

**OBAT KUMUR POVIDONE IODINE SEBAGAI PROFILAKSIS
PENULARAN SARS-COV-2: *LITERATURE REVIEW***

SKRIPSI

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat

mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi



MUHAMMAD ARIF ARYADIFA

J011191081

DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**OBAT KUMUR POVIDONE IODINE SEBAGAI PROFILAKSIS
PENULARAN SARS-COV-2: *LITERATURE REVIEW***

SKRIPSI

*Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat
mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

DISUSUN OLEH:

MUHAMMAD ARIF ARYADIFA

J011191081

DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : Muhammad Arif Aryadifa

NIM : J011191081

Judul Skripsi : Obat Kumur Povidone Iodine sebagai Profilaksis Penularan SARS-COV-2: *Literature Review*


Telah diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal 10 November 2022

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Oleh :

Pembimbing



drg. Rafikah Hasyim, M.Biomed
NIP. 198702122015042003

Mengetahui,



Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Prof(K)
NIP. 19631104 199401 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Muhammad Arif Aryadifa

NIM : J011191081

Judul : Obat Kumur Povidone Iodine sebagai Profilaksis Penularan SARS-COV-2: *Literature Review*

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul baru yang tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 November 2022

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Arif Aryadifa

NIM : J011191081

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “**Obat Kumur Povidone Iodine sebagai Profilaksis Penularan SARS-COV-2: Literature Review**” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 10 November 2022



Muhammad Arif Aryadifa

NIM J011191081

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berupa *literature review* yang berjudul “**Obat Kumur Povidone Iodine sebagai Profilaksis Penularan SARS-COV-2: Literature Review**” dapat penulis selesaikan. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, yang menjadi suri tauladan bagi kita sepanjang zaman.

Berbagai hambatan penulis alami selama penyusunan skripsi ini, tetapi berkat doa, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat terselesaikan dengan tepat waktu. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis pertama-tama ingin mengucapkan terima kasih serta penghormatan dan penghargaan kepada orang tua penulis yakni, Ayahanda **Surya Mayadi** dan Ibunda **Sifaiyah**, karena doa dan restunyaalah sehingga rahmat Allah tercurah, serta kasih sayang dan kesabarannya dalam memberikan dukungan baik material maupun moril sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Dalam kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Allah Subhanahu Wa ta’ala** karena atas izin dan keberkahan-Nya penulis diberikan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini
2. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin dan Dosen Penguji atas bantuan, masukan, saran dan bimbingannya selama penulis mengikuti pendidikan dijenjang S1 atau pre-klinik
3. **drg. Rafikah Hasyim, M.Biomed** selaku dosen pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan, bimbingan, dan nasihat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
4. **Prof. Dr. drg. Sumintarti, MS** selaku dosen pembimbing akademik yang telah membantu dan mengarahkan penulis untuk terus meningkatkan prestasi

dalam segi akademik. Insya Allah suatu hari nanti penulis dapat membalas jasa - jasa beliau, Aamiin

5. **Dr. drg. A. St. Asmidar Anas, M.Kes** dan **Dr. Drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes** selaku dosen penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
6. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Perpustakaan FKG Unhas, dan Staf Bagian Prostodonsia** yang telah banyak membantu penulis
7. Rekan Seperjuangan terkasih **Lala** yang telah mendukung, memberi semangat, motivasi, memberi saran dan teguhan kepada penulis, menghibur, menjadi saudara, mendengar keluh kesah penulis, dan memudahkan urusan penulis baik dalam penyusunan skripsi maupun selama masa perkuliahan.
8. Teman-teman angkatan Alveolar 2019 yang tentu saja tidak bisa penulis sebutkan satu persatu
9. Pengurus Himpunan Mahasiswa Islam (HMI) dan Kohati Kom. KG UH periode 2020/2021 dan 2021/2022 serta pengurus BEM FKG UH periode 2021/2022 yang telah menemani penulis melewati berbagai proses selama pendidikan

Akhir kata penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan skripsi ini, walaupun pada penyusunan skripsi berupa *literature review* ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna karena keterbatasan ilmu yang penulis miliki. Penulis juga mengharapkan agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun para pembaca..

Wassalamualaikum warrahmatullahi wabarakaatuh.

Makassar, 10 November 2022

Penulis

OBAT KUMUR POVIDONE IODINE SEBAGAI PROFILAKSIS PENULARAN SARS-COV-2: *LITERATURE REVIEW*

Muhammad Arif Aryadifa¹, Rafika Hasyim²

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

²Dosen Departemen Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang: COVID-19 merupakan infeksi virus yang sangat menular yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang mengakibatkan pandemi global. Rongga mulut merupakan pintu utama bagi masuknya patogen termasuk COVID-19. Saliva memiliki peran penting terhadap perkembangan virus karena merupakan reservoir penting bagi virus ini dengan viral load mencapai 10^7 ml. Penyebaran COVID-19 dapat terjadi melalui droplet dari saliva. Sehingga penerapan agen virusidal ke permukaan ini dapat mengurangi beban virus. Salah satunya yaitu dengan penggunaan obat kumur antiseptik. Povidone Iodine (PVP-I) merupakan salah satu jenis obat kumur yang berfungsi sebagai antiseptik melalui beberapa mekanisme dan dianggap memiliki kemampuan untuk mengurangi aktivitas virus COVID-19. **Tujuan:** Mengetahui gambaran obat kumur povidone iodine sebagai profilaksis penularan SARS-CoV-2. **Metode:** Desain penelitian ini adalah *literature review*. Dilakukan pencarian artikel melalui *database* Pub Med dan *Research Gate* dan *Google Scholar* yang kemudian akan dianalisis. **Hasil:** Terdapat pengurangan konsentrasi SARS-CoV-2 setelah pengaplikasian PVP-I. **Kesimpulan:** Berkumur menggunakan obat kumur povidone iodine (PVP-I) dengan konsentrasi dan paparan waktu tertentu dapat menonaktifkan virus SARS-CoV-2 dalam rongga mulut. Penggunaan PVP-I dianggap aman dan tidak menyebabkan perubahan atau kerugian pada rongga mulut serta direkomendasikan sebagai profilaksis kebersihan diri terutama rongga mulut dalam upaya pencegahan penyebaran penyakit menular termasuk COVID-19 melalui droplet.

Kata Kunci: *COVID-19, Mouthwash, Povidone Iodine*

POVIDONE IODINE GARGLE AS A PROPHYLAXIS FOR SARS-COV-2: LITERATURE REVIEW

Muhammad Arif Aryadifa¹, Rafika Hasyim²

¹Student of Dentistry, Hasanuddin University

²Departement of Oral Biology Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a highly contagious viral infection caused by acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which causes a global pandemic. The oral cavity is the main door for the entry of pathogens including COVID-19. Saliva has an important role in the development of the virus because it is an important reservoir for this virus with a viral load of up to 10^7 ml. The spread of COVID-19 can occur through droplets from saliva. So that the application of a virucidal agent to this surface can reduce the viral load. One of them is by using antiseptic mouthwash. Povidone Iodine (PVP-I) is a type of mouthwash that functions as an antiseptic through several mechanisms and is considered to have the ability to reduce the activity of the COVID-19 virus.

Objective: To describe the description of povidone iodine mouthwash as prophylaxis of SARS-CoV-2 transmission. **Methods:** The design of this study is a literature review. Article search was conducted through Pub Med, Research Gate and Google Scholar which would then be analyzed. **Results:** There was a reduction in the concentration of SARS-CoV-2 after the application of PVP-I.

Conclusion: Gargling using povidone iodine (PVP-I) mouthwash with a certain concentration and exposure time can inactivate the SARS-CoV-2 virus in the oral cavity. The use of PVP-I is considered safe and does not cause changes or harm to the oral cavity and is recommended as prophylactic personal hygiene, especially the oral cavity in an effort to prevent the spread of infectious diseases including COVID-19 through droplets.

Keywords: *COVID-19, Mouthwash, Povidone Iodine*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penulisan	2
1.4. Manfaat Penulisan	2
BAB II	3
TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1 Taksonomi	3
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Gejala dan Patogenesis	10
2.1.4 Penyebaran COVID-19	15
2.1.5 Peran Rongga Mulut dalam Penyebaran COVID-19	18
2.1.6 Pencegahan COVID-19	19
2.2. Obat Kumur Povidone Iodine	21
2.2.1 Obat Kumur dan Manfaatnya	21

2.2.2 Obat kumur providone iodine dan kandungannya	22
2.2.3 Keamanan Penggunaan Povidone Iodine	24
2.2.4 Aplikasi Klinis Povidone Iodine	25
2.2.5 Mekanisme Kerja	27
BAB III	29
METODE PENULISAN	29
3.1 Sumber Penulisan	29
3.2 Metode Pengumpulan Data	29
3.3 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	30
3.3 Prosedur Manajemen Literature Review	30
BAB IV	31
PEMBAHASAN	31
4.1 Tabel Sintesis Jurnal	31
4.2 Analisis Tabel Sintesis Jurnal	36
4.2 Analisis Persamaan Jurnal	42
4.3 Analisis Perbedaan Jurnal	43
BAB V	44
PENUTUP	44
5.1 Kesimpulan	44
5.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Bagan taksonomi coronavirus yang menginfeksi manusia	8
Gambar 2.2 Gangguan sistemik dan pernapasan yang disebabkan oleh infeksi COVID-19	11
Gambar 2.3 Mode transmisi COVID-19	16
Gambar 2.4 Struktur molekul PVP-I	23

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Coronaviridae	5
Tabel 2.2 Manifestasi klinis dan tiga tingkat COVID-19 yang berbeda	12
Tabel 2.3 Gambaran data keamanan dan toleransi penggunaan PVP-I oral secara in Vivo	25
Tabel 2.4 Aktivitas anti-coronavirus produk povidone-iodine	27
Tabel 3.1 Sumber Situs Web Jurnal	29
Tabel 3.2 Kriteria Pencarian	29
Tabel 4.1 Sintesis Jurnal	31
Tabel 4.2 Titer virus dan nilai log reduksi SARS-CoV-2 saat diinkubasi dengan berbagai konsentrasi PVP-I dan kontrol selama 15 detik.	40
Tabel 4.3 Titer virus dan nilai log reduksi SARS-CoV-2 saat diinkubasi dengan berbagai konsentrasi PVP-I dan kontrol selama 30 detik	40

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit coronavirus 19 atau yang lebih dikenal dengan COVID-19 merupakan infeksi virus yang sangat menular dan patogen yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dan mengakibatkan pandemi global sehingga bertanggung jawab atas hilangnya nyawa manusia secara dramatis di seluruh dunia¹. Sampai saat ini terus terjadi peningkatan kasus COVID-19 di seluruh dunia. Data per tanggal 8 Oktober 2021, jumlah kasus positif sebanyak 236,599,025 kasus dengan jumlah kematian mencapai 4,831,486 kasus. Adapun untuk di Indonesia sendiri, per tanggal 9 Oktober 2021, jumlah kasus terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu sebanyak 4,225,871 dengan jumlah kematian mencapai 142,560 kasus serta penambahan kasus terakhir sebanyak 1,384 kasus².

Secara umum, rongga mulut merupakan pintu masuk penting bagi patogen termasuk SARS-CoV-2. COVID-19 dalam mulut terdapat dalam saliva, dan jaringan sekitarnya. Saliva merupakan reservoir penting SARS-CoV-2, data terbaru menunjukkan bahwa *viral load* pada individu yang terinfeksi dapat hingga 107 per ml. Virus yang terdapat dalam saliva ditularkan melalui droplet melalui berbagai aktivitas seperti bersin, batuk atau melalui kontak dengan hidung atau mulut^{3,4}.

Karena reservoir untuk pelepasan SARS-CoV-2 ada di mulut, nasofaring, dan rongga hidung, penerapan agen virusidal ke permukaan ini dapat mengurangi beban virus. Salah satu contoh agen yang dapat digunakan yaitu obat kumur. Obat kumur antiseptik memiliki peran penting dalam mengurangi jumlah mikroorganisme di rongga mulut. Publikasi terbaru menunjukkan bahwa membilas rongga mulut dapat mengontrol dan mengurangi risiko penularan SARS-CoV-2^{5,6}.

Salah satu jenis obat kumur yaitu obat kumur berbasis povidone iodine (PVP-I). PVP-I berfungsi sebagai antiseptik melalui beberapa mekanisme dan dianggap

memiliki spektrum aksi yang paling luas dibandingkan dengan antiseptik umum lainnya seperti klorheksidin⁶.

Berdasarkan data-data diatas, melihat kasus COVID-19 yang terus terjadi dan berpengaruh terhadap berbagai sektor kehidupan, diperlukan upaya upaya untuk mengurangi bahkan menghentikan kasus penyebaran COVID-19. Obat kumur berbasis Providone Iodine tersedia secara luas dan mudah diperoleh sehingga memungkinkan untuk diintegrasikan sebagai profilaksis penularan SARS-CoV-2. Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang “Obat Kumur Povidone Iodine sebagai Profilaksis Penularan SARS-CoV-2”

1.3. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka dapat diambil rumusan permasalahan, yaitu: bagaimana gambaran obat kumur providone iodine sebagai profilaksis penularan SARS-CoV-2?

1.4. Tujuan Penulisan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran obat kumur providone iodine sebagai profilaksis penularan SARS-CoV-2

1.5. Manfaat Penulisan

Manfaat yang dapat diperoleh dari penulisan adalah :

1. Untuk menjadi bahan dasar untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai obat kumur providone iodine sebagai profilaksis penularan SARS-CoV-2
2. Untuk menambah pengetahuan bagi pembaca dan tenaga kesehatan khususnya terkait penggunaan obat kumur providone iodine sebagai profilaksis penularan SARS-CoV-2

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1 Taksonomi

Virus corona adalah virus yang memiliki sampul (*enveloped*), dengan partikel simetris ikosahedral, berdiameter sekitar 80-220 nm yang mengandung genom RNA sense-positif tidak bersegmen, untai tunggal, berukuran sekitar 26-32 kb. Coronaviruses (CoVs) adalah salah satu kelompok virus terbesar yang termasuk dalam ordo Nidovirales, subordo Coronidovirineae, dan famili Coronaviridae. Coronaviridae diklasifikasikan menjadi dua subfamili, yaitu Letovirinae dan Orthocoronavirinae. Letovirinae memiliki genus Alphaletovirus, sedangkan Orthocoronaviridae diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan analisis filogenetik dan struktur genom menjadi empat genus: Alphacoronavirus (α CoV), Betacoronavirus (β CoV), Gammacoronavirus (γ CoV), dan Deltacoronavirus (δ CoV), yang mengandung masing-masing 17, 12, 2, dan 7 spesies unik (ICTV 2018). Klasifikasi terbaru Coronaviridae ditunjukkan pada Tabel 2.1⁷.

Corona dalam bahasa Latin berarti mahkota, dan nama ini dikaitkan dengan virus karena adanya proyeksi spike dari amplop virus yang memberikan bentuk mahkota di bawah mikroskop elektron. Coronavirus menginfeksi berbagai hewan liar dan jinak; α - dan β CoVs menginfeksi mamalia, sedangkan γ - dan δ CoVs utamanya menginfeksi burung (Tabel 2.1). Human coronavirus (HCoV) pertama kali diisolasi pada tahun 1960 dari pasien rawat inap yang menderita gejala flu biasa dan diberi nama B814. Sampai saat ini, tujuh HCoV berbeda yang menginfeksi manusia adalah 229E, NL63, yang termasuk dalam α CoVs, dan HKU1, OC43, SARS, MERS, SARS-CoV-2, yang termasuk dalam β CoVs. Pada tahun 2002-2003, pandemi yang disebabkan oleh SARS-CoV (keturunan B β CoV) berasal dari Cina. Di Timur Tengah, MERS-CoV (keturunan C β CoV) muncul pada tahun 2012.⁷ Pada tahun 2019, untuk SARS-CoV-2 yang baru muncul, terkait erat dengan CoVs terkait SARS kelelawar. Next generation sequencing

untuk SARS-CoV-2 menunjukkan 79% homologi pada SARS-CoV dan 50% pada MERS-CoV. Analisis filogenetik telah menempatkan SARS-CoV-2 di bawah subgenus Sarbecovirus dari genus Betacoronavirus⁸.

Tabel 2.1 Klasifikasi Coronaviridae

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Hosts	Zoonotic	
<i>Coronaviridae</i>	<i>Letovirinae</i>	<i>Alphaletovirus</i>	<i>Milecovirus</i>	<i>Microhyla letovirus 1</i>				No	
			<i>Colacovirus</i>	<i>Bat coronavirus CDPHE15</i>	BtCoV-CDPHE15	NC_022103.1	Bats	No	
	<i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Decacovirus</i>	<i>Bat coronavirus HKU10</i>		BtCoV-HKU10	NC_018871.1	Bats	No
				<i>Rhinolophus ferrumeguinum alphacoronavirus HuB-2013</i>		BtRfCoV-HuB13	KJ473807.1	Bats	No
			<i>Duvinacovirus</i>	Human coronavirus 229E	HCoV-229E	NC_002645.1	Human	No	
			<i>Luchacovirus</i>	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i>	LRNV	NC_032730.1	Rats	No	
			<i>Minacovirus</i>	<i>Ferret coronavirus</i>	FRCoV	NC_030292.1	Ferrets	No	
				<i>Mink coronavirus 1</i>	MCoV	NC_023760.1	Minks	No	
			<i>Minunacovirus</i>	<i>Miniopterus batcoronavirus1</i>	BtMiCoV-1	EU420138.1	Bats	No	
				<i>Miniopterus batcoronavirus HKU8</i>	BtMiCoV-HKU8	EU420139.1	Bats	No	
			<i>Mytacovirus</i>	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i>	BtMy-Sax11	NC_028811.1	Bats	No	
			<i>Nyctacovirus</i>	<i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013</i>	BtNy-Sc13	NC_028833.1	Bats	No	
			<i>Pedacovirus</i>	<i>Porcine epidemic diarrhea virus</i>	PEDV	NC_003436.1	Pigs	No	
				<i>Scotophilus bat coronavirus 512</i>	BtScCoV-512	NC_009657.1	Bats		
			<i>Rhinacovirus</i>	<i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i>	BtRhCoV-HKU2 (SADS)	NC_009988.1	Bats and pigs	Yes	
			<i>Setracovirus</i>	Human coronavirus NL63	HCoV-NL63	NC_005831.2	Human	No	
				<i>NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b</i>	BtKYNL63	NC_032107.1	Bats	No	
			<i>Tegacovirus</i>		TGEV	NC_038861.1	Porcines,	No	
					CCoV	KP_849472.1	canines,	No	
					FeCoV	JQ_408980.1	felines	No	

Lanjutan

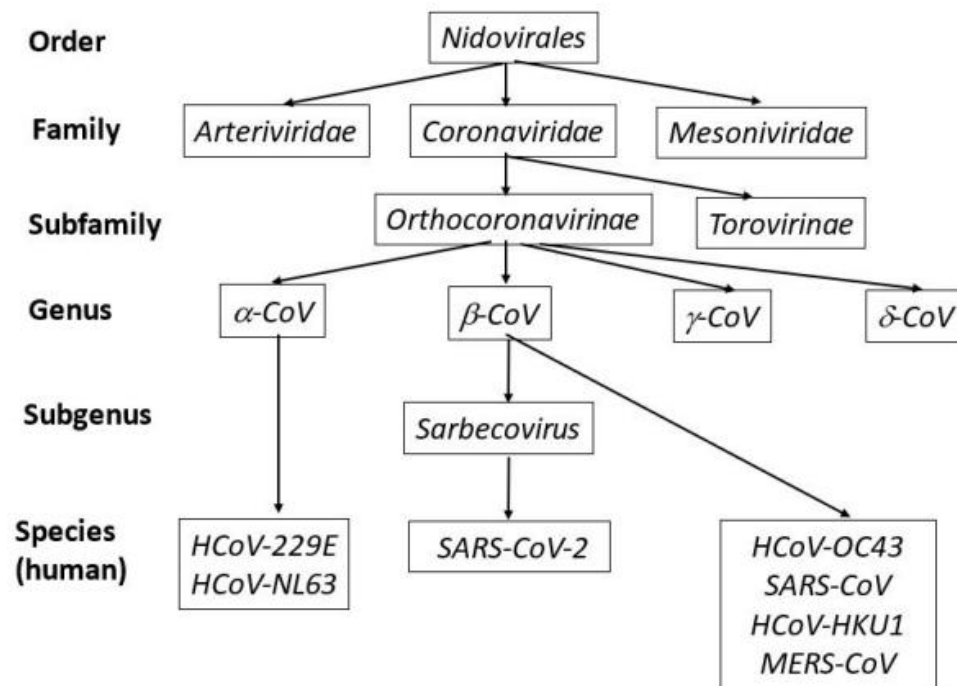
Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Hosts	Zoonotic
<i>Coronaviridae</i>	<i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Betacoronavirus</i>		<i>Betacoronavirus 1</i>	HCoV-OC43	NC_006213.1	Human	No
					BCoV	NC_003045.1	Bovines	No
					ECoV	EF_446615.1	Equines	No
			<i>Embecovirus</i>	<i>China Rattus coronavirus HKU24</i>	RtCoV-HKU24	NC_026011.1	Rats	No
				<i>Human coronavirus HKU1</i>	HCoV-HKU1	NC_006577.2	Human	No
				<i>Murine coronavirus</i>	MHV	NC_001846.1	Mouse	No
			<i>Hibecovirus</i>	Rabbit coronavirus HKU14	RbCoV HKU14	JN_874559	Rabbits	No
				Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013	BtHpCoV-ZJ13	NC_025217.1	Bats	No
			<i>Merbecovirus</i>	Hedgehog coronavirus 1	EriCoV-1	NC_039207.1	Hedgehog	No
				Middle East respiratory syndrome-related coronavirus	MERSr-CoV	NC_019843.3	Human, camels, and bats	Yes
				Pipistrellus bat coronavirus HKU5	BtPiCoV-HKU5	NC_009020.1	Bats	No
			<i>Nobecovirus</i>	Tylonycteris bat coronavirus HKU4	BtTyCoV-HKU4	NC_009019.1	Bats	No
				Roussetus bat coronavirus GCCDC1	BtEoCoV-GCCDC1	NC_030886.1	Bats	No
				Roussetus bat coronavirus HKU9	BtRoCoV-HKU9	MG762674.1	Bats	No
			<i>Sarbecovirus</i>	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus	SARSr-CoV	NC_004718.3	Human, palm civets, and bats	Yes
			<i>Unclassified Betacoronavirus</i>	Pangolin coronavirus	Pangolin-CoV	NA_606875.1	Pangolins	No

Lanjutan

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Hosts	Zoonotic
<i>Coronaviridae</i>	<i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Gammacoronavirus</i>	<i>Cegacovirus</i>	Beluga whale coronavirus SW1	BWCoV-SW1	NC_010646.1	Whale	No
			<i>Igacovirus</i>	Avian coronavirus	IBV	NC_001451.1	Birds	No
		<i>Deltacoronavirus</i>	<i>Andecovirus</i>	Wigeon coronavirus HKU20	WiCoV-HKU20	NC_016995.1	Birds	No
				Bulbul coronavirus HKU11	BuCoV-HKU11	NC_011547.1	Birds	No
				Coronavirus HKU15	PoCoV-HKU15	NC_039208.1	Pigs	No
		<i>Buldecovirus</i>		Munia coronavirus HKU13	MuCoV-HKU13	NC_011550.1	Birds	No
				White-eye coronavirus HKU16	WECOV-HKU13	NC_016991.1	Birds	No
		<i>Herdecovirus</i>		Night heron coronavirus HKU19	NHCoV-HKU19	NC_016994.1	Birds	No
		<i>Moordecovirus</i>		Common moorhen coronavirus HKU21	CMCoV-HKU21	NC_016996.1	Birds	No

*Huruf tebal menandakan Coronavirus manusia (HCoVs), sementara virus mamalia dan unggas penyebab epidemi utama berwarna merah

Sumber: Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. Malaysian J Pathol. 2020;42(1):3-4



Gambar 2.1 Bagan taksonomi coronavirus yang menginfeksi manusia

2.1.2 Epidemiologi

Sampai saat ini, kasus COVID-19 masih menjadi masalah bagi negara-negara di dunia. Jumlah kasus COVID-19 yang dilaporkan ke WHO terus bertambah sejak laporan pertama pada tanggal 31 Desember 2019, ketika WHO China Country Office melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya. Infeksi yang terjadi mulai menyebar diduga berasal dari pasar makanan laut Huanan di Wuhan, Cina, namun rute infeksi yang tepat dari kasus pertama masih belum jelas. Jumlah kasus terkonfirmasi di China bertambah hingga pertengahan Februari 2020. Kemudian, jumlah kasus baru harian di China mulai berkurang sejak akhir Februari 2020. Peningkatan tiba-tiba kasus di China pada 17 Februari disebabkan oleh perubahan kriteria diagnostik COVID-19.

Pneumonia yang tidak diketahui etiologinya tersebut kemudian telah diidentifikasi oleh negara Cina pada bulan Januari tanggal 7 tahun 2020 sebagai tipe baru dari coronavirus. Pada bulan Januari tanggal 10 tahun 2020, virus corona baru telah teridentifikasi beserta kode genetiknya sebagai penyebab dari penyakit tersebut. COVID-19 ditetapkan sebagai *Public Health*

Emergency of International Concern (PHEIC) oleh *World Health Organization* (WHO) tepatnya pada tanggal 30 Januari 2020⁹.

Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa virus ini memiliki hubungan yang dekat dengan virus corona penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) yang mewabah di HongKong pada tahun 2003, hingga kemudian WHO menamakannya sebagai Novel Corona Virus (nCoV19). Kemudian mulai muncul laporan dari provinsi lain di Cina bahkan di luar Cina, pada orang-orang dengan riwayat perjalanan dari Kota Wuhan dan Cina yaitu Korea Selatan, Jepang, Thailand, Amerika Serikat, Makau, Hong Kong, Singapura, Malaysia hingga total 25 negara termasuk Prancis, Jerman, Uni Emirat Arab, Vietnam dan Kamboja^{9,10}.

Adapun per tanggal 8 Oktober 2021, terus dilaporkan secara global dari lebih dari 220 negara. Jumlah kasus positif sebanyak 236,599,025 kasus dengan jumlah kematian mencapai 4,831,486 kasus². Indonesia melaporkan kasus COVID-19 pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Sejak saat itu, kasus terus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia, hingga dikeluarkan Keputusan Presiden Nomor 12 Tahun 2020 tentang Penetapan Bencana Non-alam Penyebaran COVID-19 Sebagai Bencana Nasional. Per tanggal 9 Oktober 2021 kasus COVID-19 dilaporkan jumlah kasus terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu sebanyak 4,225,871 dengan jumlah kematian mencapai 142,560 kasus serta penambahan kasus terakhir sebanyak 1,384 kasus yang tersebar di 34 provinsi Indonesia².

Berdasarkan data epidemiologi, sebagian besar kasus yang dikonfirmasi berusia 30-79 tahun (86,6%) dengan mayoritas pasien yang meninggal berusia ≥ 60 tahun. Pasien dengan kelompok usia ≥ 80 memiliki angka kematian tertinggi (20,3%) di antara semua kelompok umur. Sedangkan angka kematian pada anak usia 0-9 tahun dilaporkan berjumlah relatif kecil. Berdasarkan jenis kelamin, sementara ini lebih banyak pria yang terinfeksi COVID-19 dibanding wanita. Selain itu, laporan sampai dengan saat ini di beberapa negara di dunia, menunjukkan tidak ada kematian terjadi pada kasus ringan dan persentase

kematian mencapai 49% pada pasien yang diklasifikasikan sebagai kasus parah (kritis)¹⁰.

Adapun dibanding virus sebelumnya, angka kematian SARS-CoV-2 (3,8%) lebih rendah daripada SARS-CoV (10%) atau MERS-CoV (37,1%), tetapi jumlah kasus infeksi atau penyebarannya relatif lebih dari 10 kali lebih tinggi. Laporan yang terkumpul mengungkapkan bahwa SARS-CoV-2 bahkan dapat ditularkan dari orang yang tidak menunjukkan gejala atau memiliki infeksi ringan. Hal ini dapat menjelaskan bagaimana penyebaran epidemi virus ini yang tiba-tiba⁹.

2.1.3 Gejala dan Patogenesis

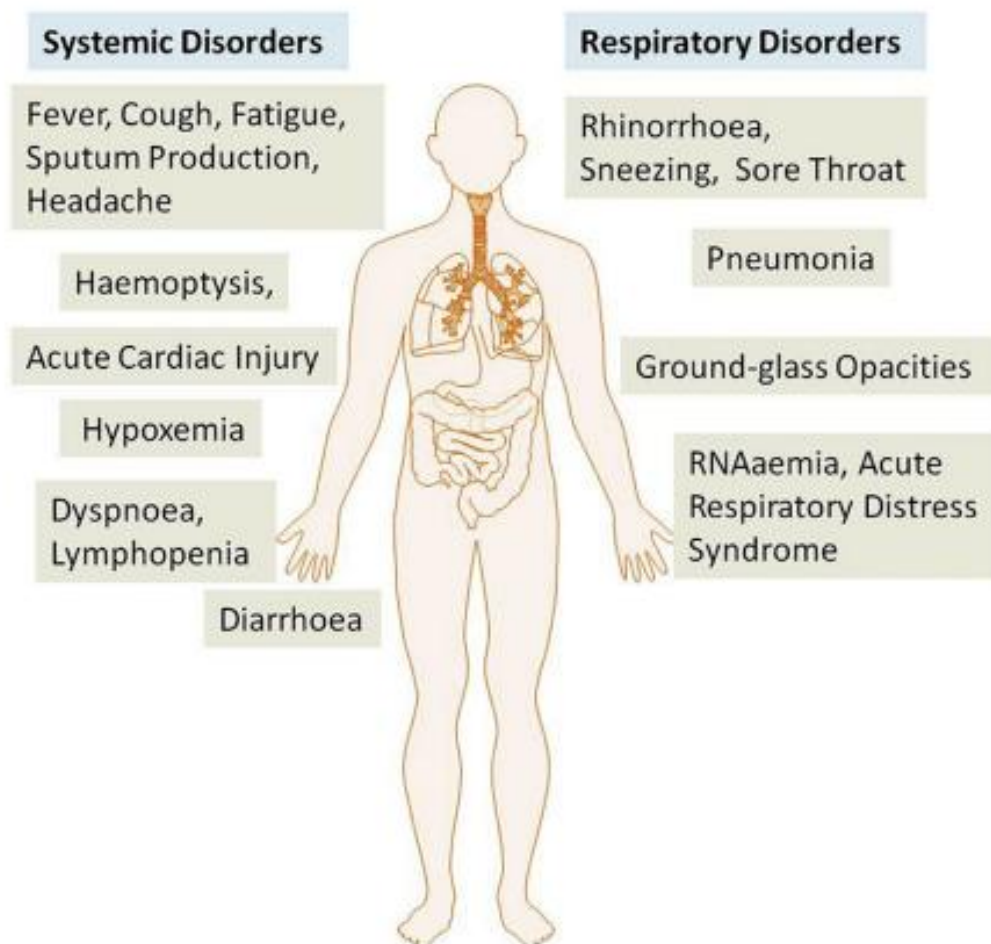
A. Gejala

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah masa inkubasi kurang lebih 5,2 hari. Periode sejak timbulnya gejala COVID-19 hingga menyebabkan kematian berkisar antara 6 hingga 41 hari dengan rata-rata 14 hari tergantung pada usia dan status sistem kekebalan pasien. Bisa terjadi lebih singkat pada pasien di atas 70 tahun dibandingkan dengan mereka di bawah usia tersebut. Gejala yang paling umum pada awal penyakit adalah demam, batuk, dan kelelahan, sementara gejala lainnya diantaranya produksi sputum, sakit kepala, hemoptisis, diare, dyspnoea, dan limfopenia. Gambaran klinis pada *computed tomography scan* (CTScan) toraks tampak seperti pneumonia, dan insiden terlihatnya *ground-glass opacities* pada regio subpleural pada kedua lapang paru yang menyebabkan meningkatnya respons imun lokal dan sistemik yang akan meningkatkan proses inflamasi¹¹. Tanda dan gejala yang sering dijumpai adalah demam (83-98%), batuk (76-82%), dan sesak napas atau dyspnea (31-55%) khusus¹².

Beberapa gejala COVID-19 memiliki kesamaan dengan gejala bethacoronavirus terdahulu seperti demam, batuk kering, dyspnea, dan *ground-glass opacities bilateral*. Gejala klinis khas COVID-19 mencakup penargetan sistem pernapasan bawah dan juga pernapasan atas yang dapat dibuktikan dari gejala pernapasan atas seperti rhinorrhoea, bersin, dan nyeri tenggorokan. Hasil pemeriksaan CT scan menunjukkan terdapat infiltrat pada lobus atas paru yang berasosiasi dengan

meningkatnya keparahan dyspnea yang diikuti dengan hipoksemia pada beberapa kasus¹¹.

Pasien dengan gejala yang ringan akan sembuh dalam waktu kurang lebih satu minggu, sementara pasien dengan gejala yang parah akan mengalami gagal napas progresif karena virus telah merusak alveolar dan akan menyebabkan kematian¹³. Adapun untuk asus kematian terbanyak adalah pasien usia lanjut dengan penyakit bawaan seperti kardiovaskular, hipertensi, diabetes mellitus, dan parkinson¹⁴.



Sumber: Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q, et al. A scoping
Gambar 2.2 Gangguan sistemik dan pernapasan yang disebabkan oleh infeksi
COVID-19

review of 2019 Novel Coronavirus during the early outbreak period:

Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. 2020;1–12.

Adapun beberapa manifestasi COVID-19 berdasarkan keparahan dapat dilihat berdasarkan table di bawah ini²⁷:

Tabel 2.2 Manifestasi klinis dan tiga tingkat COVID-19 yang berbeda

Manifestasi klinis	Demam, batuk kering, kelelahan, sesak napas, nyeri otot, kebingungan, sakit kepala, sakit tenggorokan, rhinorrhea, nyeri dada, diare, mual, muntah, menggigil, produksi dahak, haemoptysis, dyspnea, anoreksia pneumonia bilateral, nyeri dada, leucopenia, limfopenia, gangguan penciuman dan rasa, tingkat sitokin plasma yang lebih tinggi (IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, dan pasien ICU) (pasien ICU)	
Tiga tingkat keparahan COVID-19	Ringan	demam, batuk, kelelahan, ground glass opacities, non-pneumonia, dan pneumonia ringan
	Parah	dyspnea, saturasi oksigen darah $\leq 93\%$, frekuensi pernapasan ≥ 30 / menit, tekanan parsial oksigen arteri untuk fraksi rasio oksigen yang terinspirasi < 300 , dan / atau infiltrasi paru-paru $> 50\%$ dalam waktu 24 hingga 48 jam, ICU diperlukan
	Kritis	sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), kegagalan pernapasan, syok septik, dan / atau disfungsi atau kegagalan beberapa organ, asidosis metabolik yang sulit diperbaiki, syok septik, disfungsi koagulasi

Sumber: Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. Frontiers in Cellular Infection Microbiology Journal. 2020;10:4.

B. Patogenesis

1) Masuk dan Penyebaran Virus

SARS-CoV-2 ditularkan terutama melalui droplet pernapasan, kontak, dan juga memiliki potensi untuk tersebar secara fecal-oral. Replikasi virus primer diduga terjadi pada epitel mukosa saluran pernapasan bagian atas (rongga hidung dan faring), yang kemudian multiplikasi lebih lanjutnya terjadi pada saluran pernapasan bagian bawah dan mukosa gastrointestinal, sehingga dapat menimbulkan viremia ringan. Pada saat kondisi tersebut, beberapa infeksi masih bisa dikontrol dan tetap asimtomatik. Beberapa pasien COVID-19 juga menunjukkan gejala non-pernapasan seperti hati akut, cedera jantung, gagal ginjal, dan diare. ACE2 yang merupakan reseptor virus tersebar luas di mukosa hidung, bronkus, paru-paru, jantung, kerongkongan, ginjal, lambung, kandung kemih, dan ileum, serta organ-organ manusia ini semuanya rentan terhadap SARS-CoV-2¹⁵.

2) Temuan Patologis

Laporan pertama dari temuan patologis dari COVID-19 yang parah menunjukkan kerusakan *alveolar difus bilateral pulmonary* dengan eksudat fibromikroid seluler. Paru kanan terdapat deskuamasi pneumosit dan pembentukan membran hialin, menunjukkan sindrom gangguan pernapasan akut. Jaringan paru kiri terlihat edema paru dengan pembentukan membran hialin, menunjukkan fase awal *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*. Infiltrat inflamasi mononuklear interstisial, yang didominasi oleh limfosit, dapat diamati pada kedua paru. Sel-sel syncytial berinti banyak dengan atypical enlarged pneumocytes yang ditandai dengan nukleus yang besar, sitoplasma granular amfofilik, dan nukleolus yang menonjol yang diidentifikasi di intra-alveolar space, menunjukkan perubahan seperti efek sitopatik virus. Temuan patologis paru ini sangat mirip dengan yang terlihat pada SARS dan MERS. Selain itu, juga terdapat sedikit infiltrat inflamasi mononuklear interstisial yang ditemukan di jaringan jantung, yang berarti bahwa SARS-CoV-2 mungkin tidak secara langsung merusak jantung. Sekresi lendir yang masif pada kedua paru ditemukan pada kasus kematian dengan COVID-19, yang berbeda dengan SARS dan MERS¹⁵.

3) *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

ARDS adalah kondisi paru-paru yang mengancam jiwa yang mencegah oksigen yang cukup masuk ke paru-paru dan ke dalam sirkulasi. Pada kasus fatal infeksi SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2, individu menunjukkan gangguan pernapasan parah yang membutuhkan ventilasi mekanis, dan temuan histopatologi juga memperparah ARDS¹⁵.

4) Badai Sitokin

Temuan klinis menunjukkan respons inflamasi yang berlebihan selama infeksi SARS-CoV-2 akan mengakibatkan peradangan paru yang tidak terkontrol, kemungkinan merupakan penyebab utama kematian kasus SARS-CoV-2. Replikasi virus yang cepat dan kerusakan sel, *down regulation* dan pelepasan ACE2 yang diinduksi virus, dan antibody dependent enhancement (ADE) bertanggung jawab atas peradangan agresif yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Serangan awal dari replikasi virus yang cepat dapat menyebabkan kematian sel epitel dan endotel masif serta kebocoran pembuluh darah, memicu produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang berlebihan. Sitokin yang berlebihan justru dapat menyerang jaringan tubuh yang sehat sehingga menyebabkan peradangan. Badai sitokin akan menyerang jaringan paru-paru dan pembuluh darah. Alveoli akan dipenuhi oleh cairan sehingga tidak memungkinkan terjadinya pertukaran oksigen. Untuk SARS-CoV, satu masalah yang membingungkan adalah bahwa hanya beberapa pasien, terutama mereka yang memproduksi antibodi penetralisir lebih awal yang mengalami peradangan persisten, ARDS, dan bahkan kematian mendadak, sementara sebagian besar pasien bertahan dari respons inflamasi dan membersihkan virus. Hal ini juga terjadi pada infeksi SARS-CoV-2¹⁵.

5) Disfungsi Kekebalan

Sel T CD4 dan CD8 perifer menunjukkan pengurangan dan hiperaktivasi pada pasien COVID-19 yang parah. Konsentrasi tinggi sel T CD4 proinflamasi dan granula sitotoksik sel T CD8 menunjukkan respon imun antivirus dan aktivasi sel T yang berlebihan. Selain itu, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa

limfopenia adalah ciri umum COVID-19, menunjukkan faktor penting yang menyebabkan keparahan dan kematian¹⁵.

Patogenesis SARS-COV berdasar waktu¹⁶

1) Keadaan asimptomatik (1-2 hari)

Virus SARS-CoV-2 yang menempel dengan sel epitel di cavum nasal dan mulai bereplikasi. ACE2 adalah reseptor utamanya untuk SARS-CoV-2 dan SARS-CoV

2) Saluran napas atas dan konduksi respon saluran pernapasan (beberapa hari berikutnya)

Virus tersebut kemudian berpropagasi, dan bermigrasi menelusuri saluran pernapasan bawah di sepanjang konduksi jalur pernapasan, dan muncul respon imun innate. 80% pasien akan dipantau di rumah masing-masing dan penyakit ini ringan sedang dan biasanya terbatas ke jalur pernapasan.

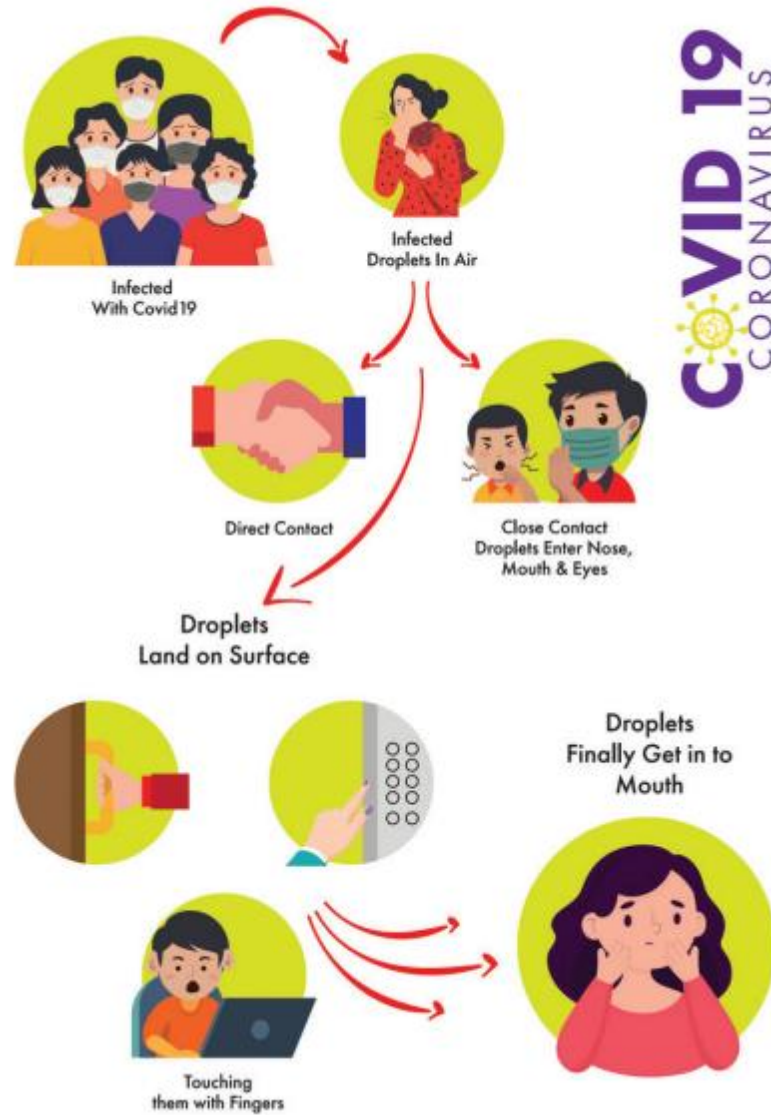
3) Hipoksia, munculnya ground glass, dan meningkat sampai ARDS Sekitar 20% pasien yang tidak ditangani/pasien terinfeksi bisa berlanjut ke ARDS tingkat 3 dan bisa memunculkan infiltrat pada paru-paru dan sebagian lagi bisa memunculkan penyakit yang sangat parah.

2.1.4 Penyebaran COVID-19

A. Cara Penyebaran

Penyebaran virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19 dari manusia ke manusia terjadi melalui beberapa jalur seperti penularan langsung, penularan melalui kontak dan penularan udara melalui aerosol dan selama prosedur medis. Batuk, bersin, inhalasi droplet, kontak dengan selaput lendir mulut, hidung dan mata adalah cara penyebaran yang umum. Virus yang dikeluarkan melalui saluran pernapasan, air liur, feses dan urin yang mengakibatkan sumber penyebaran virus lain. Pada pasien dengan COVID-19 yang parah, *Viral load* nya lebih tinggi dan dengan durasi lebih lama. Penyebaran COVID-19 dapat juga sering terjadi dari pasien ke petugas kesehatan dan pramugari yang berada dalam kontak dekat dengan pasien yang terinfeksi.

Mode transmisi COVID-19



Gambar 2.3 Mode transmisi COVID-19

Sumber: Umakhantan S, Sahu P, Rnade AV, Buukelo MM, Rao JS, Machado LFA, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med Journal. 2020;96:754-5.

B. Interaksi virus-host

Analisis struktural menunjukkan interaksi tingkat atom antara virus CoV dan host. Penularan COVID-19 lintas spesies dan manusia ke manusia utamanya bergantung pada domain pengikat reseptor spike protein dan reseptor inangnya yaitu ACE2. Keberadaan ACE2 yang tinggi diidentifikasi terdapat pada paru-paru (sel alveolus tipe II), kerongkongan, ileum, usus besar, ginjal (tubulus berbelit-belit proksimal), miokardium, kandung kemih (sel urothelial) dan juga baru-baru ini mukosa mulut. Reseptor ACE2 ini yang bertanggung jawab atas masuknya virus ke dalam sel inang dan juga replikasi virus berikutnya. Faktor utama yang terlibat dalam patogenesis virus 2019-nCov adalah protein subunit spike 1, priming oleh protease serine-2 transmembran (penting untuk masuk dan replikasi virus), interaksi reseptor ACE2-2019-nCov dan downregulasi protein ACE2. Faktor-faktor ini berkontribusi pada atrofi, fibrosis, peradangan, dan vasokonstriksi yang mengakibatkan cedera jaringan pada host¹⁷.

Transmisi SARS-CoV-2:

- a. Metode utama penularan SARS-CoV-2 adalah melalui paparan droplet pernapasan yang membawa virus menular dari kontak dekat atau transmisi droplet dari individu presimptomatik, asimtomatik, atau simptomatik yang menyimpan virus.
- b. Penularan melalui udara dengan prosedur yang menghasilkan aerosol juga telah terlibat dalam penyebaran COVID-19. Namun, data yang melibatkan transmisi udara SARS-CoV-2 tanpa adanya prosedur yang menghasilkan aerosol telah muncul dan sedang dievaluasi. Namun, cara penularan ini belum diakui secara universal.
- c. Transmisi fomite dari terkontaminasinya permukaan benda mati oleh SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan penularan tidak langsung. Permukaan di lingkungan terdekat atau benda mati di sekitar yang terkontaminasi virus dari orang yang terinfeksi kemudian diikuti menyentuh mulut, hidung, atau mata dapat dianggap sebagai salah satu mode transmisi
- d. SARS-CoV-2 tercatat stabil pada permukaan stainless steel dan plastik dibandingkan dengan permukaan tembaga dan karton, dengan viabilitas virus

(daya hidup) terdeteksi hingga 72 jam setelah terkontaminasinya permukaan dengan virus.

- e. Sebuah penelitian yang mengevaluasi durasi viabilitas virus pada benda dan permukaan menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat ditemukan pada plastik dan stainless steel hingga 2-3 hari, karton hingga 1 hari, tembaga hingga 4 jam. SARS-CoV-2 juga dapat ditemukan di lantai, mouse komputer, tempat sampah, dan pegangan tangan tempat tidur serta di udara hingga 4 meter dari pasien yang melibatkan transmisi nosokomial serta transmisi fomite.
- f. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) baru-baru ini merilis pembaruan yang menyatakan bahwa individu dapat terinfeksi SARS-CoV-2 melalui kontak dengan permukaan yang terkontaminasi oleh virus, tetapi risikonya rendah dan bukan merupakan jalur utama penularan virus ini.
- g. Data epidemiologis dari beberapa studi kasus telah melaporkan bahwa pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki virus hidup yang ada dalam tinja yang memungkinkan penularan fekal-oral.
- h. Sebuah meta-analisis yang melibatkan 936 neonatus dari ibu dengan COVID-19 menunjukkan penularan vertikal mungkin terjadi tetapi terjadi pada sebagian kecil kasus¹⁸.

2.1.5 Peran Rongga Mulut dalam Penyebaran COVID-19

Karena rongga mulut merupakan reservoir penting dari virus SARS-CoV-2, penggunaan obat kumur antivirus dapat menjadi penting dalam memerangi pandemi COVID-19. *Viral load* SARS-CoV-2 secara konsisten ditemukan tinggi dalam air liur, terutama pada tahap awal penyakit. Hal itu terdeteksi pada 91,7% sampel air liur dari pasien COVID-19, dan jumlah salinan/mL infeksius dapat mencapai hingga $1,2 \times 10^8$.

Selain itu, air liur merupakan sumber penularan yang penting selama pandemi COVID-19. Ketika seseorang batuk, bersin, bernapas, atau berbicara, ia menghasilkan tetesan air liur yang mengandung mikroorganisme. Kuantitas dan ukuran tetesan air liur berbeda antara individu; oleh karena itu, risiko penularannya juga bervariasi. Satu kali batuk atau 5 menit percakapan menghasilkan sekitar 3.000 tetesan air liur. Satu kali bersin menghasilkan sekitar

40.000 droplet nuclei yang dapat menyebar beberapa meter di udara. Tetesan air liur ($>60\mu\text{m}$) memungkinkan penularan SARS-CoV-2 ketika orang-orang melakukan kontak dekat (1m dan 3m). Selain itu, meskipun belum diketahui secara pasti, aerosol yang mengandung virus (tetesan $<60\mu\text{m}$) dapat berkontribusi pada penyebaran SARS-CoV-2 dan memungkinkan kontaminasi pada jarak hingga 7 hingga 8m.

Tetesan yang mengandung SARS-CoV-2 menembus inang melalui mulut atau mata atau dapat terhirup langsung ke paru-paru. Dengan demikian, pejamu terinfeksi dan kemudian dapat mengembangkan gejala klinis penyakit COVID-19.

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal yang ber amplop. Untuk menjadi patogen, protein spike SARS-CoV-2, yang diaktifkan oleh protease, berikatan dengan reseptornya yakni angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 dan proprotein convertase furin, dimana keduanya terlibat dalam penetrasi virus ke dalam sel, keduanya sangat tersebar dalam kelenjar ludah. Pada mata, ACE2 dan TMPRSS2, protease terkait permukaan sel yang memfasilitasi masuknya virus setelah pengikatan protein spike virus ke ACE2, diekspresikan pada permukaan mata manusia. Setelah perlekatan ke permukaan sel ini, virus memasuki endosom, dan dalam beberapa kasus, membran virus dan lisosom menyatu¹⁹.

2.1.6 Pencegahan COVID-19

WHO telah mengungkapkan bahwa pendidikan, isolasi, pencegahan, pengendalian penularan, dan pengobatan orang yang terinfeksi adalah langkah penting dalam mengendalikan penyakit menular seperti COVID-19. Dimungkinkan untuk meminimalkan penyebaran infeksi dengan membuat rekomendasi berikut.

Staying at home (karantina di rumah) dan menghindari kontak langsung dengan orang sehat (kemungkinan pasien tanpa gejala) atau orang yang terinfeksi, yang disebut *shieelding* (perisai diri); menghindari perjalanan yang tidak penting; mematuhi aturan social distancing seperti menghindari tempat umum yang ramai dan menjaga jarak setidaknya dua meter antara setiap orang, terutama jika mereka batuk atau bersin; menghindari berjabat tangan saat menyapa orang lain; sering

mencuci tangan minimal 20 detik dengan sabun dan air atau pembersih tangan dengan alkohol minimal 60%, terutama setelah menyentuh area permukaan benda sekitar, menghindari menyentuh mata, hidung, dan mulut dengan tangan yang belum dicuci; dan desinfektan permukaan menggunakan semprotan atau tisu.

Perlu diperhatikan juga bahwa karena masa inkubasi yang lama dan adanya pasien tanpa gejala, penggunaan masker medis (terutama N95) atau respirator (terutama FFP3) dapat direkomendasikan. Selain itu, disarankan untuk mensterilkan respirator bekas, hanya dapat digunakan kembali untuk waktu yang terbatas, dan membuang masker bekas dengan benar. Meskipun respirator (the protective classes, termasuk FFP1, FFP2, dan FFP3 diproduksi sebagai barang sekali pakai, ini dapat digunakan lagi untuk waktu yang terbatas kecuali ada risiko kontaminasi melalui pengendapan partikel infeksius pada permukaan. Ketika respirator menjadi kotor atau basah dengan cairan tubuh atau tidak dapat lagi dipasang dengan benar, atau jika bernapas melalui respirator menjadi sulit, menandakan bahwa respirator tersebut harus dibuang. Selain itu, masker harus dibuang setelah digunakan selama *Aerosol-Generating Procedure* (AGP). SARS-CoV-2 tetap bertahan di lingkungan, termasuk di permukaan berbagai bahan seperti karton, besi, atau tisu untuk beberapa waktu. Hal ini menunjukkan bahwa ada risiko kontaminasi cepat pada permukaan luar respirator dan masker bedah. Kontaminasi pada permukaan respirator dapat dicegah dengan memasang masker medis di atasnya, atau memakai pelindung wajah yang dapat dibersihkan. Karena respirator dan masker bedah sangat terkontaminasi di masa pandemi COVID-19, beberapa metode dapat dipertimbangkan untuk sterilisasi masker bekas, termasuk uap, hidrogen peroksida, atau radiasi. Selain itu, penggunaan pelindung medis atau memakai pakaian pelindung sangat dianjurkan, terutama bagi petugas kesehatan. Perlu disebutkan bahwa mengenakan sarung tangan di tempat umum bukanlah perlindungan yang memadai terhadap COVID-19, karena sarung tangan dapat dengan mudah terkontaminasi. Jadi, sering mencuci tangan adalah cara terbaik untuk melindungi dari infeksi SARS-CoV-2. Sebuah penelitian di enam departemen rumah sakit di Wuhan, China

menunjukkan bahwa penggunaan masker N95, desinfektan, dan cuci tangan oleh dokter dan perawat efektif dalam mencegah infeksi COVID-19²⁰.

2.2. Obat Kumur Povidone Iodine

2.2.1 Obat Kumur dan Manfaatnya

Obat kumur merupakan suatu larutan atau cairan yang digunakan untuk membantu memberikan kesegaran pada rongga mulut serta membersihkan mulut dari plak dan organisme yang menyebabkan penyakit dirongga mulut. (Perbandingan Efektivitas Obat Kumur yang Mengandung Chlorhexidine dengan Povidone Iodine terhadap *Streptococcus mutans*). Menurut American Dental Association (ADA), tujuan menggunakan obat kumur adalah untuk menghilangkan sementara bau mulut atau menyegarkan nafas, membantu mencegah kerusakan gigi, mengurangi plak dan mencegah atau mengurangi gingivitis. ADA juga menyarankan pemakaian obat kumur dilakukan dua kali dalam sehari setelah menyikat gigi.

Obat kumur banyak mengandung kombinasi bahan-bahan berikut diantaranya: obat aktif (misalnya antijamur, antiseptik, antibiotik, antiinflamasi), astringen, elemen anorganik (misalnya natrium fluorida, kalsium), zat pembersih plak, (misalnya klorheksidin), penyegar napas dan minyak esensial (misalnya mentol, timol, eucalyptol), komponen aktif atau tidak aktif lainnya (misalnya natrium hidroksida, gula, pemanis buatan), pengencer dan pelarut (misalnya air deionisasi dan demineralisasi, alkohol, poloxamer), pengawet, pewarna dan perasa²¹.

Secara garis besar, ada dua jenis obat kumur: kosmetik dan terapeutik. Obat kumur kosmetik dapat mengendalikan bau mulut untuk sementara dan meninggalkan rasa yang menyenangkan, tetapi tidak memiliki aplikasi kimia atau biologis di luar manfaat semmentaranya. Misalnya, jika suatu produk tidak membunuh bakteri yang terkait dengan bau mulut, maka manfaatnya dianggap semata-mata kosmetik. Obat kumur terapeutik, sebaliknya, memiliki bahan aktif yang dimaksudkan untuk membantu mengendalikan atau mengurangi kondisi seperti bau mulut, radang gusi, plak, dan kerusakan gigi²².

Berkumur pada Masa Pandemi

Rongga mulut, merupakan bagian penting dari saluran aerodigestif bagian atas, diyakini memainkan peran penting dalam patogenisitas dan penularan SARS-CoV-2. Identifikasi obat kumur antivirus yang ditargetkan untuk mengurangi *viral load* saliva akan berkontribusi untuk mengurangi pandemi COVID-19.

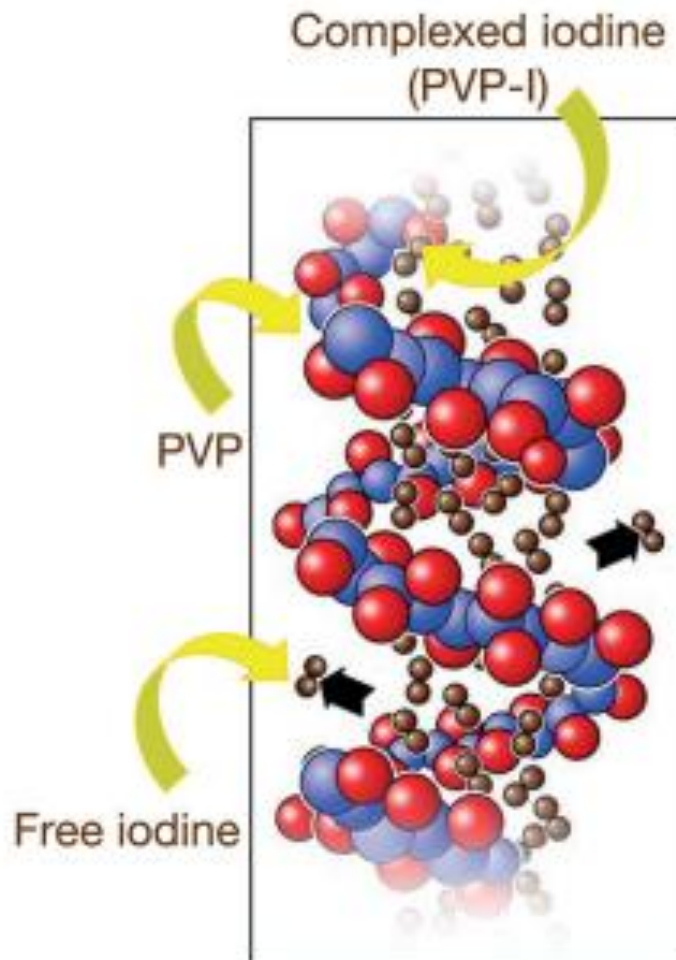
Untuk mengurangi risiko penularan SARS-CoV-2 oleh pasien COVID-19, maka jumlah *viral load* dari rongga mulut harus diturunkan. Salah satu tindakan yang paling efisien untuk ini adalah penggunaan obat kumur antivirus. Tinjauan literatur menyimpulkan bahwa obat kumur yang mengandung cetylpyridinium chloride (CPC) atau povidone-iodine (PVP-I) dapat menurunkan keparahan COVID-19 dengan mengurangi *viral load* oral SARS-CoV-2 dan dapat menurunkan risiko penularan dengan mengurangi *viral load* dalam droplet yang dihasilkan dalam kehidupan sehari-hari atau dalam aerosol yang dihasilkan selama prosedur perawatan gigi¹⁹.

2.2.2 Obat kumur povidone iodine dan kandungannya

Povidone-iodine (yodium dengan polimer polivinilpirolidon yang larut dalam air, PVP-I) ditemukan pada tahun 1955 di laboratorium toksikologi industri di Philadelphia oleh Shelanski dan Shelanski. Povidone iodine terdiri dari kompleks povidone hidrogen iodida dan unsur yodium. PVP-I dikembangkan untuk menemukan kompleks yodium antimikroba yang lebih aman dibandingkan tingtur Yodium, yang menyebabkan luka bakar. PVP-I terdaftar di WHO sebagai daftar obat-obatan esensial, daftar obat-obatan paling penting yang diperlukan untuk setiap sistem perawatan kesehatan fungsional. PVP-I juga tersedia tanpa resep dan sering digunakan sebagai antiseptik topikal spektrum luas, obat kumur, semprotan hidung, dll²³.

Obat kumur PVP-I merupakan obat kumur antimikroba spektrum luas yang paling banyak tersedia. Adapun untuk efek antimikroba PVP-I terjadi ketika yodium bebas (I₂) terlepas dari kompleks polimer. Setelah dalam bentuk bebas, yodium dengan cepat menembus mikroba dan mengganggu protein dan mengoksidasi struktur asam nukleat. Interaksi ini pada akhirnya menghasilkan

kematian mikroba. Dengan penggunaan klinis selama beberapa dekade, profil keamanan PVP-I telah dipastikan dengan baik. Alergi yang terjadi akibat penggunaan PVP-I sangatlah jarang dan dalam uji klinis hanya 2 dari 500 pasien yang menunjukkan sensitivitas kontak positif terhadap PVP-I (prevalensi: 0,4%)²⁴.



Gambar 2.4 Struktur molekul PVP-I

Sumber: Bayley JK. The use of Povidone Iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may reduce cross infection and protect healthcare workers.2020:2-3.

2.2.3 Keamanan Penggunaan Povidone Iodine

Konsentrasi encer dari obat kumur PVP-I telah terbukti bersifat bakterisida. Obat kumur povidone-iodine telah digunakan di seluruh dunia selama beberapa dekade. Selain antiseptis untuk prosedur bedah mulut, Obat kumur PVP-I telah digunakan untuk mencegah infeksi pernapasan pada pasien dengan menunjukkan hasil yang bervariasi. *The Committee for the Japanese Respiratory Society guidelines* merekomendasikan agar pasien rawat inap dan petugas kesehatan berkumur dengan PVP-I 4 kali sehari untuk mencegah pneumonia yang didapat di rumah sakit.

Pada uji *in vivo*, penggunaan obat kumur PVP-I 1% hingga 1,25% dalam waktu lama tidak menyebabkan iritasi atau kerusakan, dan tidak ada efek keamanan yang merugikan pada pasien hingga 28 bulan (Tabel 2.3). Obat kumur povidone iodine juga tidak terbukti menodai gigi atau menyebabkan perubahan fungsi pengecap.

Asupan yodium harian yang direkomendasikan oleh WHO adalah 0,15 mg. Sebagian besar yodium dibersihkan oleh ginjal dalam urin, 35% diekskresikan melalui keringat, dan sejumlah kecil diekskresikan melalui feses. Ketika pasien yang sehat diberi lebih dari 100 kali asupan yodium yang direkomendasikan setiap hari selama 38 hari, tidak ada efek yang merugikan. Pembersihan yodium ginjal telah terbukti stabil dan tidak jenuh.

Sebuah penelitian dilakukan pada pasien sehat di daerah Jepang dengan asupan yodium tinggi dari rumput laut. Pasien memiliki ekskresi iodida urin 1,5 mg/hari. Namun, tidak ada peningkatan antibodi tiroglobulin atau antibodi peroksidase tiroid, dan tidak ada efek kesehatan negatif yang dilaporkan; 5% efek obat kumur PVP-I pada fungsi tiroid dipelajari pada pasien 4 kali per hari selama 2 minggu dan 6 bulan setiap hari tanpa efek pada fungsi tiroid (Tabel 2.3). Ada satu laporan kemungkinan toksisitas yodium setelah irigasi dengan 300 mL 10% PVP-I selama 3 jam operasi sinus endoskopi fungsional pada satu pasien. Alergi, sensitivitas kontak, dan reaksi kulit jarang terjadi. Keamanan penggunaan kumur PVP-I oral pada populasi anak telah dibuktikan dengan penggunaan tunggal dan penggunaan intermiten selama 6 bulan (Tabel 2.3)²⁵.

Tabel 2.3 Gambaran data keamanan dan toleransi penggunaan PVP-I oral secara in Vivo.

Artikel	Pengenceran	Frekuensi	Temuan	Temuan yang merugikan
Shiraishi et al, 2002	0.03%	3 kali dalam satu waktu	Rasa lebih disukai daripada klorheksidin glukonat dan setilpiridinium klorida	Tidak ada
Nagatake et al, 2002	1%	4 kali perhari sampai 28 bulan	Tidak ada iritasi di mukosa	Tidak ada
Madan et al, 2008	1%	2 kali perhari sampai 6 minggu	Insiden dan keparahan radiasi mucositis dikurangi	Tidak ada
Rahn et al, 1997	1.25%	4 kali perhari sampai 9 minggu	Insiden, durasi dan keparahan radiasi mucositis dikurangnya	Tidak ada
Ferguson et al, 1978	5%	4 kali perhari sampai 2 minggu	Tidak ada perubahan klinis pada fungsi tiroid	Tidak ada
Ader et al, 1988	5%	1 kali perhari selama 6 bulan	Peningkatan jumlah TSH namun pada rentang yang normal -Tidak ada perubahan pada T3, T4, dan T4 bebas	Tidak ada
Amin et al, 2004	10%	3 kali dalam interval 2 bulan	Tidak ada iritasi atau kerusakan pada mukosa pasien pediatrik	Tidak ada
Reilly et al, 2016	10%	1 kali penggunaan	Tidak ada iritasi atau kerusakan pada mukosa pasien pediatrik	Tidak ada

Sumber: Frank S, Capriotti MD, Brown SM, Tessema B. Povidone-Iodine use in sinonasal and oral cavities: a Review of safety in the COVID-19 era. Ear, Nose & Throat Journal.2020;99(9):588-9.

2.2.4 Aplikasi Klinis Povidone Iodine

Formulasi PVP-I digunakan secara luas di rumah sakit sebagai antiseptik dan desinfektan karena profil antiinfeksi spektrum luasnya, potensi resistensi yang rendah serta sifat hemostatik dan antiinflamasi. PVP-I tersedia dalam konsentrasi dan formulasi yang berbeda, sebagai obat kumur contohnya

diantaranya terdapat PVP-I 10%, 7,5% dan 1% dan semprotan tenggorokan dengan konsentrasi 45%, sehingga memungkinkan fleksibilitas dalam pemberian yang sesuai dengan kebutuhan masing-masing pasien. Beberapa kegunaan umum termasuk pengobatan antiseptik kulit dan mukosa dalam prosedur bedah, manajemen luka bakar dan luka, dan desinfeksi peralatan medis seperti catgut kateter, pisau, ampul, benda plastik, benda karet, sikat, termometer, dan botol.

Formulasi PVP-I juga banyak digunakan selama prosedur bedah mulut dan maksilofasial. PVP-I juga digunakan sebagai obat kumur profilaksis mengurangi bakteremia pascaoperasi setelah prosedur bedah periodontal dan maksilofasial. Penggunaan pra prosedur PVP-I juga telah terbukti mengurangi tingkat mikroorganisme yang dihasilkan dalam aerosol dan percikan selama prosedur dental dengan rotary instrumen. Obat kumur PVP-I juga telah digunakan dalam prosedur gingivitis dan periodontitis. PVP-I juga terbukti efektif dalam pencegahan karies gigi pada anak-anak berisiko tinggi.

Berkumur dan membilas dengan 10–15 ml PVP-I murni selama minimal 30 detik telah banyak digunakan untuk pengobatan dan pencegahan sakit tenggorokan. Mengingat potensi PVP-I dalam mengurangi kejadian infeksi pernapasan yang ditularkan melalui udara atau droplet (misalnya, SARS, flu burung, dan flu babi), Kanagalingam et al. merekomendasikan PVP-I murni untuk digunakan sebagai tindakan perlindungan dengan berkumur selama 2 menit hingga empat kali sehari. Berkumur sangat direkomendasikan untuk pencegahan dan pengobatan Upper Respiratory Tract Infections (URTI) di Jepang, sebuah praktik yang didukung oleh temuan dari penelitian yang melihat peran berkumur pada individu yang sehat dan mereka yang sering atau mengalami infeksi pernapasan persisten. Japanese clinical respiratory guidelines merekomendasikan berkumur dengan PVP-I (empat kali sehari) pada pasien rawat inap dan petugas kesehatan, untuk pencegahan pneumonia yang didapat di rumah sakit. PVP-I juga telah direkomendasikan sebagai tindakan pencegahan terhadap pandemi influenza²³.

Tabel 2.4 Aktivitas anti-coronavirus produk povidone-iodine

Penulis	Tahun	Model Studi	Produk PVP-I yang digunakan	Virus yang diteliti	Hasil
Kariwa and Fuji	2006	In-vitro	PVP-I 1% solution PVP-I 1% scrub PVP-I 0.25% palm PVP-I 0.47% gargle PVP-I 0.23% throat spray	SARS-CoV	Perawatan dengan semua produk PVP-I untuk 2 Menit sepenuhnya menonaktifkan virus
Eggers et al	2015	In-vitro	PVP-I surgical scrub 7.5% PVP-I skin cleanser 4% PVP-I gargle and mouthwash 1%	MERS-CoV	Ada 99,99% penurunan viral titers setelah 15 detik aplikasi setiap produk
Eggers et al	2018	In-vitro	PVP-I 7% oral solution diencerkan dengan konsentrasi 0.23%	SARS-CoV MERS-CoV	Ada 99,99% penurunan viral titers setelah 15 detik kontak dengan larutan oral

Sumber: Negi N, Bhardwaj VK, Sharma D, Sharma R, Asad T, Shamal A, et al. Povidone iodine: “The first line of defense” with potential anti severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 efficacy. *1 International Journal of Oral Health Sciences*. 2021; 10(2):74-7.

2.2.5 Mekanisme Kerja

Efek antimikroba PVP-I terjadi setelah yodium bebas (I₂) terlepas dari kompleks polimer. Yodium bebas ini yang memediasi mekanisme tindakan yang melibatkan gangguan jalur metabolisme mikroba serta destabilisasi komponen struktural membran sel, sehingga menyebabkan kerusakan permanen pada patogen. Konsentrasi yang yodium bebas ini adalah faktor penentu aktivitas antimikroba PVP-I. Paparan PVP-I menyebabkan kerusakan struktur sitosol dan inti pada bakteri dan kerusakan dinding sel pada jamur. Selain aksi pembunuhan langsung pada bakteri, PVP-I juga menghambat pelepasan faktor patogen seperti

eksotoksin, endotoksin, dan enzim perusak jaringan. Selanjutnya, yodium adalah pemburu spesies oksigen radikal bebas, berkontribusi terhadap sifat anti-inflamasi.

PVP-I memiliki spektrum antimikroba yang luas dengan aktivitas melawan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk strain resisten antibiotik dan resisten antiseptik jamur, dan protozoa. PVP-I juga aktif terhadap berbagai macam virus berselubung dan tidak berselubung, serta beberapa spora bakteri dengan peningkatan waktu paparan. Selain itu, PVP-I telah terbukti memiliki aktivitas melawan biofilm bakteri dan jamur dewasa secara *in vitro* dan *ex vivo*²⁶. PVP-I memunculkan aktivitas antivirus yang kuat dengan memblokir perlekatan virus ke reseptor sel inang dan menghambat pelepasan virus dari sel yang terinfeksi.. PVP-I menonaktifkan enzim virus esensial, sehingga menghalangi pelepasan virus dari sel inang, mencegah penyebaran virus lebih lanjut ke reseptor sel inang. Selain itu, PVP-I juga menghambat hemaglutinin virus, mengakibatkan blokade perlekatan pada reseptor sel inang²³.