

POTENSI OBAT KUMUR BERBAHAN *CITRUS SINENSIS* MENURUNKAN *VIRAL LOAD* COVID-19 DI RONGGA MULUT (STUDI PUSTAKA)

THE POTENTIAL OF CITRUS SINENSIS MOUTHWASH TO REDUCE THE VIRAL LOAD OF COVID-19 IN THE ORAL CAVITY (LITERATUR REVIEW)

Amira Rachmatillah¹, Mahfita Ardyarum², Yuanita Lely Rachmawati³

¹Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya

²Program Studi Teknik Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya

³Departemen Kesehatan Gigi Masyarakat Pencegahan, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya

Correspondence email to: yuanita.rachmawati.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sebagai penyebab COVID-19 mengakibatkan sindrom pernafasan akut parah dengan sel yang ditargetkan; sel epitel hidung dan bronkus dan pneumosit. SARS-CoV-2 menggunakan tipe 2 transmembran serine protease (TMPRSS2) sebagai media untuk membelah angiotensin 2 converting enzyme receptor (ACE2) dan mengaktifkan protein SAR-CoV-2. ACE2 banyak ditemukan pada sel epitel lidah. Lonjakan protein struktural virus (S) menunjukkan adanya infeksi pada sel yang ditargetkan. Tujuan studi pustaka ini adalah untuk mengetahui potensi obat kumur yang mengandung senyawa bioaktif flavonoid dari *citrus sinensis* untuk mengurangi *viral load* SARS-CoV-2. Ekstrak flavonoid seperti hesperidin dari *citrus sinensis* dapat menghambat respon imun bawaan dan melawan COVID-19. Hesperidin dapat memblokir dengan baik SARS-CoV-2 masuk melalui reseptor ACE2 dengan meningkatkan kekebalan seluler inang terhadap aktivitas anti-inflamasi dan infeksi. Hesperidin yang dihasilkan dari proses ekstraksi hidroalkohol diencerkan dengan air suling untuk membuat larutan 4%(v/v) kemudian ditambahkan aspartam dan sodium benzoat untuk pembuatan sediaan obat kumur. Disimpulkan hesperidin dari kulit *citrus sinensis* dalam sediaan obat kumur dapat mengurangi *viral load coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dalam rongga mulut melalui pengikatan reseptor ACE2.

Kata kunci: obat kumur, *citrus sinensis*, *viral load*, COVID-19

ABSTRACT

The COVID-19 outbreak caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) resulted in severe acute respiratory syndrome with targeted cells; nasal and bronchial epithelial cells and pneumocytes. SARS-CoV-2 uses a type 2 transmembrane serine protease (TMPRSS2) as a medium for cleaving the angiotensin 2 converting enzyme receptor (ACE2) and activating the SAR-CoV-2 protein. ACE2 is found mainly in the epithelial cells of the tongue. A spike in viral structural protein (S) indicates the presence of infection in the targeted cells. The objective of this study is to explore the potential for a mouthwash containing bioactive flavonoid compounds from *citrus sinensis* to reduce the viral load of SARS-CoV-2 transmission. Flavonoid extracts such as hesperidin from *citrus sinensis* can inhibit the innate immune response and fight COVID-19. Hesperidin is expected to stop the entry of SARS-CoV-2 through the ACE2 receptor by increasing host's cellular immunity against infection and anti-inflammatory. The hesperidin produced from the hydroalcoholic extraction process was diluted with distilled water to make a 4% (v/v) solution, and then aspartame and sodium benzoate were added to make mouthwash preparations. This study concluded that hesperidin from *citrus sinensis* peel in mouthwash can minimize the viral load of coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the oral cavity through binding to ACE2 receptors.

Keywords: mouthwashes, *citrus sinensis*, viral load, COVID-19

PENDAHULUAN

Penyakit akibat novel coronavirus 2019 (COVID-19) dilaporkan pertama kali di Wuhan, Cina, pada Desember 2019, dan secara cepat menyebar ke seluruh dunia.¹ Ditemukan terdapat lebih dari 28 juta kasus terkonfirmasi dan 896.481 kematian secara global per 4 September 2020. Di Indonesia dilaporkan 187.537 kasus terkonfirmasi dan 7.832 kematian.² COVID-19 disebabkan oleh virus coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ Coronavirus merupakan virus RNA dengan untai tunggal, SARS-CoV-2 memiliki diameter 60 nm hingga 140 nm dan berbentuk seperti korona matahari. Perjalanan infeksi, SARS-CoV-2 pada awalnya menargetkan sel inang, seperti sel epitel hidung dan bronkial serta pneumosit, melalui lonjakan protein struktural virus (S) yang mengikat reseptor enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) adalah reseptor utama manusia yang digunakan oleh virus ini untuk menginfeksi sel. Transmembrane serine protease Tipe 2 (TMPRSS2) yang terdapat di sel inang memediasi masuknya virus corona ke dalam sel inang virus dengan membelah ACE2 dan mengaktifkan protein SARS-CoV-2 S. ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan dalam target inang sel, terutama sel epitel alveolar tipe II (sel septal). Mirip dengan penyakit virus pernapasan lainnya, seperti influenza, limfopenia dapat terjadi ketika SARS-CoV-2 menginfeksi dan membunuh sel limfosit T. Respon inflamasi virus, yang terdiri dari respon imun bawaan dan adaptif (terdiri dari imunitas humoral dan sel), merusak limfopoiesis skaligus meningkatkan apoptosis limfosit.³

SARS-CoV-2 akan masuk ke dalam sel epitel alveolar lalu bereplikasi cepat sehingga memicu respon imun yang kuat mengakibatkan sindrom badai sitokin, atau hipertiroksinemia, dan kerusakan jaringan paru. Hal ini disebabkan oleh sistem kekebalan yang bereaksi berlebihan untuk menghentikan penyebaran virus⁴. Gejala umum pada pasien rawat inap antara lain demam lebih dari 70%, batuk kering >60%, sesak napas >53%, kelelahan 38%, mialgia >15%, mual/muntah atau diare 15%-39%, sakit kepala, lemas 25%), dan rinore 7%. Anosmia atau ageusia mungkin satu-satunya gejala yang muncul pada sekitar 3% orang dengan COVID-19.³

Transmisi Covid-19

Sampai saat ini Penyakit COVID-19 terbukti memiliki tingkat penularan tinggi (bahkan dari orang yang terinfeksi tanpa gejala), jangka waktu gejala yang lama dan belum adanya terapi definitif⁴. Penularan dari sindrom pernapasan akut berat coronavirus 2 (SARS-CoV-2) terjadi terutama melalui *droplet* dari kontak tatap muka, permukaan benda yang terkontaminasi, dan penyebaran melalui aerosol juga dapat terjadi, Studi menunjukkan 48% sampai 62% penularan dapat terjadi melalui pembawa yang tidak bergejala.³

Masuknya sel COVID-19 tergantung pada dua langkah berturut-turut, pertama pengikatan lonjakan virus (protein S) ke reseptor seluler inang diikuti oleh priming protein S oleh protease sel. Baru-baru ini, para peneliti menunjukkan bahwa COVID-19 menggunakan reseptor ACE-2 untuk masuk dan serin protease TMPRSS2 untuk priming S-protein.⁵ Salah satu pintu masuk utama agen infeksi adalah rongga mulut. Keadaan rongga mulut dengan suhu rata-rata 37 ° C dan pH stabil kisaran 6,5–7 merupakan lingkungan ideal untuk pertumbuhan mikrobiota oral spesies bakteri dan virus. Rongga mulut berpotensi beresiko tinggi terhadap kerentanan infeksi SARS-CoV-2 karena sel epitel lidah kaya akan reseptor ACE2.⁶ Kebersihan mulut dapat berpengaruh terhadap komposisi jumlah bakteri perusak dalam biofilm dan perkembangan kronis infeksi.⁷ Oleh karena itu kebersihan rongga mulut harus dijaga agar mengurangi potensi infeksi.

Salah satu upaya preventif infeksi COVID-19 yaitu dengan memanfaatkan senyawa bioaktif alami yang mempunyai kemampuan mencegah virus dengan mengikat enzim ACE2 sel inang, menghambat replikasi virus setelah penetrasi di sel inang, serta menahan atau melawan reaksi berlebihan proinflamasi dari sistem kekebalan. Proses ini dapat mengurangi *viral load* SARS-CoV-2.⁸

Viral Load

Viral load adalah kuantitas (atau titer) virus dalam volume cairan pada waktu tertentu.⁹ Virus hidup dapat terdeteksi dalam saliva dengan melakukan kultur virus. Saliva merupakan biofluida yang dikeluarkan oleh kelenjar ludah melalui duktus di rongga mulut.

Saliva dapat menjadi spesimen noninvasif yang menjanjikan untuk kepentingan diagnosis, pemantauan, dan pengendalian infeksi pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.^{10,11} Hal ini didukung oleh beberapa alasan yaitu selama 10 hari pertama, virus terakumulasi di daerah hidung, mulut, dan faring, jumlah reseptor ACE2 lebih besar di kelenjar ludah dibandingkan di paru-paru, dan tetesan saliva adalah transmisi utama penularan SARS-CoV-2.¹² Hal ini sangat penting karena sejumlah besar aerosol dihasilkan selama prosedur perawatan gigi, yang berisiko bagi personel perawatan gigi dan pasien. Dengan demikian, mengurangi titer SARS-CoV-2 dalam air liur pasien yang terinfeksi dapat menjadi salah satu pendekatan kunci untuk mengurangi risiko penularan COVID-19, salah satunya yaitu selama prosedur perawatan gigi.⁹

Pengurangan *viral load* saliva pada mulut diharapkan dapat menurunkan keparahan penyakit pada subjek yang terinfeksi dan dapat mengurangi risiko transmisi yang bersumber dari tetesan saliva mulut yang dihasilkan saat bernapas, berbicara, bersin, batuk, dan lain-lain. Bentuk sediaan yang sesuai dengan harapan ini dan dapat diaplikasikan dengan mudah adalah dalam bentuk obat kumur. Obat kumur yang mengandung unsur flavonoid memiliki aktivitas antivirus, efek antibakteri dan anti-inflamasi, efek anti-alergi dan antiangiogenik, dan sitostatik, sifat analgesik, apoptosis, hepatoprotektif, antiestrogenik, dan estrogenik. Flavonoid adalah sekelompok fitokimia dengan berbagai aktivitas biologis, terutama karena sifat antioksidan dan kemampuannya untuk mengatur beberapa reseptor sel atau enzim.⁷ Flavonoid sebagai protease inhibitor mirip *chymotrypsin coronaviral* memiliki fungsi esensial untuk replikasi virus corona dan juga memiliki fungsi tambahan untuk menghambat imun bawaan inang tanggapan dan memerangi COVID-19.

Citrus Sinensis

Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) masuk dalam kelompok budidaya terbesar yang ditanam di penjuru dunia. Total produksi tahunan terhitung sekitar 70% dari spesies jeruk. Secara anatomis, buah terdiri dari dua daerah yang berbeda, *pericarp*, juga disebut kulit buah, dan *endocarp* atau *pulp* dengan kelenjar kantung jus. Kulit terdiri dari

epidermis lilin epikutikular dengan banyak kelenjar minyak aromatik kecil yang memberikan ciri khasnya bau. *Pericarp* terdiri dari flavedo luar atau *epicarp*, sebagian besar terbuat dari sel parenkim dan kutikula. *Albedo* atau *mesocarp* yang terletak di bawah flavedo terdiri dari sel-sel seperti tabung yang bergabung membentuk massa jaringan yang terkompresi ke dalam area interseluler.¹³ Terdapat beberapa flavonoid pada jeruk manis yaitu 7-O-rutinosida (eriocitrin, narirutin, hesperidin, dan didymin). Kandungan terbesar di kulit jeruk berdasarkan analisis HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*) kuantitatif menegaskan bahwa hesperidin adalah glikosida flavonoid utama yang ditemukan dalam kulit jeruk.¹³

Beberapa penelitian in-vitro tentang ekstrak etanol kulit jeruk berhasil mengurangi patogen periodontal dengan obat kumur mengandung ekstrak hidroalkohol kulit jeruk. Selain itu dari penelitian sebelumnya penggunaan formula obat kumur ekstrak jeruk 4% dari keseluruhan larutan dapat digunakan untuk tujuan jangka pendek tanpa efek samping potensial sebagai alternatif dari obat kumur Chlorhexidine 0,2% dalam mengurangi plak dan peradangan gingiva.¹⁴

Senyawa bioaktif flavonoid yang dimanfaatkan sebagai pengurangan *viral load* dan transmisi virus SARS-CoV-2 melalui droplet yang diformulasikan dalam obat kumur adalah hesperidin. Sumber senyawa hesperidin melimpah terdapat pada jeruk terutama kulit jeruk manis. Pada kulit jeruk kaya akan senyawa flavonoid dan antioksidan yang dapat membantu mengurangi peradangan.¹⁴ Kulit jeruk merupakan salah satu limbah yang masih jarang dimanfaatkan selain menjadi kompos. Kulit jeruk memiliki banyak manfaat, salah satunya bila diekstraksi dapat dimanfaatkan kandungan hesperidinya.

Hesperidin

Hesperidin (C₂₈H₃₄O₁₅) diklasifikasikan sebagai *glycoside flavanone*, mengandung hesperitin (bentuk aglycone) dan sukrosa.¹⁵ Aktivitas komputasi yang diusulkan dari 78 obat anti-virus terhadap reseptor ACE2 manusia disaring menggunakan pemodelan homologi. Studi ini menunjukkan bahwa hesperidin adalah satu-satunya senyawa yang dapat menargetkan *binding interface* antara SARS-CoV-2 Spike dan reseptor manusia

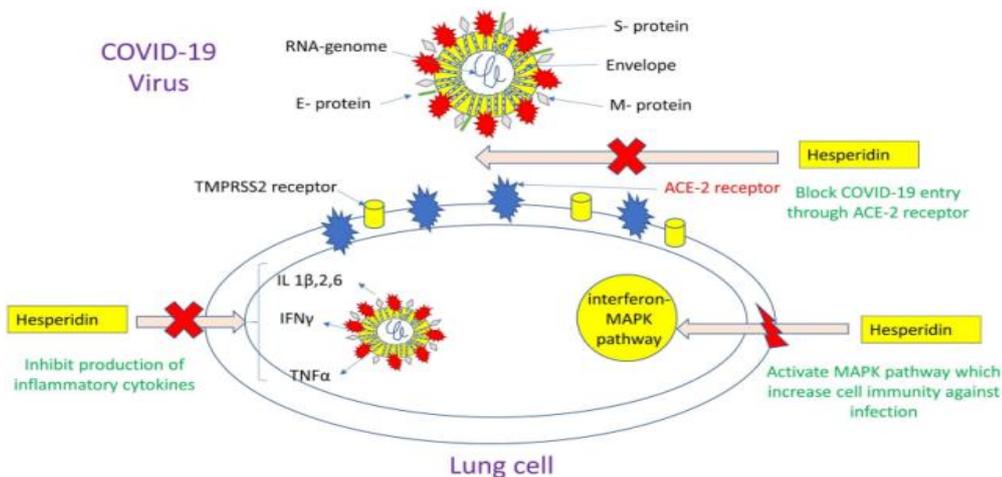
ACE2. Berdasarkan skrining virtual, hesperidin dapat mengganggu interaksi ACE2 dengan RBD SARS-CoV-2 sehingga menghalangi masuknya ke dalam sel paru-paru (Gambar 1).⁵

Hesperidin diharapkan dapat memblokir COVID-19 dengan masuk pada sel inang melalui reseptor ACE2 sehingga infeksi dapat dicegah. COVID-19 mengikat reseptor ACE-2 melalui urutan *Spike-Receptor Binding Domain* (RBD) yang secara spesifiknya membentuk kompleks SARS-CoV-2-RBD-ACE-2. Hesperidin dapat mengganggu terjadinya ikatan antara *spike* SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 sehingga SARS-CoV-2 akan terhalangi masuk ke dalam sel.⁵

Penderita yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan apa yang disebut “badai sitokin” yang dimulai terutama sebagai respons inflamasi dan menghasilkan produksi penanda inflamasi terlarut yang berlebihan dan tidak terkendali. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa badai sitokin, merupakan penyebab utama perkembangan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).

Badai sitokin melibatkan pelepasan berbagai molekul imun-aktif seperti Interferon (misalnya IFN γ), interleukin (misalnya IL-1 β , IL-2, IL-6), kemokin, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α).⁵

Aktivitas anti-inflamasi yang tinggi yang dimiliki Hesperidin menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi seperti IFN- γ dan IL-2. Selain itu, hesperidin menghambat respon inflamasi yang dirangsang IL-1 dengan menghambat aktivasi pensinyalan NF κ B. Oleh karena itu, hesperidin dapat digunakan sebagai terapi adjuvant untuk mengontrol reaksi inflamasi parah terhadap COVID-19. Aktivitas anti-virus hesperidin dapat dijadikan alternatif pengobatan untuk COVID-19 dengan terjadinya peningkatan imunitas seluler inang terhadap infeksi dan aktivitas anti-inflamasi yang dapat membantu mengendalikan badai sitokin.⁵



Gambar 1. Pengaruh Hesperidin pada profilaksis dan pengobatan Covid-19

Tabel 1. Kandungan Hesperidin dan Naringin Pada Berbagai Jenis Jeruk¹⁵

| Food source (g/kg fresh weight) | Hesperidin | Naringin |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| Sweet orange | 0.0256–0.393 | 0.000–0.017 |
| Tangerine | 0.043–0.471 | 0.000 |
| Sour orange | 0.000–0.005 | 0.061–0.341 |
| Lime | 0.052–0.430 | 0.000 |
| Lemon | 0.019–1.422 | 0.000–0.016 |
| Grapefruit | 0.000–0.18 | 0.000–0.48 |

Metode Pembuatan Obat Kumur

Kulit jeruk manis (*citrus sinensis*) berdasarkan studi yang telah dilakukan dapat dimanfaatkan sebagai obat kumur sebagai upaya preventif COVID-19. Pembuatan obat kumur dilakukan dengan cara ekstraksi hingga penambahan larutan. Ekstraksi hesperidin secara sederhana dapat dilakukan metode ekstraksi alkalin dengan cara merendam albedo (bagian putih kulit jeruk) yang telah dipisahkan dari flavedo (bagian kuning kulit jeruk) dalam larutan alkalin seperti NaOH dengan pH 11-11.5 pada temperatur ruangan. Larutan yang dihasilkan diasidifikasi untuk mendapatkan pH sekitar 4.2-4.5 diikuti dengan pemanasan selama 12-24 jam. Akhir dari metode ekstraksi alkalin akan didapatkan hasil berupa kristal hesperidin. Metode ekstraksi alkalin terbatas untuk flavonoid kompleks yang mengandung hesperidin 60%-70%, selain itu prosedur ini juga memakan waktu yang cukup lama, serta membutuhkan asam dan basa dalam jumlah banyak.⁴

Ketidakefektifan waktu ekstraksi, penggunaan alkali dan asam dalam jumlah banyak, serta terbatas hanya untuk flavonoid kompleks dengan jumlah hesperidin diatas 60% dari penggunaan metode ekstraksi alkalin, maka direkomendasikan metode yang lebih efektif dan efisien yaitu menggunakan ekstraksi hidroalkohol dengan pelarut yang umum digunakan berupa metanol atau etanol. Metode ekstraksi hidroalkohol selalu diikuti dengan prosedur purifikasi flavonoid dengan tahapan adsorpsi resin untuk menghasilkan larutan berkonsentrasi tinggi yang kemudian akan menghasilkan kristal hesperidin dalam jumlah lebih banyak. Dalam skala laboratorium, rendaman kulit jeruk pada pelarut hidroalkohol diagitasi dengan

kecepatan 120 rpm dan suhu 50°C selama 4 jam.¹⁶ Campuran pelarut organik dan kulit jeruk dikeringkan di *rotary evaporator* dengan tekanan rendah dan suhu 45°C. Air ditambahkan ke dalam campuran ekstraksi kulit jeruk dan metanol. Selama 30 menit larutan tersebut diaduk pada suhu 60°C-70°C sebelum dipindahkan ke dalam corong pisah. Penambahan Diklorometana ke dalam campuran ditujukan untuk melarutkan kulit jeruk ke dalam pelarut (meningkatkan persentase kelarutan). Campuran selanjutnya akan disimpan di dalam labu erlenmeyer tertutup dengan kondisi temperatur ruangan hingga layer organik tidak ada dalam campuran dan kristal hesperidin akan terbentuk setelah melalui proses filtrasi dan pengeringan dengan menggunakan desikator.¹⁷

Tahap purifikasi hesperidin umumnya menggunakan resin FPX66 dan EXA-118, kedua resin diaktivasi selama satu malam menggunakan metanol *bed volume* (volume minimum pelarut yang dibutuhkan untuk membasahi sorben hingga kuantitas yang diinginkan pada kolom kromatografi) dan dicuci dengan air deionisasi sebelum digunakan. Untuk meningkatkan kelarutan hesperidin dan memastikan distribusi partikel pelarut dan zat terlarut seimbang maka digunakan dimetil sulfoksida. Adsorpsi dilakukan secara adsorpsi kinetik dengan menambahkan resin kedalam ekstrak hesperidin pada temperatur ruang. Campuran diaduk dengan *orbital shaker* berkecepatan 150 rpm selama 5 jam. Sampel dari campuran akan diambil dalam waktu yang berbeda selama pengadukan untuk mengetahui total flavonoid yang terkandung,¹⁶

Kandungan hesperidin yang diekstraksi dari *citrus sinensis* kemudian

dianalisis dengan menggunakan teknik HPLC. Sampel hasil ekstraksi diambil sebanyak 10 mikro liter untuk difiltrasi menggunakan suntikan filter berukuran 0,45 mikro meter ke dalam unit HPLC. Sampel dielusi (pemisahan suatu campuran) dengan metode elusi isokratik yaitu digunakannya komposisi pelarut yang konstan selama proses pemisahan. Fase seluler selama pemisahan terdiri atas air (40% air asidifikasi dengan asam asetatnya 0,1%) dan 60% metanol. Identifikasi hesperidin dilakukan dengan sinar ultraviolet yang mempunyai panjang gelombang 280 nm. Semua sampel di filtrasi dengan membran 0,45 mikrometer kemudian dilakukan sonikasi (pemanfaatan gelombang ultrasonik untuk memecah senyawa).¹⁶

Metode HPLC yang digunakan untuk mencari kuantitas hesperidin dalam sampel perlu adanya proses validasi. Parameter validasi pertama yaitu berupa linearitas, tujuannya untuk mengetahui seberapa besar tingkat error yang dihasilkan berdasarkan nilai regresi dari kurva yang ditunjukkan. Kurva linearitas menampilkan plot antara luas puncak standar setiap tingkat terhadap konsentrasi sampel setiap injeksi. Semakin mendekati nilai 1 maka regresi semakin baik artinya tingkat ke-erroran sangat kecil.¹⁸

Parameter selanjutnya yaitu Limit Deteksi (LoD) dan Limit Kuantisasi (LoQ). Nilai LoD merupakan parameter uji batas terkecil yang dimiliki oleh suatu instrumen untuk menentukan konsentrasi terendah dari analit yaitu hesperidin dalam sampel yang dapat terdeteksi. Nilai LoD yang dihasilkan tidak perlu memenuhi kriteria akurasi dan presisi. Kriteria akurasi standart adalah kurang dari 5% sedangkan batas nilai presisi jika nilai standar deviasi relatif kurang dari 2%. Sedangkan LoQ adalah konsentrasi terendah yang masih dapat ditentukan untuk memenuhi kriteria akurasi dan presisi.¹⁹ Nilai LoD dan LoQ pada penentuan hesperidin dilakukan dengan menghitung perbandingan dari nilai kebisingan dasar dan sinyal analit.¹⁸

Formula obat kumur dengan bahan dasar ekstrak kulit jeruk yang berupa hesperidin yang dihasilkan melalui proses ekstraksi hidroalkohol diencerkan dengan air suling untuk membuat larutan 4%(v/v). Zat lain berupa aspartam ditambahkan ke dalam larutan sebagai agen pemanis dalam obat kumur. Selain itu Sodium Benzoat sebanyak 0,1 g

ditambahkan sebagai pengawet.¹⁴ Untuk meningkatkan ketersediaan zat bioaktif yang diformulasikan sebagai produk obat dalam konteks obat kumur maka perlu adanya penambahan Siklodekstrin. Senyawa Siklodekstrin merupakan senyawa alami turunan glukosa dengan struktur siklik kaku. Dengan penambahan siklodekstrin selain meningkatkan fungsi zat biologi dalam obat juga berfungsi meningkatkan kelarutan zat dalam air.⁶

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan bahwa COVID-19 memiliki tingkat penularan tinggi, jangka waktu gejala yang panjang, belum adanya terapi definitif, dan pada beberapa kasus ditemui panjangnya waktu tunggu pelayanan khususnya di unit perawatan intensif. Penularan sindrom pernapasan akut berat akibat coronavirus 2 (SARS-CoV-2) terjadi terutama dengan perantara droplet dan bersentuhan dengan permukaan yang terkontaminasi. Penggunaan obat kumur dapat menjadi salah satu upaya menurunkan *viral load* coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pada rongga mulut. Sediaan obat kumur yang mengandung hesperidin imunitas seluler inang terhadap infeksi dan aktivitas anti-inflamasi. Dengan demikian obat kumur yang mengandung hesperidin dapat dibuat dalam formulasi terapeutik sebagai kontrol terhadap mikrobiota pada rongga mulut, termasuk coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Penelitian terkait formula ini disarankan untuk segera dikembangkan sehingga efisiensi obat kumur dapat diketahui.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ dan Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 2020. 323(18), 1824-1836
2. Situasi Covi-19 Nasional. <https://covid19.go.id/situasi>, diakses pada 04 September 2020
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, dan Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 2020. 324(8):782-93

4. Meneguzzo F, Ciriminna R, Zabini F dan Pagliaro M. Review of Evidence Available on Hesperidin-Rich Products as Potential Tools against COVID-19 and Hydrodynamic Cavitation-Based Extraction as a Method of Increasing Their Production. *Processes*, 2020. 8(5), 549.
5. Haggag YA., El-Ashmawy NE, dan Okasha, KM. Is Hesperidin Essential for Prophylaxis and Treatment of COVID-19 Infection?, *Medical Hypotheses*, 2020. 144: 109957. doi:10.1016/j.mehy.2020.109957
6. Xu H, Zhong, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng, X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 2020. 12(1), 1-5.
7. Carrouel F, Conte MP, Fisher J., Gonçalves LS, Dussart C, Llodra JC, dan Bourgeois, D. COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with β -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. *Journal of Clinical Medicine*, 2020. 9(4), 1126. doi:10.3390/jcm9041126
8. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, Ling, Y. Zhang Y, Xun, J, Lu L, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv (unpublished). 2020
9. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P., et al (2020). SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection: SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity. *J Infect*, 2020. 81:357-71
10. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*, 2020. 28;71(15):841-843. doi: 10.1093/cid/ciaa149
11. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Dalla Gasperina D, Genoni A., et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*, 2020 Jul;81(1):e45-e50. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.005.
12. Herrera D, Serrano J, Roldán S, dan Sanz, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. *Clinical oral investigations*. 2020. 24(8), 2925-2930.
13. Favela-Hernández MJM, González-Santiago O, Ramírez-Cabrera MA, Esquivel-Ferriño PC, dan Camacho-Corona, MDR. *Chemistry and Pharmacology of Citrus sinensis*. 2016. *Molecules*, 21(2), 247.
14. Mandal A, Manohar B, Shetty N, Mathur A, Makhijani B dan Sen N. A Comparative Evaluation of Anti-Inflammatory and Antiplatelet Efficacy of Citrus Sinesis Mouthwash and Chlorhexidine Mouthwash. *Journal of Nepalese Society of Periodontology and Oral Implantology*, 2018. 2(1), 9–13. doi:10.3126/jnspoi.v2i1.23602
15. Yumol JL, dan Ward WE. The Polyphenolic Compound Hesperidin and Bone Protection. In *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease*. Academic Press. (pp. 431-440). 2018. doi:10.1016/b978-0-12-813006-3.00032-5
16. Rosa JDP, Palomino PR, Guevara EA, Fajardo JG, Sandoval G dan Morales GMG. A Green Process for the Extraction and Purification of Hesperidin from Mexican Lime Peel (*Citrus aurantifolia* Swingle) that is Extendible to the Citrus Genus. *Processes*. 2018. 6, 266. doi:10.3390/pr6120266
17. Victor MM, David JM, Cortez MVM, Leite JL, dan Silva GSB. A High-Yield Process for Extraction of Hesperidin from Orange (*Citrus Sinensis* L. osbeck) Peels Waste and Its Transformation to Diosmetin, A Value and Biosactive Flavonoid, *Processes* 27(2), 2020. Doi:10.1007/s12649-020-00982-x
18. Satinsky, D., Katerina J dan Lucie Havlikova. A New and Fast HPLC Method for Determination of Rutin, Troxerutin, Diosmin, and Hesperidin in Food Supplements Using Fused-Core Column Technology. *Springer*, 2012. 6(5). Doi:10.1007/s2161-012-9551-y
19. Torowati dan Galuh, BS. Penentuan Nilai Limit Deteksi dan Kuantisasi Alat Titrasi Potensiometer Untuk Analisa Uranium PIN, 2014. 13, ISSN1979-2409