

LITERATURE REVIEW
KARAKTERISTIK MANIFESTASI COVID-19
PADA RONGGA MULUT

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



OLEH:

NABILAH ATIKAH PUTRI

J011191026

DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LITERATURE REVIEW
KARAKTERISTIK MANIFESTASI COVID-19
PADA RONGGA MULUT

SKRIPSI

*Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat untuk mencapai gelar
sarjana kedokteran gigi*

OLEH :

NABILAH ATIKAH PUTRI
J011191026

DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

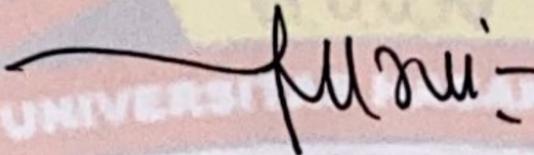
LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Karakteristik Manifestasi COVID-19 pada Rongga Mulut

Oleh : Nabilah Atikah Putri/J011191026

**Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 6 September 2022**

**Oleh :
Pembimbing**



Prof. Dr. drg. Asmawati Amin, M.Kes

NIP. 196810281998022002

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**



Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pro (K)

NIP. 196311041994011001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Nabilah Atikah Putri

NIM : J011191026

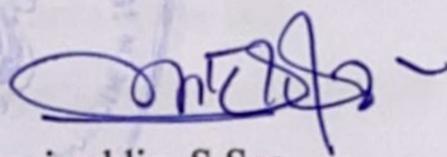
Judul : Karakteristik Manifestasi COVID-19 pada Rongga Mulut

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

Makassar, 6 September 2022

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS




Amiruddin, S.Sos

NIP 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Nabilah Atikah Putri

NIM : J011191026

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "KARAKTERISTIK MANIFESTASI COVID-19 PADA RONGGA MULUT" 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 sebelumnya.

Makassar, 6 September 2022



NABILAH ATIKAH PUTRI

NIM J011191026

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi *literature review* dengan judul “**Karakteristik Manifestasi COVID-19 pada Rongga Mulut**”. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, yang telah membawa kita menuju zaman yang terang benderang ini dan menjadi suri tauladan bagi kita sepanjang zaman.

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Prof. Dr. drg. Asmawati Amin, M.Kes selaku dosen pembimbing yang senantiasa mendampingi, membimbing, dan mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini. Dalam proses menyusun skripsi ini, penulis mendapatkan banyak pelajaran, bantuan, dan bimbingan serta motivasi dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Maka dari itu, dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Allah SWT** karena atas izin, rahmat, dan hidayah-Nya penulis diberikan kelancaran dan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis, yaitu Ayahanda **Yusmin** dan Ibunda **Herawaty Mappagio** serta adinda **Zaimah Althof Fakhriyyah** atas doa, dukungan, nasihat, motivasi, dan perhatian yang telah diberikan kepada penulis hingga saat ini
3. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf atas bantuan dan bimbingannya selama penulis menempuh Strata Satu Program Pendidikan Dokter Gigi
4. **Prof. Dr. drg. Irene Edith Rieuwpassa, M.Si** selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberi dukungan, motivasi dan bimbingan untuk menjadi lebih baik lagi dalam masa belajar selama perkuliahan.

5. **Prof. Dr. drg. Asmawati Amin, M.Kes** selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar dan selalu memberi arahan, membimbing dan senantiasa memberikan nasehat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
6. **Prof. Dr. drg. Irene Edith Rieuwpassa, M.Si** dan **drg. Rafikah Hasyim, M.Biomed** selaku dosen penguji yang telah memberikan berbagai arahan, bimbingan, dan nasihat kepada penulis.
7. **Segenap Jajaran Dosen dan Staf Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin** yang telah banyak membantu penulis selama proses perkuliahan.
8. Teman seperjuangan skripsi **Eshin Usami Nur Rahman** dan seluruh rekan skripsi Departemen Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
9. Teman-teman seperjuangan, yaitu **Febrinda Safira, Adinda Maharani, Mitha Nurrahmasari, Ibna Adiba, dan Mutiara Faza** yang setia menemani, menyemangati, menasihati, dan mendengarkan segala keluhan penulis sejak menjadi mahasiswa baru,
10. Teman-teman tercinta **Dela, Aan, Dije, Reisyah, Ela, Aya, Has, Iin, Rahma, dan Icha** yang selalu memberikan motivasi dan semangat pada penulis sejak SMA hingga saat ini.
11. Keluarga besar **ALVEOLAR 2019** yang telah menemani dan membantu penulis selama awal kuliah hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
12. Pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis bernilai dan Allah SWT memberikan balasan lebih dari hanya sekedar ucapan terima kasih dari penulis.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini sepenuhnya jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mohon maaf atas segala kesalahan yang disengaja maupun yang tidak disengaja dalam rangkaian penulisan skripsi ini. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi penyempurnaan penulisan serupa dimasa yang akan datang. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kedokteran Gigi serta bagi semua pihak yang membutuhkan.

Makassar, 6 September 2022

Penulis

ABSTRAK

Karakteristik Manifestasi COVID-19 Pada Rongga Mulut

Nabilah Atikah Putri¹

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Indonesia
putrinabilahatikah@gmail.com

Latar Belakang: COVID-19 merupakan penyakit pada sistem pernapasan yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang diduga berasal dari hewan yang diperjualbelikan di pasar basah di Kota Wuhan, China pada tahun 2019. Di dalam tubuh, SARS-CoV-19 akan berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) menggunakan *spike* proteinnya. Lokasi utama yang menjadi tempat perlekatan dan replikasi SARS-CoV-19 ialah pada sel-sel epitel orofaring. Selain itu, reseptor ACE2 juga dapat ditemukan pada mukosa oral (terutama pada dorsum lidah dan kelenjar saliva). Kehadiran reseptor ACE2 pada rongga mulut ini dapat memfasilitasi proses infeksi SARS-Cov-2 dan menimbulkan manifestasi pada rongga mulut. **Tujuan:** Mampu mengetahui pengaruh infeksi dan manifestasi COVID-19 pada rongga mulut. **Metode :** Desain penulisan ini adalah *literature review*. **Hasil:** Terdapat berbagai manifestasi rongga mulut pada pasien COVID-19. Manifestasi rongga mulut yang paling sering ditemukan, yaitu xerostomia, gangguan pengecap, sensasi mulut terbakar, dan rasa sakit pada rongga mulut. **Kesimpulan :** COVID-19 dapat menimbulkan manifestasi pada rongga mulut pasien dengan menyerang sistem saraf pusat serta reseptor ACE2 pada sel epitel di mukosa rongga mulut dan kelenjar saliva yang umumnya terjadi sebagai manifestasi awal dari COVID-19. Prevalensi terjadinya manifestasi oral ini berbeda berdasarkan jenis kelamin pasien . Beberapa faktor juga dapat mempengaruhi manifestasi oral yang timbul, seperti penurunan *oral hygiene*, gangguan psikologis, penurunan sistem imunitas, dan infeksi sistemik yang terjadi.

Kata Kunci : COVID-19, Karakteristik Manifestasi Rongga Mulut, Reseptor ACE2

ABSTRACT

THE CHARACTERISTIC OF COVID-19 ORAL MANIFESTATIONS

Nabilah Atikah Putri¹

¹ Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

putrinabilahatikah@gmail.com

Background: COVID-19 is a disease of the respiratory system caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which is thought to have originated from animals traded in a wet market in Wuhan, China in 2019. Inside the body, SARS-CoV-19 will bind to the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor using its spike protein. The main location where SARS-CoV-19 binds to the ACE2 receptor and replicates is on epithelial cells in the oropharynx. In addition, ACE2 receptors can also be found on the oral mucosa (especially on the dorsum of the tongue and salivary glands in the buccal and palate mucosa). The presence of ACE2 in the oral cavity can facilitate the infectious process of SARS-CoV-2 and cause oral manifestations. **Objective:** To determine the effects of COVID-19 infection and its manifestation in the oral cavity. **Method:** Literature Review. **Result:** There are various oral manifestation of COVID-19, such as xerostomia, taste impairment, burning mouth sensation, and oral/dental pain. **Conclusion :** COVID-19 can cause oral manifestation by impairing the central nervous system and binding with the ACE2 receptors in the epithelial cells of the oral cavity and salivary glands as early manifestation of COVID 19. The prevalence of oral manifestation is different between sex. Several factors also influence the oral manifestation, such as bad oral hygiene, psychological impairment, immunity impairment, and systemic infection.

Keywords: COVID-19, Characteristic of Oral Manifestation, ACE2 Receptors

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan.....	3
1.4. Manfaat.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).....	4
2.1.1. Gambaran Umum.....	4
2.1.2. Taksonomi dan Struktur.....	4
2.1.3. Sumber dan Transmisi.....	6
2.1.4. Patogenesis.....	8
2.1.5. Gejala dan Manifestasi Klinis.....	12
2.1.6. Diagnosis.....	14
2.2. Rongga Mulut.....	15
2.2.1. Mukosa Oral.....	15
2.2.2. Gigi dan Jaringan Periodontal.....	17
2.2.3. Saliva dan Kelenjar Saliva.....	17
2.3. Pengaruh Infeksi COVID-19 pada Rongga Mulut.....	18
2.3.1. Distribusi ACE2, TMPRSS2, dan Furin pada Rongga Mulut.....	18
2.3.2. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Rongga Mulut.....	19
BAB III METODE PENULISAN.....	24
3.1. Jenis dan Pendekatan Penelitian.....	24

3.2.	Sumber Data.....	24
3.3.	Kriteria Penelusuran.....	24
3.4.	Waktu Penelusuran.....	25
3.5.	Alur Penelusuran.....	25
BAB IV	HASIL.....	26
4.1.	Hasil.....	26
4.2.	Analisis Tabel Sintesis Jurnal.....	39
4.3.	Analisis Persamaan Jurnal.....	46
4.4.	Analisis Perbedaan Jurnal.....	47
BAB V	PENUTUP.....	49
5.1.	Kesimpulan.....	49
5.2.	Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....		50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 :Ilustrasi Struktur SARS-CoV-2.....	6
Gambar 2.2 : Transmisi Corona Virus dari Kelelawar ke Manusia melalui Inang Sementara.....	7
Gambar 2.3 : Proses Masuk dan Replikasi SARS-CoV-2 pada Sel Host.....	9

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Karakteristik Artikel yang Sesuai dengan Kriteria Penelusuran	27
Tabel 2 : Sintesis Jurnal.....	29

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hingga saat ini, seluruh negara di dunia sedang berjuang menghadapi krisis yang melanda sistem kesehatan, yaitu pandemi global yang disebabkan oleh *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 merupakan penyakit pada sistem pernapasan yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) atau *2019 Novel Corona Virus* (2019-nCoV) yang diduga berasal dari hewan yang diperdagangkan di pasar basah di Wuhan, Cina pada tahun 2019 serta ditetapkan sebagai situasi darurat global (pandemi) oleh WHO pada 11 Maret 2020.^{1,2} Terhitung sejak 2019 telah tercatat 276.436.619 kasus yang terkonfirmasi serta menyebabkan kematian sebanyak 5.374.744 jiwa secara global³ dan di Indonesia terdapat 4.261.208 kasus terkonfirmasi serta menyebabkan kematian sebanyak 144.042 jiwa sejak 2020.⁴

Virus SARS-CoV-2 ini memiliki waktu inkubasi sekitar 5 hari (jangka waktu 2 - 14 hari) hingga dapat menimbulkan gejala pada individu yang terinfeksi.² Umumnya gejala yang timbul pada individu yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 ini cukup bervariasi, mulai dari demam, kelelahan, batuk kering, nyeri otot, sakit tenggorokan, bahkan diare.⁵ Beberapa pasien juga mengeluhkan disfungsi pengecapan pada lidah, yaitu hilangnya fungsi pengecapan dan penciuman, timbulnya lesi pada mukosa oral, rasa sakit pada rongga mulut, gingivitis, mulut kering. Bahkan, pasien juga mengalami badai sitokin akibat peningkatan sitokin pada darah. Selain itu, pasien juga mengalami kesulitan bernapas, gagal napas, hingga mengalami kematian.^{6,7,8} Tingkat keparahan dari infeksi yang terjadi turut mempengaruhi gejala yang timbul, mulai dari ringan, sedang, hingga berat. Tingkat keparahan dari penyakit COVID-19 ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia (individu > 69 tahun), jenis kelamin (data kematian menunjukkan laki-laki sebanyak 70%), komorbid (hipertensi 30%, diabetes 19%, dan penyakit jantung 8%), serta

obesitas (47.6% pasien yang dirawat pada *Intensive Care Unit* memiliki indeks massa tubuh $> 30 \text{ kg/m}^2$).⁵

Penyakit COVID-19 ini merupakan *airborne disease*, yaitu penyakit yang dapat ditransmisikan antar manusia melalui kontak langsung atau dengan menghirup *droplets* (melalui batuk, bersin, berbicara, maupun bernapas) yang mengandung virus dari individu yang terinfeksi dalam jarak 1 m serta dapat ditransmisikan secara tidak langsung melalui *droplets* yang mengalami evaporasi sehingga tertinggal di udara (aerosol) ataupun melalui permukaan halus, seperti pada benda berbahan plastik maupun *stainless steel*. *Droplets* ini dapat masuk ke dalam tubuh melalui mukosa (hidung dan mulut) maupun konjungtiva.⁹ SARS-CoV-19 yang masuk ke dalam tubuh akan berikatan dengan menggunakan *spike* proteinnya pada reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) di tubuh manusia.⁶ Lokasi utama yang menjadi tempat SARS-CoV-19 berikatan dengan reseptor ACE2 dan bereplikasi ialah pada sel epitel di orofaring.⁸ Selain itu, reseptor ACE2 juga dapat ditemukan pada mukosa oral (terutama pada dorsum lidah dan kelenjar saliva di mukosa bukal dan palatum), paru-paru, hati, ginjal, saluran pencernaan, kelenjar keringat maupun pada pembuluh papiler kulit.¹⁰

Dengan demikian, rongga mulut dapat berperan dalam memfasilitasi proses infeksi dari SARS-CoV-2.⁶ Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh infeksi dan karakteristik manifestasi COVID-19 pada rongga mulut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana infeksi COVID-19 mempengaruhi rongga mulut?
2. Apa saja manifestasi klinis COVID-19 pada rongga mulut?

1.3. Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah tersebut maka tujuan penelitian ini, yaitu :

1. Mengetahui pengaruh infeksi COVID-19 pada rongga mulut.
2. Mengetahui manifestasi klinis COVID-19 pada rongga mulut.

1.4. Manfaat

Berdasarkan latar belakang tersebut maka literature review diharapkan dapat memberikan berbagai manfaat, yaitu :

1. Untuk ilmu pengetahuan, yakni menambah pengetahuan dan menjadi salah satu sumber informasi ilmiah dalam proses pendidikan dan penelitian untuk mengembangkan ilmu pengetahuan, terutama dalam bidang kedokteran gigi terkait karakteristik manifestasi COVID-19 pada rongga mulut.
2. Untuk masyarakat, yakni memberi pemahaman mengenai pengaruh infeksi COVID-19 pada rongga mulut.
3. Untuk penulis, yakni menambah wawasan terkait pengaruh infeksi COVID-19 pada rongga mulut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

2.1.1. Gambaran Umum

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang pertama kali muncul pada tahun 2019 di Kota, Wuhan, Hubei, Cina yang diduga berasal dari hewan liar yang diperjualbelikan di pasar Huanan.¹¹ Menurut penelitian yang dilakukan di Yuannan, Cina, SARS-CoV-2 ini memiliki 96.2% genom yang mirip dengan *coronavirus* yang berasal dari turunan kelelawar.¹² COVID-19 ini juga telah ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO sejak 11 Maret 2020. SARS-CoV-2 merupakan turunan ke-7 dari *coronavirus* yang sebelumnya telah menginfeksi manusia, yaitu SARS-CoV, MERSCoV, HKU1, NL63, OC43, dan 229E serta menjadi pandemi ke-5 di dunia sejak Pandemi Flu Spanyol 1918 serta menjadi pandemi ke-5 yang tercatat dalam sejarah dunia sejak Flu Spanyol 1918.^{13,14}

2.1.2. Taksonomi dan Struktur

Coronavirus termasuk ke dalam famili *Coronaviridae* pada ordo *Nidovirales* yang dapat menyebabkan penyakit pada sistem pernapasan, pencernaan, dan persarafan manusia serta hewan (*zoonosis*). *Coronavirus* ini dapat dibagi lagi ke dalam 4 genus berdasarkan karakteristik genetik dan antigeniknya, yaitu *α-Coronavirus*, *β-Coronavirus*, *γ-Coronavirus*, dan *δ-Coronavirus*. SARS-CoV-2 merupakan varian dari *coronavirus* yang termasuk ke dalam genus *β-Coronavirus* yang hanya dapat menginfeksi mamalia serta termasuk ke

dalam subgenus *Sarbecovirus*.¹⁵ SARS-CoV-2 ini termasuk virus RNA rantai tunggal positif dan tidak bersegmen yang memiliki bentuk elips dengan diameter sekitar 65-125 nm serta karakteristik yang menyerupai mahkota.^{16,17}

Terdapat empat struktur protein penting pada SARS-CoV-2, yaitu:

a. Glikoprotein *spike* (S)

Glikoprotein ini merupakan protein transmembran yang terletak pada bagian terluar dari kapsul dan memiliki berat molekul sekitar 150 kDa. Protein ini memfasilitasi perlekatan SARS-CoV-2 pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* pada tubuh manusia melalui proses *clathrin-mediated* endositosis. Protein ini dibagi lagi menjadi dua sub unit oleh *host cell furin-like protease*, yaitu S1 dan S2. Unit S1 mengandung area perlekatan reseptor serta berikatan dengan reseptor seluler sedangkan unit S2 bertanggung jawab memfasilitasi proses fusi dan proses masuknya virus.^{16,17}

b. Glikoprotein membran (M)

Glikoprotein ini merupakan protein yang paling terstruktur dan bertanggung jawab dalam menentukan bentuk dari kapsul virus. Protein ini juga dapat berlekatan dengan semua protein struktural lainnya, seperti glikoprotein nukleokapsid (N) yang menjadi lebih stabil saat berikatan dengan glikoprotein membran (M) serta dapat membantu penyempurnaan virus dengan menstabilkan kompleks RNA-protein N di dalam virion.

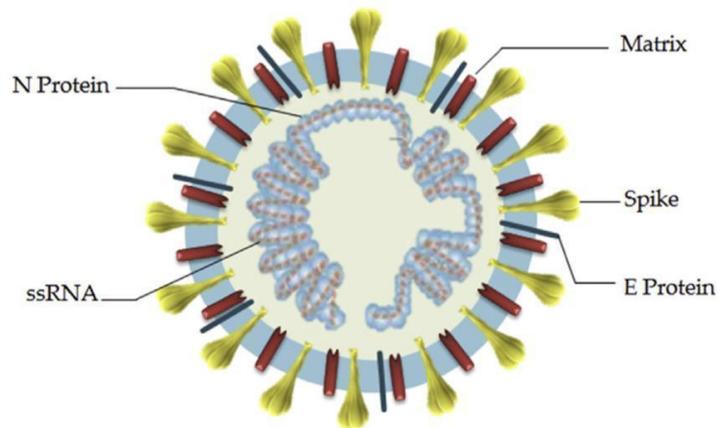
c. Glikoprotein *envelope* (E)

Glikoprotein E ini merupakan protein terkecil yang bertanggung jawab dalam produksi dan maturasi virus.

d. Glikoprotein nukleokapsid terfosforilasi (N)

Glikoprotein N merupakan komponen yang terletak pada area Retikulum Endoplasma-Badan Golgi yang berikatan dengan RNA virus sehingga protein ini juga terlibat dalam proses yang berkaitan

dengan genom virus, siklus replikasi virus, dan respon seluler dari sel host terhadap infeksi virus. Glikoprotein ini dapat mengalami perubahan struktural sehingga meningkatkan afinitas dari virus RNA akibat fosforilasi yang dialami oleh glikoprotein N.¹⁶

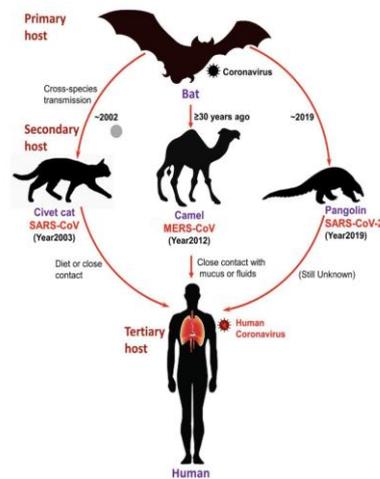


Gambar 2.1 Ilustrasi Struktur SARS-CoV-2¹⁶

2.1.3. Sumber dan Transmisi

Kasus infeksi SARS-CoV-2 pertama yang tercatat ialah pada 1 Desember 2019 di Kota Wuhan, Cina dengan gejala demam, malaise, batuk kering, dan *dyspnea* serta di diagnosa sebagai pneumonia hingga akhirnya menyebar ke berbagai dunia dan ditetapkan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020. Umumnya semua *coronacirius* berasal dari hewan (sebagai inang di alam) dan untuk β -*Coronavirus* biasanya berasal dari kelelawar sebagai *reservoir* di alam. Virus SARS-CoV ini diduga berasal dari hewan non-akuatik liar yang diperdagangkan pada pasar basah lokal Huanan, Wuhan, Cina. Pasar basah ini berada di dekat area perumahan, dimana makanan juga diperdagangkan serta hewan liar, seperti kelelawar, babi, rakun, anjing, dan musang dikurung di dalam kandang yang sempit dan tidak higienis. Genom SARS-Cov-2 ini memiliki kemiripan sebesar 96.2% dengan Genom RaTG13 pada kelelawar yang ditemukan pada *Rhinolophus affinis* di Provinsi Yunnan, > 1500 km dari Wuhan. Akan tetapi, hanya 27 dari 41 individu pada pasien kelompok

pertama yang memiliki riwayat mengunjungi pasar Huanan tersebut, sementara sisanya merupakan warga Wuhan dan individu yang telah berkontak langsung dengan warga Wuhan. Studi lain menyatakan bahwa *Malayan pangolins* (*Manis javanica*) yang berada di Guangxi, Guangdong, Cina menjadi inang sementara antara kelelawar dengan manusia karena adanya kemiripan sekitar 85.5% - 92.4% pada *coronavirus* di *pangolins* dengan SARS-CoV-2.^{14,18,19}



Gambar 2.2 Transmisi Corona Virus dari Kelelawar ke Manusia melalui Inang Sementara²⁰

Sebelumnya pada paruh pertama 2019, sekitar akhir musim panas hingga awal musim gugur, terjadi peningkatan kasus flu dan diare di Cina yang melebihi total kasus selama 4 tahun terakhir, dengan 270 kematian sehingga terjadi antrian yang meningkat di rumah sakit. Akan tetapi, kasus tersebut hanya ditangani dengan pemberian medikasi saja tanpa analisis laboratorium. Kemudian, pada 18-27 Oktober 2019 diselenggarakan kegiatan Olimpiade Militer Sedunia di Wuhan yang diikuti oleh 110 negara serta berbagai provinsi di Cina. Terdapat banyak atlet yang dipulangkan saat itu dengan diagnosis malaria yang disertai dengan gejala menyerupai COVID-19, tanpa analisis laboratorium. Beberapa minggu kemudian, masyarakat Cina memperingati Tahun Baru Cina sehingga banyak masyarakat Cina yang pulang ke kampung

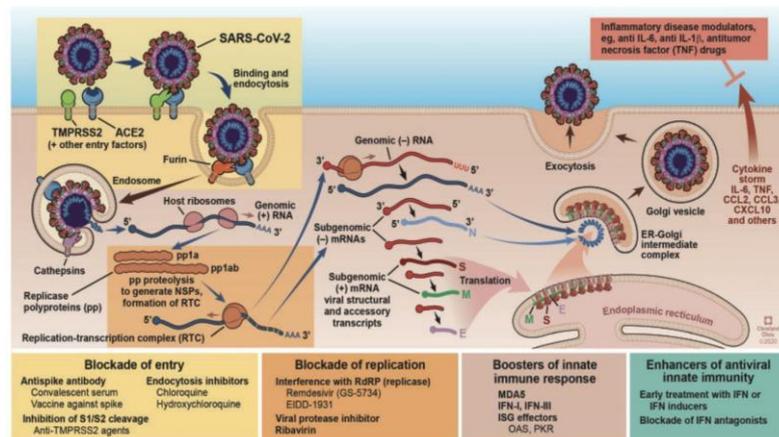
halamannya. Dengan demikian, hal ini dapat menjadi titik dimana peningkatan transmisi SARS-CoV-2 terjadi, terlebih lagi Tahun Baru Cina menjadi musim puncak penjualan hewan pada pasar basah dan hal tersebut terjadi pada musim dingin sehingga lebih memungkinkan terjadinya transmisi tersebut.¹⁹

Setelah menginfeksi manusia, terjadi transmisi SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia melalui kontak langsung, yaitu melalui sekresi cairan (*droplets*) dari saluran pernapasan dari individu terinfeksi, seperti saat batuk, bersin, berbicara terutama dalam jarak 1-2 meter. SARS-CoV-2 dapat bertahan hidup sekitar 3 jam dalam bentuk aerosol terutama pada ruangan tertutup dengan kelembapan dan suhu yang memadai (*airborne transmission*). Selain itu, SARS-CoV-2 juga dapat bertahan hidup sekitar 3 jam pada permukaan benda sehingga seseorang dapat terinfeksi apabila menyentuh mata, hidung, ataupun mulut setelah menyentuh permukaan yang terkontaminasi SARS-CoV-2. Virus ini dapat ditransmisikan oleh individu sehat, individu terinfeksi dengan gejala, serta individu yang terinfeksi tanpa gejala. Individu sehat dapat mentransmisikan virus ini apabila berkontak langsung dengan individu terinfeksi ataupun barang yang ia miliki berkontak langsung dengan individu terinfeksi. Umumnya individu terinfeksi melalui infeksi nosokomial, terutama pada tenaga kesehatan yang menangani pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2.^{20,21,22,23}

2.1.4. Patogenesis

SARS-CoV-2 masuk ke dalam tubuh manusia dan berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang terletak pada sel epitel menggunakan protein spike subunit S1 dengan bantuan *Transmembrane Protease Serine 2* (TMPRSS2) serta melakukan penetrasi ke dalam sel melalui fusi antara virus dengan membran plasma (endositosis) menggunakan protein spike subunit S2 yang dibantu oleh aktivitas Furin, Cathepsin B, dan Cathepsin L. Reseptor ACE2 dan

TMPRSS2 ini banyak ditemukan pada sel epitel nasal, lidah, paru-paru, jantung, ginjal, *ileum*, dan kandung kemih. ACE2 merupakan enzim pada permukaan sel yang membantu regulasi tekanan darah dimana masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dipengaruhi oleh aktivitas katalitik ACE2. Setelah virus berhasil masuk ke dalam sel epitel, genom RNA virus akan dilepaskan ke dalam sitoplasma dimana virus akan memproduksi proteinnya dan genom baru dengan berikatan pada ribosom sel host. Ribosom sel host ini akan mentranslasikan RNA virus menjadi protein polimerase yang akan membaca rantai positif (ssRNA+) untuk membentuk rantai RNA negatif (ssRNA-). Rantai RNA negatif (ssRNA-) ini akan dijadikan sebagai *template* oleh RNA polimerasi untuk membentuk rantai ssRNA+ tambahan. Rantai RNA akan dibaca oleh ribosom sel host pada retikulum endoplasma untuk membentuk komponen struktural virus yang akan dipindahkan ke apparatus golgi. Pada apparatus golgi, genom ssRNA+ dibungkus di dalam nukleokapsid untuk membentuk partikel virion baru. Hasil replikasi ini akan dilepaskan oleh sel host melalui eksositosis pada vesikel sekretori.^{24,25,26,27,28}



Gambar 2.3 Proses Masuk dan Replikasi SARS-CoV-2 pada sel host²⁸

Proses replikasi ini menyebabkan kerusakan dan memicu respon inflamasi pada jaringan melalui perekrutan sel *T-helper* yang akan

memproduksi interferon gamma (IFN- γ), IL-2, dan IL-12. Interferon berfungsi secara parakrin dan mempengaruhi sel-sel disekitarnya untuk bersiap menghadapi infeksi virus. Interferon ini juga dapat menyebabkan terjadinya *lymphopenia*. Jaringan yang mengalami kerusakan juga akan melepaskan sitokin yang akan dideteksi oleh makrofag yang selanjutnya akan mensekresikan sitokin dan chemokin serta akan terjadi perekrutan berbagai sel inflamasi sehingga memicu terjadinya badai sitokin yang dapat menyebabkan kerusakan organ hingga kegagalan sistem organ. Inflamasi yang terjadi pada jaringan parenkim paru-paru akan menstimulasi ujung saraf dan memicu timbulnya refleks batuk, sehingga individu yang terinfeksi akan mengalami batuk kering. Sementara itu *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) dan IL-1 β akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, adhesi molekul, dan menginisiasi perekrutan berbagai sel imun, termasuk neutrofil dan monosit yang berikatan dengan protein adhesi pada permukaan jaringan dan masuk ke dalam jaringan yang rusak. Selanjutnya IL-8 juga akan merekrut neutrofil dan chemokin lainnya untuk menarik monosit. Peningkatan permeabilitas vaskular ini akan menyebabkan terjadinya kebocoran cairan ke dalam ruang interstitial dan alveoli sehingga terjadi edema pada paru-paru, iskemia pulmonar, koagulasi intravaskular diseminata, dan kerusakan paru-paru lebih lanjut. Kondisi ini dapat berlanjut menjadi lebih parah dan menyebabkan dyspnea, hipoksemia, ataupun oksigenasi yang terganggu.

Neutrofil akan memakan virus dan debris yang ada serta melepaskan produk kimia yang merusak jaringan disekitarnya. Hal ini dapat menyebabkan rusaknya alveoli yang menyebabkan terjadinya hipoksemia. Leukosit dan sel yang mengalami kerusakan juga akan melepaskan mediator kimia, seperti asam arakidonat metabolit, leukotrien, dan prostaglandin. Leukotrien akan menyebabkan konstriksi bronkus yang menyebabkan gangguan ventilasi dan hipoksemia sedangkan prostaglandin, IL-1, IL-6 dan TNF- α menyebabkan demam.

Penurunan kadar oksigen darah akan menstimulasi *chemoreseptor* pada pusat kardiopulmonal di otak dan menyebabkan peningkatan laju inspirasi, peningkatan tingkat oksigen darah, dan memicu jantung memompa lebih cepat untuk menghantarkan oksigen ke tubuh sehingga pasien biasanya mengalami takipnea dan takikardi.

Selain itu, virus juga akan masuk ke dalam darah melalui sel endotel dan masuk ke berbagai bagian tubuh, seperti otak, saluran pencernaan, jantung, ginjal, dan hati yang selanjutnya dapat memicu terjadinya perdarahan otak, gangguan saraf, strok iskemia, koma, paralysis, bahkan kematian. IL-6 akan menstimulasi hepatosit untuk memproduksi reaktan fase akut, seperti *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen, dan hepsidin. CRP berfungsi sebagai penanda inflamasi jika mengalami peningkatan dalam darah.

Dengan demikian, kerusakan jaringan alveolar, akumulasi cairan, gangguan ventilasi/perfusi, dan hipoksemia dapat berlanjut menyebabkan sindrom pernapasan distress akut, yang menjadi penyebab terjadinya kematian pada sebagian besar pasien COVID-19. Badai sitokin yang parah akibat sekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), IL-8, dan penurunan E-cadherin pada sel endotel juga berkontribusi dalam peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran yang terjadi serta berperan dalam proses hipotensi dan disfungsi pulmonal pada sindrom pernapasan distress akut. Kematian yang terjadi pada kondisi ini biasanya diakibatkan oleh sel endotel pulmonar yang berperan dalam perkembangan sindrom pernapasan distress akut dengan mengubah integritas *barrier* pembuluh darah, sehingga mendukung kondisi pro-koagulatif, termasuk inflamasi dan infiltrasi sel inflamasi. Pada beberapa kasus infeksi yang parah, juga terjadi aktivasi jalur koagulasi yang dapat menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata. Koagulasi yang terjadi akan menyebabkan penyumbatan kapiler oleh sel inflamasi serta

trombosis pada pembuluh darah yang lebih besar dan iskemi jaringan paru-paru yang memicu angiogenesis dan hiperplasia sel endotel.

Tingkat keparahan infeksi COVID-19 ini dipengaruhi oleh komorbid, seperti hipertensi, diabetes, dan penyakit paru serta dipengaruhi oleh umur dan disregulasi respon imun bawaan.^{24,25,26,27}

2.1.5. Gejala dan Manifestasi Klinis

Masa inkubasi untuk infeksi COVID-19 adalah sekitar 2-14 hari dengan rata-rata sekitar 5 hari hingga menimbulkan manifestasi klinis. Manifestasi klinis yang muncul ini dipengaruhi oleh jumlah reseptor ACE2 pada tubuh. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi jumlah ACE2 pada tubuh, yaitu usia, kondisi imun, penyakit bawaan, maupun pola makan.

Terdapat tingkatan gejala yang telah diklasifikasikan oleh *World Health Organization* (WHO), yaitu :

- a. Manifestasi umum: demam, batuk kering, dan mudah lelah.
- b. Manifestasi lain (prevalensi lebih sedikit) : anosmia, disgeusia, ageusia, kongesti nasal, konjungtivitis, radang tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot dan sendi, mual, muntah, diare, pusing, menggigil, hingga ruam pada kulit.
- c. Manifestasi parah : Sesak, demam tinggi (> 38 derajat celcius), kebingungan, kehilangan selera makan, nyeri dan tekanan pada dada yang persisten hingga sindrom pernapasan distres akut dan badai sitokin.^{2,29}

Adapun manifestasi klinis yang dapat terjadi berdasarkan sistem organ yang terlibat, yaitu:

- a. Sistem Pernapasan
 - Manifestasi Ringan : Batuk, radang tenggorokan, bersin, batuk kering, dan rhinorrea.

- Manifestasi Sedang : Pneumonia, dyspnea, dan hipoksemia sedang.
 - Manifestasi Berat : Hipoksemia parah, gagal napas, *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS), hingga kematian.
- b. Otak/Sistem Saraf
- Manifestasi Ringan : *Hyposmia-anosmia*, *hypogeusia-ageusia*, gangguan penglihatan, *fatigue*, dan *somnolence*.
 - Manifestasi Sedang : Sakit kepala, mual, muntah, pusing, *myalgia*, *ataxia*, dan *encephalopathy*.
 - Manifestasi Berat : Strok, *seizure*, *meningoencephalitis*, *neuropathy*, *guillain bare syndrome*, *neurogenic ARDS*, hingga *coma*.
- c. Sistem Pencernaan
- Manifestasi Ringan : Mual, muntah, diare, dan *heartburn*.
 - Manifestasi Sedang : Kehilangan nafsu makan, nyeri perut, dan perut kembung.
 - Manifestasi Berat : Perdarahan sistem pencernaan dan *gastrointestinal viral dissemination*.
- d. Jantung
- Manifestasi Ringan : Nyeri dada, aritmia, dan sinus takikardi.
 - Manifestasi Sedang : Inflamasi jantung dan *immunocytic infiltration*.
 - Manifestasi Berat : *Cardiomyopathy* dan gagal jantung akut.
- e. Ginjal
- Manifestasi Ringan : *Proteinuria* dan *hematuria*.
 - Manifestasi Sedang : Kerusakan ginjal akut.
 - Manifestasi Berat : Gagal ginjal.
- f. Sistem Vaskularisasi
- Manifestasi Ringan : Koagulasi darah.
 - Manifestasi Sedang : Tromboembolisme arteri atau vena serta badai sitokin.

- Manifestasi Berat : Emboli paru, oklusi pembuluh darah besar, dan koagulasi intravaskular diseminata.

g. Kejiwaan

- Manifestasi Ringan : Penurunan *mood*, kecemasan, insomnia, mudah marah, dan takut.
- Manifestasi Sedang : Depresi dan gangguan stres pasca trauma.
- Manifestasi Berat : Eksaserbasi penyakit neurologis atau kejiwaan.²

Beberapa gejala dapat menetap (post-COVID syndrome), seperti mudah lelah, batuk, kongesti nasal, sesak, anosmia, dan disgeusia.²⁹

2.1.6. Diagnosis

Diagnosis untuk COVID-19 dapat dilakukan dengan kombinasi dari beberapa kumpulan data, yaitu riwayat perjalanan/tempat tinggal selama 2 minggu terakhir, riwayat kontak, uji laboratorium (uji serologi, kultur virus), gejala klinis, dan hasil radiografi dada. Uji laboratorium yang paling sering digunakan ialah uji molekuler berupa RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*) menggunakan sampel dari saluran sistem pernapasan bawah karena memiliki muatan RNA virus yang lebih banyak. Sampel ini dapat diperoleh melalui swab orofaring dan swab nasofaring ataupun dari sputum. Sementara itu, uji antibodi memiliki sensitivitas yang lebih sedikit dan kultur virus membutuhkan waktu yang lebih lama. Uji antibodi bekerja dengan mengidentifikasi IgG, IgM, dan IgA yang terbentuk sebagai respon imun terhadap infeksi virus. Akan tetapi, antibodi ini hanya dapat terdeteksi 2 minggu setelah infeksi terjadi sehingga uji ini lebih disarankan untuk mendeteksi rekurensi infeksi.^{1, 30, 31, 32}

Pemeriksaan radiografi yang dapat dilakukan, yaitu x-ray dada ataupun CT Scan dada. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi penyakit lebih dini yang biasanya menunjukkan distribusi gambaran bayangan radioopak yang menyerupai kaca buram asimetris pada paru-paru secara

bilateral di bagian perifer posterior. Gambaran ini biasanya di diagnosis sebagai pneumonia.^{30, 31}

Selain pemeriksaan tersebut, juga dapat dilakukan pemeriksaan menggunakan saliva yang sifatnya non-invasif. Pemeriksaan ini memiliki kelebihan, yaitu beberapa *strain* virus biasanya masih dapat terdeteksi pada saliva hingga 29 hari setelah infeksi, dapat dilakukan lebih mudah, lebih terjangkau, meminimalisasi infeksi silang serta penyimpanan dan distribusi yang lebih mudah. Sampel saliva ini dapat diperoleh melalui *swab* saliva, meludah, ataupun langsung dari saluran sekresi kelenjar saliva. Sampel saliva yang didapatkan dari orofaring memberikan *positive rate* yang lebih kuat sehingga dapat digunakan sebagai diagnosis awal sedangkan saliva yang diperoleh dari saluran sekresi kelenjar saliva sifatnya konsisten pada pasien yang mengalami infeksi akut.

Ada beberapa jalur yang menyebabkan SARS-CoV-2 dapat di deteksi pada saliva, yaitu :

- a. Melalui *droplets* saluran pernapasan atas dan pernapasan bawah yang masuk ke rongga mulut.
- b. Melalui darah yang masuk ke rongga mulut melalui cairan sulkus gingiva.
- c. Infeksi pada kelenjar saliva. Kelenjar saliva, terutama kelenjar saliva minor memiliki jumlah reseptor ACE2 lebih banyak dibandingkan pada paru-paru. Biasanya infeksi pada kelenjar menyebabkan infeksi yang sifatnya asimptomatik.^{1, 30}

2.2. Rongga Mulut

2.2.1. Mukosa Oral

Mukosa oral merupakan membran mukosa (jaringan lunak) yang melapisi struktur rongga mulut dari tepi vermilion dan mukosa labial ke

lipatan palatofaring. Struktur mukosa oral dari lapisan atas ke bawah, yaitu epitel skuamous bertingkat (jaringan avaskular dan semi-permeabel dimana ketebalan derajat keratinisasinya bergantung pada lokasi dan fungsinya), *lamina propria* (jaringan ikat yang berikatan secara langsung dengan tulang atau otot), dan submukosa (jaringan kolagen yang kaya akan pembuluh darah dan serabut saraf). Adapun fungsi dari mukosa oral, yaitu proteksi (melindungi dari tekanan mastikasi dan sebagai *barrier* fisik pada sistem imun), sekresi (sekresi saliva dari kelenjar saliva mayor dan minor serta sebum dari kelenjar sebaceous), dan sensoris (persepsi rasa asin, manis, asam, pahit, dan umami serta menerima stimulus suhu, nyeri, dan sentuhan).

Terdapat tiga jenis lapisan mukosa oral, yaitu :

a. *Lining Mucosa*

Lapisan yang menutupi struktur rongga mulut yang bergerak, seperti pada *palatum molle*, bukal, labial, mukosa alveolar, dasar mulut, dan *vestibular fornix*. Jenis epitel yang terdapat pada lapisan ini adalah epitel skuamous bertingkat tidak berkeratin.

b. *Masticatory Mucosa*

Lapisan yang sifatnya kaku dan berikatan pada tulang, seperti pada *palatum durum*, gingiva cekat, dan dorsum lidah. Jenis epitel yang terdapat pada lapisan ini adalah epitel skuamous bertingkat berkeratin atau para-keratin yang membantu dalam proses mastikasi.

c. *Specialized Mucosa*

Lapisan yang memiliki fungsi khusus, yaitu persepsi rasa dengan adanya papilla dan kuncup pengecap pada lidah. Jenis epitel yang terdapat pada lapisan ini adalah epitel skuamous bertingkat berkeratin atau tidak berkeratin.³³

2.2.2. Gigi dan Jaringan Periodontal

Gigi merupakan suatu komponen fungsional yang tersusun atas jaringan termineralisasi dan jaringan lunak. Secara garis besar, struktur gigi dapat dibedakan menjadi mahkota dan akar dimana margin servikal menjadi penghubung kedua struktur tersebut. Mahkota merupakan satu-satunya struktur yang terlihat di dalam rongga mulut. Gigi tersusun atas email yang sangat termineralisasi (tersusun atas kristal hidroksiapatit) dan didukung oleh dentin (jaringan ikat keras yang tersusun atas kolagen dan kristal hidroksiapatit) serta pulpa (jaringan ikat lunak yang berisi komponen neurovaskular dan sel imun) pada kavitas di tengah gigi. Sementara itu, akar gigi melekat pada tulang rahang dengan bantuan sementum (jaringan ikat termineralisasi dan avaskular pada akar gigi), ligamen periodontal (jaringan yang menghubungkan gigi dengan alveolus, menahan tekanan mastikasi, dan memiliki serabut proprioseptif), dan tulang alveolar (tersusun atas tulang trabekular dan tulang kortikal). Puncak dari tulang alveolar ini ditutupi oleh gingiva yang berbentuk seperti kerah pelindung yang terletak disekitar *cementoenamel junction*. Adapun celah antara mahkota gigi dengan gingiva disebut dengan sulkus gingiva.³⁴

2.2.3. Saliva dan Kelenjar Saliva

Saliva merupakan komponen penting dalam lingkungan rongga mulut berupa larutan yang di sekresikan oleh kelenjar saliva baik kelenjar saliva mayor (kelenjar parotis, kelenjar submandibular, dan kelenjar sublingual) maupun kelenjar saliva minor yang tersebar di pada mukosa oral. Setiap harinya volume saliva total yang disekresikan adalah sekitar 600-700 mL per hari hingga 1-1,5 L perharinya. pH saliva normal berkisar antara 6,2 - 7,6. Saliva mengandung 99% air dan 1% komponen organik (protein, asam amino, amilase, lisozim, IgA, IgG, glukosa, asam sitrat, asam laktat, ammonia, asam urat, urea, kreatinin, laktoferin, glikoprotein, kallikrein, peroksidase, maltase, lipase, peptida, faktor

pembekuan darah, faktor pertumbuhan, kolesterol, dan CAMP) serta inorganik (sodium, potassium, kalsium, fosfat, klorida, dan fluoride).

Saliva memiliki beberapa fungsi, yaitu :

- a. Melubrikasi rongga mulut.
- b. Mencegah adhesi mikroba dan produknya pada jaringan rongga mulut.
- c. Membantu proses mastikasi, pencernaan, pengucapan, dan penelanan.
- d. Membantu pengeluaran debris dan mikroorganisme.
- e. Mempertahankan pH optimal rongga mulut.
- f. Menetralsir asam yang diproduksi oleh bakteri.
- g. Melarutkan makanan dan minuman serta membantu proses persepsi rasa.
- h. Membersihkan serta membantu proses perkembangan dan maturasi kuncup pengecap.
- i. Menjaga keseimbangan cairan tubuh.
- j. Sebagai salah satu jalur ekskresi zat asing atau zat yang tidak digunakan serta berlebihan dalam tubuh.
- k. Membantu maturasi dan remineralisasi email.³⁵

2.3. Pengaruh Infeksi COVID-19 pada Rongga Mulut

2.3.1. Distribusi ACE2, TMPRSS2, dan Furin pada Rongga Mulut

Infeksi COVID-19 pada rongga mulut dapat terjadi akibat adanya faktor-faktor yang memfasilitasi proses infeksi tersebut pada rongga mulut, seperti ACE2, TMPRSS2, dan Furin. ACE2 dan TMPRSS2 dapat ditemukan pada sel epitel skuamos bertingkat dan berkeratin pada lidah dan sel epitel skuamos bertingkat dan tidak berkeratin pada mukosa bukal dan labial. ACE2 ditemukan pada sitoplasma dan membran sel pada lapisan stratum granulosum sedangkan TMPRSS2 lebih banyak ditemukan pada membran sel pada lapisan stratum granulosum dan

stratum spinosum. Mukosa lidah menjadi lokasi dengan distribusi ACE2 dan TMPRSS2 terbanyak. ACE2 pada lidah ini juga terdapat pada sel kuncup pengecap dan pada papilla, seperti papilla fungiformis. Selain itu, ACE2 dan TMPRSS2 ini juga dapat ditemukan kelenjar saliva, seperti pada sel asinar serous dan mukus dari kelenjar labial serta pada kelenjar submandibula. TMPRSS2 juga dapat ditemukan pada kelenjar parotis.^{36,37,38} ACE2 dan TMPRSS2 juga ditemukan pada epitel skuamous gingiva, epitel sulkuler gingiva, dan palatum. ACE2 juga dapat ditemukan pada sel fibroblast dan sel endotel.⁶ Distribusi ACE2 dan TMPRSS2 ini lebih tinggi pada individu lanjut usia serta TMPRSS2 lebih banyak ditemukan pada pria.³⁷ Sementara itu, Furin lebih banyak ditemukan pada mukosa labial, lingual, dan gingiva dibandingkan dengan mukosa bukal dan palatal.⁶ Furin juga dapat ditemukan pada sel kuncup pengecap.³⁸

2.3.2. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Rongga Mulut

a. Lidah

Gangguan pengecap merupakan salah satu manifestasi oral COVID-19 yang umumnya terjadi pada fase akut dan dapat dijadikan indikator apabila seseorang terinfeksi COVID-19. Gangguan pengecap ini dapat terjadi akibat rongga mulut yang menjadi jalur masuk SARS-CoV-2 sebelum berlanjut ke saluran pernapasan bawah serta adanya faktor yang memfasilitasi proses infeksi pada lidah, terutama pada dorsum lidah serta pada kuncup pengecap di papilla fungiformis. Keberadaan ACE2 dan TMPRSS2 pada lidah ini sangat berkaitan dengan fungsi pengecap lidah, terutama pada sel tipe II yang berfungsi dalam persepsi rasa manis, umami, dan pahit serta pada sel tipe III yang berfungsi dalam persepsi rasa asin dan asam sehingga pasien COVID-19 biasanya mengalami gangguan dalam pengecap.^{39,40}

Gangguan pengecapan yang terjadi pada pasien COVID-19 ini juga dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu :

- Kadar Zinc yang rendah. Zinc merupakan komponen penting pada kuncup pengecap yang dibutuhkan dalam regenerasi dan pemeliharaan kuncup pengecap serta untuk *zinc-metalloenzyme* yang terletak pada kuncup pengecap.
- Hiposalivasi. Saliva berfungsi sebagai zat pelarut makanan yang mempengaruhi proses persepsi rasa, sehingga pasien COVID-19 yang mengalami perubahan dalam aliran salivanya dapat mempengaruhi proses pengecapan. Sekresi saliva ini juga berkaitan dengan kadar Zinc di dalam tubuh.
- Inflamasi Kuncup Pengecap. Kuncup pengecap memiliki banyak reseptor inflamasi sehingga infeksi COVID-19 yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi ini akan menyebabkan proliferasi yang mengganggu regenerasi (*turnover*) kuncup pengecap serta memicu terjadinya apoptosis pada kuncup pengecap.
- Invasi Saraf. Infeksi COVID-19 ini menyerang Sistem Saraf Perifer dan Sistem Saraf Pusat sehingga jika terjadi kerusakan pada saraf kranial, terutama pada saraf yang berkaitan dengan transmisi stimulus rasa (N. Facialis, N. Glossopharyngeus, dan N. Vagus) maka dapat menyebabkan terjadinya gangguan pengecapan.⁴⁰

b. Kelenjar Saliva

Adanya ACE2 dan TMPRSS2 pada kelenjar saliva submandibular, parotis, maupun kelenjar saliva minor dapat menyebabkan manifestasi pada kelenjar saliva, bahkan seseorang yang terinfeksi SARS-CoV-2 biasanya dapat dideteksi melalui salivanya. SARS-CoV-2 akan berkaitan dengan reseptor ACE2 pada sel epitel kelenjar saliva yang menyebabkan lisis pada sel asinar dan sel epitel yang memicu timbulnya respon inflamasi sehingga menyebabkan hiposekresi saliva,

xerostomia, sialadenitis, hingga parotitis dimana kondisi ini juga berkaitan dengan gangguan dalam persepsi rasa. Penurunan kadar Zinc pada pasien COVID-19 juga dapat menyebabkan terjadinya xerostomia karena Zinc dapat menstimulasi sekresi saliva serta kerusakan pada sistem saraf perifer juga dapat mempengaruhi fungsi sekresi dari kelenjar saliva.⁴⁰ Xerostomia dan parotitis akut terjadi sebagai manifestasi awal COVID-19 pada beberapa pasien. Selain gangguan pengecap, xerostomia juga menjadi salah satu manifestasi oral COVID-19 dengan prevalensi terbanyak.³⁹

c. Mukosa Oral

Sel epitel yang menyusun mukosa oral memiliki faktor-faktor yang dapat memfasilitasi infeksi SARS-CoV-2, yaitu ACE2, TMPRSS2, dan Furin sehingga COVID-19 ini juga dapat menimbulkan manifestasi pada mukosa oral dengan menimbulkan cedera pada epitel dan memicu reaksi inflamasi lokal, terutama pada lidah, mukosa labial, dan palatum seperti erosi, makula, bulla, pustula, papula, plak, vesikel, ulserasi, fissure tongue, depapilasi, pigmentasi, petekie, eritema, stomatitis aftosa, geographic tongue, *desquamative gingivitis*, angular cheilitis, dan sebagainya. Patogenesis timbulnya lesi pada mukosa oral ini berkaitan dengan akumulasi limfosit dan sel Langerhan pada lapisan subkutan dan juga virus yang memicu destruksi keratinosit oleh limfosit sitotoksik. Manifestasi lesi pada mukosa oral ini dipengaruhi oleh usia, tingkat keparahan infeksi, penyakit sistemik bawaan, penggunaan medikasi jangka panjang, *oral hygiene*, infeksi oportunistik, stress, penurunan sistem imunitas, vasculitis, dan juga respon inflamasi yang berlebihan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Manifestasi pada mukosa oral dengan prevalensi tertinggi, yaitu lesi ulserasi, vesikobulosa, makula eritematosa, dan *burning mouth syndrome*. Lesi ini dapat timbul dalam bentuk tunggal maupun jamak. Beberapa pasien juga mengalami ulserasi sebagai manifestasi awal

dari COVID-19. Kesulitan menelan juga terjadi pada beberapa pasien akibat inflamasi yang terjadi pada rongga mulut dan akibat xerostomia yang terjadi.^{39,42} Penurunan sistem imunitas serta xerostomia akibat COVID-19 juga dapat dimanfaatkan oleh flora normal rongga mulut, seperti *Candida albicans* untuk menyebabkan infeksi oportunistik yang ditandai dengan timbulnya lesi pada lidah serta dapat menyebabkan rekurensi infeksi herpes-simplex. Lesi-lesi pada mukosa oral ini biasanya dapat sembuh dalam rentang 3-28 hari.^{40,41,42}

d. Jaringan Periodontal

Sementara itu, ACE2, TMPRSS2, serta Furin juga dapat ditemukan pada epitel sulkuler dan *pocket periodontal*, terutama pada pasien dengan periodontitis sehingga pasien COVID-19 umumnya juga mengalami masalah pada jaringan periodontalnya yang dipengaruhi oleh koinfeksi bakteri *Prevotella intermedia*. Oleh karena itu, *pocket periodontal* dinilai dapat menjadi reservoir dari SARS-CoV-2 yang juga didukung oleh adanya SARS-CoV-2 yang dideteksi pada cairan sulkus gingiva sehingga hal ini juga dapat mempengaruhi penyebaran SARS-CoV-2 ke sirkulasi sistemik dimana cairan sulkus gingiva akan bercampur dengan saliva ataupun melalui kapiler pada jaringan periodontal untuk masuk ke sirkulasi sistemik. Beberapa studi juga menyatakan bahwa terdapat hubungan antara periodontitis dengan COVID-19 dimana periodontitis menyebabkan disbiosis mikrobioma oral sehingga terjadi pelepasan sitokin yang dapat memperparah badai sitokin yang terjadi dan memicu kolonisasi mikroorganisme patogen pada paru-paru (superinfeksi). Pada kasus periodontitis juga terjadi peningkatan *osteopontin*, *galectin-3*, dan CD-147 yang dapat membantu proses masuk dan melekatnya SARS-CoV-2 pada sel epitel. Bakteri penyebab penyakit periodontal juga ditemukan dapat membantu proses masuknya SARS-CoV-2 dengan membantu proses pembelahan dari protein *spike*. Adapun manifestasi klinis pada

jaringan periodontal yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 berupa gingivitis.^{43,44}