dan tersisa (n) artikel. Kemudian sisa artikel setelah duplikasi, oleh peneliti dilakukan screening kembali sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah dilakukan screening didapatkan sebanyak (n) artikel. Hasil seleksi artikel studi dapat digambarkan dengan diagram flow dibawah ini:



Gambar 6. PRISMA Diagram Flow Pencarian Literatur

4.3 Proses Penilaian Data

Proses penilaian data yang digunakan merujuk pada *The Center for Review and Dissemination and the Joanna Briggs Institute Guideline* sebagai panduan dalam menilai kualitas dari studi yang dirangkum.

The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal digunakan untuk beberapa jenis studi seperti: *Randomized controlled trials (RCTs)*, *Quasi-Experimental*, *Cross sectional study*, *Case Report* dan *Observational Study*, berfungsi untuk menganalisis kualitas metodologi dalam setiap studi. Proses penilaian data dengan JBI Critical Appraisal dilakukan oleh 2 orang peneliti, untuk menghindari kesubjektivitas data.

Checklist dari daftar penilaian berdasarkan *The JBI Critical Appraisal* telah tersedia beberapa pertanyaan untuk menilai kualitas dari studi. Penilaian kriteria diberi nilai “ya”, “tidak”, “tidak jelas”, atau “tidak berlaku”. Setiap kriteria dengan kriteria “ya” diberi satu poin dan nilai lainnya adalah nol, kemudian setiap skor studi dijumlahkan.

Critical Appraisal dengan nilai titik *cut-off* yang telah disepakati oleh peneliti, kemudian studi dimasukkan ke dalam kriteria inklusi. Peneliti mengecualikan studi yang berkualitas rendah untuk menghindari bias dalam validasi hasil dan rekomendasi ulasan.

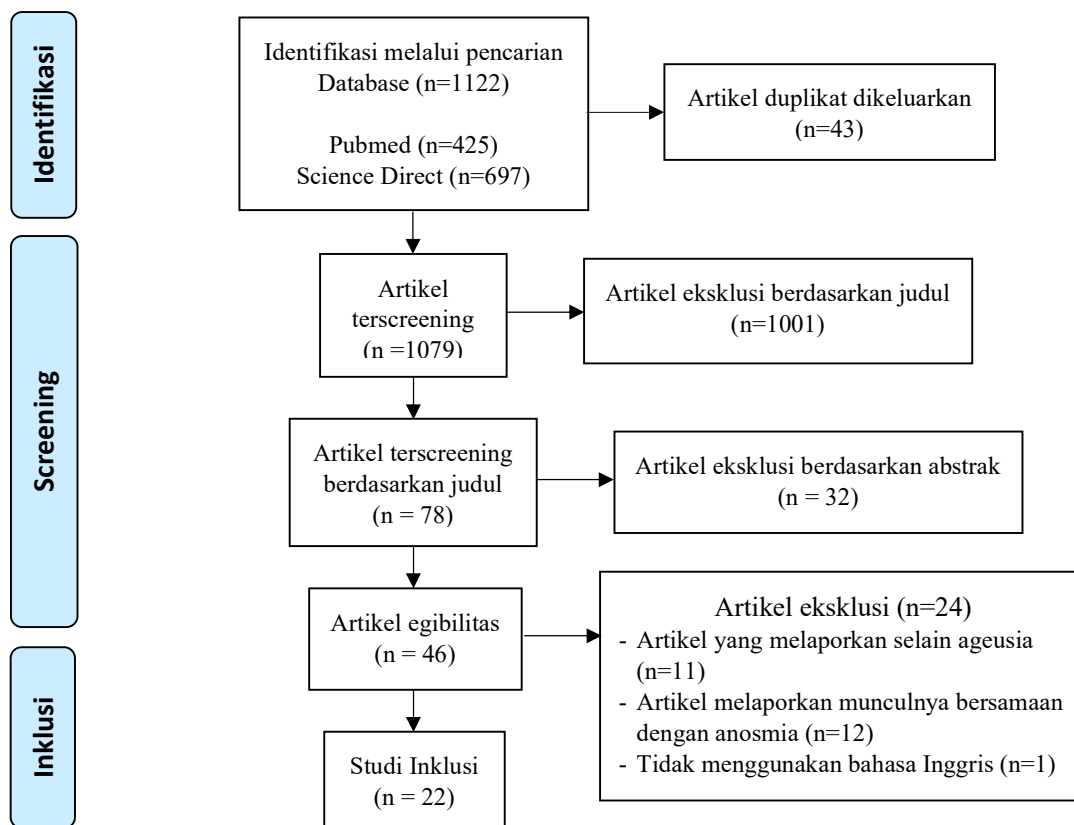
Pada skrining terakhir, judul dan abstrak yang direview oleh penulis, kemudian dimasukkan dalam lembar penilaian kelayakan calon jurnal yang direview. Uji kelayakan jurnal tidak dapat dilihat dari abstrak saja tetapi perlu dilihat teksnya secara lengkap. Jurnal yang masuk berdasarkan kriteria inklusi yang sudah ditetapkan. Selain itu, dilihat pula karakteristik peserta besaran sampel yang dipakai dan kekuatan dari jurnal tersebut. Dalam skrining terakhir, terdapat beberapa artikel yang mencapai skor lebih tinggi dari 50% dan siap untuk dilakukan sintesis data.

BAB 5

HASIL DAN ANALISIS

5.1 Seleksi Studi

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui publikasi di dua *database* yaitu *Pubmed* dan *Science Direct* serta menggunakan kata kunci yang sudah ditentukan, peneliti mendapatkan 1122 artikel yang sesuai. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian diperiksa duplikasi, ditemukan 43 artikel yang sama kemudian di eksklusi dan tersisa 1001 artikel. Kemudian sisa artikel oleh peneliti dilakukan screening kembali sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah dilakukan screening didapatkan sebanyak 22 artikel.



Gambar 7. Alur Seleksi artikel berdasarkan PRISMA

5.2 Kualitas Studi dan Resiko Bias

Kualitas studi dari masing-masing artikel yang ditetapkan sebagai sumber *systematic review* ditentukan berdasarkan analisis kualitas *the JBI Critical Appraisal Tool*, sehingga didapatkan 22 artikel yang sesuai dengan *systematic review*.

Dari 22 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan hasil *Observational Cohort Study* sebanyak 16 artikel, *Cross Sectional Study* sebanyak 1 artikel, *Case Series* sebanyak 3 artikel, *Case Control* sebanyak 1 artikel dan *Case Report* sebanyak 1 artikel. Berdasarkan hasil tersebut, kemudian dilakukan *Critical appraisal* menggunakan *the JBI critical appraisal tools* untuk diberikan skor kualitas.

Ceklist dalam daftar penilaian *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal* untuk beberapa jenis *Observational Cohort Study* terdapat 11 ceklist, *Cross Sectional Study* terdapat 8 ceklist, *Case Series* terdapat 10 checklist, *Case Control* terdapat 10 checklist dan *Case Series* juga terdapat 8 checklist. Penilaian kriteria diberi nilai “ya”, “tidak”, “tidak jelas”, atau “tidak berlaku”, dan setiap kriteria dengan kriteria “ya” diberi satu poin dan nilai lainnya adalah nol, setiap skor studi kemudian dijumlahkan dan dibagi dengan keseluruhan poin yang terdapat didalam checklist *JBI Critical Appraisal*. Kemudian artikel yang mencapai skor lebih tinggi dari 50% siap untuk dilakukan sintesis data. Dari 22 artikel tersebut mencapai skor lebih tinggi dari 50% dan telah siap dilakukan sintesis data.

Tabel 5.1 Hasil penilaian studi untuk systematic review menggunakan the JBI Critical Appraisal Tool Observational Cohort Study

No	Sitasi	Poin penilaian berdasarkan cheklist Critical appraisal tool Observational Cohort Study											Hasil
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1.	Arias <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)
2.	Cousyn <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√			√	7/11 (63,6%)
3.	Moro <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√			√	7/11 (63,6%)
4.	Kosugi <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)
5.	Lee <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)
6.	Megemont <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√		√	8/11 (72,7%)
7.	Mohamud <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)
8.	Noh <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√		√	8/11 (72,7%)
9.	Petrocelli <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√			√	7/11 (63,6%)
10.	Rudberg <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√		√	8/11 (72,7%)
11.	Sarker <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)
12.	Zhou <i>et al.</i> , 2020	√	√	√			√	√	√	√		√	8/11 (72,7%)
13.	Birlutiu <i>et al.</i> , 2021	√	√	√			√	√	√			√	7/11 (63,6%)
14.	Koul <i>et al.</i> , 2021	√	√	√			√	√	√	√		√	8/11 (72,7%)
15.	Filho <i>et al.</i> , 2022	√	√	√			√	√				√	6/11 (54,5%)
16.	Fortunato <i>et al.</i> , 2022	√	√	√			√	√	√	√	√	√	9/11 (81,8%)

Tabel 5.2 Hasil penilaian studi untuk systematic review menggunakan the JBI Critical Appraisal Tool Cross Sectional Study

No	Sitasi	Poin penilaian berdasarkan checklist Critical appraisal tool Cross Sectional Study								Hasil
		1	2	3	4	5	6	7	8	
1.	Algahtani <i>et al.</i> , 2022	√	√	√	√			√	√	6/8 (75%)

Tabel 5.3 Hasil penilaian studi untuk systematic review menggunakan the JBI Critical Appraisal Tool Case Series

No	Sitasi	Poin penilaian berdasarkan checklist Critical appraisal tool Case Series										Hasil
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.	Alvarado <i>et al.</i> , 2020	√	√	√	√	√		√	√		√	8/10 (80%)
2.	Gandica <i>et al.</i> , 2020	√	√	√	√	√		√	√		√	8/10 (80%)
3.	Rajcevic <i>et al.</i> , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	10/10 (100%)

Tabel 5.4 Hasil penilaian studi untuk systematic review menggunakan the JBI Critical Appraisal Tool Case Control

No	Sitasi	Poin penilaian berdasarkan checklist Critical appraisal tool Case Control										Hasil
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.	Torre <i>et al.</i> , 2020	√	√	√	√	√			√	√	√	8/10 (80%)

Tabel 5.5 Hasil penilaian studi untuk systematic review menggunakan the JBI Critical Appraisal Tool Case Report

No	Sitasi	Poin penilaian berdasarkan checklist Critical appraisal tool Case Report								Hasil
		1	2	3	4	5	6	7	8	
1.	Smith, 2020	√	√	√	√	√	√		√	7/8 (87,5%)

Berdasarkan keseluruhan studi yang dirangkum, semua penelitian memuat pernyataan tujuan, bahan dan metode yang eksplisit serta menunjukkan hasil analisis data. Penilaian bias dalam studi literatur ini menunjukkan hasil artikel yang ditetapkan dalam systematic review, dinilai beresiko rendah terhadap bias seleksi karena sebagian besar penentuan sample adalah pemilihan acak dan probability sampling. Studi penelitian dalam systematic review merupakan jenis penelitian dimana harus melaksanakan prosedur sesuai etik dan semua studi sudah memenuhi persyaratan etik di setiap lokasi atau negara dalam penelitian.

5.3 Karakteristik Studi

Studi yang termasuk dalam artikel systematic review di ulasan ini hanya dilakukan pada tahun 2020 – Mei 2022 dan ditemukan sebanyak 22 artikel studi. Metode penelitian yang digunakan menggunakan kuisioner. Dengan sample penelitian pada penderita COVID-19 dengan hasil PCR positif.

Tabel 5.6 Hasil Pencarian Literatur untuk Systematic Review

Sumber Bahasa	Tahun	Database	N	Desain Penelitian				
				Observational Cohort Study	Cross Sectional Study	Case Series	Case Control	Case Report
English	2020 s.d. 2022	Science Direct	4	4	0	0	0	0
		Pubmed	18	12	1	3	1	1
	Hasil		22	16	1	3	1	1

5.4 Karakteristik Responden

Responden dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang positif terinfeksi virus SARS-CoV-2. Dalam studi tersebut disebutkan adanya perubahan rasa berupa

ageusia pada penderita COVID-19 merupakan salah satu gejala awal terinfeksi SARS-CoV-2. Gejala lainnya yang mengikuti antara lain adanya demam, batuk, nyeri tenggorokan dan anosmia. Hal ini membuktikan bahwa ageusia bukan efek lanjutan dari anosmia. Gejala-gejala tersebut merupakan gejala khas terinfeksi Sars-CoV-2. Pasien yang terpilih adalah pasien yang positif terinfeksi SARS-CoV-2 setelah dilakukan pemeriksaan Nasopharyngeal swab. Karakteristik usia ≥ 18 tahun. Karakteristik gender pada responden hampir sama antara laki-laki dan perempuan karena studi bersifat menyeluruh.

5.5 Hasil Studi

Hasil pencarian literatur yang menghasilkan 22 artikel yang kemudian dianalisis berdasarkan ageusia merupakan gejala awal akibat infeksi Sars-CoV-2, hasil studi yang sesuai dengan kriteria *Systematic Review* ini adalah sebagai berikut:

Tabel 5.7 Rangkuman hasil pencarian literature untuk Systematic Review

Referensi	Negara	Jumlah kasus (n)	Ageusia (n)	Persentase	Gejala muncul pada hari
Zhao et al., 2020	Amerika Serikat	1483	20	1,30%	3
Lee et al., 2020	Korea Selatan	3191	99	3,10%	3
Rocha-Filho et al., 2022	Brasil	288	10	3,50%	7
Kosugi et al., 2020	Brasil	145	6	4,10%	5
Arias et al., 2020	Spanyol	151	7	4,60%	1
Torre et al., 2020	Italia	75	6	7%	5
Fortunata et al., 2022	Italia	1175	184	15,70%	5
Noh et al., 2020	Korea Selatan	199	45	22,60%	4
Koul et al., 2021	India	300	69	23%	4
Mohamud et al., 2020	Somalia	60	17	28,30%	3
Sarker et al., 2020	Amerika Serikat	165	48	29,10%	7
Alvarado et al., 2020	Amerika Serikat	736	230	31,30%	5
Petrocelli et al., 2020	Colombia	300	114	38%	7
Rajvevic et al., 2020	Italia	172	69	40,10%	5
Moro et al., 2020	Eropa	2343	1149	49%	3
Rudberg et al., 2020	Swedia	410	204	50,00%	5

Megemont et al., 2020	Perancis	139	81	58,30%	2
Cousyn et al., 2021	Perancis	67	40	59,70%	3
Algahtani et a., 2022	Arab Saudi	808	519	64,20%	5
Birlutiu et al., 2021	Romania	39	26	66,70%	2
Gandica et al., 2020	Jerman	10	9	90%	2
Smith, 2020	Amerika Serikat	1	1	100,00%	4

5.6 Hasil Analisis Data

Berdasarkan hasil penelitian dari literatur-literatur yang telah dilakukan eksklusi dan inklusi, didapatkan sebanyak 22 literatur. Literatur-literatur tersebut dilakukan ekstraksi data.

Penelitian oleh Zhao et al., 2020, dari hasil penelitiannya 20 dari 1483 pasien (1,3%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Penelitian Sarker et al., 2020, dari hasil penelitiannya 48 dari 165 pasien (29,1%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Penelitian Alvarado et al., 2020, dari hasil penelitiannya 230 dari 736 pasien (31,3%) dengan COVID-19 yang terkonfirmasi melaporkan ageusia. Penelitian Petrocelli et al., 2020, dari hasil penelitiannya 114 dari 300 pasien (38%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi mengalami ageusia, sedangkan pada penelitian Smith, 2020 yang merupakan case report melaporkan pasien mengalami ageusia. Penelitian Rocha-Filho et al., 2020, dari hasil penelitiannya 10 dari 288 pasien (3,5%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Penelitian Kosugi et al., 2020, dari hasil penelitiannya 6 dari 145 pasien (4,1%) dengan COVID-19 yang terkonfirmasi melaporkan ageusia. Penelitian ini dilakukan dengan metode wawancara dan berlokasi di Amerika Serikat, Brasil dan Colombia. Pada penelitian yang dilakukan di benua Amerika ini ditemukan sekitar 1,3% - 38,3% pasien COVID-19 mengalami ageusia. Gejalanya muncul sekitar 3 – 7 hari setelah muncul demam dan gejala lainnya.

Penelitian oleh Arias et al., 2020, yang dilakukan di Spanyol, dari hasil penelitiannya 7 dari 151 pasien (4,6%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Torre et al., 2020, yang dilakukan Italia, dari hasil penelitiannya 6 dari 75 pasien (7%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi

melaporkan ageusia. Pada penelitian Fortunata et al., 2022, yang dilakukan di Italia, dari hasil penelitiannya didapatkan 184 dari 1175 pasien (15,7%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Rajvevic et al., 2020, yang juga dilakukan di Italia, dari hasil penelitian tersebut disebutkan 69 dari 172 pasien (40,1%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Moro et al., 2020, dari hasil penelitiannya 1149 dari 2343 pasien (49%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Rudberg et al., 2020, yang dilakukan di Swedia, dari hasil penelitiannya 204 dari 410 pasien (50%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Megemont et al., 2020, yang dilakukan di Perancis, dari hasil penelitiannya 81 dari 139 pasien (58,3%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Cousyn et al., 2021, yang dilakukan di Perancis, dari hasil penelitiannya 40 dari 67 pasien (59,7%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Birlutiu et al., 2021, yang dilakukan di Romania, dari hasil penelitiannya 26 dari 39 pasien (66,7%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Serta pada penelitian Gandica et al., 2020, yang dilakukan di Jerman, dari hasil penelitiannya 9 dari 10 pasien (90%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Penelitian ini menemukan bahwa ageusia terjadi pada setengah dari pasien COVID-19 di Eropa dan ditemukan sekitar 7% – 90% pasien COVID-19. Gejala ageusia ini dilaporkan pula muncul rata-rata pada hari 1 – 5 setelah pasien mengalami demam.

Penelitian oleh Lee et al., 2020, yang dilakukan di Korea Selatan, dari hasil penelitiannya 99 dari 3191 pasien (3,1%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Noh et al., 2020, yang juga dilakukan di Korea Selatan, dari hasil penelitiannya 45 dari 199 pasien (22,6%) dengan COVID-19 yang

dikonfirmasi melaporkan ageusia. Pada penelitian Koul et al., 2021, yang dilakukan di India, dari hasil penelitiannya 69 dari 300 pasien (23%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan ageusia. Serta pada penelitian Algahtani et al., 2022, yang dilakukan di Arab Saudi, dari hasil penelitiannya 519 dari 808 pasien (66,7%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi mengalami ageusia. Penelitian ini menemukan bahwa ageusia yang terjadi di Asia sekitar 3,1% - 66,7% pasien COVID-19, yang berarti hampir setengah dari pasien yang mengalami COVID-19 mengalami ageusia. Gejala ageusia ini dilaporkan muncul pada hari 3 – 5 setelah pasien mengalami demam.

Penelitian oleh Mohamud et al., 2020 yang dilakukan di Somalia, dari hasil penelitiannya 17 dari 60 pasien (28,3%) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi mengalami ageusia. Pada penelitian ini juga disebutkan gejala ageusia muncul pada hari ke-3 setelah terjadi demam.

Penelitian ini menemukan hubungan yang kuat antara gejala ageusia dan positif SARS-CoV-2. Dari penelitian juga disebutkan gejala ageusia ini muncul pada hari 1 – 7 setelah pasien mengalami gejala lain seperti demam dan batuk. Gejala ageusia ini harus dianggap sebagai ciri umum dan khas dari infeksi SARS-CoV-2 serta harus berfungsi sebagai gejala awal dan kemungkinan dibutuhkan pengujian ulang pada pasien-pasien yang tes yang awalnya hasilnya adalah negative.

BAB 6

PEMBAHASAN

Penyebaran penyakit COVID-19 yang cepat, memberi dampak buruk pada sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia, akibatnya semua fasilitas perawatan kesehatan tidak siap untuk mengatasi wabah global ini. COVID-19 mempengaruhi sistem pernafasan atas pada manusia dan dapat menyebabkan kematian. Infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menyebabkan pasien mengalami gejala ringan sampai berat, antara lain batuk kering, demam, gangguan pernapasan, diare, nyeri otot, dan sakit tenggorokan. Gejala tersebut dapat berkembang menjadi gejala berat seperti sesak nafas dan pneumonia yang menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan multiple gagal organ yang dapat menyebabkan kematian. (Chen *et al.*, 2020)

Laporan kasus pada penelitian *systematic review* ini membuktikan bahwa pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengalami beberapa gejala salah satunya adalah ageusia yang merupakan perubahan rasa total pada indera pengecap dan merupakan gejala awal yang muncul setelah terpapar SARS-CoV-2, sehingga dapat dijadikan indikator awal bagi tenaga medis untuk memperhatikan gejala tersebut agar pasien dapat cepat ditangani secara tepat, sehingga, ageusia terkait COVID-19 tidak dapat diabaikan keberadaanya.

Gejala infeksi SARS-CoV-2, umumnya tidak langsung muncul setelah seseorang terinfeksi, karena masa inkubasi terjadi sekitar satu sampai tujuh hari. Berdasarkan ekstraksi data literature pada Tabel 5.7 pada penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat, Brasil, Colombia, Eropa, Perancis, Spanyol, Italia, Jerman, Swedia, Romania,

Korea Selatan, Arab Saudi bahkan Somalia menyebutkan range prevalensi 1,3% - 90% penderita COVID-19 mengalami gejala ageusia, selain itu terdapat gejala lain yang menyertai antara lain demam, batuk dan nyeri otot yang mirip dengan gejala flu pada umumnya. Dari penelitian Moro *et al.*, 2020, dari jumlah kasus 2.343 didapatkan 1.149 pasien mengalami ageusia atau sebesar 49,0%, sedangkan pada penelitian Megemont *et al.*, 2020 dari jumlah kasus 139 didapatkan 81 pasien mengalami ageusia atau sebesar 58,3%. Hal tersebut menunjukkan bahwa ageusia merupakan kondisi yang banyak dijumpai pada penderita COVID-19, akan tetapi prevalensi pasien yang mengalami ageusia tidak sama di masing-masing negara.

Pada Tabel 5.7 disebutkan bahwa range prevalensi ageusia terkait COVID-19 sekitar 1,3% - 90%. Range prevalensi dari hasil penelitian systematic review ini, dapat disebabkan karena ageusia merupakan keluhan yang bersifat subjektif yang hanya bisa dirasakan oleh penderita. Pada artikel yang direview pada penelitian ini kondisi ageusia didapatkan oleh peneliti melalui proses wawancara baik secara langsung maupun dengan survey media sosial, diagnosis ageusia tidak ditegakkan melalui pemeriksaan objektif atau alat ukur yang terstandart. Hal tersebut akan mempengaruhi hasil penelitian karena kesadaran pasien secara subjektif terkait keluhan ageusia bersifat individual. Kondisi ageusia yang sering muncul bersamaan dengan anosmia membuat pasien merasa kesulitan mendeteksi adanya gejala ageusia.

Berdasarkan artikel penelitian, menyebutkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan secara langsung pada sel-sel penciuman dan reseptor rasa. Terdapat reseptor ACE-2 pada sel glial, neuron, dan rongga mulut yang merupakan mekanisme invasi sel oleh virus SARS-CoV-2, sehingga beberapa pasien COVID-19 mengalami gangguan anosmia yang juga disertai gangguan ageusia. (Joffily L *et al.*,

2020). Akibatnya pasien tidak bisa membedakan kondisi yang dialami merupakan kondisi hilang rasa yang disebabkan oleh anosmia atau hilang rasa karena ageusia. Hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan objektif terkait ageusia dengan melakukan tes yang tersedia untuk penilaian sensasi rasa seperti electro/chemo-gustometry dan analisis spasial.

Hasil *systematic review* yang didapatkan ini, harus dianalisa dengan hati-hati karena adanya keterbatasan studi, data yang dilaporkan hanya berdasarkan survey dan wawancara jarak jauh dengan pasien menggunakan media sosial maupun telepon, sampel yang diteliti relative banyak dan pasien yang mengalami gejala berat dieksklusi (Spinato G *et al.*, 2020).

Para peneliti di seluruh dunia sampai saat ini berusaha untuk melakukan penelitian pada COVID-19 untuk memahami mekanisme epidemiologi virus dari SARS-CoV-2 yang menyebabkan sindrom pernapasan akut yang parah ini. SARS-CoV-2 menyebabkan peningkatan angka kematian terutama pada pasien usia lanjut dan/atau komorbiditas yang terkait dengan gejala infeksi saluran pernapasan atas. (Huang C *et al.*, 2020). COVID-19 juga dikaitkan dengan perubahan pada indera penciuman dan pengecapan manusia, yang mengakibatkan anosmia dan ageusia hingga 77% pasien (Spinato G *et al.*, 2020).

Range prevalensi pasien COVID-19 dengan ageusia sekitar 1,3% - 90%. Jumlah tersebut menunjukkan bahwa gejala ini merupakan kondisi yang tidak dapat diabaikan pada pasien COVID-19. Ageusia merupakan kondisi kehilangan indera pengecapan secara total baik rasa makanan dan minuman. Akibatnya, pasien yang mengalami ageusia tidak dapat mengenali rasa makanan yang berujung terjadinya kekurangan nutrisi akibat kehilangan nafsu makan. Selain itu pada beberapa laporan

penelitian disebutkan juga pada penderita COVID-19 mengalami gejala yang bersamaan dengan ageusia yaitu anosmia. Anosmia merupakan kondisi kehilangan kemampuan untuk mencium bau, kondisi ini juga dapat menghilangkan kemampuan penderitanya untuk merasakan makanan. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pasien yang memiliki hasil tes positif untuk SARS-CoV-2 tampaknya mengalami gejala gangguan pengecap dan penciuman, yang akan muncul pada hari ke- 3 setelah terpapar SARS-CoV-2. (Guan WJ *et al.*, 2020)

Ageusia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan hilangnya fungsi pengecapan pada lidah secara total, merupakan diferensiasi dari gangguan pengecapan lain seperti hypogeusia (penurunan kepekaan terhadap semua pengecap), hyperguesia (peningkatan kepekaan pengecapan), dysgeusia (persepsi tidak menyenangkan dari seorang pengecap), dan phantogeusia (persepsi rasa yang terjadi tanpa adanya pengecap). Ageusia total sangat jarang terjadi, telah dilaporkan terjadi pada 1 atau 2 orang dari 1000 orang. Secara umum, fungsi pengecapan menurun seiring bertambahnya usia. Namun, biasanya tidak menyebabkan hilangnya rasa sepenuhnya. (Deguchi K *et al.*, 1996)

Ageusia bukanlah kondisi yang mengancam jiwa, namun dapat menyebabkan ketidaknyamanan. Pasien yang mengalami ageusia menyebabkan hilangnya nafsu makan, penurunan berat badan, dan dalam beberapa kasus, terjadi penghentian obat pada pasien immunocompromised, sehingga dapat mengakibatkan masalah medis dan dapat memiliki dampak psikologis yang parah pada pasien. Beberapa kondisi dapat menyebabkan ageusia, seperti kerusakan saraf pengecap di bagian anterior dan posterior, defisiensi diet, kondisi sistemik seperti hipotiroidisme dan diabetes mellitus. Pasien dengan kanker di daerah kepala dan leher yang menerima radioterapi dapat mengalami ageusia karena terapi radiasi dapat merusak taste buds, transmisi

saraf dan mempengaruhi aliran saliva dengan merusak kelenjar saliva yang mengakibatkan disfungsi gustatory. Beberapa obat tertentu juga dilaporkan menyebabkan ageusia sebagai efek samping antara lain antibiotic, obat neurologis, obat kardiovaskuler, obat penenang, antijamur dan antivirus. Selain itu, penuaan atau faktor yang terkait dengan penuaan juga dapat membuat individu lebih rentan terhadap disfungsi sistem gustatory. (Deguchi K *et al.*, 1996)

Perawatan pasien dengan disfungsi gustatory, diperlukan pemeriksaan subjektif dari keluhan utama bersama dengan evaluasi objektif dari kepala, leher, daerah mulut, diperlukan juga tinjauan kondisi medis pasien, kondisi gigi, pengobatan saat ini dan masa lalu serta riwayat sosial. Selain itu, ada berbagai tes yang tersedia untuk penilaian sensasi rasa seperti electro/chemo-gustometry dan analisis spasial. Elektrogustometri memiliki prinsip dasar penerapan arus listrik lemah ke berbagai rasa di rongga mulut, sedangkan kemogustometri menggunakan larutan rasa khusus untuk memeriksa sensitivitas rasa. Berdasarkan tes ini, pasien memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi intensitas berbagai jenis rasa seperti rasa manis, asin, asam dan pahit. Analisis spasial juga digunakan karena area kerusakan yang terlokalisasi dapat tidak terdeteksi sehingga dalam uji spasial berbagai daerah mukosa mulut dievaluasi. Tes ini menggunakan kapas yang dicelupkan ke dalam larutan rasa tertentu kemudian dioleskan ke berbagai area mukosa rongga mulut. Untuk menilai efisiensi taste buds yang ada di tenggorokan, pasien diminta untuk menelan sebagian dari setiap larutan perasa. Kemudian pasien diminta untuk menilai kualitas dan intensitas rasa. Tes lain yang digunakan termasuk merangsang indera perasa dengan menggunakan kertas saring yang disaturasi dengan strip rasa, pasien diminta untuk mengidentifikasi rasa tersebut. Disfungsi gustatory pada pasien juga dapat dievaluasi dengan mengoleskan anestesi topikal (lidokain 2% tanpa rasa) pada

permukaan dorsal lidah. Anestesi diterapkan di satu sisi, pertama mulai dari dua pertiga anterior dan berlanjut ke sepertiga posterior, diikuti dengan aplikasi ke sisi kontralateral dengan cara yang sama. Jika keluhan utama dihilangkan, sumber gangguan rasa dianggap lokal. Tetapi jika terus berlanjut, maka faktor lain seperti kondisi sistemik atau beberapa lesi pada sistem saraf pusat dapat dicurigai. Selain dari riwayat dan pemeriksaan fisik, pencitraan psikofisik dan medis juga dapat dilakukan dalam penilaian klinis pasien dengan disfungsi gustatory. (Coward BJ, 2011)

Tingkat keberhasilan pengobatan ageusia tergantung pada etiologi. Banyak pasien mengalami depresi karena mereka tetap khawatir tentang seriusnya gangguan yang mereka alami sehingga penentuan faktor etiologi diperlukan untuk mengobati ageusia. Beberapa gangguan pengecapian tidak memerlukan pengobatan apapun karena dapat sembuh secara spontan. Tidak ada aturan terapi khusus untuk gangguan rasa seperti ageusia. Jika diinduksi kemoterapi, berpotensi reversibel dengan penghentian penggunaan obat yang menyebabkan ageusia. Namun, penghentian obat untuk mengobati gangguan rasa tidak selalu memungkinkan pada pasien, terutama dengan kondisi yang mengancam jiwa seperti kanker, diabetes mellitus, dan infeksi yang tidak terkontrol. Suplemen merupakan pilihan, seperti seng glukonat, terutama pada pasien yang menjalani radioterapi/kemoterapi dalam dosis 140mg/hari atau asam alfa-lipoat dalam dosis 600 mg/hari selama beberapa bulan dapat memulihkan rasa. Beberapa penulis telah membuat sistem stadium untuk menilai apakah pasien mengalami ageusia atau dysgeusia. Skala yang berkisar dari 0, yang mengacu pada hilangnya rasa total atau ageusia, hingga 3, yang mengacu pada tidak ada kehilangan rasa, yang akan berguna dalam evaluasi ageusia. (Maes A *et al.*, 2002)

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 memiliki beberapa gejala awal. Salah satunya adalah ageusia. Penelitian pada *systematic review* ini, membuktikan bahwa ageusia merupakan gejala awal COVID-19.

7.2 Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk lebih menjelaskan hal-hal pada beberapa studi yang diinklusi pada *systematic review* ini, dengan berfokus pada:

1. Penelitian tentang mekanisme terjadinya ageusia akibat infeksi Sars-CoV-2 pada penderita COVID-19
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut berupa pemeriksaan obyektif pada pasien COVID-19 yang mengalami ageusia, karena penelitian yang dilakukan selama ini hanya berdasarkan wawancara dan tanya jawab saja.

DAFTAR PUSTAKA

- Cui J, Li F & Shi ZL (2019), Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 181–192.
- Geng Li, Yaohua Fan, Yanni Lai, Tiantian Han, Zonghui Li, Peiwen Zhou, Pan Pan, Wenbiao Wang, Dingwen Hu, Xiaohong Liu, Qiwei Zhang & Jianguo Wu, (2020). Review Coronavirus infections and immune responses, *J Med Virol*;92:424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
- Ludwid S & Zarbock A, (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview, Anesthesia and analgesia, 131(1), 93-96. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004845>
- Lu H, (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), Biosci. Trends, <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- Rothana HA & Byraredy SN, (2020). Review article. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak, *Journal of Autoimmunity* 109;102433,1-4, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Huang C, Wang Y, Li X, Lili Ren, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, & Cao B, (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Yonghyun Lee, Pokkee Min, Seonggu Lee and Shin-Woo Kim, (2020). Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients, *J Korean Med Sci*;35(18):174 <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
- Yuliana (2020), *Corona virus diseases (COVID-19)*; sebuah tinjauan literatur, *Wellness and Healthy Magazine*, Vol. 2;No. 1;p:187-192
- Susilo A, C. Martin Rumende, Ceva W Pitoyo, Widayat Djoko Santoso, Mira Yulianti, Herikurniawan, Robert Sinto, Gurmeet Singh, Leonard Nainggolan, Erni J Nelwan, Lie Khie Chen, Alvina Widhani, Edwin Wijaya, Bramantya Wicaksana, Maradewi Maksum, Firda Annisa, Chyntia OM Jasirwan, Evy Yuniastuti. (2020), Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini, *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* ;Vol.7, No.1,p:45-67
- Chen N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients, *N. Engl. J. Med*, Vol. 382, p: 1177-1179.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China: *JAMA* Vol. 323, p: 1061-1069.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome: *The Lancet Respiratory Medicine* 8, p: 420-422
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China: *J. Cell Host Microbe*, Vol 27, p: 325-328
- Fehr AR, Perlman S, (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis, *Coronaviruse: Springer*, pp:1-23
- Hellewel J, Abbot S, Gimna A, Bosse NI, Jarvis CI, Russel TW, Munday JD, Kucharski AJ, Edmunds WJ, Sun F, (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts: *J. The Lancet Global Health* Vol. 8, p: 488-496
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronaviruses: implication for virus origins and receptor binding: *J. Lancet* Vol. 395, p: 565-574
- Masters & Perlman, (2013). Coronaviridae. In: Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), *Fields Virology*, vol. 1, sixth ed. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 825–858 (2 vols).
- Sandrine Belouzard, Jean K. Millet, Beth N. Licitra and Gary R. Whittaker, (2012). Review: Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein: *J. Viruses* Vol. 4, p:1011-1033, doi:10.3390/v4061011
- Yuan Huang, Chan Yang, Xin-feng Xu, Wei Xu and Shu-wen Liu, (2020). REVIEW ARTICLE Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19: *J. Acta Pharmacologica Sinica*, Vol. 41, p:1141–1149; <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- Fehr AR & Perlman S, (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis: *J. Methods Mol. Biol.* 1282, p:1–23
- Li S, Yuan L, Dai G, Chen RA, Liu DX, Fung TS, (2020). Regulation of the ER stress response by the Ion Channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates Virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis, *Front: J. Microbiol*, Vol. 10, p:3022
- Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S, (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development: *J. Antiviral Research* 104792.

- Neuman BW & Buchmeier MJ, (2016). Supramolecular architecture of the coronavirus particle: J. Adv. Virus Res, Vol. 96, p:1–27
- Cong Y, Ulasli M, Schepers H, Mauthe M, V'kovski P, Kriegenburg F, Thiel V, de Haan CA, Reggiori F, (2020). Nucleocapsid Protein recruitment to replication-transcription complexes plays a crucial role in coronaviral life cycle: Journal of Virology, Vol: 94, p:19-25.
- Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, (2005). Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system: The Journal of Clinical Investigation, vol. 115, no. 4, pp. 1092–1099
- Xiao F & Burns KD, (2017). Measurement of Angiotensin Converting Enzyme 2 Activity in Biological Fluid (ACE2): Methods in Molecular Biology, vol. 1527, p: 110-115
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9: J. Circulation Research, vol. 87, no. 5, pp. E1–E9
- Zhang H, Wada J, Hida K, (2001). Collectrin, a collecting duct-specific transmembrane glycoprotein, is a novel homolog of ACE2 and is developmentally regulated in embryonic kidneys: The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, no. 20, pp. 17132–17139
- Cooper KW, David H. Brann DH, Farruggia MC, Surabhi Bhutani, Robert Pellegrino, Tatsuya Tsukahara, Caleb Weinreb, Paule V. Joseph, Eric D. Larson, Valentina Parma, Mark W. Albers, Linda A. Barlow, Sandeep Robert Datta, and Antonella Di Pizio, (2020). Review COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage: Neuron 107, p: 219-233
- Gibbons JR & Sadiq NM, (2020). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 23, 2020. Neuroanatomy, Neural Taste Pathway. [PubMed: 31424820]
- AbuAlrob MA & Tadi P, (2020). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 31, 2020. Neuroanatomy, Nucleus Solitarius. [PubMed: 31751021]
- Rolls ET, (2019). Taste and smell processing in the brain. Handb Clin Neurol. Vol;164:97-118. [PubMed: 31604566]
- Harlow DE & Barlow LA, (2007). Embryonic origin of gustatory cranial sensory neurons. Dev Biol. 2007 Oct 15;310(2):317-28. [PMC free article: PMC2078608] [PubMed: 17826760]
- Obiefuna S & Donohoe C, (2020). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Neuroanatomy, Nucleus Gustatory: NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health Basinger H & Hogg JP, 2020. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 23, 2020. Neuroanatomy, Brainstem. [PubMed: 31335017]

- Galindo J, Lassaletta L, Casas P, Sánchez Carrión S, Melcón E, Gavilán J. [Clinical implications of iatrogenic lesion in the chorda tympani nerve during otosclerosis surgery]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009 Mar-Apr;60(2):104-8. [PubMed: 19401076]
- Rao A & Tadi P. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2020. Anatomy, Head and Neck, Chorda Tympani. [PubMed: 31536194]
- Aditya Dwi Martha Nur. (2020). Anosmia Pada COVID-19: Studi Neurobiologi. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran* 2(1):50–55. doi: 10.24123/kesdok.v2i1.3098.
- Lee, Y., Min, P., Lee, S., & Kim, S.-W. (2020). Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *Journal of Korean Medical Science*, 35(18). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>.
- Neta, F. I., Fernandes, A. C. L., Vale, A. J. M., Pinheiro, F. I., Cobucci, R. N., de Azevedo, E. P., & Guzen, F. P. (2021). Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 100035. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100035>.
- Vaira, L. A., Salzano, G., Deiana, G., & De Riu, G. (2020). Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope*, 130(7), 1787. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
- Asadi MM, Shankayi Z, Bahrami F, Mohammadzadeh T, Amini H and Naderi M. (2021), Quantitative analysis of taste disorder in COVID-19 patients, the hypersensitivity to salty quality, *New Microbes and New Infections*, Vol. 43, No. c, p:1-6
- Deguchi K, Furuta S, Imakiire T, Ohyama M. (1996) Case of ageusia from a variety of causes. *J Laryngol Otol*, Vol.110(6):598-601. doi: 10.1017/s002221510013436x. PMID: 8763388
- Cowart BJ. (2011). Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Dis*. Vol;17(1):2-6. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01719.x. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20796233.
- Maes A, Huygh I, Weltens C, Vandeveld G, Delaere P, Evers G, Van den Bogaert W. De Gustibus. (2002): time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol*. Vol;63(2):195-201. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00025-7. PMID: 12063009.

Joffily L, Ungierowicz A, David AG, Melo B, Brito CL, Mello L. (2020) The close relationship between sudden loss of smell and COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol*, Vol;86:632-8. ISSN1808-8686. doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.002.

Lampiran 1. Checklist JBI Critical Appraisal Tool Observational Cohort Study**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES**

Reviewer _____	Date _____			
Author _____	Year _____	Record Number _____		
	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	☐	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Lampiran 2. Checklist JBI Critical Appraisal Tool Cross Sectional Study**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR
ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES**

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	☐	☐	☐	☐
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	☐	☐	☐	☐
5. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies - 3

Lampiran 3. Checklist JBI Critical Appraisal Tool Case Series**JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series**

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	☐	☐	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	☐	☐	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	☐	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	☐	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	☐	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	☐	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	☐	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

Critical Appraisal Checklist for Case Series - 3

Lampiran 4. Checklist JBI Critical Appraisal Tool Case Control**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR
CASE CONTROL STUDIES**

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	☐	☐	☐	☐
2. Were cases and controls matched appropriately?	☐	☐	☐	☐
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	☐	☐	☐	☐
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
6. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	☐	☐	☐	☐
10. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Lampiran 5. Checklist JBI Critical Appraisal Tool Case Report**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS**

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	☐	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☐	☐	☐	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	☐	☐	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	☐	☐	☐	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	☐	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	☐	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	☐	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

Critical Appraisal Checklist for Case Reports - 3

Lampiran 6. Karakteristik Study Eksklusi**Karakteristik Studi Eksklusi**

Referensi	Jenis Studi	Alasan Dieksklusi
Lechien <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort study	417 pasien positif COVID-19, menyebutkan 342 pasien mengalami gustatory disorders
Tham <i>et al.</i> , 2020	Cross Sectional Study	1065 pasien positif COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR, menyebutkan 49 pasien mengalami taste disorder. Tidak spesifik menyebutkan ageusia
Corbellini <i>et al.</i> , 2020	Case Control Study	79 pasien positif COVID-19, menyebutkan 28 pasien mengalami taste disorder. Tidak spesifik ke ageusia
Fasunla <i>et al.</i> , 2021	Case Control Study	49 pasien positif COVID-19, menyebutkan 8 pasien mengalami kehilangan pengecap. Tidak spesifik ke ageusia
Becerra <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	1043 pasien positif COVID-19. menyebutkan 718 pasien mengalami gangguan fungsi rasa. Tidak spesifik ke ageusia
Konstantinidis <i>et al.</i> , 2021	Observational Cohort Study	79 pasien positif COVID-19, melaporkan kehilangan rasa sebesar 8 pasien, tidak spesifik menyebutkan ageusia
Feehan <i>et al.</i> , 2021	Observational Cohort Study	311 pasien positif COVID-19, melaporkan 93 pasien mengalami anosmia/dysgeusia.
Chary <i>et al.</i> , 2020	Case series	115 pasien positif COVID-19, melaporkan 81 pasien mengalami gangguan olfactory dan gustatory
Kacem <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	646 pasien positif COVID-19, melaporkan 179 pasien mengalami gangguan fungsi rasa

Rajkumar <i>et al.</i> , 2020	Cross Sectional Study	230 pasien positif COVID-19, melaporkan 25 pasien mengalami taste dysfunction
Villareal <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	230 pasien positif COVID-19, melaporkan 161 pasien mengalami gangguan fungsi rasa
Amerigo <i>et al.</i> , 2021	Observational Cohort Study	234 pasien positif COVID-19, menyebutkan 174 pasien mengalami ageusia yang munculnya bersamaan dengan anosmia
Sheen <i>et al.</i> , 2021	Observational Cohort Study	72 pasien positif COVID-19, menyebutkan 10 pasien mengalami ageusia yang muncul bersamaan dengan hyposmia
Sanches <i>et al.</i> , 2020	Cross Sectional Study	31 partisipan positif COVID-19, melaporkan 2 partisipan mengalami ageusia yang muncul bersamaan dengan anosmia
Lee <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	56 pasien positif COVID-19, melaporkan 50 pasien mengalami dysgeusia/ageusia
Cherry <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	548 pasien positif COVID-19, melaporkan 4 pasien mengalami ageusia dan anosmia
Iglesias <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	909 partisipan positif COVID-19, melaporkan 824 kasus mengalami gangguan gustatory yang diklasifikasikan menjasu ageusia (64,1%), hypogeusia (28,2%) dan dysgeusia (2,4%)
Sayin <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	64 partisipan positif COVID-19, melaporkan 60 pasien mengalami ageusia/hypogeusia/dysgeusia
Petrocelli <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	210 pasien positif COVID-19, melaporkan 184 pasien mengalami gangguan ageusia/hypogeusia

Benazzo <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	52 pasien positif COVID-19, melaporkan 38 pasien mengalami ageusia dan anosmia
Lechuga <i>et al.</i> , 2020	Cross Sectional	197 pasien positif COVID-19, melaporkan 122 pasien mengalami gangguan ageusia dan anosmia
Korkmaz <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	116 pasien positif COVID-19, melaporkan 48 pasien mengalami ageusia/hypogeusia
Uygun <i>et al.</i> , 2020	Observational Cohort Study	116 pasien positif COVID-19, melaporkan 74,5% pasien mengalami ageusia/anosmia
Qian Zhang <i>et al.</i> , 2020	Case Report	Pasien wanita 60 tahun positif COVID-19 mengalami ageusia/anosmia