
**LITERATURE REVIEW: PERAN SEL PENYOKONG OLFAKTORI
PADA MEKANISME TERJADINYA GANGGUAN PENCIUMAN SEMENTARA
PADA COVID-19**

**Fari Ananda Daud¹, Raden Aprian Surya Putra Pamungkas², Julia Windi
Gunadi*³, Ardo Sanjaya⁴**

¹Departemen THT-BKL Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

²Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

³Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

⁴Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

*)Email Korespondensi: julia.windi@maranatha.ac.id

Abstract: Review Literature: The Role of Olfactory Supporting Cells on The Mechanism of Temporary Olfactory Disturbances in Covid-19. Infection with the SARS-CoV 2 virus causes symptoms that vary in each individual. Symptoms of anosmia/loss of smell caused by the occurrence of olfactory system dysfunction, are symptoms experienced by more than half of the COVID-19 patient population. The aim of this study is to find out the exact mechanism of tissue damage, especially in olfactory supporting cells, the occurrence of olfactory dysfunction, and why temporary anosmia can occur in SARS-CoV 2 infection.—The method of this study is by reviewing national and international journals with the topic related to the aim of the study.—Expression of the receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) and Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) plays a major role at the start of SARS-CoV 2 virus infection until tissue damage occurs. Olfactory sustentacular cells are cells that have high expression of those two receptors. Olfactory sustentacular cells and glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) produced by glial cells could help in regenerating olfactory neurons thus accelerating recovery from olfactory dysfunction in SARS-CoV 2 infection.

Keywords: COVID-19, olfactory dysfunction, ACE-2, TMPRSS2, olfactory supporting cells

Abstrak: Review Literature: Peran Sel Penyokong Olfaktori Pada Mekanisme Terjadinya Gangguan Penciuman Sederhana Pada Covid-19.

Infeksi dari virus SARS-CoV 2 memunculkan gejala yang bervariasi pada tiap individu. Gejala anosmia/hilangnya penghidu yang disebabkan terjadinya disfungsi pada sistem olfaktori merupakan gejala yang dialami lebih dari setengah populasi pasien COVID-19. Tujuan studi ini adalah untuk mengetahui mekanisme pasti dari kerusakan jaringan, terutama pada sel penyokong olfaktori, terjadinya disfungsi olfaktori, dan mengapa dapat terjadi disfungsi olfaktori sementara pada infeksi SARS-CoV 2.—Metode studi ini adalah dengan mereview jurnal nasional dan internasional dengan topik yang berhubungan dengan tujuan studi. Ekspresi reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) dan *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2) menjadi pemeran utama pada awal infeksi virus SARS-CoV 2 sampai terjadinya kerusakan jaringan. *Olfactory sustentacular cells* merupakan sel yang memiliki ekspresi yang tinggi dari kedua reseptor tersebut.—*Olfactory sustentacular cells* dan *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF) yang dihasilkan oleh sel glia dapat membantu regenerasi neuron olfaktori sehingga mempercepat penyembuhan disfungsi olfaktori pada infeksi virus SARS-CoV 2.

Kata Kunci : COVID-19, disfungsi olfaktori, ACE-2, TMPRSS2, sel penyokong olfaktori

PENDAHULUAN

COVID-19 adalah penyakit infeksi saluran pernafasan yang menjadi masalah baru terhadap kesehatan dunia pada dekade ini. Etiologi dari penyakit ini disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 yang ditularkan melalui droplet pasien. Virus SARS-CoV 2 utamanya menginfeksi mukosa saluran pernafasan, namun virus ini diketahui dapat menyebar ke organ lain di luar sistem respirasi (Jin et al., 2020). Virus SARS-CoV-2 merupakan virus *single-stranded, positive-sense* genom RNA berenvelop dengan glikoprotein *Spike* (protein S) pada permukaannya. Protein S membuat virus ini dapat berikatan dan menginfeksi sel pada tubuh yang memiliki reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) dan *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2). Kemudian terdapat nukleokapsid dan kompleks *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) untuk replikasi genom dan transkripsi gennya. Infeksi virus SARS-CoV 2 dapat menyebabkan reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan pada saluran pernafasan dan organ lain yang memiliki reseptor ACE-2 dan TMPRSS2 (Kumar & Al Khodor, 2020).

Reaksi inflamasi dan kerusakan sel dapat memunculkan manifestasi klinis yang bervariasi pada tiap pasien, diantaranya gejala pada sistem pernafasan, sistem pencernaan, sistem saraf pusat, dan sistem kardiovaskuler (Jin et al., 2020; Kumar & Al Khodor, 2020). Manifestasi klinis lain yang ditemukan pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 ini adalah disfungsi pada sistem olfaktori. Tingkat keparahan dan durasi terjadinya disfungsi olfaktori dapat bervariasi pada masing-masing penderita. Namun, untuk mekanisme terjadinya manifestasi ini masih belum diketahui secara pasti (Lechien et al., 2020).

Kemungkinan terbaru mengenai mekanisme terjadinya disfungsi olfaktori pada infeksi SARS-CoV-2 dikaitkan dengan ditemukan bukti adanya ekspresi dari reseptor ACE-2 pada mukosa olfaktori manusia (Butowt & Bilinska, 2020). Hal ini dapat memicu inflamasi dan kerusakan sel sistem

olfaktori pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dan menyebabkan terjadinya disfungsi olfaktori. Studi menunjukkan pasien COVID-19 yang mengalami gejala disfungsi olfaktori tidaklah permanen. Gejala ini dapat sembuh total dalam waktu kurang lebih dua minggu (Paolo, 2020). Pada mukosa olfaktori terdapat beberapa jenis sel yang berperan dalam proses menghidu. Namun, belum diketahui secara spesifik apakah sel neuronal atau non-neuronal yang mengalami kerusakan pada kasus ini. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme pasti dari kerusakan pada sel penyokong olfaktori yang menyebabkan terjadinya disfungsi olfaktori, serta penyebab terjadinya disfungsi olfaktori sementara atau transien pada infeksi SARS-CoV 2.

METODE

Metode yang digunakan dalam *review literature* ini adalah dengan melakukan *review* pada artikel-artikel yang ditemukan dari jurnal nasional maupun internasional, dengan kata kunci 'Covid-19' atau 'SARS-CoV-2 dan 'olfactory'. Artikel masuk ke dalam kriteria inklusi apabila diterbitkan pada jurnal nasional maupun internasional dengan topik sesuai dengan tujuan penelitian dalam rentang waktu 2012-2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rongga hidung dilapisi oleh mukosa yang secara histologis dan fungsional dibagi atas epitel pernafasan dan epitel olfaktorius (Huriyati & Nelvia, 2014; Izquierdo-Dominguez et al., 2020). Studi menunjukkan baik epitel respiratori maupun epitel olfaktori mengekspresikan reseptor ACE-2 dan TMPRSS2. Epitel respirasi merupakan salah satu sistem pertahanan yang melindungi saluran respirasi. Tersusun atas sel epitel silindris bertingkat bersilia dengan sel goblet yang menghasilkan mukus. Mukus berfungsi untuk menangkap zat asing yang masuk ke dalam saluran respirasi, sedangkan silia mentransportasikan zat asing tersebut keluar dari saluran respirasi (Najafloo et al., 2021).

Neuroepitel olfaktorius terdapat di atap rongga hidung, yaitu di konka superior, septum bagian superior, konka media bagian superior atau di dasar lempeng kribiformis. Neuroepitel olfaktorius manusia merupakan 1,25% dari seluruh mukosa hidung dan mencakup area 8-10 cm² dan ketebalan sampai 100 µm. Terdapat 10-20 juta sel reseptor olfaktorius (Huriyati & Nelvia, 2014; Izquierdo-Dominguez et al., 2020). Pada lapisan ini terdapat reseptor terhadap odoran yang berfungsi sebagai indera penciuman. Olfaktori epitelium tersusun atas epitel torak berlapis semu tidak bersilia (*pseudostratified columnar*) yang memiliki lima jenis sel, yaitu sel glia/sel sustentacular/*supporting cells*, sel neurons olfaktorius, sel mikrovillar, sel kelenjar olfaktorius, dan sel basal. Sel glia berfungsi sebagai penyokong dari olfaktorius neuron itu sendiri sedangkan sel basal berfungsi sebagai stem sel dari sel yang lain (Mescher, 2016).

Olfaktori neuron berfungsi sebagai kemoreseptor dari zat yang mengeluarkan odoran. Odoran akan dibawa oleh proses inhalasi menuju ke area olfaktorius, bercampur dengan mukus yang terdapat di neuroepitel olfaktorius kemudian akan berikatan dengan reseptor protein G yang terdapat pada silia. Ikatan protein G dengan reseptor olfaktorius (G protein coupled receptors) akan mengaktifkan enzim adenyl cyclase yang merubah adenosine triphosphate (ATP) menjadi cyclic adenosine monophosphate (cAMP) yang merupakan second messenger. Proses ini akan memicu aktivasi sel dengan terbukanya pintu ion yang menyebabkan masuknya natrium (Na⁺) dan kalsium (Ca²⁺) ke dalam sel sehingga terjadi depolarisasi untuk menghasilkan aksi potensial (Huriyati & Nelvia, 2014; Izquierdo-Dominguez et al., 2020). Hasil dari impuls ini akan dihantarkan sepanjang axon menuju nervus olfaktorius dan bersinaps di bulbus olfaktorius sebelum ke pusat olfaktorius primer pada lobus temporalis cerebri. Tiap neuron olfaktorius memiliki reseptor odoran yang bervariasi tergantung jenis odorannya (Attems et al., 2015; Diodato et al., 2016).

Studi pada tikus yang terinfeksi virus SARS-CoV 2 sebelumnya menunjukkan kerusakan pada jaringan di sekitar epitel olfaktorius, dilanjutkan dengan ditemukannya ekspresi reseptor ACE-2 pada neuron dan sel glia di otak (Baig et al., 2020). Persamaan asal embriologis sel glia pada epitel olfaktorius dengan jaringan otak memungkinkan adanya persamaan ekspresi reseptor ACE-2 pada permukaannya. Sel glia merupakan sel non-neuronal pada sistem saraf yang berperan penting dalam fungsi dari sistem saraf. (Smith & Bhatnagar, 2019) Sel ini membantu menyokong aktivitas dan keberlangsungan hidup dari neuron. Sel glia sangat banyak jumlahnya jika dibandingkan dengan sel neuron. Ada enam jenis sel glia yang umum dan memiliki fungsinya masing-masing, diantaranya adalah sel schwann, sel ependym, astrosit, oligodendrosit, mikroglia, dan sel satelit dari ganglia (Mescher, 2016).

Pada masa embriologi, *ectoderm* memiliki bagian yang disebut dengan *neural plate*. Saat individu manusia masih dalam tahap embrio, bagian dari *ectoderm* ini yang berperan untuk terbentuknya sistem saraf pada manusia. *Neural plate* akan melakukan invaginasi dan membentuk neural tube yang akan menjadi medulla spinalis dan otak. Sedangkan bagian tepi dari neural plate akan menjadi neural crest dan membentuk jaringan neuron beserta sel glianya (Butler & Bronner, 2015).

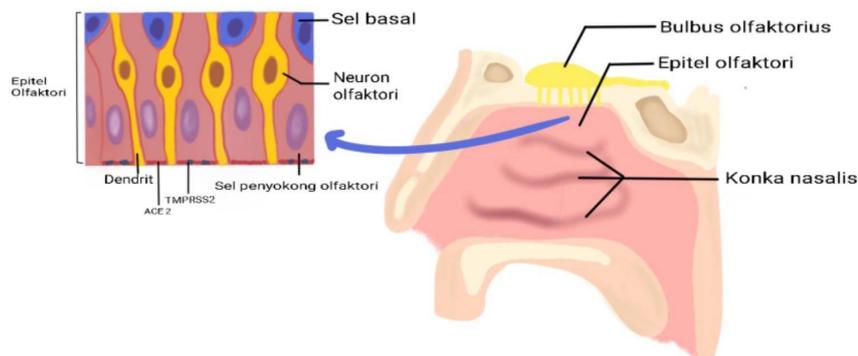
Sumber dari beberapa studi yang menginvestigasi mengenai disfungsi olfaktorius pada infeksi virus SARS-CoV 2 menjelaskan kemungkinan mekanisme terjadinya anosmia, diantaranya *olfactory cleft syndrome*, inflamasi lokal pada epitel nasal, apoptosis sel olfaktorius, kerusakan pada sel penyokong neuron olfaktorius, kerusakan pada bulbus olfaktorius, dan kerusakan pada olfaktorius neuron dan stem sel. Semua mekanisme diatas berhubungan dengan ekspresi dari reseptor ACE-2 (Najafloo et al., 2021).

Studi yang dilakukan oleh Fodoulian dkk mengidentifikasi ekspresi ACE-2 dan TMPRSS2 pada jaringan sensoris olfaktorius dengan metode yang

digunakan melalui biopsi melalui *nasal endoscopic surgery quantified gene expression*. Eksperimen tersebut memberikan hasil positif mengekspresikan ACE-2 dan TMPRSS2 pada *olfactory supporting cell* dan epitelium respiratori. Pada eksperimen ini hanya sedikit bahkan beberapa tidak didapatkan ekspresi dari TMPRSS2 dan ACE-2 pada sel neuron olfaktori (Fodoulian et al., 2020).

Studi kedua yang dilakukan oleh Brann dkk mengidentifikasi persentasi sel yang pada epitel nasal mengekspresikan ACE-2 dan TMPRSS2 dengan metode *nasal biopsy samples, quantification of gene expression*. Pada studi ini sampel yang diteliti berasal dari epitel nasal manusia dan juga tikus. Hasil yang didapatkan pada *olfactory supporting cell* dan sel basal baik sampel dari manusia maupun tikus mengekspresikan CoV-2 reseptor ACE-2 dan *spike* protein protease TMPRSS2.

Pada *olfactory supporting cell* memiliki jumlah ekspresi yang hampir setara dengan yang diobservasi pada paru-paru. Namun pada sel neuron olfaktori dan bulbus olfaktorius tidak ditemukan adanya ekspresi dari ACE-2 dan TMPRSS2. Variasi sampel lain yang diteliti pada penelitian ini adalah pengambilan sampel dari mukosa olfaktori tikus yang diberikan kerusakan. Hasil menunjukkan peningkatan ekspresi dari ACE-2 dan TMPRSS2 pada sel basal setelah diberikan kerusakan. Sel basal yang rusak akan menjadi stem sel untuk meregenerasikan sel lain yang mengalami kerusakan. Ekspresi dari ACE-2 dan TMPRSS2 lebih tinggi pada sel basal yang aktif ketika proses regenerasi sedang berlangsung (Brann et al., 2020). Gambar sel penyokong olfaktori pada epitel olfaktori dapat dilihat pada gambar berikut ini.



Gambar 1. Sel Penyokong Olfaktori Pada Epitel Olfaktori

Studi ketiga yang dilakukan oleh Butowt dan Bilinska menginvestigasi ekspresi reseptor ACE-2 dan TMPRSS2 pada tipe sel yang berbeda pada epitel olfaktori dengan metode *biopsies of the olfactory epithelium and quantification of gene expression*. Percobaan ini menunjukkan ekspresi ACE-2 dan TMPRSS2 pada *olfactory supporting cells* lebih tinggi dibandingkan dengan sel lainnya pada epitel olfaktori. Kesimpulan lain yang didapatkan dari percobaan ini adalah tidak ditemukannya ekspresi ACE-2 dan TMPRSS2 pada sel neuron olfaktori (Butowt & Bilinska, 2020). Studi lain yang dilakukan oleh Katarzyna melaporkan bahwa pada

sustantacular olfactory cells terdapat ekspresi ACE-2 dan TMPRSS2 yang sangat tinggi, sehingga kerusakan pada sel ini akan menghambat persepsi bau pada saraf olfaktori (Bilinska & Butowt, 2020).

Berbeda dengan beberapa organ lain seperti kulit dan hepar yang dapat meregenerasi kerusakan sel, kapasitas jaringan otak dan neuron sangat terbatas dalam hal regenerasi. *Supporting cells* pada jaringan neuron menjadi pemeran utama dalam proses regenerasi dan keberlangsungan hidup sel neuron. Tanpa adanya *supporting cells* kerusakan neuron dapat terjadi secara permanen (Nagappan et al.,

2020). Terdapat keunikan pada neuron olfaktori, dimana neuron ini merupakan satu-satunya saraf otak yang terekspos ke lingkungan luar tubuh dan memiliki kemampuan regenerasi melebihi neuron lainnya.

Olfactory sustentacular cells yang merupakan *supporting cells* pada sistem olfaktori memiliki kemampuan yang sangat baik dalam membantu regenerasi neuron olfaktori. *Olfactory sustentacular cells* meregulasi proses regenerasi dari neuron olfaktori melalui beberapa mekanisme, diantaranya mensekresikan faktor neurotropik, membersihkan debris, dan pergantian myelin sel yang rusak (Hu et al., 2022). Faktor neurotropik yang ditemukan dari hasil studi adalah *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF). GDNF disekresikan oleh sel glia saat proses inflamasi terjadi. Faktor ini menginduksi proses regenerasi sel neuron dan menghambat migrasi dari *supporting cells* sebagai pemeran penting dalam proses regenerasi sel neuron (Duarte Azevedo et al., 2020).

KESIMPULAN

Disfungsi olfaktori pada pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 merupakan manifestasi klinis yang tidak permanen. Meskipun terjadi pada jaringan neuron, fungsi neuron pada sistem olfaktori dapat dipulihkan karena memiliki kemampuan regenerasi yang lebih baik dibandingkan jaringan neuron lain. *Olfactory sustentacular cells* menjadi target utama dari virus SARS-CoV-2 karena mengekspresikan ACE-2 dan TMPRSS2 yang sangat tinggi, sehingga proses inflamasi pada sel ini menyebabkan disfungsi olfaktori pada penderita COVID 19. *Olfactory sustentacular cells* yang merupakan *supporting cells* pada sistem olfaktori memiliki kemampuan yang sangat baik dalam membantu regenerasi neuron olfaktori sehingga dapat mempercepat penyembuhan disfungsi olfaktori pada penderita COVID 19. Selain itu, GDNF yang disekresikan oleh sel glia juga merupakan salah satu faktor yang menginduksi regenerasi sel neuron pada

saat terjadi inflamasi akibat infeksi virus SARS-COV-2.

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui patofisiologi kerusakan saraf olfaktori pada penderita COVID-19 untuk dapat memberikan pilihan terapi yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2015). Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, *61*(6), 485–490.
<https://doi.org/10.1159/000381619>
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(7), 995–998.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
- Bilinska, K., & Butowt, R. (2020). Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(15), 2152–2155.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00406>
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van Den Berge, K., Gong, B., dkk. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances*, *6*(31), 1–20.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Butler, S. J., & Bronner, M. E. (2015). From classical to current: analyzing peripheral nervous system and spinal cord lineage and fate. *Developmental Biology*, *398*(2), 135–146.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.09.033>
- Butowt, R., & Bilinska, K. (2020). SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection,

- and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chemical Neuroscience*, 3–6. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00172>
- Diodato, A., Ruinat De Brimont, M., Yim, Y. S., Derian, N., Perrin, S., Pouch, J., dkk. (2016). Molecular signatures of neural connectivity in the olfactory cortex. *Nature Communications*, 7, 1–10. <https://doi.org/10.1038/ncomms12238>
- Duarte Azevedo, M., Sander, S., & Tenenbaum, L. (2020). GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020456>
- Fodouliau, L., Tuberosa, J., Rossier, D., Boillat, M., Kan, C., Pauli, V., dkk. (2020). SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*, 23(12). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839>
- Hu, B., Zhang, J., Gong, M., Deng, Y., Cao, Y., Xiang, Y., dkk. (2022). Research Progress of Olfactory Nerve Regeneration Mechanism and Olfactory Training. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 18, 185–195. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S354695>
- Huriyati, E., & Nelvia, T. (2014). Gangguan Fungsi Penghidu dan Pemeriksaannya. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1). <https://doi.org/10.25077/jka.v3i1.16>
- Izquierdo-Dominguez, A., Rojas-Lechuga, M., Mullol, J., & Alobid, I. (2020). Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(5), 317–326. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0567>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., dkk. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, 12(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., dkk. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Mescher, A. (2016). *Junqueras's Basic Histology Text and Atlas*.
- Nagappan, P. G., Chen, H., & Wang, D.-Y. (2020). Neuroregeneration and plasticity: a review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury. *Military Medical Research*, 7(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00259-3>
- Najafloo, R., Majidi, J., Asghari, A., Aleemardani, M., Kamrava, S. K., Simorgh, S., dkk. (2021). Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(20), 3795–3805. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00477>
- Paolo, G. (2020). Does COVID-19 cause permanent damage to olfactory and gustatory function? *Medical Hypotheses*, 143, 110086. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110086>
- Smith, T. D., & Bhatnagar, K. P. (2019). Anatomy of the olfactory system.

In *Handbook of Clinical Neurology*
(1st ed., Vol. 164). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/B978-0->

444-63855-7.00002-2