Mashuri_dkk_about_Corona_full_book.pdf

by

Submission date: 16-Feb-2021 04:00PM (UTC+0700)
Submission ID: 1510636843
File name: Mashuri_dkk_about_Corona_full_book.pdf (4.49M)
Word count: 28437
Character count: 168319

EVERYTHING ABOUT CORONA



Dr. Mashuri Masri, S.Si.,M.Kes
Delima Engga Maretha, S.Pd., M.Kes.
Rusny, S.Pt., M.Si.

EVERYTHING ABOUT CORONA

Mulai dari Sejarah, Genom virus SARS-COV-2, analisis filogenetik, Mutasi Virus, Keragaman Genetik, Epidemiologi COVID 19, Sumber Infeksi, Faktor Risiko, Karakteristik Klinis, daftar obat, sampai tindakan pencegahan penyebaran virus SARS-CoV-2.

Dr. Mashuri Masri, S.Si., M.Kes.
Delima Engga Maretha, S.Pd., M.Kes.
Rusny, S.Pt., M.Si.

Alauddin University Press

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang:

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini ke dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

All Rights Reserved

EVERYTHING ABOUT CORONA
Mulai dari Sejarah, Genom virus SARS-COV-2, analisis filogenetik, Mutasi Virus, Keragaman Genetik, Epidemiologi COVID 19, Sumber Infeksi, Faktor Risiko, Karakteristik Klinis, daftar obat, sampai tindakan pencegahan penyebaran virus SARS-CoV-2.

Penulis:
Dr. Mashuri Masri, S.Si., M.Kes.,
Delima Engga Maretha, S.Pd., M.Kes., dan
Rusny, S.Pt., M.Si.

Editor
Zulkarnain

Desain Layout:
Zaenal Abidin

Cetakan I: 2020
xiii + 155 hlm.; 15,5 x 23 cm
ISBN: 978-602-328-296-8

Alauddin University Press
UPT Perpustakaan UIN Alauddin
Jl. H. M. Yasin Limpo No. 36 Romangpolong,
Samata, Kabupaten Gowa
Website: http://ebooks.uin-alauddin.ac.id/

SAMBUTAN REKTOR
UIN ALAUDDIN MAKASSAR

Puji syukur kepada Allah swt. atas segala nikmat, rahmat, dan berkah-Nya yang tak terbatas. Salawat dan Salam semoga tercurah kepada Rasulullah Muhammad saw.

Di tengah situasi penuh keterbatasan karena pandemi global Covid-19, karya buku "**Everything about Corona**" yang kini hadir di tangan pembaca patut mendapat apresiasi setinggi-tingginya. Apresiasi tersebut diperlukan sebagai bentuk penghargaan kita sebagai pembaca terhadap penulis yang dengan penuh kesungguhan hati, mampu menyelesaikan suatu naskah buku referensi yang berharga bagi khazanah ilmu pengetahuan.

Sebagai Rektor, tentu hal ini merupakan suatu kebanggaan sekaligus kehormatan bagi kami, sebab pada tahun pertama kepemimpinan ini, melalui program **Gerakan Penulisan dan Penerbitan 100 Buku Referensi**, karya ini dapat lahir. Hal ini, selain merupakan manifestasi dari salah satu Pancacita kepemimpinan kami, yakni Publikasi yang Aktif, juga tentu menunjukkan bahwa produktifitas melahirkan karya referensi dan karya akademik harus tetap digalakkan dan disupport demi terciptanya suatu lingkungan akademik yang dinamis dan dipenuhi dengan khazanah keilmuan. Iklim akademik yang demikian itu dapat mendorong kepada hal-hal positif yang dapat memberi dampak kepada seluruh sivitas akademika UIN Alauddin Makassar. Tentu, hal ini juga perlu dilihat sebagai bagian dari proses *upgrading* kapasitas dan *updating* perkembangan ilmu pengetahuan sebagai ruh dari sebuah universitas.

Transformasi keilmuan yang baik dan aktif dalam sebuah lembaga pendidikan seperti UIN Alauddin Makassar adalah kunci bagi suksesnya pembangunan sumber daya manusia dan pengembangan ilmu pengetahuan. Hal ini perlu dibarengi dengan kepemimpinan yang baik, keuletan, sikap akomodatif

dan kolektif yang mampu mendorong peningkatan kapasitas dan kreatifitas sumber daya, dan menciptakan inovasi yang kontinu guna menjawab setiap tantangan zaman yang semakin kompleks. Apalagi, di tengah kemajuan pada bidang teknologi informasi yang kian pesat dewasa ini, hal-hal tersebut bukanlah sesuatu yang sulit diwujudkan. Semua berpulang pada tekad yang kuat dan usaha maksimal kita untuk merealisasikannya.

Karya ilmiah berupa buku referensi akan menjadi memori sekaligus *legacy* bagi penulisnya di masa datang. UIN Alauddin Makassar sebagai salah satu institusi pendidikan yang memiliki *basic core* pengembangan ilmu pengetahuan, memiliki kewajiban untuk terus menerus memproduksi ilmu pengetahuan dengan menghasilkan karya ilmiah dan penelitian yang berkualitas sebagai kontribusinya terhadap kesejahteraan umat manusia.

Semoga ikhtiar para penulis yang berhasil meluncurkan karya intelektual ini dapat menjadi sumbangsih yang bermanfaat bagi pembangunan sumber daya manusia dan pengembangan ilmu pengetahuan yang berkualitas, berkarakter, dan berdaya saing demi kemajuan peradaban bangsa.

Hanya kepada Allah jugalah kita berserah diri atas segala usaha dan urusan kita. Semoga Allah swt senantiasa merahmati, memberkahi, dan menunjukkan jalan-Nya yang lurus untuk kita semua. *Amin*...

Makassar, 17 Agustus 2020

Prof. H. Hamdan Juhannis, M.A., Ph.D.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah swt. yang telah memberikan kita segalanya, dengan rahmat dan rida-Nya, menciptakan dunia dengan isinya untuk kita kelola, menjadi ladang pengabdian bermanivestasi kehambaan kepada-Nya, wujud cinta sang hamba kepada Zat Yang Maha Agung. Salawat kepada junjungan nabiullah Muhammad saw., nabi dan rasul terakhir, manusia terbaik yang Allah swt. pernah ciptakan di muka bumi, menjadi prototype manusia teladan untuk kita ikuti jejak langkahnya agar senantiasa selamat di dunia dan di akhirat.

Terima kasih kami tuliskan untuk pimpinan UIN Alauddin Makassar yang telah memfasilitasi terbitnya buku referensi ini.

Buku ini hadir sebagai buku referensi dengan judul *Everything About Corona*, segala keterbatasan yang ada di buku ini, dengan kerendahan hati penulis memohon koreksi dan dukungannya.

Makassar, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

SAMBUTAN REKTOR iv
KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL ix
DAFTAR GAMBAR xi
BAB I 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 10
BAB II 12
A. Sejarah Wabah Coronavirus 12
B. Taksonomi virus corona 22
C. Organisasi Genom SARS-CoV-2 27
BAB III 34
A. Keragaman Genetik Virus SARS-CoV-2 34
B. Analisis filogenetik komparatif dari SARS-CoV-2 35
C. Mutasi Virus SARS-CoV-2 dan efek yang ditimbulkan 39
D. Epidemiologi Penyakit Covid 19 53
E. Sumber Infeksi dan Evolusi Virus SARS-CoV-2 55
F. Faktor Risiko untuk Infeksi SARS-CoV-2 dan Penilaiannya 84
G. Karakteristik Klinis dan Kerentanan Infeksi virus SARS CoV-2 pada Manusia 85
H. Diagnosis Infeksi Virus SARS-CoV-2 87

I. Riwayat Epidemiologi 87
J. Diagnosis Laboratorium.....88
K. Kontrol dan Pengobatan Infeksi COVID-19.....114
L. Vaksinasi.....125
M. Tindakan Pencegahan untuk Mengontrol 125
BAB IV.....128
Daftar Pustaka.....**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Hasil Deteksi Virus SARSr-CoV dari kelelawar dari habitat tunggal di Kunming, Yunnan, China 14

Tabel 2 Perbandingan Epidemiologi Infeksi Virus saluran pernapasan (data per Maret 2020)..... 20

Tabel 3 Klasifikasi dari *Coronaviridae* menurut International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV) dengan penekanan khusus pada reservoir host, pentingnya zoonosis, dan epidemi utama..... 23

Tabel 4 Jumlah genom lengkap, urutan parsial, atau genom akut tidak lengkap dari sindrom pernapasan coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dari berbagai negara yang diajukan ke Global Inisiatif Berbagi Semua Data Influenza (GISAID) pada 14 April 2020..... 28

Tabel 5 Gen SARS CoV-2 dan poliprotein yang disandikan..... 31

Tabel 6 Jumlah kasus yang dikonfirmasi, kematian, dan negara yang terinfeksi di dalam dan di luar China setiap minggu..... 54

Tabel 7 Demografi, karakteristik dasar, dan hasil klinis dari 99 pasien dirawat di Rumah Sakit Jinyintan

Wuhan (20-20 Januari 2020) dengan pneumonia 2019-nCoV 98

Tabel 8 Karakteristik klinis dan perawatan pasien dengan Pneumonia 2019-nCoV..... 100

Tabel 9 Hasil laboratorium pasien dengan pneumonia 2019-nCoV..... 99

Tabel 10 Ringkasan obat/perawatan yang terdaftar untuk uji klinis terhadap infeksi virus SARS-CoV-2..... 115

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kelelawar tapal kuda (*Rhinolophus sinicus*) 13

Gambar 2. Kelelawar tapal kuda besar, Greater horseshoe bat (*Rhinolophus ferrumequinum*) 14

Gambar 3. Kelelawar tapal kuda, Asian horseshoe *(Rhinolophus affinis)* 14

Gambar 4. *Aselia Tridens*, mewakili *Aselia stoliczkamus*, karena memiliki hubungan kekerabatan yang paling dekat. 14

Gambar 5. Musang, The masked palm civet (*Paguma larvata*) 17

Gambar 6. Musang, The masked palm civet (*Paguma larvata*) 17

Gambar 7. Unta dromedaris (*Camelus dromedarius*) 18

Gambar 8. Virus SAR-COV-2 19

Gambar 9. Organisasi genom SARS CoV-2 dan protein yang disandikan……..**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 10. Pohon filogenetik berdasarkan urutan genom lengkap dari 45 virus corona terpilih dari 18 negara termasuk virus SARS-CoV-2, virus SARS-CoV, HCoV, virus kelelawar Bat-SARS, Virus CoV-like-SARS, dan virus MERS-CoV……**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 11. ACE2 merupakan fungsional resptor untuk SARS-CoV-2 S. 47

Gambar 12. Trenggiling/Chinese pangolin (*Manis pendatactila*) [188,189] 57

Gambar 13. Siklus transmisi coronavirus termasuk virus MERS-CoV, virus SARS-CoV, dan virus SARSCoV-2. Penularan virus ke manusia terjadi melalui kontak langsung dengan hewan yang terinfeksi. Garis dengan dua tanda panah menunjukkan transmisi langsung. 60

Gambar 14. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada aerosol. 62

Gambar 15. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada plastik. 63

Gambar 16. Perbandingan ketahanan Virus SARS- CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada stainless steel (alumunium). 64

Gambar 17. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada copper (tembaga). 65

Gambar 18. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada cardboard (kardus). 66

Gambar 19. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada aerosol. 67

Gambar 20. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada copper (tembaga). 68

Gambar 21. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada cardboard (kardus). 69

Gambar 22. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada stainles steel (alumunium). 70

Gambar 23. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada plastic. 71

Gambar 24. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada aerosol. 72
Gambar 25. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada copper (tembaga). 73
Gambar 26. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada cardboard (kardus). 74
Gambar 27. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada stainles steel (alumunium). 75
Gambar 28. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada plastik. 76
Gambar 29. Status Gejala dan Hasil Tes SARS-CoV-2 di antara 215 Pasien Obstetri yang Datang untuk tindakan persalinan. 82
Gambar 30. Paru-paru pasien pria berusia 51 tahun dengan riwayat hepatitis C dan gejala batuk kering dan sesak napas selama tiga minggu. Tidak ada riwayat perjalanan baru-baru ini atau kontak dengan orang yang terinfeksi.. 90
Gambar 31. Rontgen dada dan CT dada dari tiga pasien. 105

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Suatu infeksi baik itu yang disebabkan oleh mikroorganisme atau parasit yang terjadi, yang kemudian menyebabkan penyakit, dapat berpengaruh kepada cara pandang manusia terhadap penyakit[1]. Sejak zaman nabi Nuh, Ibrahim, Luth, Syu'aib, Sholeh, Musa dan sebagainya, jika kita mentadabburkan ayat-ayat Al-Qura'an terkait bencana alam yang menimpa berbagai umat tersebut sebelum kita, kita akan menemukan dua cara pandang manusia terhadap peristiwa-peristiwa yang terjadi di atas bumi ini.

Pertama, cara pandang orang-orang kafir dan ingkar pada Allah dan Rasul-Nya. Cara pandang orang-orang yang sombong pada Allah dan tidak mengenal Tuhan Pencipta alam yang sebenarnya. Cara pandang orang-orang sekular yang tidak mampu melihat kaitan antara Tuhan dengan hamba, antara agama dengan kehidupan dan antara dunia dan akhirat. Manusia semacam ini adalah manusia yang tidak pernah mau dan tidak mampu menjadikan berbagai peristiwa alam tersebut sebagai pelajaran dan sebagai bukti kekuasaan dan kebesaran Allah. Mereka bukannya mengoreksi diri dan kembali kepada Allah, melaikan semakin bertambah kesombongan dan pembangkangan mereka pada Allah dan Rasul-Nya. Hal seperti ini dijelaskan Allah dalam Al-Qur'an, Surat Ghafir/40: 21

أَوَلَمۡ يَسِيرُواْ فِي ٱلۡأَرۡضِ فَيَنظُرُواْ كَيۡفَ كَانَ عَٰقِبَةُ ٱلَّذِينَ كَانُواْ مِن قَبۡلِهِمۡۚ كَانُواْ هُمۡ أَشَدَّ مِنۡهُمۡ قُوَّةٗ وَءَاثَارٗا فِي ٱلۡأَرۡضِ فَأَخَذَهُمُ ٱللَّهُ بِذُنُوبِهِمۡ وَمَا كَانَ لَهُم مِّنَ ٱللَّهِ مِن وَاقٖ

"*Dan apakah mereka tidak mengadakan perjalanan di muka bumi, lalu memperhatikan betapa kesudahan orang-orang yang sebelum mereka. Mereka itu adalah lebih hebat kekuatannya daripada mereka dan (lebih banyak) bekas-bekas mereka di muka bumi, maka Allah mengazab mereka disebabkan dosa-dosa mereka. Dan mereka tidak mempunyai seorang pelindung dari azab Allah.*"[2]

Kedua, cara pandang orang-orang beriman kepada Allah dan para Rasulnya. Apa saja peristiwa alam yang terjadi mereka kembalikan semuanya kepada kehendak dan kekusaan Allah, mereka hadapi dengan hati yang penuh iman, tawakakal, sabar dan tabah serta mereka lihat sebagai sebuah ujian dan musibah untuk menguji kualitas keimanan dan kesabaran mereka, atau bisa jiag sebagai teguran Allah atas kelalaian dan dosa yang mereka lakukan. Selain itu, semua peristiwa yang menimpa manusai mereka jadikan sebagai momentum terbaik untuk mengoreksi diri (taubat) agar lebih dekat kepada Allah dan sistem Allah dan Rasul-Nya. Pada saat yang sama merekapun meninggalkan larangan-larangan Allah dan Rasul-Nya. Mereka adalah orang-orang yang sukses dalam beriteraski dengan alam dan dalam menghadapi berbagai ujian dan cobaan semasa hidup di dunia dan juga di akhirat kelak. Allah menjelasakannya dalam QS al-Baqarah/2: 155 – 157.

وَلَنَبۡلُوَنَّكُم بِشَيۡءٖ مِّنَ ٱلۡخَوۡفِ وَٱلۡجُوعِ وَنَقۡصٖ مِّنَ ٱلۡأَمۡوَٰلِ وَٱلۡأَنفُسِ وَٱلثَّمَرَٰتِۗ وَبَشِّرِ ٱلصَّٰبِرِينَ ٱلَّذِينَ إِذَآ أَصَٰبَتۡهُم مُّصِيبَةٞ قَالُوٓاْ إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّآ إِلَيۡهِ رَٰجِعُونَ أُوْلَٰٓئِكَ عَلَيۡهِمۡ صَلَوَٰتٞ مِّن رَّبِّهِمۡ وَرَحۡمَةٞۖ وَأُوْلَٰٓئِكَ هُمُ ٱلۡمُهۡتَدُونَ

4

"*Dan sungguh akan Kami berikan cobaan kepadamu, dengan sedikit ketakutan, kelaparan, kekurangan harta, jiwa dan buah-buahan. Dan berikanlah berita gembira kepada orang-orang yang sabar. 156. (yaitu) orang-orang yang apabila ditimpa musibah, mereka mengucapkan: "Inna lillaahi wa innaa ilaihi raaji'uun. 157. Mereka itulah yang mendapat keberkatan yang sempurna dan rahmat dari Tuhan mereka dan mereka itulah orang-orang yang mendapat petunjuk.*"[3].

Beberapa hadis yang menjelaskan tentang pandemi covid-19, dalam hal ini dikenal dengan wabah.

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ نُمَيْرٍ حَدَّثَنَا أَبِي حَدَّثَنَا سُفْيَانُ عَنْ مُحَمَّدِ بْنِ الْمُنْكَدِرِ عَنْ عَامِرِ بْنِ سَعْدٍ عَنْ أُسَامَةَ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّ هَذَا الطَّاعُونَ رِجْزٌ سُلِّطَ عَلَى مَنْ كَانَ قَبْلَكُمْ أَوْ عَلَى بَنِي إِسْرَائِيلَ فَإِذَا كَانَ بِأَرْضٍ فَلَا تَخْرُجُوا مِنْهَا فِرَارًا مِنْهُ وَإِذَا كَانَ بِأَرْضٍ فَلَا تَدْخُلُوهَا.(رواه مسلم)

3

"*Muhammad bin Abdillah bin Numair telah menceriterakan kepada kami bahwa Bapak saya telah menceriterakan kepada kami bahwa Sofyan telah meriwayatkan dari Muhammad bin*

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ الْمُثَنَّى حَدَّثَنَا ابْنُ أَبِي عَدِيٍّ عَنْ شُعْبَةَ عَنْ حَبِيبٍ قَالَ كُنَّا بِالْمَدِينَةِ فَبَلَغَنِي أَنَّ الطَّاعُونَ قَدْ وَقَعَ بِالْكُوفَةِ فَقَالَ لِي عَطَاءُ بْنُ يَسَارٍ وَغَيْرُهُ إِنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ إِذَا كُنْتَ بِأَرْضٍ فَوَقَعَ بِهَا فَلَا تَخْرُجْ مِنْهَا وَإِذَا بَلَغَكَ أَنَّهُ بِأَرْضٍ فَلَا تَدْخُلْهَا ... .(رواه مسلم)

al-Munkadir dari „Aamir bin Sa"ad dari Usaamah berkata bahwa Rasulullah Saw bersabda: sesungguhnya thaa'uun ini adalah najis atau wabah yang ditimpakan kepada orang-orang sebelum kamu atau kepada Bani Israil, maka jika kalian berada di tempat tersebut, maka janganlah kalian keluar dari tempat tersebut dengan segera dan apabila kalian berada di luar tempat itu, maka janganlah kalian masuk ke tempat tersebut". (HR. Muslim)[4]

"Muhammad bin al-Mutsanna telah menceriterakan kepada kami bahwa Ibnu Abi „Adiy telah menceriterakan dari Syu"bah dari Habib berkata bahwa kami berada di Madinah kemudian disampaikan kepada saya bahwa sesungguhnya thaa'uun atau wabah telah terjadi di Kufah, lalu „Athaa" bin Yasaar dan yang lainnya berkata kepada saya bahwa sesungguhnya Rasulullah Saw pernah bersabda: apabila kamu berada di suatu daerah yang terjangkiti suatu wabah, maka janganlah kamu keluar dari daerah itu dan apabila anda berada di luar daerah itu, maka janganlah masuk ke wilayah itu." (HR. Muslim) [4].

حدَّثَنَا قُتَيْبَةُ حَدَّثَنَا حَمَّادُ بْنُ زَيْدٍ عَنْ عَمْرِو بْنِ دِينَارٍ عَنْ عَامِرِ بْنِ سَعْدٍ عَنْ أُسَامَةَ بْنِ زَيْدٍ أَنَّ النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ ذَكَرَ الطَّاعُونَ فَقَالَ بَقِيَّةُ رِجْزٍ أَوْ عَذَابٍ أُرْسِلَ عَلَى طَائِفَةٍ مِنْ بَنِي إِسْرَائِيلَ فَإِذَا وَقَعَ بِأَرْضٍ وَأَنْتُمْ بِهَا فَلَا تَخْرُجُوا مِنْهَا وَإِذَا وَقَعَ بِأَرْضٍ وَلَسْتُمْ بِهَا فَلَا تَهْبِطُوا عَلَيْهَا, (حَدِيثٌ حَسَنٌ صَحِيحٌ).(رواه الترمذي)

"Qutaibah telah menceriterakan kepada kami bahwa Hammaad bin Zaid telah meriwayatkan dari „Amar bin Dinaar dari „Aamir bin Sa"ad dari Usaamah bin Zaid bahwa sesungguhnya Nabi Saw pernah memgemukakan tentang thaa'uun, kemudian dia menyebutkan bahwa thaa'uun adalah sisa kotoran (wabah) atau azab yang ditimpakan kepada kaum Bani Israil, maka apabila terdapat wabah di suatu daerah dan kalian berada di wilayah tersebut, maka janganlah kalian keluar dari wilayah itu, dan apabila wabah itu terdapat di suatu daerah dan kalian tidak berada di tempat itu, maka janganlah kalian turun atau masuk ke wilayah tersebut." (HR. al-Turmudzy)[4].

حَدَّثَنَا الْقَعْنَبِيُّ عَنْ مَالِكٍ عَنْ ابْنِ شِهَابٍ عَنْ عَبْدِ الْحَمِيدِ بْنِ عَبْدِ الرَّحْمَنِ بْنِ زَيْدِ بْنِ الْخَطَّابِ عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ الْحَارِثِ بْنِ نَوْفَلٍ عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ عَبَّاسٍ قَالَ قَالَ عَبْدُ الرَّحْمَنِ بْنُ عَوْفٍ سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ إِذَا سَمِعْتُمْ بِهِ بِأَرْضٍ فَلَا تُقْدِمُوا عَلَيْهِ وَإِذَا وَقَعَ بِأَرْضٍ وَأَنْتُمْ بِهَا فَلَا تَخْرُجُوا فِرَارًا مِنْهُ يَعْنِي الطَّاعُونَ (رواه ابو داود).

"*Al-Qa'nabiy telah menceriterakan kepada kami dari Maalik, dari Ibnu Syihab dari Abd al-Hamid bin Abd al-Rahman bin Zaid bin al-Khaththab dari Abdillah bin Abdillah bin al-Haris bin Naufal dari Abdillah bin Abbas berkata bahwa Abd al-Rahman berkata: saya pernah mendengar Rasulullah Saw bersabda: jika kalian mendengar suatu informasi tentang suatu wabah yang terdapat di suatu daerah, maka janganlah kalian mendatangi atau masuk ke daerah tersebut dan apabila kalian berada di tempat itu, maka janganlah kalian keluar darinya*." (HR Abu Daud) [4].

أيها الناس إن هذا الوجع إذا وقع فإنما يشتعل اشتعال النار فتجبلوا منه في الجبال.

"*Wahai manusia, sesungguhnya wabah ini terjadi seperti api yang menyala (semakin dahsyat jika bahan bakarnya berkumpul), hendaknya kalian menyebar tinggal di gunung-gunung.*" [Musnad Ahmad no. 1697] [5] .

Dari 'Amr bin Asy-Syarid dari bapaknya, ia berkata,

كَانَ فِى وَفْدِ ثَقِيفٍ رَجُلٌ مَجْذُومٌ فَأَرْسَلَ إِلَيْهِ النَّبِىُّ -صلى الله عليه وسلم- إِنَّا قَدْ بَايَعْنَاكَ فَارْجِعْ

"*Dahulu ada utusan dari Tsaqif ada yang terkena kusta. Maka Nabi shallallahu alihi wa sallam mengirim pesan, "Sungguh kami telah membaiat Anda (tidak perlu bersalaman, pent.), maka pulanglah*." [HR. Muslim no. 328] [6].

... وَلَا تَقْتُلُوٓاْ أَنفُسَكُمْۚ إِنَّ ٱللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا

"*... Dan janganlah kamu membunuh dirimu; sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu*." (An-Nisa'/4: 29) [7].

Begitu banyak Hadis yang menjelaskan tentang wabah yang pernah terjadi di masa rasulullah SAW. Baginda dengan bijak dan atas perintah Allah SWT memberikan petunjuk kepada ummatnya untuk menghindari wabah, sungguh

menjadi sebuah petunjuk kajian kepada kaum muslimin untuk melihat ini sebagai sebuah sumber inspirasi ilmu dan penelitian. *Physical distancing*, *lock down,* yang menjadi anjuran pemerintah, memberikan makna yang sama dengan ke enam hadis di atas. Hakekat dari *Physical distancing* sangat erat kaitannya untuk menghindari orang yang terkena penyakit menular, seperti COVID 19 yang sekarang menjadi pandemi. Hal ini sudah Rasulullah SAW anjurkan ketika ada utusan yang menderita kusta seperti yang tertera di hadis di atas. Tersirat bahwa Rasulullah sangat peduli dengan hal ini, utusan tersebut bisa jadi hanya seorang, tetapi Rasulullah dengan kasih sayangnya meminta utusan tersebut untuk tidak berjabat tangan dan memintanya pulang. Ini baru satu orang utusan, bagaimana jika sudah terjadi wabah sekelas pandemi COVID19?.

Sungguh islam menjadi agama rahmatan lil alamin, sehingga kami mengaitkan ini dengan QS An-Nisa ayat 29, ketika kita semua sudah memiliki ilmu pengetahuan terkait penyebaran virus corona (SARS-COV-2) yang menyebabkan COVID 19, hendaklah kita melaksanakan apa yang sudah kita ketahui tentang penyebaran penyakit ini dan mewujudkannya dalam kehidupan kita, karena sesungguhnya Allah begitu sayang kepada hamba hambaNya.

Buku ini terilhami dari Yosra A.Helmy yang melakukan Review dengan judul The Covid-19 Pandemic yang terbit di jurnal of Clinical Medicine, serta 4 jurnal yang mendukung kekayaan intelektual buku ini, yakni ; 1) Nanshan Chen et all, dengan judul Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: descriptive study, 2) Myndi G. holbrook et all, dengan judul Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1, 3) Alexandra C.Walls et all, dengan judul Structure, function, and Antigenicity of The SARS-CoV-2 Spike Glicoprotein, 4) Demon sutton et all, dengan judul Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. Buku ini juga dilengkapi

dengan berbagai teori dan gambar pendukung untuk memudahkan pemahaman pembaca.

Coronavirus merupakan virus yang terselubungi, virus RNA untai tunggal yang dapat menginfeksi berbagai inang termasuk unggas, liar, spesies mamalia domestik, dan manusia. Coronavirus terkenal dengan kemampuan mereka untuk bermutasi dengan cepat, mengubah tropisme jaringan, melintasi batas penghalang antar spesies, dan beradaptasi dengan situasi epidemiologis yang berbeda [8], Enam coronavirus manusia telah dilaporkan sejak 1960-an; empat dari mereka (OC43, 229E, NL63, dan HKU1) menyebabkan penyakit ringan mirip dengan flu biasa dan infeksi saluran gastrointestinal. Dua lainnya, sindrom pernafasan akut parah - coronavirus (SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome – corona virus) dan sindrom pernafasan timur tengah - Coronavirus (MERS-CoV, middle east respiratory syndrome – corona virus), telah menyebabkan meningkatnya masalah kesehatan masyarakat yang signifikan karena munculnya zoonosis dan menembus batas penghalang spesies, menyebabkan patogenisitas dan mortalitas yang tinggi pada manusia [9], SARS- dilaporkan ditransmisikan dari host utama (kelelawar) ke musang palem kemudian akhirnya ke manusia, dan MERS-CoVs dilaporkan ditransmisikan dari host utama (kelelawar) ke unta dromedaris kemudian akhirnya ke manusia [10–12]. SARS- dan MERS-CoV sangat patogen, masing masing menghasilkan 8.096 dan 2.519 kasus pada manusia, dengan Tingkat kematian 9,6% pada tahun 2003-2004 dan 34,3% pada tahun 2012 sampai sekarang [13,14].

Beberapa kelompok kasus pneumonia yang penyebabnya tidak diketahui dilaporkan di kota Wuhan, Hubei provinsi, Cina, pada bulan Desember 2019. Dengan investigasi epidemiologis, sebagian besar pasien terkait dengan Pasar Grosir Makanan Laut Huanan. Agen penyebab pneumonia ini dikonfirmasi sebagai sindrom pernafasan akut yang parah - coronavirus-2 (SARS-CoV-2), yang sebelumnya bernama 2019 novel corona virus (2019-nCoV), dan

penyakitnya disebut coronavirus-2019 (COVID-19) [15,16]. Berdasarkan analisis filogenetik, SARS-CoV-2 membentuk garis keturunan yang berbeda dengan Bat-SARS-like coronavirus yang termasuk dalam ordo Nidovirales, family Coronaviridae, genus Betacoronavirus, dan subgenus Sarbecovirus [16]. SARS-CoV-2 memiliki kemiripan nukleutida sebesar 96.3% dengan corona virus pada kelelawar (CoV RaTG13), SARS-like CoV ZXC21 memiliki kemiripan nukleutida sebesar 89% dengan corona virus pada kelelawar (CoV RaTG13), dan SARS-CoV memiliki kemiripan nukleutida sebesar 82% dengan corona virus pada kelelawar (CoV RaTG13). Ketiga Data tersebut menegaskan zoonosis yang terjadi berasal dari kelelawar [17,18].

Pada awal wabah, para ilmuwan berpikir bahwa penyakit itu awalnya hanya ditularkan dari hewan ke manusia, maka hanya orang yang bergejala (simptomatik) yang dapat menularkan, hingga kasus penularan dari manusia ke manusia yang tidak bergejala (asimptomatik) telah didokumentasikan di Jerman [17,19,20]. Ini sekarang juga dibuktikan dengan kasus-kasus penularan penyakit pada masyarakat dimana tidak ada kontak antara penderita dengan orang yang diduga carier COVID-19 (carier Covid-19 merupakan orang yang tidak menunjukkan gejala tetapi virus sudah berada di dalam tubuhnya dan dapat menularkan ke orang lain). Pada 7 Agustus 2020, penyakit ini telah menyebabkan pandemi di seluruh dunia di lebih dari 200 negara, dengan lebih dari 18.902.735 kasus manusia yang dikonfirmasi dan 709.511 kematian[21]. Sebagai hasil dari penyebaran virus yang cepat, pihak berwenang di seluruh dunia telah mulai membatasi perjalanan internasional dan domestik dan pertemuan besar di bidang pendidikan, institusi, restoran, bar, dan lain-lain[22].

SARS-CoV-2 dilaporkan ditransmisikan antara manusia melalui kontak langsung, tetesan aerosol, rute fecal-oral, dan intermediate fomites dari pasien yang bergejala maupun yang tidak bergejala selama masa inkubasi. Rute fecal – oral — yaitu, dari feses yang dibawa ke mulut melalui

makanan atau jari yang terkontaminasi, itu juga bisa masuk dengan menelan tetesan yang dikeluarkan dari tenggorokan orang yang terinfeksi. Intermiate fomites yakni barang yang menjadi perantara penularan penyakit, barang barang tersebut seperti baju, furniture yang berasal dari penderita yang memiliki gejala maupun penderita yang tidak bergejala (OTG, orang tanpa gejala) selama masa inkubasi (masa yang diperlukan mikroorganisme untuk menimbulkan gejala penyakit pada inang, setelah inang tersebut terpapar oleh mikroorganisme.[16,23] Penyakit ini ditandai oleh demam, batuk kering, dyspnea (sesak napas), dan diare pada 20-25% pasien yang tidak menunjukkan reaksi gangguan saluran pernapasan atas seperti bersin atau sakit tenggorokan.[15,20] Pada kasus yang parah, penyakit ini ditandai oleh pneumonia (radang paru paru), asidosis metabolic (kondisi yang terjadi ketika kadar asam di dalam tubuh sangat tinggi yang ditandai dengan beberapa gejala, misalnya napas pendek, linglung, atau sakit kepala), syok septik (salah satu kondisi kegawatdaruratan yang disebabkan oleh kondisi sepsis, yaitu peradangan di seluruh tubuh akibat infeksi), dan perdarahan.[23,24]

Beberapa langkah pengendalian sedang dilakukan oleh negara-negara di seluruh dunia untuk memadamkan pandemi SARS-CoV-2, termasuk penerbitan travel advisories atau bahkan larangan terbang ke dan dari negara-negara yang terinfeksi, tindakan karantina yang ketat dan penapisan wisatawan, penerapan langkah-langkah mitigasi oleh layanan kesehatan spesialis, penerapan langkah-langkah physical distancing (jaga jarak) untuk sekolah dan pertemuan yang melibatkan banyak orang, kebersihan pribadi yang ketat seperti sering mencuci tangan, dan memakai masker wajah.[25] Saat ini, otoritas kesehatan publik dunia seperti Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC), Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), dan mitra global lainnya berusaha mengendalikan dan mencegahnya penyebaran SARS-CoV-2.[22] Selain itu, WHO mengeluarkan panduan untuk mengelola pandemi terbaru termasuk instruksi untuk deteksi cepat penyakit, perawatan darurat, aplikasi strategi pencegahan

dan pengendalian, terapi suportif (psikoterapi, jenis terapi yang dimaksudkan untuk memberi dorongan, semangat dan motivasi agar klien tidak merasa putus asa), dan pencegahan komplikasi penyakit.[24]

B. Rumusan Masalah

Karena informasi yang menyesatkan yang beredar dan kesenjangan pengetahuan tentang SARS-CoV-2 yang baru muncul sekarang ini, Buku ini memberikan informasi terkini tentang SARS-CoV-2, dengan penekanan masalah pada:

(1) Status wabah SARS-CoV-2 saat ini,

(2) Bukti mengenai asal-usulnya dengan filogenetik analisis,

(3) Karakteristik epidemiologis yang diperlukan untuk strategi kontrol yang efisien,

(4) Diagnosis penyakit,

(5) Strategi kontrol saat ini dan terapi yang efektif, dan

(6) Tantangan untuk mengendalikan epidemi seperti yang disebabkan oleh coronavirus di masa yang akan datang.

Ulasan buku ini juga memberikan wawasan untuk kontrol infeksi patogen pada manusia dengan coronavirus baru dan spillover di masa yang akan datang. Spillover merupakan kejadian yang terjadi oleh faktor yang awalnya tidak dianggap sebagai faktor terjadinya kejadian tersebut.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Sejarah Wabah Coronavirus

Coronavirus telah berevolusi berulang kali selama 1000 tahun terakhir,[26] Pemulihan pertamacoronavirus meliputi identifikasi penyakit pada hewan diikuti oleh isolasi infeksius virus bronkitis (IBV) dari ayam pada tahun 1937.[27] dan virus hepatitis murine (MHV) dari tikus pada tahun 1949.[28] Babi ditemukan membawa virus gastroenteritis menular (TGEV) di Amerika Serikat pada tahun 1946.[28] Virus korona manusia pertama kali dikarakterisasi pada 1960-an dari infeksi saluran pernapasan.[29] Dua virus yang pertama kali diisolasi adalah B814 dan 229E.[30,31] Sejak itu, beberapa lainnya dari strain coronavirus telah diisolasi dari manusia menggunakan kultur jaringan (OC16 dan OC43).[32,33] Jumlah coronavirus yang diidentifikasi terus meningkat secara signifikan termasuk virus dari beberapa hewan baru seperti sapi, anjing, kucing, kelelawar, burung pipit, kelinci, dan kalkun.[34]

Pada 2002-2003, SARS-CoV menyebabkan wabah penyakit dengan kematian di 29 negara, kebanyakan kasusberada di Cina dan Hong Kong. Jumlah total kasus yang dilaporkan adalah 8.096, dimana 774 meninggal, dengan tingkat kematian 9.6%, sebelum penyakitnya hilang karena protokol karantina yang ketat (WHO, 2015). Berdasarkan urutan genom, SARS-CoV tampaknya sangat terkait dengan virus yang lain yang berasal dari musang sawit Himalaya, di Musang sawit Himalaya inilah virus ini muncul.[10] Kemudian, musang dipertimbangkan sebagai inang perantara untuk SARS-CoV, dengan kelelawar sebagai inang alami.[12]

Hu et al. [35] melakukan surveillance study selama lima tahun terhadap virus corona terkait SARS yang diisolasi dari kelelawar tapal kuda (*Rhinolophus sinicus, Rhinolophus ferrumequinum*, *Rhinolophus affinis, Aselia stoliczkamus*) di provinsi Yunnan, Cina, tempat 11 virus SARS-like CoVs diidentifikasi. Hasil dapat dilihat di tabel 1.

Taksonomi *Rhinolophus sinicus*, Chinese rufous horseshoe bat [36], kelelawar tapal kuda karat tiongkok,

Kingdom	:	Animalia
Kelas	:	Mamalia
Ordo	:	Chiroptera [37]
Family	:	Rhinolophidae [38]
Genus	:	*Rhinolophus* [39]
Spesies	:	*Rhinolophus sinicus* [40,41]



Gambar 1. Kelelawar tapal kuda (*Rhinolophus sinicus*) [42]




Gambar 2. Kelelawar tapal kuda besar, Greater horseshoe bat (*Rhinolophus ferrumequinum*) [43]




Gambar 3. Kelelawar tapal kuda, Asian horseshoe *(Rhinolophus affinis).*[44]




Gambar 4. *Aselia Tridens.*[45], mewakili *Aselia stoliczkamus*, karena memiliki hubungan kekerabatan yang paling dekat.

Tabel 1. Hasil Deteksi Virus SARSr-CoV dari kelelawar dari habitat tunggal di Kunming, Yunnan, China

Waktu sampling	Jenis sampel	Jumlah Sampel			Jumlah SARSr-Cov+ pada kelelawar
		Total	CoV +	SARSr-CoV +	
April, 2011	anal swab	14	1	1	*R. sinicus* (1)
October, 2011	anal swab	8	3	3	*R. sinicus* (3)
May, 2012	anal swab & feces	54	9	4	*R. sinicus* (4)
September, 2012	feces	39	20	19	*R. sinicus* (16)
					R. ferrumequinum (3)
April, 2013	feces	52	21	16	*R. sinicus* (16)
July, 2013	anal swab & feces	115	9	8	*R. sinicus* (8)
May, 2014	feces	131	8	4	*A. stoliczkanus* (3)
					R. affinis (1)
October, 2014	anal swab	19	4	4	*R. sinicus* (4)
May, 2015	feces	145	3	0	
October, 2015	anal swab	25	6	5	*R. sinicus* (5)
Total		***602***	***84***	***64***	***R (61) A (3)***

Sumber: [46]

Keterangan:

R = *Rhinolophus*

A = *Aselia*

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa virus SARSr –CoV (SARS related coronavirus) sebagian besar menunjukkan hasil positif (57) pada Rhinolophus sinicus dari total 64, sementara 7 sisanya terdapat pada *Rhinolophus ferrumequinum, Rhinolophus affinis,* dan Aselliscus stoliczkanus. Virus SARSr–CoV dididentifikasi menggunakan amplifikasi gen *Cytb* atau *ND1.*[46]

Musang (*Paguma larvata*) pada awalnya diduga sebagai hewan asal SARS-CoV. [10,47] Namun, karena sejumlah besar virus SARSr-CoV secara genetis telah terdeteksi pada banyak spesies kelelawar tapal kuda (genus Rhinolophus) dari berbagai daerah di Cina dan Eropa setelah SARS, maka diasumsikan bahwa SARS-CoV berasal dari

kelelawar tapal kuda dengan musang yang bertindak sebagai inang perantara yang memudahkan penulaan penyakit dari host. [48–55]

Perbandingan Genom mengungkapkan keragaman genetik yang tinggi di antara virus-virus ini dalam beberapa gen, termasuk S, ORF3, dan ORF8. Terlepas dari perbedaan sekuens protein S, semua 11 Corona Virus seperti SARS masih dapat menggunakan reseptor angiotensin-converting enzyme-2 (hACE2) manusia yang sama, menunjukkan hubungan yang dekat dengan SARS-CoV. Oleh karena itu, SARS-CoV kemungkinan muncul melalui rekombinasi dari bat-SARS-like-CoVs sebelum menginfeksi musang (*Paguma larvata*), dari musang inilah rekombinan virus menyebar ke manusia, menyebabkan SARS-epidemi.[12,35]

Musang (*Paguma larvata*) memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	:	Animalia
Kelas	:	Mamalia
Ordo	:	Carnivora [56]
Sub Ordo	:	Feliformia [57]
Famili	:	Viverridae [58]
Sub Famili	:	Paradoxurinae
Genus	:	*Paguma* [59]
Spesies	:	*Paguma larvata* [60,61]

Rentang Geografis

The masked palm civet (*Paguma larvata*) merupakan musang yang paling tersebar dari semua jenis musang. Jangkauannya meliputi Pakistan utara dan Kashmir hingga Indocina dan Semenanjung Malaya, Laos, Sumatra, Kalimantan, Taiwan, Hainan, sebagian besar Cina timur dan

selatan, dan Kepulauan Andaman dan Nicobar [62–64]. Manusia memperkenalkan spesies musang ini ke pulau-pulau Honshu dan Shikoku di Jepang pada awal hingga pertengahan 1900-an.[62–64]

Habitat

Musang ini ditemukan di berbagai hutan. Mereka hidup di hutan gugur, hutan hijau, dan hutan gugur campuran, serta daerah pegunungan.[64,65] Mereka juga ditemukan di hutan hujan tropis[62] dan sering ditemukan di dekat pemukiman manusia.[66]



Gambar 5. Musang, The masked palm civet (*Paguma larvata*)[67]



Gambar 6. Musang, The masked palm civet (*Paguma larvata*) [68]

Sepuluh tahun kemudian, MERS-CoV muncul di negara-negara Timur Tengah dimana virus ditularkan ke manusia dari unta dromedaris (*Camelus dromedarius*) [69].

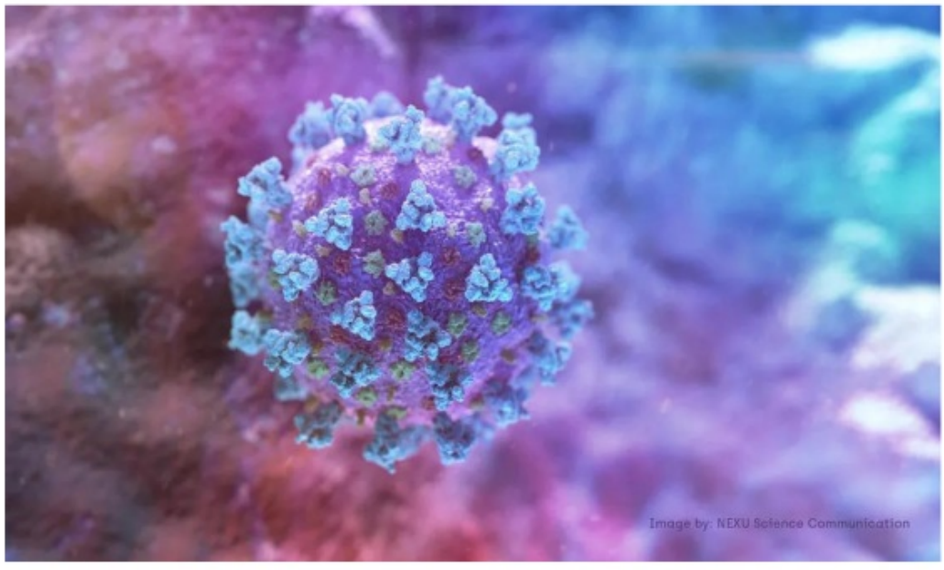
Klasifikasi unta dromedaris (*Camelus dromedarius*)

Kingdom	:	Animalia
Phylum	:	Cordata
Subphylum	:	Vertebrata
Kelas	:	Mamalia
Ordo	:	Artiodactyla
Family	:	Camelidae
Genus	:	*Camelus*
Spesies	:	*Camelus dromedarius* [70]



Gambar 7. Unta dromedaris (*Camelus dromedarius*)[70]

Pada Januari 2020, MERS-CoV telah menghasilkan 2519 kasus yang dikonfirmasi laboratorium dan 866 kematian (tingkat kematian 34,3%), dengan lebih dari 80% kasus dilaporkan dari Arab Saudi[71] Strain MERS-CoV manusia dan unta memiliki lebih dari 99% identitas dengan variasi (substitusi) yang terletak di gen S, ORF3, dan ORF4b [72] Secara filogenetik, Virus MERS-CoV sangat dekat dengan virus kelelawar yang bernama bat-coronavirus HKU4 dan HKU5.[73] Analisis komprehensif hubungan evolusi menunjukkan bahwa virus MERS-CoV mungkin berasal dari kelelawar sebagai akibat dari peristiwa rekombinasi dalam gen *ORF1ab* dan gen *S.*[74,75] Virus MERS-Cov masuk ke dalam sel manusia melalui reseptor the human dipeptidyl peptidase 4 (DPP4).[76] Hal yang sama untuk kasus virus MERS CoV yang diisolasi dari kelelawar di China, yang protein spike proteinnya (Protein S) mampu berikatan dengan reseptor yang sama dengan MERS-CoV, mengkonfirmasikan kemungkinan virus MERS-CoV berasal dari kelelawar.[77] Pada Desember 2019, SARS-CoV-2 muncul di Kota Wuhan, Cina, menyebabkan penyakit pernapasan parah dan kematian. Studi awal melaporkan bahwa itu mungkin berevolusi dari kelelawar,seperti yang diungkapkan oleh analisis filogenetik [16] dan identitasnya yang tinggi (96,3%) dengan kelelawar coronavirus RaTG13.



Gambar 8. Virus SAR-COV-2 [78]

Tabel 2. Perbandingan Epidemiologi Infeksi Virus saluran pernapasan (data per Maret 2020).[79]

Epidemiological Comparison of Respiratory Viral Infections

Disease	Flu	COVID-19	SARS	MERS
Disease Causing Pathogen	 Influenza virus	 SARS-CoV-2	 SARS-CoV	 MERS-CoV
R_0 Basic Reproductive Number	1.3	2.0 - 2.5 *	3	0.3 - 0.8
CFR Case Fatality Rate	0.05 - 0.1%	~3.4% *	9.6 - 11%	34.4%
Incubation Time	1 - 4 days	4 - 14 days *	2 - 7 days	6 days
Hospitalization Rate	2%	~19% *	Most cases	Most cases
Community Attack Rate	10 - 20%	30 - 40% *	10 - 60%	4 - 13%
Annual Infected (global)	~ 1 billion	N/A (ongoing)	8098 (in 2003)	420
Annual Infected (US)	10 - 45 million	N/A (ongoing)	8 (in 2003)	2 (in 2014)
Annual Deaths (US)	10,000 - 61,000	N/A (ongoing)	None	None

* COVID-19 data as of March 2020.

Created in BioRender.com

Keterangan Gambar:

Disease =Penyakit

Disease Causing Pathogen = Penyakit yang disebabkan oleh Patogen.

R_0 = Basic Reproductive number

= Jumlah Reproduksi awal

CFR [80] = Case fatality rate = merupakan suatu angka yang dinyatakan ke dalam persentase yang berisikan data orang mengalami kematian akibat suatu penyakit tertentu. Pada dasarnya Case Fatality Rate digunakan pada pengkuran penyakit menular.

Pada saat melakukn perhitungan tentu saja dibutuhkan suatu rumus yang dapat menentuka n persentase yang ada. Adapun rumus tersebut dinyatakan meliputi sebagai berikut:

$$\text{CFR} = \frac{\text{Jumlah kematian Akibat penyakit dalam periode waktu tertentu}}{\text{Jumlah penyakit yang terdiagnosa dalam periode waktu yang sama}} \text{ X } 100\ \%$$

Incubation Time = waktu inkubasi = waktu dari masuknya mikroorganisme (virus, bakteri, jamur dll) ke dalam tubuh host (misalnya manusia) sampai mikroorganisme tersebut menimbulkan gejala penyakit yang disebut dengan infeksi.

Hospitalization rate = tingkat rawat inap

Community attack rate = Tingkat serangan pada masyarakat

Annual infected (global) = Infeksi tahunan (dunia)

Annual infected (US) = Infeksi tahunan (amerika serikat)

Most cases = Kebanyakan kasus

None = tak satupun kasus

On going = masih berlangsung

Billion = Milyar

Miilion = Juta

B. Taksonomi virus corona

Coronavirus merupakan virus yg beramplop (terselubung), partikel berbentuk simetris icosahedral, sekitar 80-220 nm diameter yang mengandung genom RNA non-segmented, untai tunggal, panjang untaian Genom RNA positaf sekitar 26-32 kb (kilobyte) [81]. Coronaviruses (CoVs) adalah salah satu kelompok virus terbesar yang termasuk dalam ordo Nidovirales, subordo Cornidovirineae, dan family Coronaviridae. Coronaviridae diklasifikasikan menjadi dua subfamili, yaitu, Letovirinae dan Orthocoronavirinae. Letovirinae termasuk genus Alphaletovirus, sementara Orthocoronaviridae diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan analisis filogenetik dan struktur genom menjadi empat genera: Alphacoronavirus (αCoV) sebanyak 17 spesies, Betacoronavirus (βCoV) sebanyak 12 spesies, Gammacoronavirus (γCoV) sebanyak 2 spesies, dan Deltacoronavirus (δCoV) sebanyak 7 spesies yang unik (International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV) 2018).

Klasifikasi terbaru dari Coronaviridae ditunjukkan pada Tabel 3. Corona dalam bahasa Latin berarti mahkota, dan nama ini dikaitkan dengan virus karena keberadaan spike protein di amplop virus yang berbentuk mahkota yang dapat terlihat di bawah mikroskop elektron; Nido berarti sarang dan mengacu pada kemampuan virus dari kelompok ordo ini ini untuk membuat seperangkat nested mRNA subgenomik.[34,82]

Tabel 3. Klasifikasi dari *Coronaviridae* menurut International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV) dengan penekanan khusus pada reservoir host, pentingnya zoonosis, dan epidemi utama.

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
Coronaviridae	Letovirinae	***Alphaletovirus***	*Milecovirus*	*Microhyla letovirus 1*				No
	Orthocoronavirinae	***Alphacoronavirus***	*Colacovirus*	*Bat coronavirus CDPHE15*	BtCoV-CDPHE15	NC_022103.1	Bats	No
			Decacovirus	*Bat coronavirus HKU10*	BtCoV-HKU10	NC_018871.1	Bats	No
				Rhinolophus ferrumeguinum alphacoronavirus HuB-2013	BtRfCoV-HuB13	KJ473807.1	Bats	No
			Duvinacovirus	***Human coronavirus 229E***	**HCoV-229E**	NC_002645.1	Human	No
			Luchacovirus	*Lucheng Rn rat coronavirus*	LRNV	NC_032730.1	Rats	No
			Minacovirus	*Ferret coronavirus*	FRCoV	NC_030292.1	Ferrets	No
				Mink coronavirus 1	MCoV	NC_023760.1	Minks	No
			Minunacovirus	*Miniopetrus batcoronavirus 1*	BtMiCoV-1	EU420138.1	Bats	No
				Miniopetrus batcoronavirus HKU8	BtMiCoV-HKU8	EU420139.1	Bats	No
			Mytacovirus	*Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011*	BtMy-Sax11	NC_028811.1	Bats	No
			Nyctacovirus	*Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013*	BtNy-Sc13	NC_028833.1	Bats	No
			Pedacovirus	*Porcine epidemic diarrhea virus*	PEDV	NC_003436.1	Pigs	No
				Scotophilus bat coronavirus 512	BtScCoV-512	NC_009657.1	Bats	
			Rhinacovirus	*Rhinolophus bat coronavirus HKU2*	BtRhCoV-HKU2 (SADS)	NC_009988.1	Bats and pigs	Yes
			Setracovirus	***Human coronavirus NL63***	**HCoV-NL63**	NC_005831.2	Human	No
				NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b	BtKYNL63	NC_032107.1	Bats	No
			Tegacovirus	*Alphacoronavirus 1*	TGEV CCoV FeCoV	NC_038861.1 KP_849472.1 JQ_408980.1	Porcines, canines, felines	No No No

Activate Windo
Go to Settings to act

Lanjutan Tabel 3

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
				Betacoronavirus 1	**HCoV-OC43** **BCoV** **ECoV**	NC_006213.1 NC_003045.1 EF_446615.1	Human Bovines Equines	No No No
			Embecovirus	*China Rattus coronavirus HKU24*	RtCoV-HKU24	NC_026011.1	Rats	No
				Human coronavirus HKU1	**HCoV-HKU1**	NC_006577.2	Human	No
				Murine coronavirus	MHV	NC_001846.1	Mouse	No
				Rabbit coronavirus HKU14	RbCoV HKU14	JN_874559	Rabbits	No
			Hibecovirus	Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013	BtHpCoV-ZJ13	NC_025217.1	Bats	No
			Merbecovirus	Hedgehog coronavirus 1	EriCoV-1	NC_039207.1	Hedgehog	No
		Betacoronavirus		**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
				Tylonycteris bat coronavirus HKU4	BtTyCoV-HKU4	NC_009019.1	Bats	No
			Nobecovirus	Roussetus bat coronavirus GCCDC1	BtEoCoV-GCCDC1	NC_030886.1	Bats	No
				Roussetus bat coronavirus HKU9	BtRoCoV-HKU9	MG762674.1	Bats	No
			Sarbecovirus	**Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus**	**SARSr-CoV**	NC_004718.3	Human, palm civets, and bats	Yes
			Unclassified Betacoronavirus	**Pangolin coronavirus**	**Pangolin-CoV**	NA_606875.1	Pangolins	No

Activate Windows
Go to Settings to activate Wi

Lanjutan tabel 3.

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
		Gammacoronavirus	*Cegacovirus*	Beluga whale coronavirus SW1	BWCoV-SW1	NC_010646.1	Whale	No
			Igacovirus	Avian coronavirus	IBV	NC_001451.1	Birds	No
		Deltacoronavirus	*Andecovirus*	Wigeon coronavirus HKU20	WiCoV-HKU20	NC_016995.1	Birds	No
			Buldecovirus	Bulbul coronavirus HKU11	BuCoV-HKU11	NC_011547.1	Birds	No
				Coronavirus HKU15	PoCoV-HKU15	NC_039208.1	Pigs	No
				Munia coronavirus HKU13	MuCoV-HKU13	NC_011550.1	Birds	No
				White-eye coronavirus HKU16	WECoV-HKU13	NC_016991.1	Birds	No
			Herdecovirus	Night heron coronavirus HKU19	NHCoV-HKU19	NC_016994.1	Birds	No
			Moordecovirus	Common moorhen coronavirus HKU21	CMCoV-HKU21	NC_016996.1	Birds	No

Human coronaviruses (HCoVs) are in bold, while major epidemic-causing mammalian and avian viruses are in red.

Keterangan:

KHUSUS bagian Zoonosis berasal dari data Yi Fan[83]

Reservoir host: Inang yang berfungsi sebagai sumber infeksi dan potensi reinfeksi manusia dan sebagai sarana mempertahankan parasit ketika tidak menginfeksi manusia.

Human coronaviruses (HCoVs) dicetak tebal, sedangkan virus mamalia dan unggas utama yang menyebabkan epidemi berwarna merah

Virus corona menginfeksi berbagai hewan liar dan domestik; α- dan βCoV menginfeksi mamalia, sementara γ- dan δCoVs terutama menginfeksi burung (Tabel 3). Virus corona pada manusia (Human coronavirus (HCoV)) pertama kali diisolasi di Australia1960 dari pasien rawat inap yang menderita gejala pilek dan diberi nama B814 [84]. Sejauh ini, tujuh HCoV berbeda yang menginfeksi manusia adalah 229E, NL63, yang termasuk dalam α CoVs, danHKU1, OC43, SARS, MERS, SARS-CoV-2, yang termasuk dalam βCoVs. Pada 2002-2003, pandemi disebabkan olehSARS-CoV (garis keturunan B βCoV) berasal dari Cina.[84] Di Timur Tengah, MERS-CoV (garis keturunan C βCoV) muncul pada 2012.[69] Pada tahun 2019, SARS-CoV-2 yang baru muncul, terkait erat dengan virus corona pada kelelawar bat-SARS-related CoVs, dikelompokkan dengan garis keturunan B βCoV. Chan et al. [20] menunjukkan bahwa virus SARS-CoV-2 mewakili garis keturunan yang berbeda dalam subgenus Sarbecovirus (sebelumnya, garis keturuna 2b βCoV).[85]

Selain itu, virus corona telah menyebabkan penyakit pandemi pada mamalia domestik dan liar, serta burung, yang menyebabkan tingkat kematian yang tinggi dan kerugian ekonomi yang parah. Virus ini termasuk IBVpada ayam,[86] virus beluga corona SW1 BWCoV-SW1 pada paus, [87] virus corona pada kelelawar yang bernama bat coronavirus CDPHE15 dan HKU10 (ICTV 2018), pada babi bernama porcine epidemic diarrhea virus (PEDV), TGEV, dan sindrom diare akut yang mendadak(SADS-CoV) [86].

C. Organisasi Genom SARS-CoV-2

Sejak kemunculan SARS-CoV-2 di Kota Wuhan, Cina, pada Desember 2019, banyak laboratorium telah bekerja pada pengurutan genom dari jenis mikrrorganisme penyebab. Pada 14 April 2020, ada atotal 7655 genom lengkap dari 67 negara yang tergabung dalam kelompok Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) database [88] (Tabel 4). Genom yang terdaftar sekarang yang tersedia di database genom National Center for

Biotechnology Information, NCBI sebanyak 29.903 nukleotida, Referensi sequence: NC_045512.3.[89] Hingga saat ini, ada total 875 sequence termasuk satu urutan RefSeq dan 768 genom lengkap di NCBI. NCBI merupakan pusat data yang menyediakan informasi genom untuk bioteknologi sains dan kesehatan dunia.[90]

Tabel 4. Jumlah genom lengkap, urutan parsial, atau genom akut tidak lengkap dari sindrom pernapasan coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dari berbagai negara yang diajukan ke Global Inisiatif Berbagi Semua Data Influenza (GISAID) pada 14 April 2020.

Country	Number of Complete Genomes	Partial Sequences/Incomplete Genomes	Total
Algeria, Argentina, Czech Republic, Greece, Hungary, Saudi Arabia, Slovenia	3 *	0	3 *
Australia	391	0	391
Austria	21	0	21
Belarus, Columbia, Pakistan, Thailand, Turkey	2 *	0	2 *
Belgium	322	0	322
Brazil	36	0	36
Cambodia, Ecuador, Lithuania, Mexico, Nepal, Nigeria, Panama, Poland, South Africa, Sweden	1 *	0	1 *
Canada	129	0	129
Chile	7	0	7
China	346	47	393
Congo	42	0	42
Denmark, Mexico	9 *	0	9 *
Finland	40	0	40
France	204	0	204
Georgia	13	0	13
Germany	64	0	64
Ghana	15	0	15
Hong Kong	64	26	90
Iceland	601	0	601
India	32	1	33
Indonesia, Philippines	0	4 *	4 *
Iran	1	23	24
Ireland, South Korea	13 *	0	13 *
Italy	39	5	44
Japan	102	1	103
Kuwait, New Zealand, Vietnam	8 *	0	8 *

Lanjutan Tabel 4.

Country	Number of Complete Genomes	Partial Sequences/Incomplete Genomes	Total
Latvia	5	0	5
Russia, Slovakia, Estonia	4 *	0	4 *
Luxembourg	86	0	86
Malaysia	7	3	10
Netherlands	585	0	585
Norway	29	0	29
Peru	1	1	2
Portugal	100	0	100
Senegal	23	0	23
Singapore	37	0	37
South Africa	6	0	6
Spain	105	0	105
Switzerland	52	0	52
Taiwan	22	0	22
United Kingdom	2540	1	2541
USA	1467	2	1469
Total	7655	118	7773

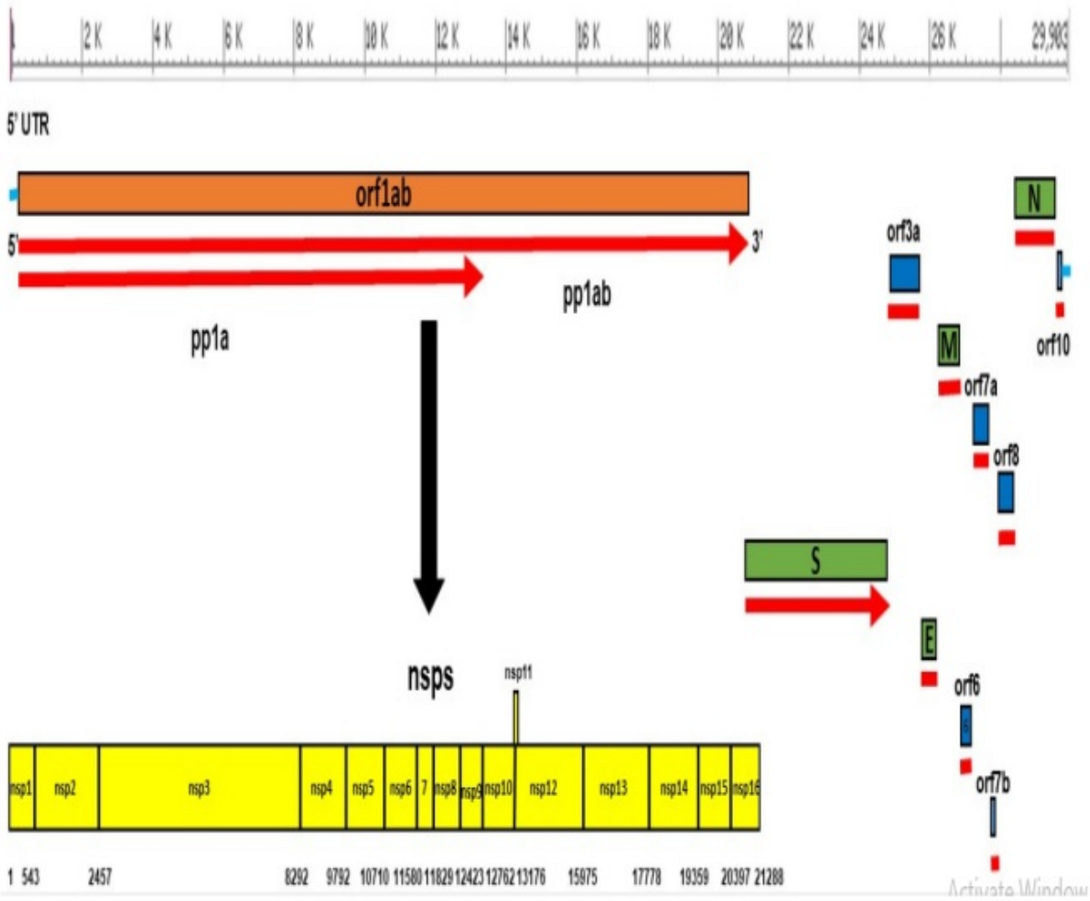
Available at: https://www.gisaid.org/, * Numbers are for each country.

SARS-CoV-2 adalah virus RNA monopartit (memiliki molekul tunggal asam nukleat, single-stranded), dan positive-sense dengan ukuran genom dari 29.903 nukleotida, menjadikannya genom RNA terbesar kedua yang diketahui. Genom virus terdiri dari dua daerah yang tidak diterjemahkan (UTRs) pada 50 dan 30 ends dan bagian yang memulai pembacaan urutan nukleutida (ORFs) yang menyandi 27 protein (Tabel 5) [9,20,85,91].

Tabel 5. Gen SARS CoV-2 dan poliprotein yang disandikan.

Gene	From	To	Gene Length (Nucleotide)	Protein	Protein Length (Amino Acid)
5′ UTR	1	265	265	Untranslated	–
orf1ab	266	21,555	21,290	pp1ab pp1a	7096 4405
S	21,563	25,384	3822	S	1273
orf3a	25,393	26,220	828	orf3a	275
E	26,245	26,472	228	E	75
M	26,523	27,191	669	M	222
orf6	27,202	27,387	186	orf6	61
orf7a	27,394	27,759	366	orf7a	121
orf7b	27,756	27,887	132	orf7b	43
orf8	27,894	28,259	366	orf8	121
N	28,274	29,533	1260	N	419
orf10	29,558	29,674	117	orf10	38
3′ UTR	29,675	29,903	229	Untranslated	–

ORF pertama (ORF1 / ab) merupakan sekitar dua pertiga dari genom virus, yang menyandikan 16 protein non-struktural (NSPS), sedangkan sepertiga sisanya dari genom, mengkode 4 protein struktural dan setidaknya 6 protein pelengkap. Protein struktural adalah spike glikoprotein (S), protein matriks (M),protein amplop (E), dan protein nukleokapsid (N), sedangkan protein pelengkap adalah orf3a, orf6, orf7a,orf7b, orf8, dan orf10, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 9 [9,20,85,91].



Gambar 9. Organisasi genom SARS CoV-2 dan protein yang disandikan. Gen orf1ab merupakan dua pertiga dari genom, mengkodekan total 16 protein non-struktural (NSPs) dalam gen pp1ab, seperti ditunjukkan dengan warna kuning, yaitu nsp1 (180 aa), nsp2 (638 aa), nsp3 (1945 aa), nsp4 (500 aa), nsp5 (306 aa),nsp6 (290 aa), nsp7 (83 aa), nsp8 (198 aa), nsp9 (113 aa), nsp10 (139 aa), nsp11 (13 aa), nsp12 (932 aa),nsp13 (601 aa), nsp14 (527 aa), nsp15 (346 aa), dan nsp16 (298 aa). Sepertiga lainnya dari SARS CoV-2 termasuk empat gen (berwarna hijau) yang mengkodekan empat protein struktural (S, M, E, N), dan enam gen pelengkap (berwarna biru) yang menyandikan enam protein pelengkap (orf3a, orf6, orf7a, orf7b, orf8, dan orf10).

50UTR dan 30UTR dari SARS CoV-2 masing-masing terdiri dari 265 dan 229 nukleotida. Orf1ab adalah 21.290 nukleotida dan mengkodekan protein replikasi baik pp1a dari 4405 asam amino (aa)(nsp1 – nsp11) atau pp1ab dari 7096 aa (nsp1 – nsp16), sesuai dengan frameshift ribosom. Dari protein ini,(1) nsp1 menekan respon antivirus, (2) nsp3 adalah protease seperti papain, (3) nsp5 adalah 3CLpro(3C-like protease domain), (4) nsp7 membuat kompleks dengan nsp8 untuk membentuk primase, (5) nsp9 bertanggung jawab untuk aktivitas pengikatan RNA / DNA, (6) nsp12 adalah RNA polimerase (RdRp) yang bergantung pada RNA, (7) nsp13dikonfirmasi sebagai helicase, (8) nsp14 adalah 30-50exonuclease (ExoN), 9) nsp15 adalah poly (U) –specific endoribonuclease (XendoU). Nsp yang tersisa terlibat dalam transkripsi dan replikasi genom virus.[20,92,93]

BAB III

METODOLOGI

Metodologi pemecahan masalah dengan dukungan data serta teori mutakhir yang lengkap dan jelas, meliputi keragaman Genetik Virus SARS-CoV-2, analisis filogenetik komparatif dari SARS-CoV-2**,** Mutasi Virus SARS-CoV-2 dan efek yang ditimbulkan, Epidemiologi Penyakit Covid 19, Sumber Infeksi dan Evolusi virus SARS-CoV-2, Faktor Risiko untuk Infeksi SARS-CoV-2 dan Penilaiannya, Karakteristik Klinis dan Kerentanan Infeksi virus SARS-CoV-2 pada Manusia, Diagnosis Infeksi Virus SARS-CoV-2, Riwayat Epidemiologi, Diagnosis Laboratorium, Kontrol dan Pengobatan Infeksi COVID-19, Vaksinasi, Tindakan Pencegahan untuk Mengontrol Penyebaran virus SARS-CoV-2.

A. Keragaman Genetik Virus SARS-CoV-2

Penilaian keragaman genetik di antara 86 genom lengkap atau semi-lengkap dari virus SARS-CoV-2, mengungkapkan tiga penghapusan dalam genom isolat dari Jepang, Amerika Serikat, dan Australia dan sebagai tambahan, banyak terjadi mutasi substitusi lainnya. Mutasi delesi (penghapusan) berada pada gen ORF1ab (Penghapusan3-nukleotida dan 24-nukleotida) dan pada 30 akhir genom (penghapusan 10-nukleotida). Dari 93 substitusi mutasi, 42 mengubah urutan asam amino protein struktural dan non-struktural.[94] penghapusan 3 dan 24-nukleotida dalam ORF1ab diharapkan mengurangi urutan protein oleh 1 dan 8 asam amino residu, tanpa mengubah kerangka pembacaan, tetapi efek fungsional belum diselidiki.

Pembacaan gen protein S pada virus SARS-CoV-2 terhadap semua genom sequencing SARS-CoV-2 dari Cina, AS, Jepang, Australia, dan Taiwan mengungkapkan 99,97-100% identitas kemiripan, dengan cakupan 100% (juga dikonfirmasi oleh analisis filogenetik, Gambar 2), sedangkan identitas dan cakupan Gen protein S untuk virus SARS-CoV masing masing sebesar 74,5% dan 91%. Lebih lanjut lagi, gen protein S dari virus kelelawar Bat-SARS dan virus SARS-like corona virus memiliki identitas kemiripan 76,5-83% dengan yang dimiliki SARS-CoV-2. Ini sesuai dengan kesimpulan sebelumnya tentang analisis evolusi virus SARS-CoV-2. [18,89] Dalam analisis filogenetik yang sudah dilakukan, virus SARS-CoV-2 yang berada di cluster yang sama, terlepas dari wilayah geografisnya (Gambar 10). Hasil ini sangat menekankan kemungkinan nenek moyang yang sama dari semua virus SARS-CoV-2 atau penularan strain virus yang sama di seluruh negara.

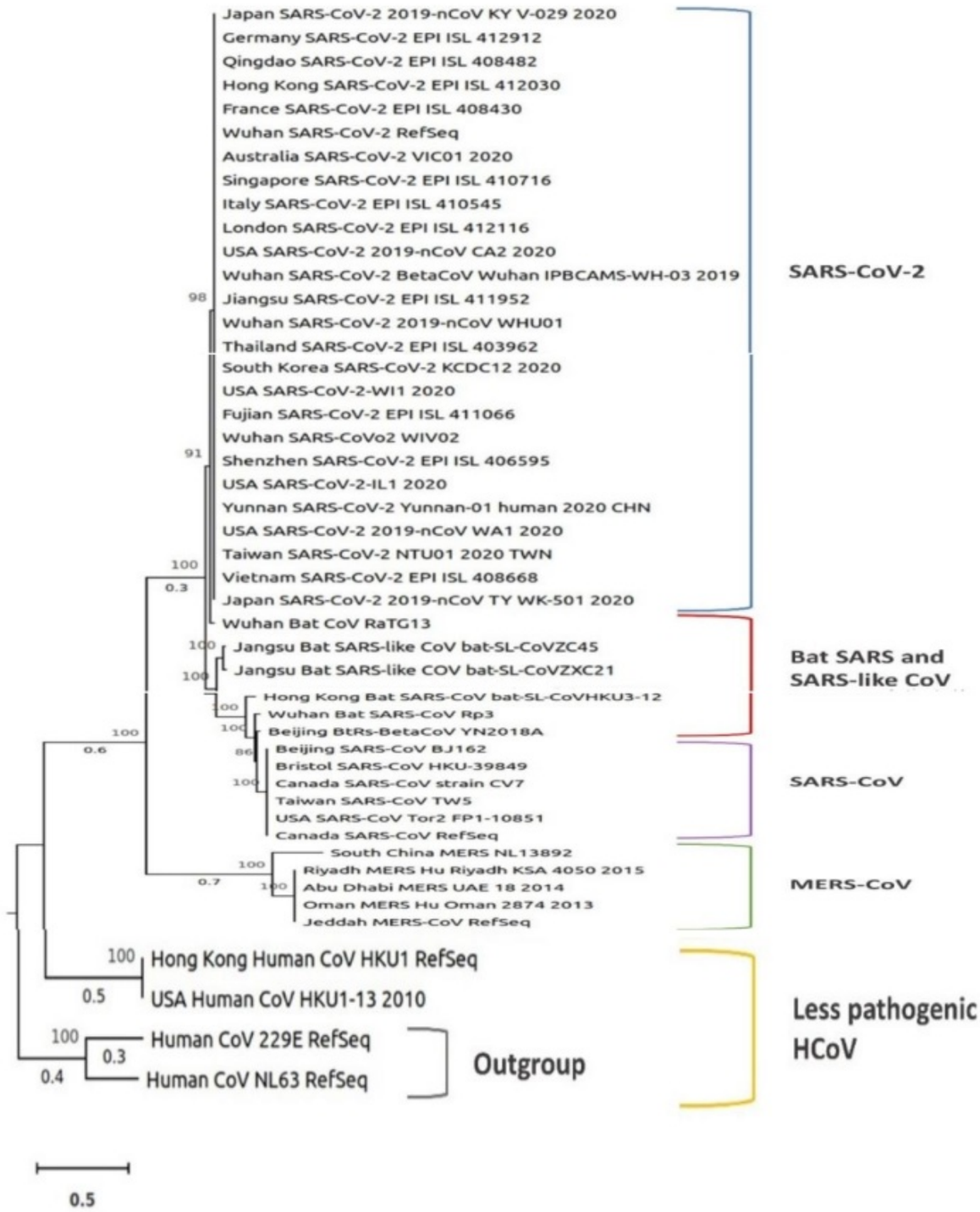
B. Analisis filogenetik komparatif dari SARS-CoV-2

Virus RNA beruntai tunggal menunjukkan tingkat mutasi biologis yang lebih cepat karena kurangnya proofreadingaktivitas viral RNA polymerase;[95] Namun, tidak seperti virus RNA rawan mutasi lainnya, (dengan pengecualian family Arenaviridae), Corona virus (CoV) memang memiliki kemampuan proofreading terbatas, dengan nsp14 protein memungkinkan peningkatan ukuran genom anggota kelompok CoV.[96]

Rekombinasi adalah mekanisme evolusi lain dalam coronavirus [50]. Rekombinasi tinggifrekuensi ditunjukkan pada virus hepatitis murine selama infeksi campuran, di mana mayoritasvirus pulih setelah tiga bagian adalah rekombinan [97]. Rekombinasi juga dilaporkan untukMERS-CoV dan SARS-CoV. Tujuh daerah rekombinasi diduga terdeteksi di ORF1ab dan Sprotein antara SARS-CoV dan enam coronavirus lainnya dengan analisis silico genom mereka.[98] Demikian pula, analisis bioinformatik dari data genom MERS-CoV mengungkapkan 28 urutan

rekombinandari manusia dan unta.[99] Rekombinasi di SARS-CoV-2 belum dipahami dengan jelas. Awalpenelitian menunjukkan bahwa itu mungkin terjadi dalam evolusi SARS-CoV-2,[16] sementara peneliti lain mengecualikan kemungkinan rekombinan berdasarkan analisis evolusi genom lengkap yang menyelidiki dugaan terjadinya rekombinan.[18]

Untuk lebih memahami evolusi SARS-CoV-2, kami melakukan analisis filogenetik 45 virus korona perwakilan dari 18 negara meliputi virus SARS-CoV, virus SARS-CoV-2, virus HCoV, virus kelelawar Bat-SARSCoV, virus kelelawar Bat-SARS-like CoV, dan MERS-CoV. Genom virus diperoleh dari GISAID dan NCBI database. Pengurutan deretan secara berganda dilakukan menggunakan kalign 3.[100] Pohon filogenetek berdasarkan sekuens seluruh genom (urutan pengkodean semua gen) dalam IQ-TREE menggunakan metode kemungkinan maksimum, pendekatan bootstrap ultra cepat, dan pencari model.[101,102] Pohon filogenetik itu digambarkan ke skala, dengan panjang cabang diukur dalam jumlah substitusi per situs. Nilai-nilai bootstrap ditentukan oleh 1.000 ulangan. Pohon filogenetik itu divisualisasikan dalam MEGA X.[103] gambar 10.


Japan SARS-CoV-2 2019-nCoV KY V-029 2020
Germany SARS-CoV-2 EPI ISL 412912
Qingdao SARS-CoV-2 EPI ISL 408482
Hong Kong SARS-CoV-2 EPI ISL 412030
France SARS-CoV-2 EPI ISL 408430
Wuhan SARS-CoV-2 RefSeq
Australia SARS-CoV-2 VIC01 2020
Singapore SARS-CoV-2 EPI ISL 410716
Italy SARS-CoV-2 EPI ISL 410545
London SARS-CoV-2 EPI ISL 412116
USA SARS-CoV-2 2019-nCoV CA2 2020
Wuhan SARS-CoV-2 BetaCoV Wuhan IPBCAMS-WH-03 2019
Jiangsu SARS-CoV-2 EPI ISL 411952
Wuhan SARS-CoV-2 2019-nCoV WHU01
Thailand SARS-CoV-2 EPI ISL 403962
South Korea SARS-CoV-2 KCDC12 2020
USA SARS-CoV-2-WI1 2020
Fujian SARS-CoV-2 EPI ISL 411066
Wuhan SARS-CoVo2 WIV02
Shenzhen SARS-CoV-2 EPI ISL 406595
USA SARS-CoV-2-IL1 2020
Yunnan SARS-CoV-2 Yunnan-01 human 2020 CHN
USA SARS-CoV-2 2019-nCoV WA1 2020
Taiwan SARS-CoV-2 NTU01 2020 TWN
Vietnam SARS-CoV-2 EPI ISL 408668
Japan SARS-CoV-2 2019-nCoV TY WK-501 2020
Wuhan Bat CoV RaTG13
Jangsu Bat SARS-like CoV bat-SL-CoVZC45
Jangsu Bat SARS-like COV bat-SL-CoVZXC21
Hong Kong Bat SARS-CoV bat-SL-CoVHKU3-12
Wuhan Bat SARS-CoV Rp3
Beijing BtRs-BetaCoV YN2018A
Beijing SARS-CoV BJ162
Bristol SARS-CoV HKU-39849
Canada SARS-CoV strain CV7
Taiwan SARS-CoV TW5
USA SARS-CoV Tor2 FP1-10851
Canada SARS-CoV RefSeq
South China MERS NL13892
Riyadh MERS Hu Riyadh KSA 4050 2015
Abu Dhabi MERS UAE 18 2014
Oman MERS Hu Oman 2874 2013
Jeddah MERS-CoV RefSeq
Hong Kong Human CoV HKU1 RefSeq
USA Human CoV HKU1-13 2010
Human CoV 229E RefSeq
Human CoV NL63 RefSeq
SARS-CoV-2
Bat SARS and SARS-like CoV
SARS-CoV
MERS-CoV
Less pathogenic HCoV
Outgroup
0.5

Gambar 10. Pohon filogenetik berdasarkan urutan genom lengkap dari 45 virus corona terpilih dari 18 negara termasuk virus SARS-CoV-2, virus SARS-CoV, HCoV, virus kelelawar Bat-SARS, Virus CoV-like-SARS, dan virus MERS-CoV. Pohon filogenetik itu dibangun di IQ-TREE menggunakan metode kemungkinan maksimum, ModelFinder, dan perkiraan bootstrap ultrafast (1000 ulangan). Pohon ditarik ke skala, dengan panjang cabang (angka di bawah cabang) diukur dalam jumlah penggantian per situs. Panjang cabang kurang dari 0,3 tidak ditampilkan. Angka di atas cabang mewakili persentase replikasi pohon filogenetik, didimana virus yang terkait berkerumun bersama dalam tes bootstrap. Pohon filogenetik itu berakar dengan dua virus manusia spesies coronavirus dari genus Alphacoronavirus sebagai outgroup (HCoV-229E dan HCoV-NL63). Outgroup adalah kelompok organisme yang lebih dekat yang berfungsi sebagai kelompok referensi ketika menentukan hubungan evolusi dari ingroup.

Dalam analisis yang kami lakukan, semua sampel SARS-CoV-2 dari 18 negara berkumpul bersama dan mirip dengan virus kelelawar Bat SARS atau virus SARS-like coronavirus, dengan virus Wuhan kelelawar bat CoV RaTG13 menjadi virus termirip. Selain itu, Virus MERS-CoV dan Virus CoV manusia HKU1 sangat jauh dari SARS-CoV-2(Gambar 10). Dalam sampel virus MERS-CoV, virus MERS-NL13892 China Selatan mengelompok secara terpisah dari virus MERS-CoVs lainnya. Dua virus kelelawar Bat SARS-like CoVs (virus kelelawar Bat-SL-CoVZC45 dan virus kelelawar Bat-SL-CoVZXC21) adalah virus termirip kedua dari kelompok virus kelelawar terhadap SARS-CoV-2 (Gambar 10). Semua SARS-

CoV dari Cina, Kanada, Inggris, dan Amerika Serikat berada dalam satu kelompok.

Zhou et al.[16] melakukan analisis filogenetik virus SARS-CoV-2 terhadap virus corona yang sebelumnya telah teridentifikasi berdasarkan sekuens seluruh genomnya, gen protein struktural utama, dangen protein non-struktural. Pengelompokan SARS-CoV-2 berbeda tergantung pada apakah Seluruh genom atau gen spesifik digunakan dalam analisis. Misalnya, virus SARS-CoV-2 berkerumun dengan anggota subgenus Sarbecovirus yang termasuk SARS-CoV (79,5% identik) yang menyebabkan pandemi global pada tahun 2003 dan virus kelelawar Bat SARS-like virus (96% identik pada tingkat total genom),tetapi posisi topologis dalam Sarbecovirus berubah ketika gen individu (ORF1ab, S, E,M, dan N) digunakan untuk pengelompokan.[9,16]

C. Mutasi Virus SARS-CoV-2 dan efek yang ditimbulkan

Berdasarkan keselarasan urutan seluruh genom, virus SARS-CoV-2 kemiripan identitas 89% dengan virus kelelawar Bat SARS-like CoVZXC21 seperti SARS, 82% dengan virus SARS-CoV, dan 96,3% dengan virus kelelawar Bat CoV RaTG13 [18,20]. Pengurutan dari prediksi sekuens protein dari virus SARS-CoV-2 dengan yang dari virus SARS-CoV atau virus coronavirus SARS-like terungkap total 380 substitusi asam amino antara virus-virus ini.[9] Substitusi asam amino ini adalah didistribusikan sebagai berikut: 348 mutasi pada protein nonstruktural (ORF1ab, 3a, 3b, 7a, 7b, 9b, dan ORF14),27 protein S, dan 5 protein N. Tidak ada substitusi asam amino yang terdeteksi dalam protein E atau M, menunjukkan bahwa protein E dan M sangat terkonservasi di antara virus-virus ini.

Telah dilaporkan bahwa virus SARS-CoV-2 menggunakan reseptor seluler yang sama dengan seperti virus SARS-CoV, yakni reseptor manusia hACE2, untuk masuk ke dalam sel manusia [16,104,105]. Analisis domain pengikat reseptor, resptor binding domain (RBD) dari virus SARS-CoV

dan Protein S dari virus SARS-CoV-2 mengungkapkan afinitas pengikat yang mirip.[106]

Berikut ini akan kami uraikan secara detail jurnal yang ditulis oleh Alexander C. Walls, Young- Jun Park, M.Alejandra Tortorici, Abigail Wall, Andrew T. McGuire dan David Veesler, dengan judul: **Structure, function, and Antigenicity of The SARS-COV-2 Spike Glicoprotein.**, yang terbit di CellPress Elsevier, 16 April 2020.

JURNAL 1.

Structure, function, and Antigenicity of The SARS-COV-2 Spike Glicoprotein.

Alexandra C. Walls,[1,5] Young-Jun Park,[1,5] M. Alejandra Tortorici,[1,2] Abigail Wall,[3] Andrew T. McGuire,[3,4] and David Veesler[1,6,*]

[1]Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA

[2]Institute Pasteur & CNRS UMR 3569, Unite´ de Virologie Structurale, Paris 75015, France

[3]Vaccines and Infectious Diseases Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98195, USA

[4]Department of Global Health, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA

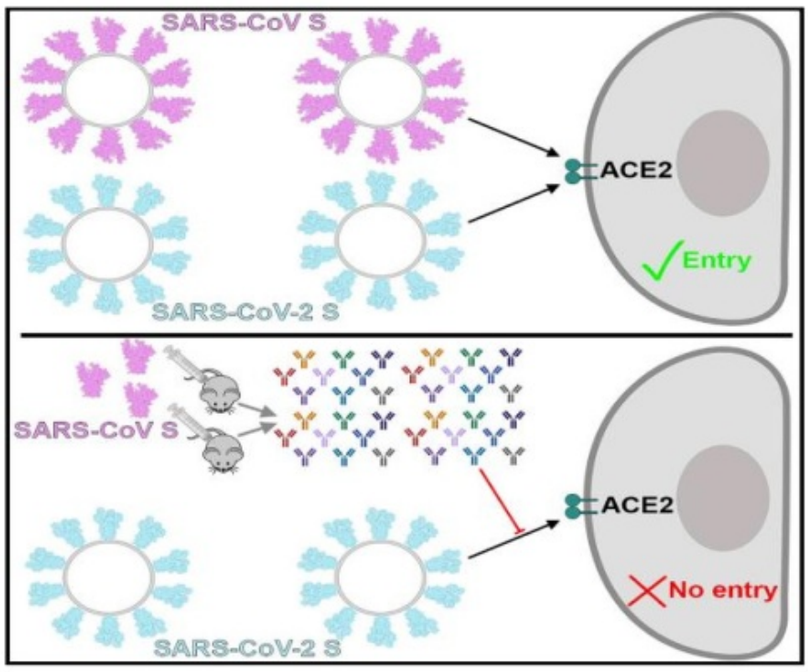
[5]These authors contributed equally

[6]Lead Contact

*Correspondence: dveesler@uw.edu

https: //doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058

Graphical Abstract



Garis Besar

Virus SARS-CoV-2, patogen yang baru, muncul menyebar ke seluruh dunia, mengikat dengan afinitas tinggi dengan ACE2 manusia dan menggunakannya sebagai reseptor, jalan masuk untuk menyerang sel target manusia. Struktur Cryo-EM dari virus SARS-CoV-2 glikoprotein spike dalam dua bentuk konfirmasi yang berbeda, antibodi poliklonal SARS-CoV dengan mediasi spike, mencegah masuknya virus SARS-CoV, memberikan cetak biru untuk desain vaksin dan terapi.

Highlight

- Virus SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 untuk memasuki sel target
- Virus SARS-CoV-2 dan SARS-CoV mengikat dengan afinitas yang serupa ke ACE2
- Struktur virus SARS-CoV-2 spike glikoprotein menjadi dua konformasi
- Antibodi poliklonal SARS-CoV menghambat masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel, yang dimediasi dengan spike.

RINGKASAN

Munculnya virus SARS-CoV-2 telah menghasilkan> 90.000 infeksi dan > 3.000 kematian. Corona virus glikoprotein spike (S) mendorong masuknya ke dalam sel dan merupakan target utama antibodi. Kami tunjukkan bahwa SARS-CoV-2 S menggunakan ACE2 untuk memasuki sel dan receptor binding domain pengikat reseptor dari SARS-CoV-2 S dan SARS-CoV S mengikat dengan kedekatan yang sama dengan reseptor manusia ACE2, berkorelasi dengan penyebaran SARSCoV-2 di antara manusia. Kami menemukan bahwa glikoprotein SARSCoV-2 S menampung situs pembelahan furin pada batas antara subunit S1 / S2, yang diproses selama biogenesis dan mengatur virus ini terlepas dari SARS-CoV dan SARS related CoV. Kami menentukan struktur cryo-EM dari trimer ectodomain SARSCoV-2 S, memberikan cetak biru untuk desain vaksin dan penghambat virus masuk. Akhirnya, kami menunjukkan bahwa antibodi poliklonal murine SARS-CoV S berpotensi menghambat masuknya SARSCoV-2 S ke dalam sel, menunjukkan ahwa antibodi penawar silang yang menargetkan S epitop dapat diperoleh setelah vaksinasi.

PENDAHULUAN

Tiga coronavirus telah melewati batas spesies menyebabkan pneumonia mematikan pada manusia sejak awal abad ke-21: 6 coronavirus sindrom pernafasan akut yang parah, severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) [107,108], Koronavirus sindrom pernapasan Timur-tengah, Middle-East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)[109], dan SARS-CoV-2 [110,111].

Limpahan berulang coronavirus pada manusia bersama dengan deteksi berbagai coronavirus pada kelelawar, termasuk banyak coronavirus yang berhubungan dengan SARS, SARS-related coronaviruses (SARSr-CoVs), diperkirakan bahwa peristiwa transmisi zoonosis di masa depan dapat berlanjut.[112–118]

Coronavirus masuk ke dalam sel inang dimediasi oleh glikoprotein spike transmembran (S) yang membentuk homotrimer menonjol dari permukaan virus.[119] S terdiri dari dua subunit fungsional yang bertanggung jawab untuk mengikat ke reseptor sel host (S1 subunit) dan fusi (bergabung) virus dan membran sel (S2 subunit). Bagi banyak virus Corono, S dibelah pada batas antara subunit S1 dan S2, yang tidak terikat secara kovalen dalam konformasi prefusi [120–124]. Subunit S1 distal terdiri dari domain yang mengikat reseptor dan berkontribusi untuk stabilisasi keadaan prefusi membran-Subunit S2 yang berisi mesin fusi.[125,126] Untuk semua virus korona, S selanjutnya dibelah oleh protease inang yang disebut S20 yang terletak tepat di hulu perpaduan peptida [127128]. Pembelahan ini telah diusulkan untuk mengaktifkan protein untuk fusi membran melalui perubahan konformasi yang luas dan tidak dapat diperbaiki.[120,129,130] Akibatnya, masuknya coronavirus ke dalam sel yang rentan adalah sebuah proses

kompleks yang membutuhkan aksi terpadu dari pengikatan reseptor dan proses proteolitik dari protein S untuk memperkenalkan fusi sel-virus. Coronavirus yang berbeda menggunakan domain berbeda dalam S1 subunit untuk mengenali berbagai lampiran dan reseptor, tergantung pada spesies virus. Virus korona manusia endemik OC43 dan HKU1 melampirkan melalui domain S mereka A (SA) ke 5-Nacetyl-9-O-acetyl-sialosides yang ditemukan pada glikoprotein dan glikolipid pada permukaan sel inang untuk memungkinkan masuknya ke dalam keadaan sel yang rentan [131,132]. MERS-CoV S, bagaimanapun, menggunakan domain A untuk mengenali reseptor perlekatan sialoside yang tidak diasetilasi [133,134]. yang kemungkinan mempromosikan pengikatan berikutnya dari domain B (SB) ke reseptor jalan masuk, dipeptidyl-peptidase 4 [135,136]. Virus SARS-CoV dan beberapa Coronavirus yang berhubungan dengan SARS, SARS-related coronaviruses (SARSr-CoV) berinteraksi langsung dengan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) melalui SB untuk memasuki sel target [113,117,137–140].

Ketika coronavirus S glikoprotein terpapar permukaan dan memediasi masuk ke dalam sel inang, itu adalah target utama menetralkan antibodi (Abs) pada infeksi dan fokus terapi dan desain vaksin. S trimers didekorasi secara luas dengan Glycans N-linked yang penting untuk lipatan yang tepat [141] dan untuk memodulasi aksesibilitas ke inang protease dan menetralkan Abs [142–145]. Kami sebelumnya mengkarakterisasi potent human-neutralizing Abs yang dari sel B memori orang yang terinfeksi SARS-CoV [146] atau MERS-CoV[147] dalam kaitan dengan SARS-CoV S dan MERS-CoV S untuk memberikan informasi tingkat molekul mekanisme penghambatan kompetitif attachment SB untuk reseptor tuan rumah[148]. S230 anti-SARS-CoV Ab juga bertindak dengan meniru ikatan reseptor secara fungsional dan

mempromosikan penyusunan ulang konformus fusogenik S melalui mekanisme ratcheting yang menjelaskan keunikan sifat aktivasi fusi membran koronavirus [148].

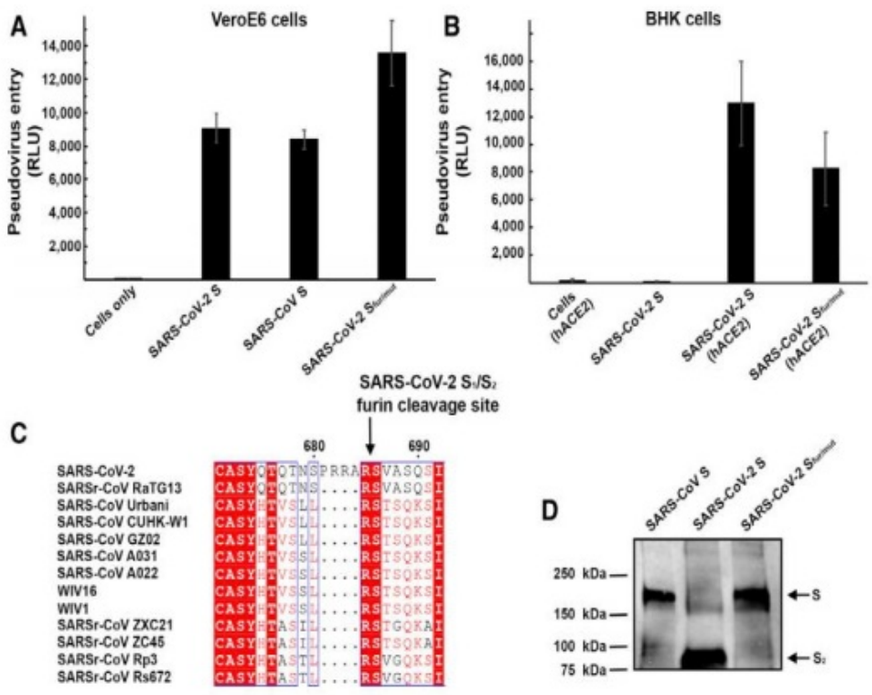
Kami melaporkan di sini bahwa ACE2 dapat memediasi SARS-CoV-2 S-masuk ke dalam sel, menjadikannya sebagai fungsional reseptor untuk coronavirus yang baru muncul ini. SB SARS-CoV2 menggunakan ACE2 manusia (hACE2) dengan afinitas yang sebanding untuk SARS-CoV SB dari isolat virus yang terkait dengan tahun 2002–Epidemi 2003 (misalnya, mengikat dengan afinitas tinggi terhadap hACE2). Mengikat Ketat ke hACE2 dapat menjelaskan secara parsial, efisiensi transmisi SARS-CoV-2 pada manusia, seperti halnya untuk SARSCoV. Kami mengidentifikasi adanya situs pembelahan furin yang tidak terduga di batas S1 / S2 dari SARS-CoV-2 S, yang terpecah selama biosintesis — fitur baru yang mengatur virus ini terlepas dari SARS-CoV dan SARSr-CoVs. Pencabutan pembelahan ini merupakan Motif yang dipengaruhi SARS-CoV-2 S-mediated unttk masuk ke sel VeroE6 atau sel BHK, tetapi dapat berkontribusi untuk berkembangnya sifat tropisme dari virus ini, seperti yang dilaporkan untuk beberapa virus flu burung yang sangat patogen dan virus penyakit Newcastle yang patogen [149,150]. Kita menentukan struktur cryoelectron microscopy (cryo-EM) dari trimer ectodomain SARS-CoV-2 S dan mengungkapkan bahwa ia mengadopsi beberapa konformasi SB yang mengingatkan pada laporan sebelumnya tentang SARS-CoV S dan MERS-CoV S. Akhirnya, kamimenunjukkan bahwa sera poliklonal tikus SARS-CoV S berpotensi menghambat masuk ke dalam sel target virus pseudotipe SARS-CoV-2 S. Secara kolektif, hasil ini membuka jalan untuk mendesain vaksin yang memunculkan perlindungan luas terhadap SARS-CoV-2,SARS-CoV, dan SARSr-CoV.

HASIL

ACE2 Adalah Reseptor Masuk untuk SARS-CoV-2 Glikoprotein SARS-CoV-2 S dengan urutan asam amino 76% mirip (identitas)dengan SARS-CoV S Urbani dan 80% identitas dengan kelelawar SARSr-CoV ZXC21 S dan ZC45 S glikoprotein. Dua urutan SARSr-CoV terakhir diidentifikasi dari *Rinolophus sinicus* (kelelawar tapal kuda Cina), spesies yang diisolasi SARSr-CoV WIV-1 dan WIV-16 [113,117]. Selanjutnya, Zhou et al. (2020) [118] baru-baru ini melaporkan bahwa SARS-CoV-2 adalah paling erat terkait dengan kelelawar SARSrCoV RaTG13, yang dengannya ia membentuk agaris keturunan yang berbeda dari SARSr-CoV lain,dan bahwa glikoprotein S mereka memiliki 97% identitas urutan asam amino. SARSCoV mengenali reseptor masuknya HACE2 pada permukaan pneumosit tipe II menggunakan SB, yang memiliki 75% keseluruhan urutan asam amino identitas dengan SARS-CoV-2SB dan 50% identitas dalam motif reseptor-binding (RBMs) mereka [138,139,151,152]. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa host proteases cathepsinL dan TMPRSS2 prime SARS-CoV S untuk fusi membran melalui pembelahan pada S1 / S2 dan S2′ situs [120,153–157]

Kami berangkat untuk menyelidiki penentu fungsional S-mediated entry ke sel target menggunakan virus leukemia murine(MLV) sistem pseudotyping [156]. Untuk menilai kemampuan SARS-CoV-2 S untuk mempromosikan entri ke Sel-sel target , kami pertama kali membandingkan transduksi SARS-CoV-2 S-MLV dan SARS-CoV S-MLV ke dalam sel VeroE6, yang dikenal untuk mengekspresikan ACE2 dan mendukung replikasi SARS-CoV [107,108]. Kedua pseudovirus memasuki sel sama baiknya (Gambar 11A), menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 S-MLV bisa menggunakan ACE2 monyet hijau Afrika sebagai reseptor masuk. Untuk mengkonfirmasi hasil ini, kami

mengevaluasi entri ke dalam sel BHK danmengamati bahwa transfeksi sementara dengan hACE2 memberikan mereka rentan terhadap transduksi dengan SARS-CoV-2 S-MLV (Gambar 11B). Hasil ini menunjukkan hACE2 adalah reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2, sesuai dengan temuan yang dilaporkan baru-baru ini [118,158,159].



Gambar 9. ACE2 merupakan fungsional resptor untuk SARS-CoV-2 S.

Keterangan:

- Sumbu Y gambar 11A dan 11B = Pseudovirus entry = jalan masuk Pseudovirus.
- Pada gambar 11C, Furin cleavage site = letak pembelahan Furin

Analisis urutan SARS-CoV-2 S mengungkapkan keberadaan penyisipan empat asam amino residu di

batas antara subunit S1 dan S2 dibandingkan dengan SARS-CoV S dan SARSr-CoV S (Gambar 11C). Ini menghasilkan pengenalan sebuah situs pembelahan furin, fitur yang dikonservasi di antara 144 isolat SARSCoV-2 yang diurutkan hingga saat ini, tetapi tidak dalam kaitan eratRaTG13 S [118]. Menggunakan analisis western blot, kami mengamati bahwa SARS-CoV-2 S sebenarnya sepenuhnya diproses di situs S1 / S2 selama biosintesis dalam sel HEK293T, mungkin oleh furin di kompartemen Golgi (Gambar 11D). Pengamatan ini kontras dengan SARS-CoV S, yang dimasukkan ke dalam pseudovirions sebagian besar tidak membelah (Gambar 11D). Untuk mempelajari pengaruhnya terhadap masuknya pseudovirus pada SARS-CoV-2 S1 / S2 furin situs pembelahan, kami merancang mutan S yang kurang dari empat insersi residu asam amino dan situs pembelahan furin dengan memutasi Q677TNSPRRARYSV687 (asli,wild-type SARS-CoV-2 S) ke Q677TILRYSV683 (SARS-CoV-2 Sfur / mut). SARS-CoV-2 S fur / mut hanya mempertahankan residu arginin yang dikonservasi pada posisi 685 tipe liar SARS-CoV-2 S, dengan demikian meniru S1 / S2 situs pembelahan dari SARSr-CoV S CZX21 terkait (Gambar 11D).Oleh karena itu SARS-CoV-2 Sfur / mut diharapkan untuk menjalani pemrosesan di situs S1 / S2 setelah bertemu dengan sel target, mirip dengan SARS-CoV S dan SARSr-CoV S, misalnya., Melalui TMPRSS2 dan / atau cathepsin L [120,153–157]. Seperti yang diharapkan, SARS-CoV-2 Sfur / mut-MLV menyembunyikan S yang belum membelah sepanjang pertunasan (Gambar 11D). Yang diamati efisiensi transduksi sel VeroE6 lebih tinggi untuk SARSCoV-2 Sfur / mut-MLV daripada untuk SARS-CoV-2 S-MLV (Gambar 11A), sedangkan tren yang berlawanan diamati untuk transduksi sel BHK yang mengekspresikan hACE2 (Gambar 11B). Hasil ini menunjukkan bahwa pembelahan S1 / S2 selama S biosintesis tidak diperlukan untuk entri yang dimediasi S dalam kondisi percobaan kami (Gambar

11C dan 11D). Kami berspekulasi bahwa deteksi dari situs pembelahan polibasa dalam fusi glikoproteinSARS-CoV-2 dapat mengembangkan tropisme dan / atau meningkatkan transmisibilitasnya, dibandingkan dengan SARS-CoV dan Isolat SARSr-CoV, karena distribusi hampir di mana-mana pada protease like-furin, dan efeknya dilaporkan pada virus yang lain [149,150,156].

SARS-CoV-2 Mengenali hACE2 Sebanding dengan afinitas SARS-CoV

Afinitas iktana SARS-CoV untuk hACE2 berkorelasi dengan tingkat keseluruhan replikasi virus pada spesies yang berbeda serta dengan penularan dan keparahan penyakit [151,152,160,161]. Memang spesifik Mutasi SB memungkinkan pengikatan yang efisien ke hACE2 dari isolat SARS-CoV dari tiga fase epidemi 2002-2003, yang dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit yang ditandai [151,162–164]. Sebaliknya, isolat SARS-CoV terdeteksi selama 2003- 2004, kemunculan kembali berinteraksi lebih lemah dengan hACE2 dan memiliki patogenisitas dan transmisibilitas yang rendah [151,162,163].

Untuk memahami kontribusi interaksi reseptor ke infektivitas SARS-CoV-2, kami menandai keterlibatan hACE2 oleh SARS-CoV-2 SB dan SARS-CoV SB berdampingan. Kami menggunakan interferometri biolayer untuk mempelajari kinetika pengikatdan afinitas ectodomain hACE2 yang dimurnikan untuk SARS-CoV2 SB dan SARS-CoV SB yang diimobilisasi pada permukaan biosensor. Kami menemukan bahwa hACE2 terikat ke SARS-CoV-2 SB danSARS-CoV SB dengan konstanta disosiasi kesetimbangan masing-masing sebesar 1,2 nM dan 5,0 nM , dan konstanta laju kinetik yang sebanding,

meskipun off-rate, adalahsedikit lebih tinggi untuk SARS-CoV SB. Afinitas yang ditentukan di sini untuk mengikat SARS-CoV SB ke hACE2, sejalan dengan studi sebelumnya, dan interaksi yang lebih jelas terlihat terbentuk oleh SARS-CoV SB dibandingkan dengan subunit SARS-CoV S1 atau trimer SARS-CoV S [137,143,151,164,165]. Pekerjaan struktural sebelumnya mengidentifikasi 14 posisi itu adalah kunci untuk mengikat SARS-CoV SB ke hACE2:

1. T402,
2. R426,
3. Y436,
4. Y440,
5. Y442,
6. L472,
7. N473,
8. Y475,
9. N479,
10. Y484,
11. T486,
12. T487,
13. G488, dan
14. Y491 [138].

Analisis 144 Urutan genom SARS-CoV-2 tersedia dari Global Inisiatif Berbagi Semua Data Influenza (GISAID). Elbe dan Buckland-Merrett [166] menunjukkan bahwa 8 dari 14 posisi ini dikonservasi secara ketat dalam SARS-CoV-2 SB, sedangkan 6 posisi lainnya adalah (semi) diganti secara konservatif:

1. R426SARS-CoVN439SARS-CoV-2,
2. Y442SARS-CoVL455SARS-CoV-2,
3. L472SARS-CoVF486SARS-CoV-2,
4. N479SARS-CoVQ493SARS-CoV-2,
5. Y484SARS-CoVQ498SARS-CoV-2, dan
6. T487SARS-CoVN501SARS-CoV-2.

Konservasi banyak residu kontak utama bisa menjelaskan ikatan mengikat serupa SARS-CoV-2 SB dan SARS-CoV SB untuk hACE2. Hingga saat ini, tidak ada mutasi residu yang diperkirakan akan menghubungi hACE2 di antara sekuens SARSCoV-2 S yang tersedia. Namun, kami mencatatnya SARSr-CoV ZXC21 dan ZC45, yang merupakan tempat paling dekat dengan sekuens S terkait setelah SARSr-CoV RaTG13, memiliki penghapusan dalam RBD yang dapat memengaruhi pengikatan pada hACE2 (antara residu SARSCoV-2 473-486) (Data S1). Secara kolektif, hasil ini menyarankan bahwa SARS-CoV-2 setidaknya juga beradaptasi dengan ortologi hACE2 seperti strain epidemi SARSCoV 2002-2003, yang dapat menjelaskan efisiensi transduksi yang efisien dimediasi oleh masing-masing S glikoprotein (Gambar 11A dan 11B) dan transmisi SARS-CoV-2 yang cepat pada manusia.

Arsitektur Trimer Glycoprotein SARS-CoV-2 S

Untuk mengaktifkan studi cryo-EM partikel tunggal dari SARS-CoV-2 S glikoprotein, kami merancang prefektabil ectodomain konstruksi trimer dengan situs pembelahan furin S1 / S2 yang terbelah [124,148,167,168], dua mutasi penstabil prolin [169170](Kirchdoerfer et al., 2018; Pallesen et al., 2017), dan lipatan terminal-C domain trimerisasi [171](Miroshnikov et al., 1998). Tiga dimensi(3D) klasifikasi data cryo-EM mengungkapkan keberadaan beberapa negara terkonformasi yang sesuai dari SARS-CoV-2 S untuk organisasi yang berbeda dari domain SB dalam apeks S1.Sekitar setengah dari gambar partikel yang dipilih sesuai dengan trimers, menyimpan domain SB tunggal terbuka, sedangkan sisanya dicatat oleh trimers tertutup dengan tiga domain SB tertutup. Struktur SARS-CoV-2 S yang baru-baru ini ditentukan juga terdeteksi trimers dengan domain SB tunggal terbuka, tetapi tidak ada

sepenuhnya tertutup [172](Wrapp et al., 2020). Konformasional yang diamativariabilitas domain SB mengingatkan pada pengamatan yang dilakukan dengan SARS-CoV S dan MERS-CoV S trimers, meskipun kami tidak mendeteksi trimers dengan dua domain SB terbuka, dan distribusi partikel melintasi lanskap konformasi S bervariasi sepanjang penelitian [125,140,143,169,170,173]

Wu et al. [9] menemukan total 27 asam amino substitusi dalam protein S tetapi tidak dalam motif pengikatan reseptor (RBM) yang langsung berinteraksidengan hACE2, yang dapat mempengaruhi tropisme inang. 27 residu tersubstitusi ini didistribusikan sebagai berikut: 17 di subunit S1 [6 di RBD dan 6 di subdomain (SD)] dan 10 di subunit S2. Wan et al. [104] melaporkan kesamaan dalam RBD protein S, termasuk RBM, dari kedua virus SARS-CoV dan virus SARS-CoV-2,selain adanya beberapa residu dalam virus SARS-CoV-2, RBM yang mendukung interaksi dengan reseptor ACE2 manusia. Hasil ini sejalan dengan analisis genom SARS-CoV-2, yang sesuai dengan S2 subunit dari protein S dengan kemiiripan identitas 99% dengan dua virus kelelawar Bat-CoV like SARS (SL-CoVZXC21 dan ZC45) dan virus manusia human SARS-CoV [20]. Sementara subunit SARS-CoV-2 S2 dikonservasi, S1 Subunit memiliki total kemiripan 70% identitas dengan identitas virus kelelawar dan virus manusia human SARS-CoV. Domain inti RBDS1 sangat terkonservasi, dengan sebagian besar perbedaan asam amino terletak di subdomain eksternal yang bertanggung jawab untuk interaksi langsung dengan reseptor host [20]. Peneliti juga telah melaporkan keberadaan situs pembelahan polybasic dan prediksi glycans terkait-O yang unik untuk virus SARS-CoV-2 Protein S. Perbedaan protein S pada SARS-CoV-2 dan sifat menular yang tinggi dari virus ini menunjukkan bahwa virus SARS-CoV-2 telah berevolusi melalui seleksi alam untuk mengikat reseptor ACE2 manusia [174].

ORF3b juga berbeda dalam virus SARS-CoV-2. Mutasi penghapusan (delesi) ORF3b pada virus SARS-CoV tidak mempengaruhi replikasi virus secara in vitro [175]. ORF3b dapat berperan dalam patogenisitas virus, selain penghambatannya, efek pada ekspresi dan pensinyalan interferon (IFN) [176,177]. Baru-baru ini, temuan yang diduga protein, diidentifikasi dalam ORF3b dari virus SARS-CoV-2 [20] ; Namun, fungsi protein baru ini masih belum dikenal. Virus SARS-CoV-2 ORF8 lebih mirip dengan Virus kelelawar Bat-SARS CoV ZXC21 dan ZC45, dan jauh dari kemiripan dengan virus manusia HumanSARS-CoV.

D. Epidemiologi Penyakit Covid 19

Wabah COVID-19 berasal dari Kota Wuhan, provinsi Hubei, di Cina. Lima puluh limapersen dari kasus yang terinfeksi sebelum 1 Januari 2020 dikaitkan dengan Pasar grosir makanan laut Huanan. Namun, kasus infeksi virus SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia yang pertama dilaporkan pada 1 Desember 2019 tidak memiliki eksposur ke pasar ini [178,179]. Pada pertengahan Januari 2020, SARS-CoV-2 menyebar ke provinsi lain di Cina karena adanya perjalanan menghadiri Festival Musim Semi. Virus SARS-CoV-2 dikirim dariTiongkok ke negara lain melalui wisatawan internasional. Pada 13 Januari 2020, kasus pertama Infeksi virus SARS-CoV-2 dipastikan di luar China itu di Thailand, dan pada 16 Januari 2020 kasus pertama yang terinfeksi dikonfirmasi di Jepang. Kasus-kasus ini juga dikaitkan dengan Pasar Grosir Makanan Laut Huanan. Pada 25Januari 2020, jumlah kasus yang dikonfirmasi telah meningkat menjadi 2062, termasuk 2.016 di Cina, Thailand, Hong Kong, Makau, Australia, Malaysia, Singapura, Prancis, Jepang, Korea Selatan, Taiwan, AS,Vietnam, Nepal, dan Swedia. Pada 30 Januari 2020, Cina melaporkan kenaikan tajam dalam jumlah kasus yang terinfeksi, dengan adanya infeksi di lebih dari 18 negara. Karena itu, WHO menyatakan Wabah virus SARS-CoV-2 menjadi Masalah Internasional kegawatdaruratan Kesehatan Masyarakat [180].

Pada 16 Maret 2020, lebih dari 150 negara dan teritori telah terkena dampaknya, dengan besar wabah di Cina tengah, Korea Selatan, Italia, Iran, Prancis, dan Jerman. Ada 167.511kasus infeksi virus SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi, dengan 6606 kematian dan diperkirakan sekitar 8% tingkat kematian. Lebih dari 73% dari kasus ini telah dilaporkan di daratan Tiongkok[181]. Saat ini, jumlah kasus global telah menunjukkan peningkatan drastis dalam waktu singkat, kasus yang dikonfirmasi dan kematian di Cina belum meningkat terlalu banyak, sementara kasus dan kematian yang dikonfirmasi di negara-negara lain telah meningkat secara drastis (Tabel 6). Jumlah kasus yang dikonfirmasi meningkat dari 2.798 menjadi 17.391 dalam satu minggu (antara 27 Januari dan 3 Februari 2020), dan jumlah negara yang terinfeksi berlipat ganda (dari 12 menjadi 24). Karena peningkatan cepat jumlah kasus yang terinfeksi dan negara yang terinfeksi, WHO menyatakan pandemi virus SARS-CoV-2 pada 11 Maret 2020 dan pada 13 Maret 2020, WHO menyatakan Eropa sebagai pusat baru pandemi karena peningkatan besar kasus yang dikonfirmasi di sana [182]. Pada 23 Maret 2020, Italia melaporkan jumlah kematian tertinggi (5560) diikuti oleh China (3276), Spanyol (1720), dan Iran (1685).Satu minggu kemudian (30 Maret 2020), peta global COVID-19 telah berubah. Misalnya yang tertinggi jumlah kasus dilaporkan di AS (122.653 kasus; 2112 kematian) diikuti oleh Italia (97.689 kasus; 10.781 kematian), Cina (82.447 kasus; 3310 kematian), Spanyol (78.797 kasus; 6528 kematian), Jerman (57.298) kasus; 455 kematian), Prancis (39.642 kasus; 2602 kematian), dan Iran (38.309 kasus; 2640 kematian). Per 6 April2020, ada 1.210.956 kasus infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi (sebagian besar kasus, 307.318, berada di AS) dan 67.594 kematian (sebagian besar kematian, 15.889, berada di Italia). Satu minggu kemudian (13 April 2020), jumlah kasus yang dikonfirmasi dari SARS-CoV-2 meningkat 1,7 kali (hingga 524.514 kasus yang dikonfirmasi), dan jumlah kematian meningkat 2,5 kali (hingga 20.444 kematian) di AS saja. Jumlah kasus yang dikonfirmasi, kematian, dan negara yang terinfeksi ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Jumlah kasus yang dikonfirmasi, kematian, dan negara yang terinfeksi di dalam dan di luar China setiap minggu[181]

Tanggal	Jumlah Wilayah Terinfeksi	Akumulasi kasus terkonfirmasi			Akumulasi total kematian		
		Global	Cina	Luar Cina	Global	Cina	Luar Cina
13 December–6 January	1	44	44	0	0	0	0
13 January	2	45	44	1	1	1	0
20 January	4	282	279	3	6	6	0
27 January	12	2798	2741	37	80	80	0
3 February	24	17,391	17,238	153	362	361	1
10 February	25	40,554	40,235	319	910	909	1
17 February	26	71,429	70,635	794	1775	1772	3
24 February	30	79,331	77,262	2069	2618	2595	23
2 March	65	88,948	80,174	8774	3043	2915	128
9 March	105	109,577	80,904	28,673	3809	3123	686
16 March	152	167,511	81,077	86,434	6606	3218	3388
23 March	195	332,930	81,601	251,329	14,509	3267	11,242
30 March	204	693,282	82,447	610,835	33,106	3310	29,796
6 April	210	1,210,956	83,005	1,127,951	67,594	3340	64,254
13 April	213	1,773,084	83,597	1,689,487	111,652	3351	108,301

E. Sumber Infeksi dan Evolusi Virus SARS-CoV-2

Asal-usul terjadinya lebih dari 75% infeksi coronavirus dianggap zoonosis, yaitu hewan sebagai sumber utama wabah. Misalnya, SARS-CoV ditransmisikan dari musang kepada manusia, dan MERS-CoV dari unta dromedaris ke manusia. Kelelawar saat ini dianggap reservoir untuk semua coronavirus manusia, sebagaimana disebutkan di atas [12,183]. Banyak coronavirus yang beredar pada hewan tetapi belum menginfeksi manusia. Pendapat lain menyatakan bahwa Jenis hewan dimana virus SARS-CoV-2 berasal masih belum jelas. Pada awal wabah di Wuhan, Cina, banyak pasien terkait Pasar Grosir Makanan Laut Huanan, diduga penyebaran terjadi dari hewan ke orang. Setelah diteliti secara retrospektif dari laporan kasus yang ada,

jumlah pasien yang tidak memiliki paparan ke pasar hewan telah meningkat, menunjukkan penyebaran orang-ke-orang juga terjadi pada waktu itu [178]. Virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus kelelawar Bat-coronavirus dan virus SARS-CoV [15]. Sekelompok peneliti melaporkan bahwa di awal wabah virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan tertinggi dari codon usage bias dengan ular [184,185], codon usage bias merupakan perbedaan frekuensi kemunculan kodon sinonim dalam pengkodean DNA, sementara kodon merupakan urutan nukleutida dalam bentuk triplet ; namun, metode yang digunakan ini, untuk menentukan asal muasal host, itu meragukan.

Menariknya, para peneliti juga melaporkan satu perbedaan asam amino dalam domain pengikatan reseptor dari protein S pada virus trenggiling Pangolin-CoV. Dibandingkan dengan virus SARS-CoV-2, menunjukkan bahwa trenggiling/Chinese pangolin (*Manis pendatactila*) mungkin berperan sebagai inang perantara (Xiao et al., data saat ini sedang ditinjau). Kelompok peneliti lain melaporkan bahwa virus tersebut berasal dari kelelawar berdasarkan urutan genom SARS-CoV-2, yang 96% identik dengan virus kelelawar Bat-coronavirus RaTG13. Ada spekulasi bahwa virus SARS-CoV-2 adalah virus CoV hasil rekayasa laboratorium dan bocor langsung dari laboratorium di Wuhan tempat virus kelelawar Bat-CoV (RaTG13) baru-baru ini dilaporkan. Namun, tidak ada bukti untuk mendukung tuduhan ini [186]. Baru-baru ini, sekelompok peneliti menemukan bahwa virus SARS-CoV-2 tidak bereplikasi dengan baik pada anjing, babi, ayam, dan bebek. Tetapi bereplikasi dengan baik pada musang dan kucing [187]. Para ilmuwan masih mencoba menemukan sumber utama wabah penyakit dan mengidentifikasi inang perantara definitif.



Gambar 10. Trenggiling/Chinese pangolin (*Manis pendatactila*) [188,189]

Rentang Geografis *Manis pentadactyla*, atau trenggiling Cina, berkisar ke barat melalui Nepal, Assam, dan Himalaya timur, Burma, dan Cina. Trenggiling Tiongkok telah dilaporkan di Ramechap, Pannauti, Soondarijal, Barabisse, dan Baglung.

HabitatTrenggiling Cina mendiami hutan subtropis dan hutan gugur. Di Nepal tengah, daerah-daerah ini berada di bukit-bukit yang bergelombang, di mana terdapat banyak gundukan rayap besar. *Manis pentadactyla* adalah spesies penggali. Mereka menggunakan kaki depan yang kuat dan

cakar untuk menggali lubang hingga kedalaman 8 kaki. Ini bisa dilakukan dalam tiga hingga lima menit. Setelah trenggiling ada di dalam, trenggiling kemudian menutup pintu masuk. Dalam beberapa kasus, mereka telah diamati menempati liang hewan lain.

Trenggiling Cina telah disebut sebagai trenggiling bersisik karena morfologi tubuhnya yang memiliki sisik. Ukuran badan sekitar 60 cm dari kepala ke tubuh, dengan ekor 18 cm. Spesies ini mimiliki Dimorfisme seksual. *Manis pentadactyla* memiliki sekitar 18 baris sisik yang tumpang tindih. Sisik disertai dengan rambut, kombinasi yang tidak biasa pada mamalia. Trenggiling Cina memiliki kepala runcing kecil dan mulut sempit. Hidung berdaging dan memiliki lubang hidung di ujungnya. Hewan berwarna perunggu ini memiliki tubuh yang sangat bulat. Kaki depan dan belakang dilengkapi dengan cakar yang tajam [189]

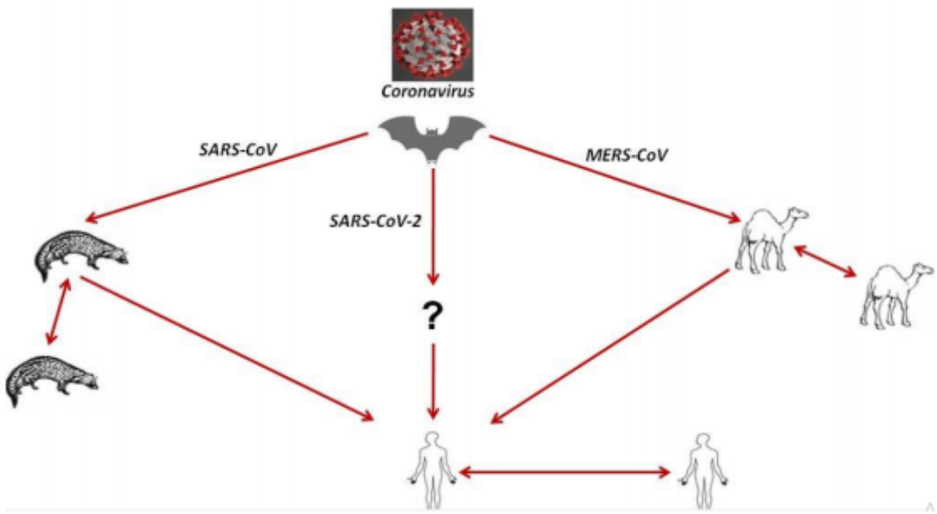
Klasifikasi:

Kingdom	:	Animali
Phylum	:	Chordata
Subphylum	:	Vertebarata
Kelas	:	Mamalia
Ordo	:	Pholidota
Family	:	Manidae
Genus	:	*Manis*
Spesies	:	*Manis pentadactyla* [189]

Mode Transmisi SARS-CoV-2 ke Manusia

Dinamika penyebaran dan Persistensi (kemampuan beradaptasi dengan lingkungan) Kedua Virus corona (SARS-CoV, MERS-CoV) telah dilaporkan, dan yang jenis

terbaru(SARS-CoV-2) dilaporkan menyebar dari orang yang terinfeksi ke orang yang tidak terinfeksi melalui kontak langsung atau tidak langsung. Infeksi Virus SARS-CoV-2 dilaporkan ditularkan langsung dari orang ke orang, seperti kebanyakan virus pernapasan, melalui kontak dengan orang yang terinfeksi atau melalui tetesan pernapasan (aerosol) yang dihasilkan ketika seseorang yang terinfeksi batuk atau bersin. Tetesan ini dapat dihirup dan dapat mencapai paru-paru. Virusnya bisa ditransmisikan secara tidak langsung melalui menyentuh permukaan atau objek yang sebelumnya terkontaminasi virus dan kemudian menyentuh wajah, mata, atau mulut [190] dan mungkin melalui rute fecal-oral [191,192]. Pembawa tanpa gejala (selama masa inkubasi virus) dan pasien setelah masa pemulihan dari penyakit akut ini, juga dianggap sebagai sumber potensial penularan virus ke orang sehat [17,18]. Menariknya, virus korona manusia mampu bertahan pada baja, logam, kayu, aluminium,kertas, gelas, plastik, keramik, gaun sekali pakai, dan sarung tangan bedah selama 2-9 hari. Suhu tinggi(≥30 ◦C) dapat mengurangi periode persistensi, sedangkan suhu rendah (4 ◦C) meningkatkan waktu persistensi hingga 28 hari [193]. Penularan virus secara vertikal dari ibu ke janin atau melalui ASI belum dikonfirmasi [194]. Siklus penularan virus corona di antara hewan dan manusia ditunjukkanpada Gambar 13.



Gambar 11. Siklus transmisi coronavirus termasuk virus MERS-CoV, virus SARS-CoV, dan virus SARSCoV-2. Penularan virus ke manusia terjadi melalui kontak langsung dengan hewan yang terinfeksi. Garis dengan dua tanda panah menunjukkan transmisi langsung.

Berikut kami akan uraikan dengan detail jurnal yang menjadi salah satu rujukan WHO dalam membuat panduan yang berjudul: Pembersihan dan disinfeksi permukaan lingkungan dalam konteks COVID-19, Panduan interim 15 Mei 2020 [195]. Judul artikel Jurnal tersebut yakni: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2, as Compared with SARS-CoV-1, yang terbit di The new england journal of medicine [196]

JURNAL 2.

AEROSOL AND SURFACE STABILITY OF SARS-COV-2, AS COMPARED WITH SARS-COV-1

Virus corona manusia yang baru sekarang bernama sindrom pernafasan akut yang parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (sebelumnya bernama HCoV19) muncul di Wuhan, Cina, pada akhir 2019 dan sekarang menyebabkan pandemi [197]. Kami menganalisis aerosol dan stabilitas permukaan SARS-CoV-2 dan membandingkannya dengan SARS-CoV-1, kedua virus yang memiliki hubungan kekerabatan paling dekat dan masuk dalam kelompok human coronavirus [198].

Kami mengevaluasi stabilitas SARS-CoV-2 danSARS-CoV-1 dalam aerosol dan pada berbagai permukaan dan memperkirakan tingkat peluruhan mereka menggunakan Bayesian model regresi (lihat bagian

Metode Di Lampiran Tambahan, tersedia dengan teks lengkap di NEJM.org). Strain yang digunakan adalah:

1. Untuk SARS-CoV-2 yakni strain SARS-CoV-2nCoV-WA1-2020 (MN985325.1).
2. Untuk SARS-CoV-1 yakni strain SARS-CoV-1Tor2 (AY274119.3).

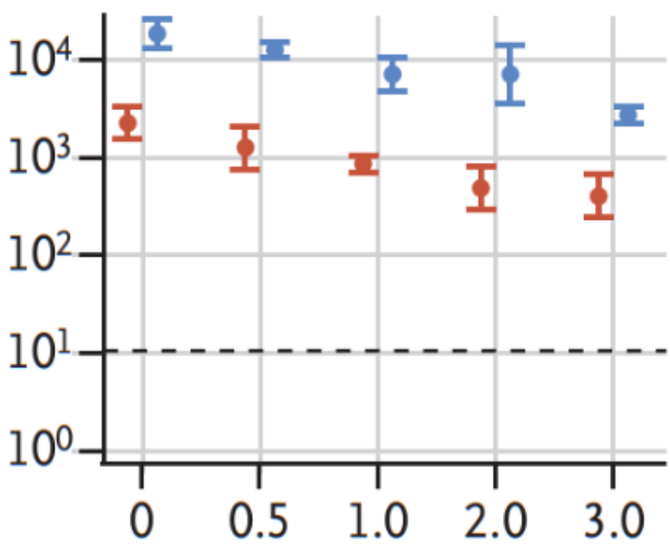
Aerosol (<5 μm) mengandung SARS-CoV-2 (105,25 50% dosis infeksi kultur jaringan [TCID50] per mililiter) atau SARS-CoV-1 (106.75-7.00 TCID50 per mililiter), yang dihasilkan dengan menggunakan nebulizer Collison tiga jet dan dimasukkan ke dalam drum Goldberg, guna menciptakan lingkungan aerosol. Inokulum menghasilkan nilai siklus-ambang batas antara 20 dan 22, mirip dengan yang diamati dalam sampel yang diperoleh dari saluran pernapasan atas dan bawah pada manusia.

Data kami terdiri dari 10 kondisi percobaan yang melibatkan dua virus (SARS-CoV-2 dan SARS-CoV-1) dalam lima kondisi lingkungan:

1. Aerosol,
2. plastik,
3. stainless steel,
4. tembaga, dan
5. kardus.

Semua pengukuran eksperimental dilaporkan sebagai rata-rata dari tiga ulangan.

Virus SARS-CoV-2 tetap tahan di aerosol selama durasi percobaan (3 jam), dengan pengurangan titer infeksius dari $10^{3,5}$ hingga $10^{2,7}$ $TCID_{50}$ per liter udara. Pengurangan ini mirip dengan yang diamati dengan virus SARS-CoV-1,dari $10^{4,3}$ hingga $10^{3,5}$ $TCID_{50}$ per mililiter (Gambar 14).



Gambar 12. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada aerosol.

Keterangan:

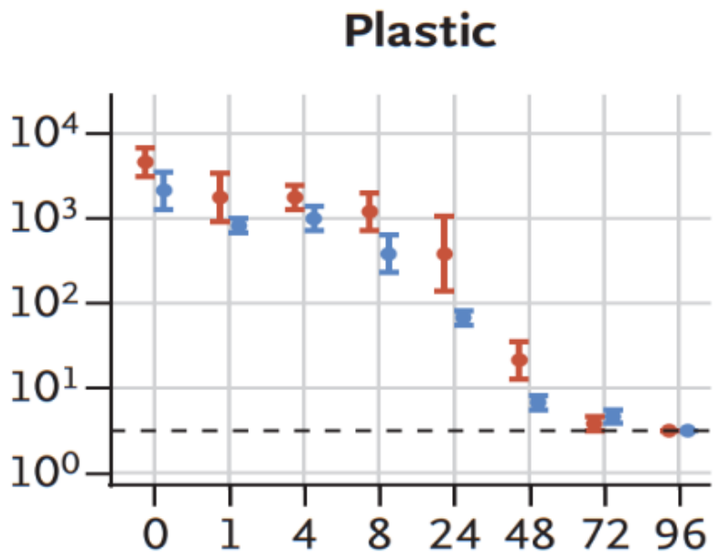
Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Titer virus SARS-CoV-2 sangat berkurang (dari $10^{3,7}$ menjadi $10^{0,6}$ $TCID_{50}$ per mililiter, setelah 72 jam pada plastik. Stabilitas Kinetik virus SARS-CoV-1 serupa (dari $10^{3,4}$ hingga $10^{0,7}$ $TCID_{50}$ per mililiter setelah 72 jam pada plastik (Gambar 15).



Gambar 13. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada plastik.

Keterangan:

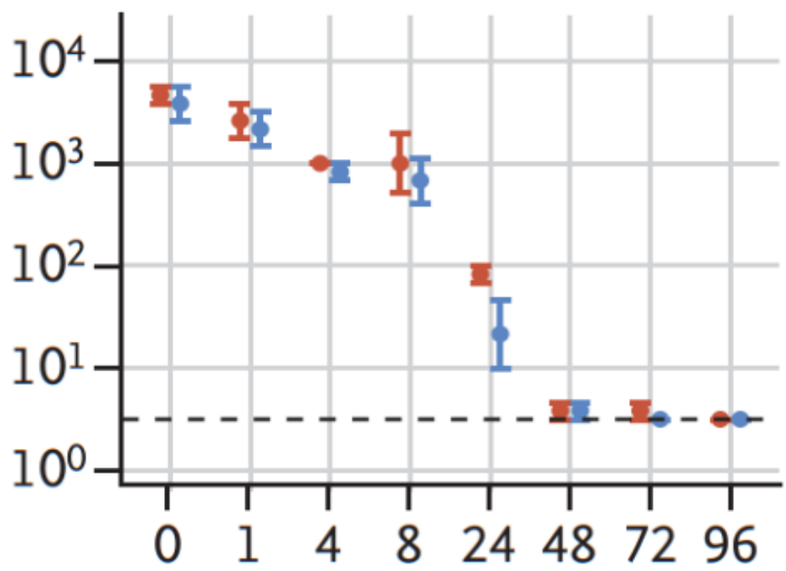
Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Titer virus SARS-CoV-2 juga sangat berkurang (dari $10^{3,7}$ menjadi $10^{0,6}$ $TCID_{50}$ per mililiter, setelah 48 jam pada stainless steel (alumunium) . Stabilitas Kinetik virus SARS-CoV-1 serupa (dari $10^{3,6}$ hingga $10^{0,6}$ $TCID_{50}$ per mililiter setelah 48 jam pada stainless steel (alumunium) (Gambar 16).



Gambar 14. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada stainless steel (alumunium).

Keterangan:

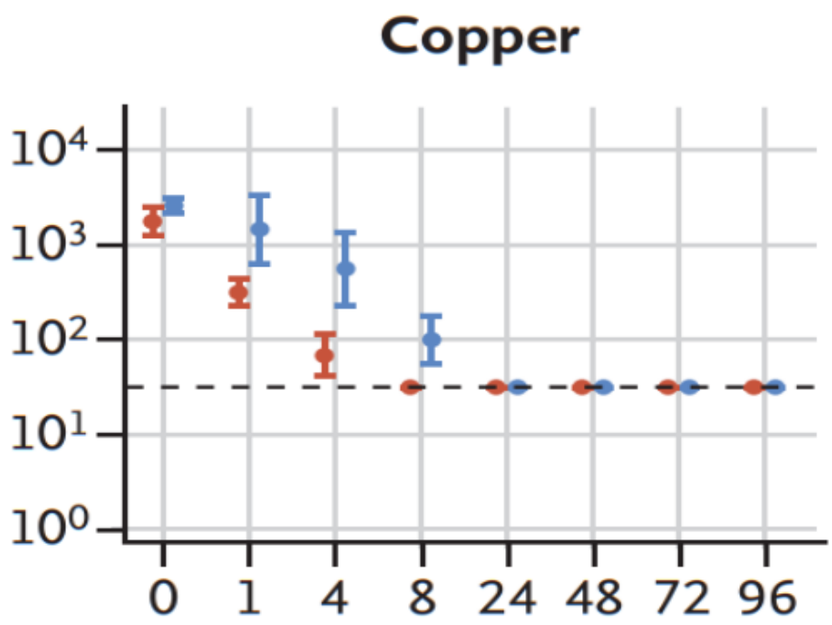
Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Pada tembaga (copper), tidak ada virus SARS-CoV-2 yang dapat diukur setelah 4 jam, dan tidak ada virus SARS-CoV-1 yang dapat diukur setelah 8 jam (Gambar 17).



Gambar 15. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada copper (tembaga).

Keterangan:

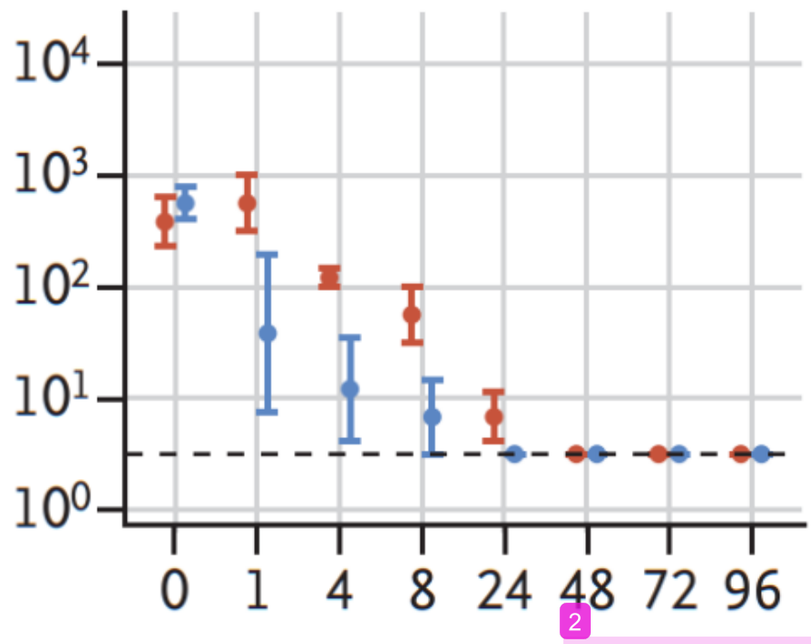
Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Di kardus (cardboard), tidak ada SARS-CoV-2 yang layak diukur setelah 24 jam dan tidak ada SARSCoV-1 yang layak diukur setelah 8 jam (Gambar 18).



Gambar 16. Perbandingan ketahanan Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada cardboard (kardus).

Keterangan:

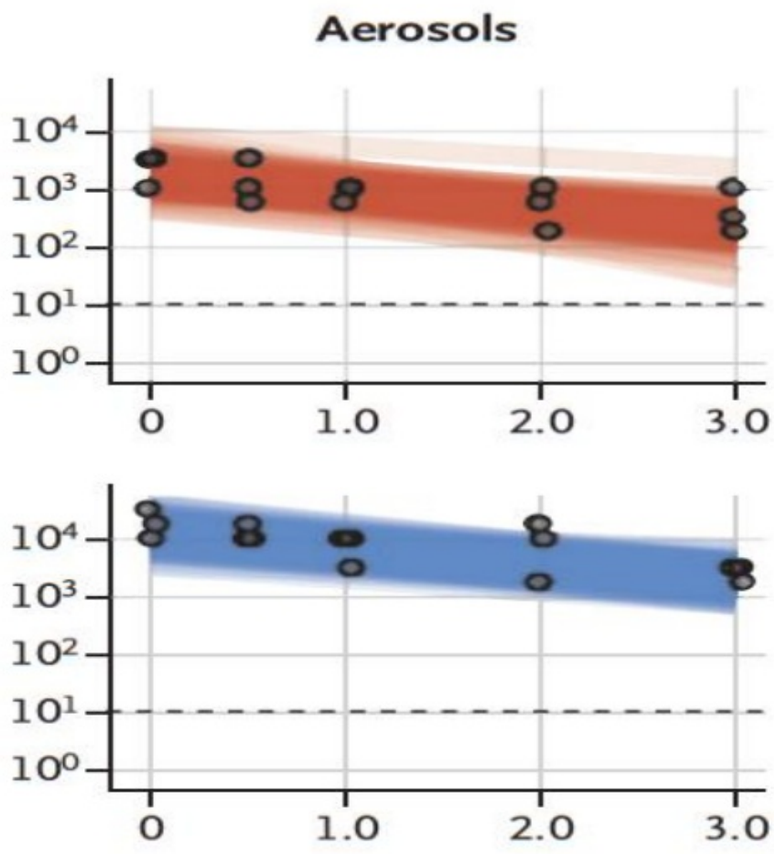
Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 lebih stabil pada plastik dan alumunium dari pada tembaga dan kardus, virus dideteksi hingga 72 jam setelah aplikasi di permukaan ke empat benda tersebut.



Gambar 17. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada aerosol.

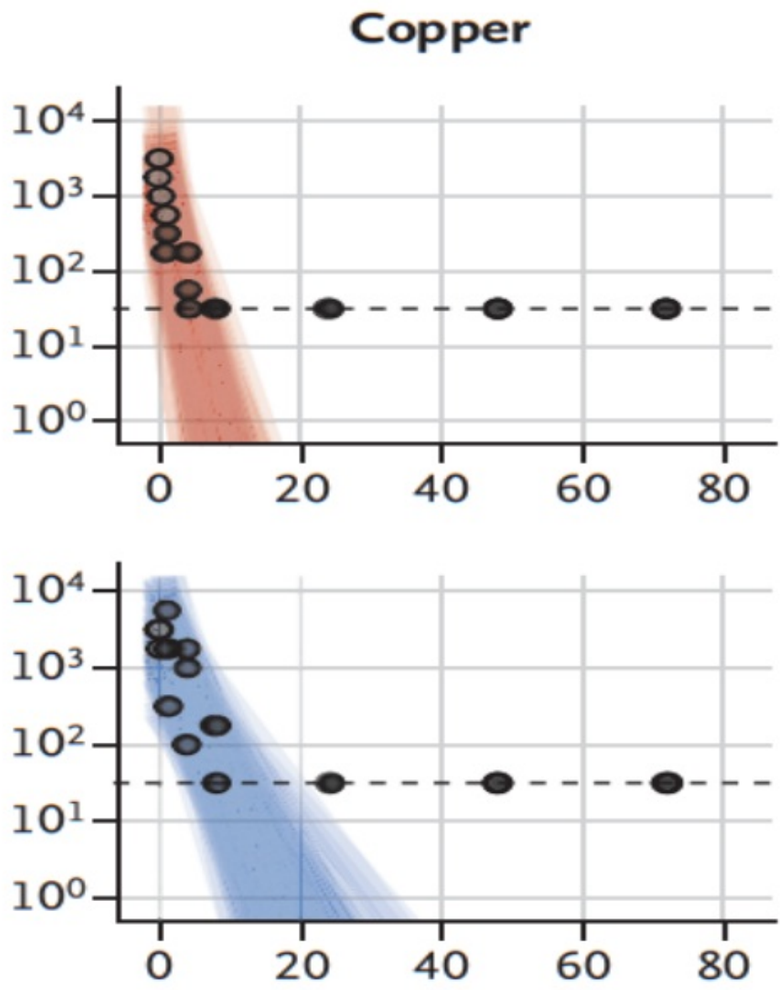
Keterangan:

Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 18. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada copper (tembaga).

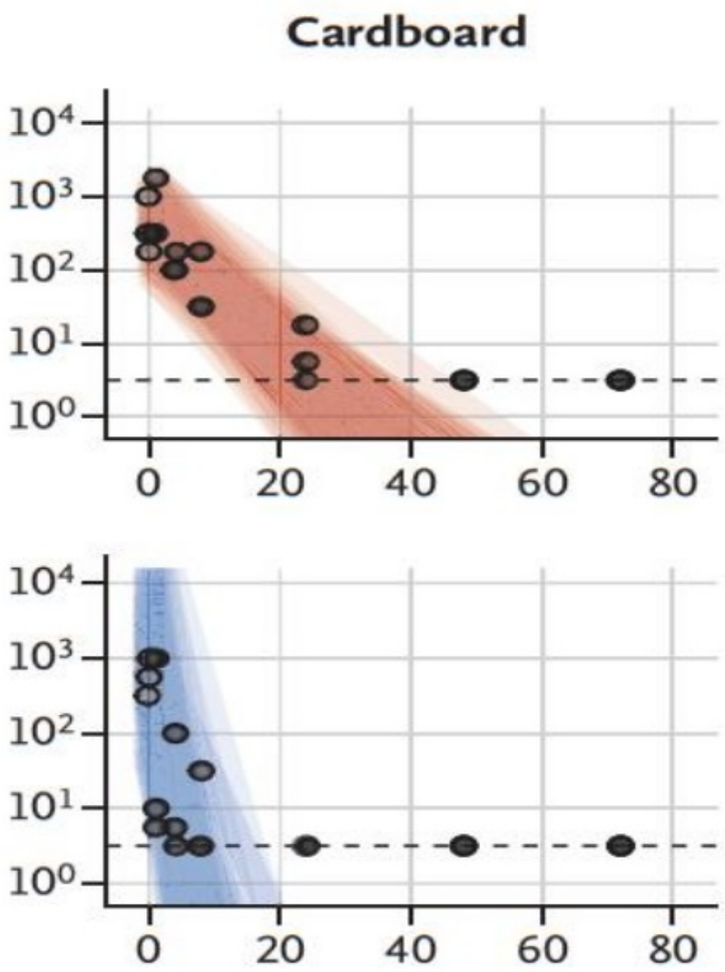
Keterangan:

Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 19. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada cardboard (kardus).

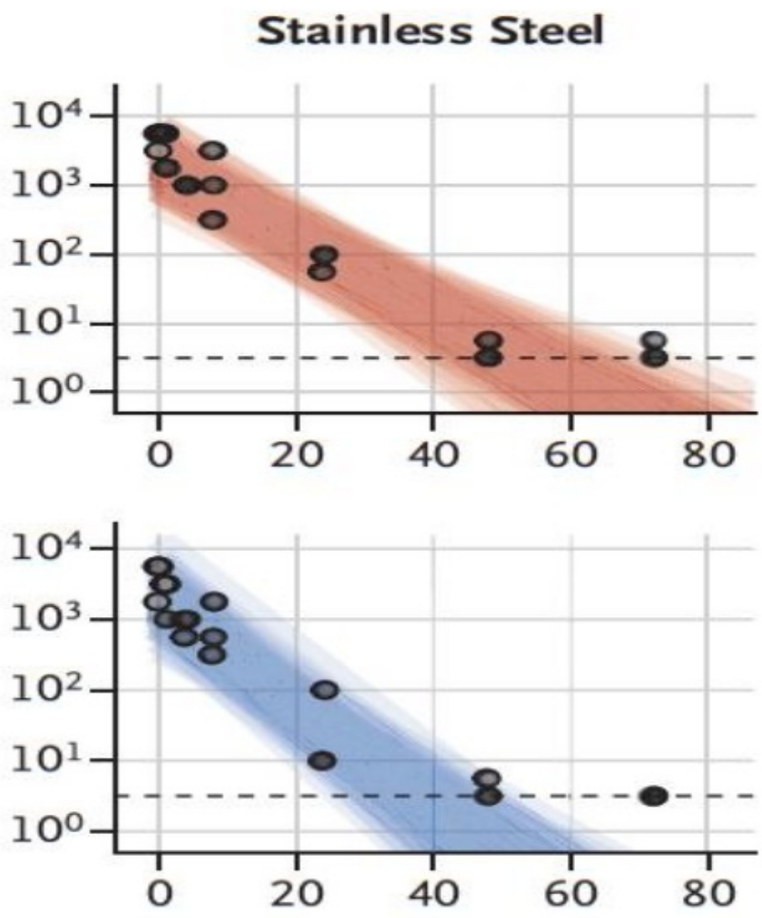
Keterangan:

Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 20. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada stainles steel (alumunium).

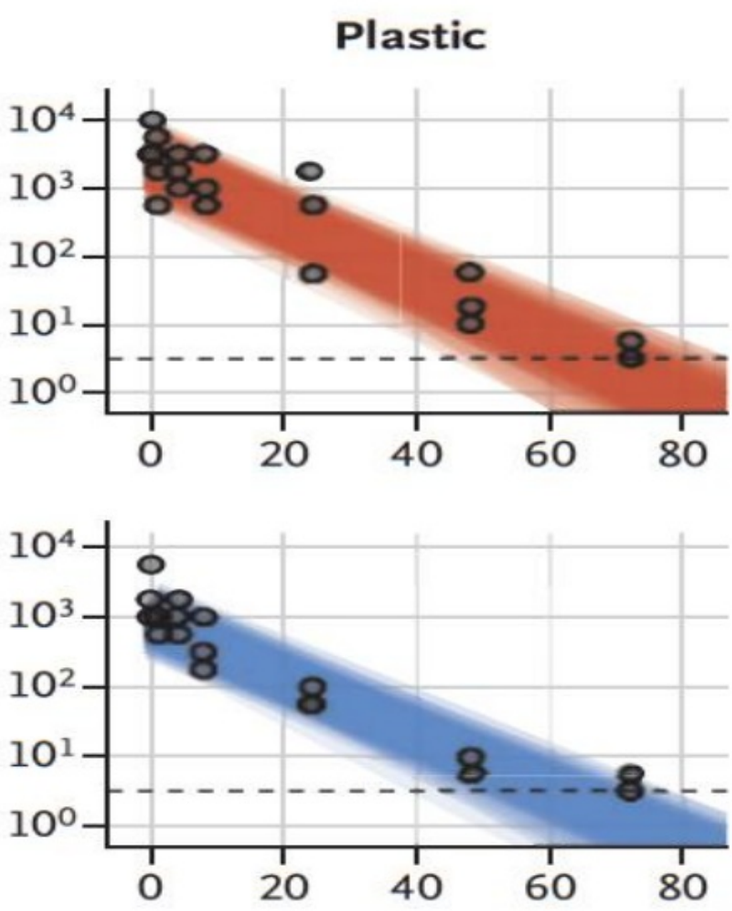
Keterangan:

Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 21. Prediksi peluruhan titer virus Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada plastic.

Keterangan:

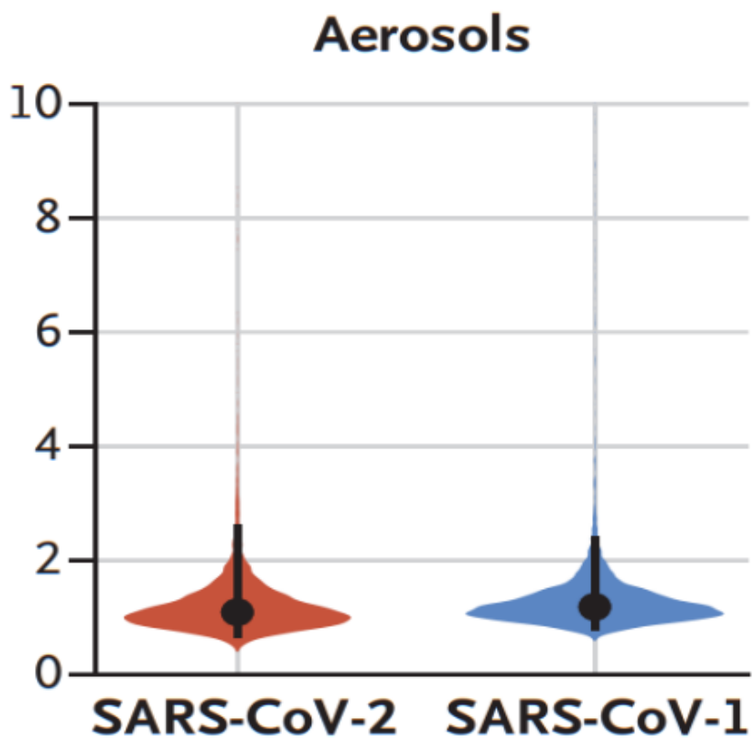
Sumbu x = Jam

Sumbu y = Titer $TCID_{50}$ per liter udara

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Kedua virus baik itu Virus SARS-CoV-1 maupun Virus SARS-CoV-2 memiliki peluruhan eksponensial dalam titer virus di semua kondisi eksperimental (aerosol, tembaga, kardus, alumunium, plastik), seperti ditunjukkan dengan penurunan linear pada $log_{10}TCID_{50}$ per liter udara atau mililiter, dari waktu ke waktu (Gambar 19-23).



Gambar 22. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada aerosol.

Keterangan:

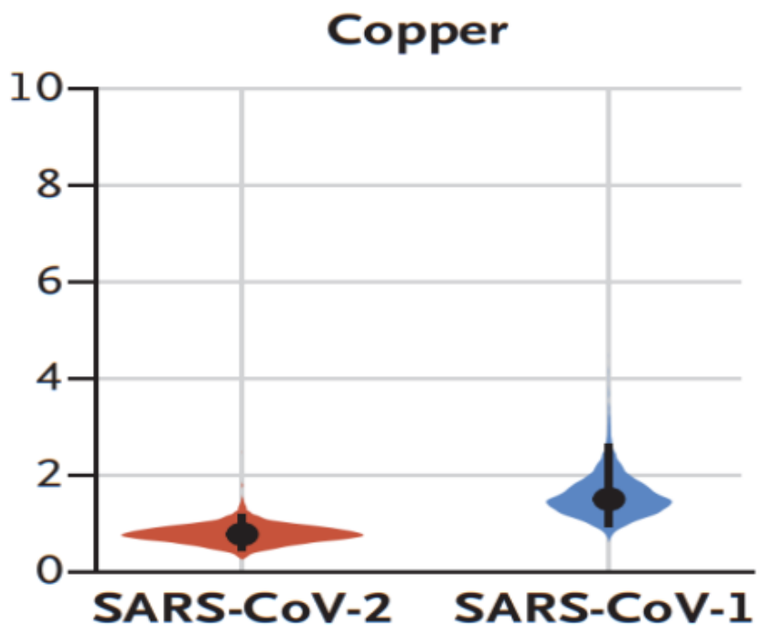
Sumbu x = Jenis Virus

Sumbu y = Waktu paruh (jam)

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Waktu paruh virus SARS-CoV-2 dan virus SARS-CoV-1, menunjukkan hal yang serupa di aerosol, dengan perkiraan median sekitar 1,1 hingga 1,2 jam, dan kredibel interval 95% dari 0,64 ke 2,64 untuk virus SARS-CoV-2, dan 0,78 hingga 2,43 untuk virus SARS-CoV-1 (Gambar 24).



Gambar 23. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada copper (tembaga).

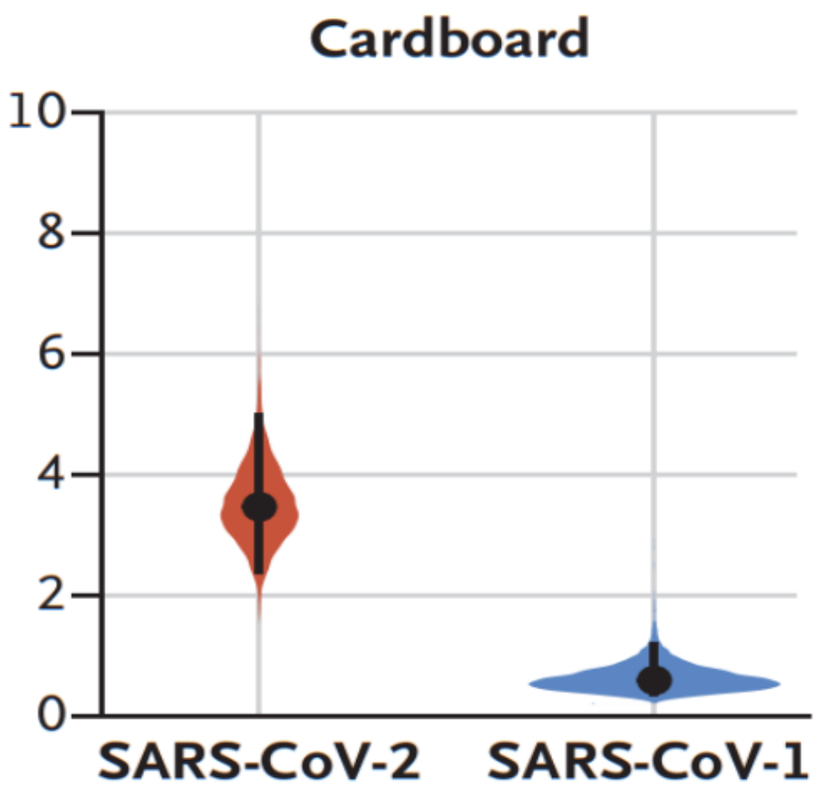
Keterangan:

Sumbu x = Jenis Virus

Sumbu y = Waktu paruh (jam)

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 24. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada cardboard (kardus).

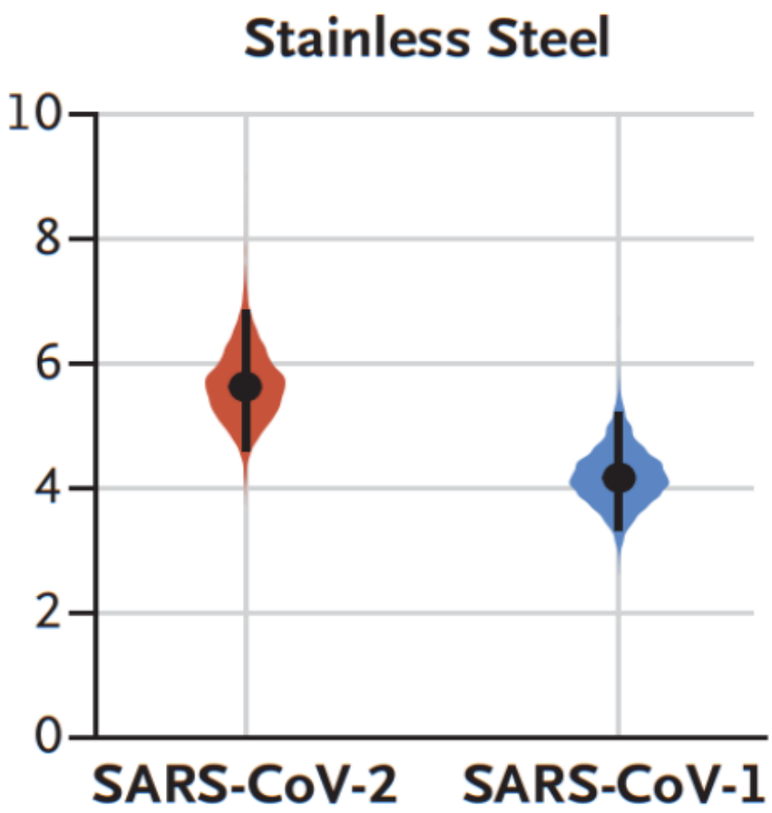
Keterangan:

Sumbu x = Jenis Virus

Sumbu y = Waktu paruh (jam)

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 25. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada stainles steel (alumunium).

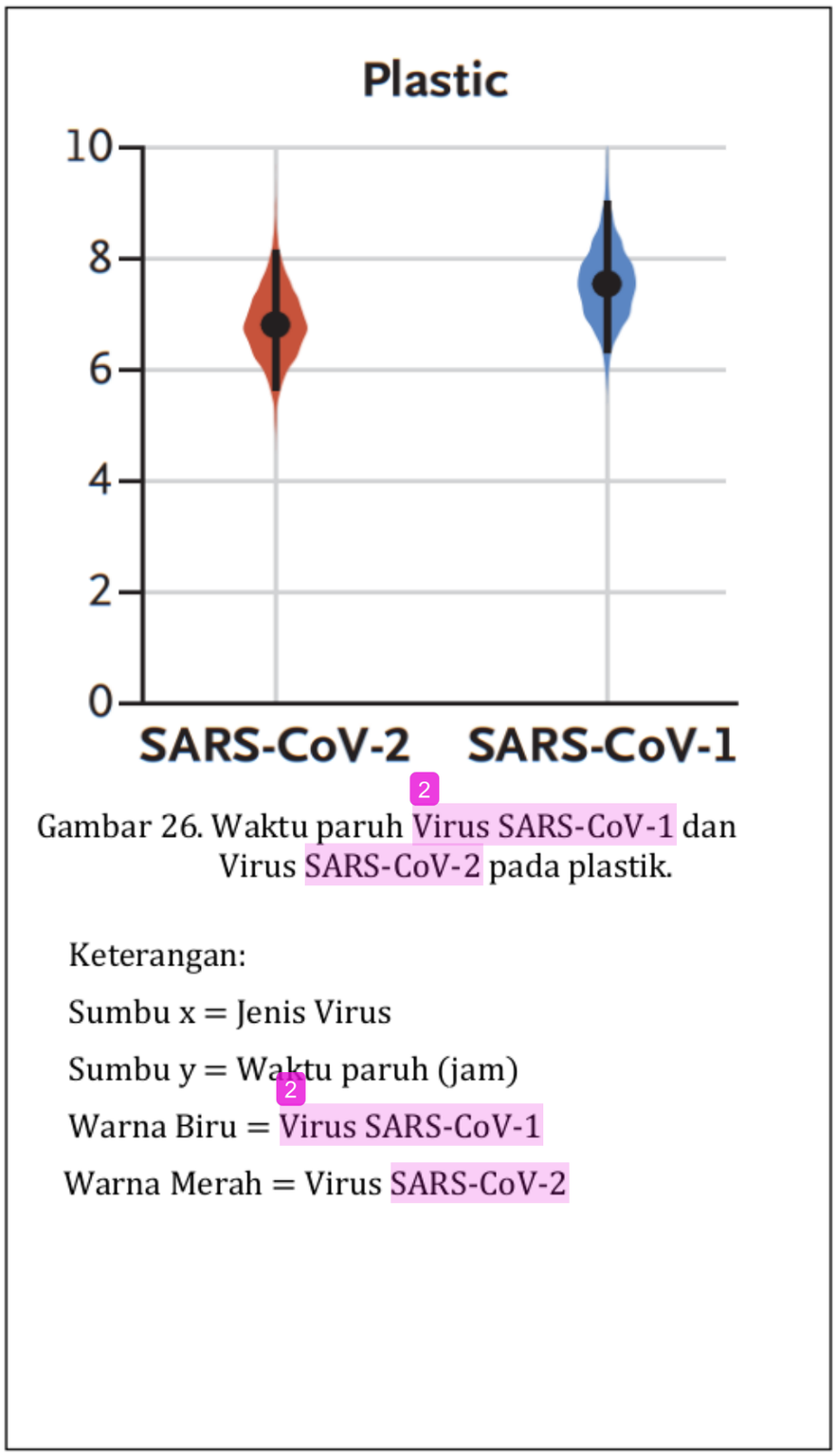
Keterangan:

Sumbu x = Jenis Virus

Sumbu y = Waktu paruh (jam)

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2



Gambar 26. Waktu paruh Virus SARS-CoV-1 dan Virus SARS-CoV-2 pada plastik.

Keterangan:

Sumbu x = Jenis Virus

Sumbu y = Waktu paruh (jam)

Warna Biru = Virus SARS-CoV-1

Warna Merah = Virus SARS-CoV-2

Waktu paruh kedua virus itu juga mirip pada tembaga. Di atas kardus, waktu paruh SARS-CoV-2 lebih panjang daripada SARSCoV-1. Kelangsungan hidup terpanjang dari kedua virus itu, pada alumunium dan plastik; perkiraan waktu paruh rata-rata SARS-CoV-2 adalah sekitar 5,6 jam pada alumunium dan 6,8 jam pada plastik (Gambar 27 dan 28). Perkiraan perbedaan waktu paruh dari kedua virus itu kecil, kecuali untuk yang ada di kardus (Gambar 26). Replikasi individu data terasa "ribut" (yaitu, ada lebih banyak variasi dalam percobaan, menghasilkan kesalahan standar yang lebih besar) untuk kardus dibanding permukaan bahan yang lain, jadi kami sarankan kehati-hatian dalam menafsirkan hasil ini.

Viabilitas virus SARS-CoV-1 dan virus SARS-CoV-2 di Aerosol dan di Berbagai Permukaan. Seperti yang ditunjukkan pada Panel A (gambar 14, 15, 16, 17, 18), titer aerosol pada virus aktif diekspresikan dalam 50% dosis kultur infeksius (TCID50) per liter udara.

Virus diterapkan pada tembaga, kardus, baja tahan karat, dan plastik, dipertahankan pada suhu 21 hingga 23 °C dan kelembaban relatif 40%, selama lebih 7 hari. Titer virus hidup dinyatakan sebagai TCID50 per mililiter media pengumpulan. Semua sampel diukur dengan titrasi titik akhir pada sel Vero E6. Plot menunjukkan nilai rata rata dan standard errorspada tiga ulangan. Seperti yang ditunjukkan pada Panel B (gambar 19,20,21,22,23), plot regresi menunjukkan prediksi peluruhan titer virus; titer diplot pada skala logaritmik. Poin menunjukkan titer yang diukur (misalnya., mereka menunjukkan variasi kecil yang cepat dalam amplitudo atau waktu dari panjang gelombang yang timbul dari fluktuasi) di sepanjang sumbu X (waktu) untuk menghindari penempatan berlebih.

Garis adalah penarikan acak dari distribusi posterior gabungan tingkat peluruhan eksponensial (negatif dari slope) dan intercept (titer virus awal) untuk menunjukkan kisaran kemungkinan pola peluruhan untuk setiap kondisi eksperimental. Ada 150 garis per panel, termasuk 50 garis dari setiap ulangan yang diplot. Seperti yang ditunjukkan pada Panel C (gambar 24,25,26,27,28), plot biola menunjukkan distribusi posterior untuk waktu paruh virus yang layak berdasarkan pada perkiraan tingkat peluruhan eksponensial dari titer virus. Tanda Titik-titik menunjukkan estimasi median posterior, dan gari hitam menunjukkan interval yang kredibel 95%. Kondisi Eksperimental dipesan sesuai dengan posterior median dari waktu paruh virus SARS-CoV-2. Garis putus-putus menunjukkan batas deteksi, yaitu 3,33 × 100,5 TCID50 per liter udara untuk aerosol, 100,5 TCID50 per mililitermedia untuk plastik, baja, dan kardus, dan 101.5TCID50 per mililiter media untuk tembaga.

Dalam penelitian ini ditemukan bahwa stabilitas virus SARS-CoV-2 mirip dengan SARS-CoV-1 dalam kondisi eksperimental yang diuji. Ini menunjukkan bahwa perbedaan karakteristik epidemiologis dari virus ini mungkin timbul dari yang faktor lain, termasuk viral load yang tinggi di saluran pernapasan bagian atas dan potensi orang terinfeksi dengan virus SARS-CoV-2 untuk menularkan virus, walaupun pada saat itu orang yang terinfeksi tersebut tidak menunjukkan gejala [199,200]. Hasil kami menunjukkan bahwa aerosol dan transmisi fomite (benda benda yang terkontaminasi dan dapat menularkan ke orang lain) dari virus SARS-CoV-2 masuk akal, karena virus dapat tetap hidup dan menular di aerosol selama berjam-jam dan pada permukaan hingga hari tertentu. (tergantung pada jumlah virus yang

tumpah). Temuan-temuan ini sesuai dengan yang ada pada virus SARS-CoV-1, di mana bentuk transmisi ini dikaitkan dengan penyebaran nosokomial (penyebaran penyakit yang terjadi selama menjalani perawatan di rumah sakit) dan peristiwa penyebaran dahsyat[201], dan hal ini memberikan informasi untuk upaya mitigasi pandemi.

Neeltje van Doremalen, Ph.D. Trenton Bushmaker, B.Sc.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases Hamilton, MT (Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular Hamilton, MT).

Dylan H. Morris, M.Phil.

Princeton University Princeton, NJ

Myndi G. Holbrook, B.Sc.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hamilton, MT (Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular, Hamilton, MT).

Amandine Gamble, Ph.D.

University of California, Los Angeles Los Angeles, CA

Brandi N. Williamson, M.P.H.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hamilton, MT (Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular, Hamilton, MT).

Azaibi Tamin, Ph.D. Jennifer L. Harcourt, Ph.D. Natalie J. Thornburg, Ph.D. Susan I. Gerber, M.D.

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, (Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit, Atlanta)

GA James O. Lloyd-Smith, Ph.D. University of California, Los Angeles Los Angeles, CA Bethesda, MD Emmie de Wit, Ph.D. Vincent J. Munster, Ph.D.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hamilton, MT (Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular, Hamilton, MT)

vincent.munster@nih.gov

Berikut akan kami urikan secara detail jurnal dengan judul *Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery*, yang terbit di *The new england journal of medicine*, yang terbit pada 13 april 2020 [202]. Kami uraikan ini, karena hal ini menarik, bagaimana COVID 19 menular dari pada ibu hamil kepada janinnya.

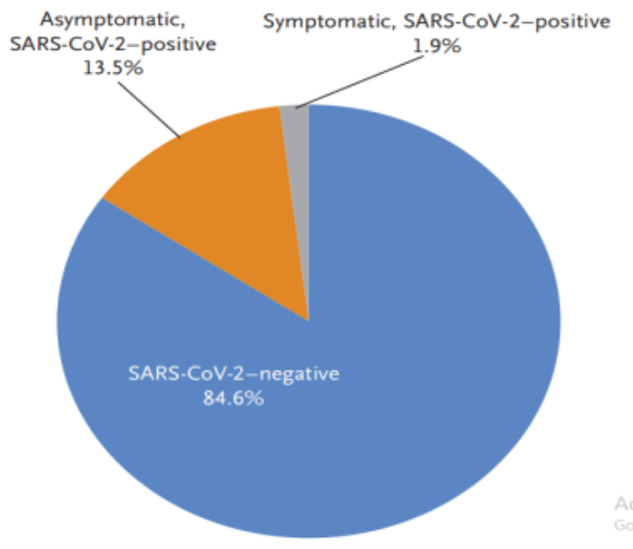
JURNAL 3.

Penjejakan Universal virus SARS-CoV-2

pada ibu hamil untuk persalinan

Dalam beberapa minggu terakhir, Covid-19 telah menyebar dengan cepat ke seluruh New York City. Populasi obstetris menghadirkan tantangan unik selama pandemi ini, karena pasien ini memiliki berbagai macam pola interaksi, dengan sistem perawatan kesehatan yang nantinya, sebagian besar dari mereka akan dirawat di rumah sakit untuk tindakan persalinan. Kami pertama kali mendiagnosis kasus Covid-19 pada pasien tanggal 13 Maret 2020, dan kami sebelumnya melaporkan pengalaman awal kami dengan Covid-19 pada wanita hamil, termasuk dua wanita yang awalnya tidak menunjukkan gejala, tetapi dalam perkembangannya terdiagnosa positif virus SARS-CoV-2, virus yang menyebabkan Covid-19, setelah melahirkan [203,204]. Setelah dua kasus ini diidentifikasi, kami menerapkan pengujian universal dengan apusan nasofaring dan uji PCR (Polymerase chain reaction,reaksi rantai-polimerase) kuantitatif, untuk mendeteksi infeksi virus SARS-CoV-2 pada wanita yang dirawat untuk tindakan persalinan.

Antara 22 Maret dan 4 April 2020, total dari 215 wanita hamil melahirkan bayi di Rumah Sakit New York – Presbyterian Allen dan Pusat Medis Universitas Irving di Columbia. Semua wanita diperiksa saat masuk, untuk mendeteksi gejala dari Covid-19. Empat wanita (1,9%) mengalami demam atau gejala lain dari Covid-19 saat masuk, dan keempat wanita tersebut dinyatakan positif untuk SARS-CoV-2 (Gambar 29). Dari 211 wanita tanpa gejala, semua afebrile (tanpa demam) saat masuk. Nasofaringeal swab (apusan nasofaring) diperoleh dari 210 dari 211 wanita (99,5%) yang tidak memiliki gejala Covid-19; dari perempuan ini, 29 (13,7%) positif untukSARS-CoV-2. Dengan demikian, 29 dari 33 pasien yang positif untuk SARS-CoV-2 saat masuk (87,9%) tidak memiliki gejala Covid-19.



Gambar 27. Status Gejala dan Hasil Tes SARS-CoV-2 di antara 215 Pasien Obstetri yang Datang untuk tindakan persalinan.

Dari 29 wanita yang tidak menunjukkan gejala, tetapi positif untuk SARS-CoV-2 saat masuk, kemudian mengalami demam, sebanyak 3 (10%), sebelum postpartum discharge (pulang setelah melahirkan), data median lama menginap sebanyak 2 hari. Dua dari pasien-pasien ini menerima antibiotik yang dicurigai mengalami endomiometritis (kondisi ketika jaringan yang membentuk lapisan dalam dinding rahim tumbuh di luar rahim), (walaupun 1 pasien tidak memiliki gejala lokal), dan 1 pasien dianggap menjadi demam karena Covid-19 dan menerima perawatan suportif. Satu pasien dengan swab yang negatif untuk SARS-CoV-2 saat masuk menjadi bergejala setelah melahirkan; diulangi pengujian SARS-CoV-2, 3 hari setelah tes awal positif.

Kami menggunakan pengujian universal virus SARS-CoV-2 disemua pasien hamil yang datang untuk melahirkan, mengungkapkan bahwa pada saat terjadi pandemi di NewYork City, sebagian besar pasien yang positif untuk SARS-CoV-2 pada saat persalinan tidak menunjukkan gejala,dan lebih dari satu, dari delapan pasien tanpa gejala yang dirawat di unit persalinan dan melahirkan, positif untuk SARS-CoV-2. Meskipun prevalensi ini memiliki generalisasi terbatas untuk wilayah geografis dengan tingkat infeksi yang lebih rendah,itu menggarisbawahi risiko Covid-19 di antara pasien obstetrik asimptomatik (pasien persalinan tanpa gejala covid19). Apalagi yang infeksi mungkin tidak dilaporkan karena hasil negatif palsu dari tes untuk mendeteksi SARS-CoV-2 [205].

Potensi manfaat dari pengujian universal meliputi:

- kemampuan untuk menggunakan status Covid-19 untuk menentukan tindakan isolasi rumah sakit dan penempatan tempat tidur,
- menginformasikan perawatan neonatal (bayi baru lahir), dan membimbing penggunaan alat pelindung diri.

Akses untuk data klinis tersebut memberikan peluang penting untuk melindungi ibu, bayi, dan tim petugas kesehatan selama masa-masa sulit ini.

Desmond Sutton, M.D.

Karin Fuchs, M.D., M.H.A.

Mary D'Alton, M.D.

Dena Goffman, M.D.

Columbia University Irving Medical Center
New York, NY

dg2018@cumc.columbia.edu

F. Faktor Risiko untuk Infeksi SARS-CoV-2 dan Penilaiannya

Ada banyak faktor yang mempengaruhi transmisi dan penyebaran virus SARS-CoV-2. Faktor-faktor ini seperti (tetapi tidak terbatas pada):

(1) Perjalanan ke atau kontak dengan individu yang baru-baru ini mengunjungi Wuhan, Cina, atau tempat lain yang mengalami wabah;

(2) Kontak dekat dengan orang yang didiagnosis positif untuk penyakit ini, seperti petugas kesehatan yang merawat pasien dengan virus SARS-CoV-2;

(3) Kontak dengan tetesan dan sekresi (diproduksi oleh bersin atau batuk) dari orangyang terinfeksi dan makan atau menangani hewan liar asli Tiongkok seperti kelelawar.

Selain itu, risiko infeksi lebih tinggi untuk orang tua dan pasien yang menderita penyakit yang sudah ada sebelumnya seperti penyakit kardiovaskular,hipertensi, diabetes, dan penyakit pernapasan kronis [178]. Tingkat kematian yang dilaporkan berdasarkan usia adalah 14,8% untuk orang> 80 tahun, 8% untuk orang antara 70 dan 79 tahun, 3,6% untuk orang di antara 60 dan 69 tahun, 1,3% untuk orang antara 50 dan 59 tahun, 0,4% untuk orang antara 40 dan 49 tahun, 0,2%untuk orang-orang antara 10 dan 39 tahun; tidak ada korban jiwa yang dilaporkan untuk anak di bawah 10 tahun. Secara Khusus dilaporkan tingkat kematian lebih tinggi pada pria (2,8%) daripada pada wanita (1,7%) [206,207].

G. Karakteristik Klinis dan Kerentanan Infeksi virus SARS CoV-2 pada Manusia

Perkiraan periode inkubasi dari coronavirus berkisar 2 hingga 14 hari. Namun, beberapa kasus memiliki masa inkubasi 21, 24, atau 27 hari [208]. Gambaran klinis lengkap virus SARS-CoV-2 masih belum jelas. Penyakit ini dimulai dengan gejala mirip flu yang meliputi demam, kelelahan, batuk kering, sakit tenggorokan, sesak napas, sakit kepala,

sesak dada, sakit dada, dan nyeri otot. Beberapa pasien terinfeksi virus SARS-CoV-2 mengalami pilek, mual, muntah, dan diare [209]. Orang bisa terinfeksi tanpa menunjukkan gejala, yang memungkinkan virus menyebar lebih efektif dari suatu orang ke orang lain. Komplikasi dapat terjadi karena COVID-19 yang menyebabkan infeksi parah, seperti pneumonia(infeksi paru-paru), gagal ginjal, dan kematian [15]. Fase ringan penyakit ini bisa bertahan hingga 2 minggu, sementara penyakit berat atau kritis berlangsung sekitar 3 hingga 6 minggu (analisis ini dilakukan pada 55.924 kasus yang dikonfirmasi). Selain itu, waktu mulai penyakit hingga berkembang menjadi penyakit parah adalah satu minggu, sementara waktu mulai timbulnya gejala hingga kematian berkisar 2 hingga 8 minggu [207].

Berdasarkan analisis data dari 72.314 kasus virus SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi di Kota Wuhan, Cina, pada 11 Februari sebagai berikut:

- 80,9% kasus ringan dengan gejala mirip flu, dan pasien pulih di rumah,
- 13,8% yang parah dengan pneumonia dan sesak napas,
- 4,7% kritis dengan gagal napas dan syok septik yang mengakibatkan kegagalan organ,
- sekitar 2% dari kasus fatal.[210]

Penelitian Lain dilakukan pada 99 pasien rawat inap, dan gejalanya diklasifikasikan sebagai berikut:

- demam (83%),
- batuk (82%),
- sesak napas (31%),
- sakit otot (11%),
- kebingungan (9%),
- sakit kepala (8%),
- sakit tenggorokan (5%),
- pilek (4%),
- nyeri dada (2%),

- diare (2%),
- dan mual dan muntah (1%) [15].

H. Diagnosis Infeksi Virus SARS-CoV-2

Diagnosis cepat (Rapid diagnosis) infeksi virus SARS-CoV-2 adalah landasan pengendalian penyakit. Tergantung pada beberapa kriteria termasuk riwayat kasus, gejala klinis, serologi, diagnosis molekuler, dan pencitraan tomografi (CT). Pada tanggal 2 Maret 2020, WHO menerbitkan panduan sementara untuk pengujian laboratorium kasus manusia yang dicurigai, dengan tindakan pencegahan untuk pengumpulan spesimen, pengepakan, pengiriman, dan amplifikasi asam nukleat untuk mendeteksi gen virus (N, E, S, dan RdRp) [207]. Virus SARS-CoV-2 dan virus SARS-CoV menggunakan reseptor yang sama untuk masuk ke dalam tubuh manusia, reseptor tersebut yakni hACE2. Oleh karena itu, apusan oral (oral swabs), cairan lavage bronchoalveolar (BALF), darah, serta apusan dubur (anal swabs) adalah sampel terbaik yang digunakan untuk diagnosis virus [211]. Diagnosis yang tepat tergantung terutama pada faktor-faktor yang diuraikan di bawah ini.

I. Riwayat Epidemiologi

Pemantauan ketat riwayat kasus pada pasien yang dicurigai secara klinis dianggap sebagai langkah pertama dalam diagnosis awal infeksi SARS-CoV-2. Pasien yang dicurigai secara klinis adalah mereka yang menderita dari demam dan gejala infeksi saluran pernapasan bagian bawah (untuk detail, lihat bagian III.7 Karakteristik Klinis dan Kerentanan Infeksi virus SARS CoV-2 pada Manusia. Halaman 82) dan tinggal di dalam atau telah melakukan perjalanan ke daerah endemik atau melakukan kontak dekat dengan yang dikonfirmasiatau kasus yang diduga. Selain itu, SARS-CoV-2 dapat ditularkan melalui gejala dan asimptomatik pasien terutama ke kelompok berisiko tinggi yang disebutkan di atas [20].

J. Diagnosis Laboratorium

Profil darah pasien yang menderita infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan hal berikut:

(1) Peningkatan protein C-reaktif dan eritrosit,

(2) Peningkatan miohemoglobin, enzim hati, dan enzim otot, dengan tingkat D-dimer yang tinggi pada kasus yang parah, dan

(3) Darah putih normal atau menurun, menurunnya jumlah sel limfosit pada tahap awal penyakit, dengan limfositopenia lanjut padakasus parah [20].

Pada pasien ICU, tinggginya tingkat faktor stimulasi koloni granulosit plasma (GCSF),IP10, IL2, IL7, IL10, TNF-α, dan MIP1a dilaporkan [85].

Deteksi Virus

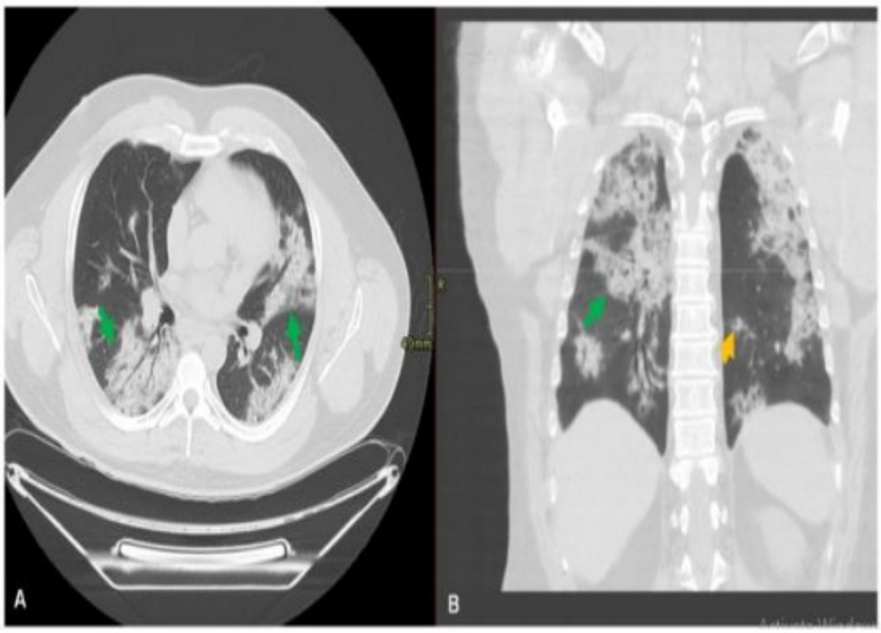
Pemeriksaan mikroskop elektron dari virus SARS-CoV-2 menunjukkan morfologi coronavirus yang khas. Selanjutnya, SARS-CoV-2 berhasil diisolasi dari sel epitel pernapasan manusia atau BALF sampel pasien yang terinfeksi menggunakan sel Huh7 dan sel Vero E6. Strain yang diisolasi dikonfirmasi oleh teknik antibodi imunofluoresen menggunakan antibodi nukleoprotein lintas reaktif (NP) . Tes serum netralisasi (SNT) menggunakan sel Vero E6 dilakukan untuk mengkonfirmasi aktivitas netralisasi dalam sampel virus IgG-positif [212].

Diagnosis Serologis dan Molekuler Kit

Deteksi IgM dan IgG ELISA menggunakan virus kelelawar Bat-SARSr-CoV Rp3 NP dikembangkan tanpa reaksi silang terhadap virus korona manusia kecuali SARSr-CoV [194]. Menggunakan alat serologis ini, titer (kadar) antibodi virus meningkat pada pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 [85]. Prosedur ELISA untuk penentuan SARS-CoV-2 dengan IgG telah dijelaskan sebelumnya [211]. Deteksi asam nukleat adalah yang utama, tes tercepat, dan paling sensitif untuk diagnosis infeksi SARS-CoV-2. Baru-baru ini, duanested RT-PCR dan dua uji RT-PCR real-time telah dikembangkan dengan deteksi sukses dari 25 positif pertama kasus infeksi di Jepang [213]. Tiga teknik RT-PCR real-time telah dirancang berdasarkan pada E, RdRp, dan N gen [214]. Juga, para ilmuwan membuat alat pendeteksi molekuler untuk virus SARS-CoV-2 berdasarkan gen S [211].

Diagnosis Radiologi

Pemeriksaan rontgen dada pada tahap awal penyakit menunjukkan perubahan interstitial dan multipel bayangan plak kecil. CT scan dada memainkan peran penting dalam diagnosis sindrom penyakit pernapasan akut (ARDS) dan pneumonia serta deteksi dini kelainan parenkim paru pada pasien yang berisiko dan memberikan kesan infeksi sekunder (Gambar 30).



Gambar 28. Paru-paru pasien pria berusia 51 tahun dengan riwayat hepatitis C dan gejala batuk kering dan sesak napas selama tiga minggu. Tidak ada riwayat perjalanan baru-baru ini atau kontak dengan orang yang terinfeksi. Axial (A) dan coronal computed tomography (CT) (B) dada tanpa kontras terungkap kekeruhan konsolidasi peribronkial dan subpleural bilateral dicatat di kedua paru-paru (panah hijau). Ada opasitas konsolidasi nodular tersebar dalam distribusi peribronkial (panah oranye). Pasien dinyatakan positif virus SARS-CoV-2.

Menilai kelainan parenkim paru-paru ini merupakan wewenang dokter untuk menentukan tingkat keparahan penyakit. Menggunakan model kecerdasan buatan di masa depan mungkin berguna dalam skrining massal, untuk memungkinkan penentuan prioritas risiko dan membantu meminimalkan waktu penyelesaian [215]. Pan et al.[216] melakukan penelitian retrospektif untuk menguraikan perjalanan waktu perubahan paru selama pemulihan dari infeksi. Mereka menggambarkan temuan menggunakan nomenklatur standar internasional seperti ground-glass opacity (GGO), konsolidasi, dan pola crazy paving. Mereka membentuk sistem penilaian semi-kuantitatif 5 tingkat untuk mengukur tingkat keterlibatan berdasarkan area mulai dari 0% hingga> 75%. Total skor berkisar dari 0 hingga 25 (maks), dan keterlibatan bersifat subpleural, acak, atau difus. Mereka menemukan bahwa pada tahap awal (0 - 4 hari setelah timbulnya gejala), GGO adalah temuan utama pada lobus paru bagian bawah; dalam tahap progresif (5-8 hari), perkembangan penyakit paru-paru melibatkan tiga pola yakni ground-glass, consolidation, dan crazy paving, sementara pada tahap puncak (9-13 hari), dense consolidation menjadi fitur umum; dalam tahap penyerapan (> 14 hari), GGO terdeteksi tanpa crazy paving dan resolusi consolidation [216]. Lebih dari 75% pasien yang terkena infeksi virus SARS-CoV-2 menderita paru-paru bilateral, dan 71% pernah multilobe. Pemeriksaan CT pada 21 pasien menunjukkan 29% consolidation dan 86% GGO pada dada pasien [15,16,217,218]. Studi lain meneliti 51 kasus dengan CT dan melaporkan bahwa 77% menunjukkan murni GGO, 75% menunjukkan GGO dengan ketebalan septum retikularis dan / atau interlobular, 59% memiliki GGO dengan consolidation, sementara 55% mengungkapkan consolidation murni. Paru Bilateral dilaporkan pada 86% kasus; pada 80% kasus bagian posterior paru , sedangkan 86% bagian perifer [219].

Berikut kami akan memberikan contoh jurnal yang menggambarkan keadaan klinis dan epidemiologi 99 pasien dengan kasus terinfeksi virus SARS COV-2 di Wuhan, China, dengan judul asli: **Epidemiological and clinical characteristics**

of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, Li Zhang [85].

JURNAL 4.

Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.

Correspondence to:

Email:
zhangli080806@163.com
Prof Li Zhang, Tuberculosis and Respiratory Department, Wuhan Jinyintan Hospital, Dongxihu District, Wuhan 430023, China

Latar Belakang

Sejak 8 Desember 2019, beberapa kasus pneumoni aetiologi yang tidak diketahui, telah dilaporkan di Wuhan, provinsi Hubei, Tiongkok [220–222]. Sebagian besar pasien bekerja di atau tinggal sekitar pasar grosir lokal makanan laut Huanan, di mana hewan hidup juga dijual. Di tahap awal pneumonia ini, terjadi infeksi pernapasan akut yang parah dengan gejala, dengan beberapa pasien dengan cepat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut, *acute respiratory distress syndrom* (ARDS), gagal pernapasan akut, dan komplikasi serius lainnya. Pada 7 Januari, sebuah jenis virus corona baru diidentifikasi oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Tiongkok, *Center for Disease Control* (CDC), dari sampel apusan

tenggorokan pasien, dan selanjutnya dinamai 2019-nCoV oleh WHO [223].

Virus corona dapat menyebabkan beberapa infeksi sistem pada berbagai hewan dan terutama infeksi saluran pernapasan di manusia, seperti sindrom pernafasan akut yang parah, *severe acute respratory syndrome* (SARS), dan sindrom pernapasan Timur Tengah, *Midle east Respuratory Syndrome* (MERS) [224–226] .Sebagian besar pasien memiliki gejala ringan dan prognosis yang baik. Sejauh ini, beberapa pasien dengan 2019-nCoV telah berkembang menjadi pneumonia berat, edema paru, ARDS, atau gagal organ multipel dan telah meninggal. Semua biaya 2019-nCoV perawatan ditanggung oleh asuransi kesehatan di Cina.

Saat ini, informasi langka mengenai epidemiologi dan gambaran klinis pneumonia yang disebabkan oleh 2019-nCoV [220–222]. Dalam penelitian ini, kami melakukan komprehensif eksplorasi epidemiologi dan fitur klinis 99 pasien dengan pneumonia 2019-nCoV yang dikonfirmasi dirawat di Rumah Sakit Jinyintan, Wuhan, Tiongkok, yang mengaku sebagai pasien pertama dengan 2019-nCoV yang akan dilaporkan.

Metode Desain studi dan peserta

Untuk studi retrospektif, Pusat study centre sebagai pelaksana penelitian ini, mendata pasien dari 1 Januari hingga 20 Januari 2020, di Rumah Sakit Jinyintan di Wuhan, Cina. Rumah Sakit Jinyintan adalah rumah sakit untuk orang dewasa (yaitu, berusia> 14 tahun) yang berspesialisasi dalam infeksi penyakit. Menurut peraturan yang dibuat oleh Pemerintah Cina, pasien dewasa dirawat terpusat ke rumah sakit yang berasal dari

seluruh Wuhan tanpa seleksi. Semua pasien di Rumah Sakit Jinyintan yang didiagnosis memiliki pneumonia 2019-nCoV menurut acuan sementara WHO, didaftarkan dalam penelitian ini. Semua data kasus yang dimasukkan dalam penelitian ini,telah dibagikan ke WHO. Penelitian ini disetujui oleh Komite Etik Rumah Sakit Jinyintan dan informed consent tertulis diperoleh dari pasien yang terlibat sebelum pendaftaran, ketika data dikumpulkan secara retrospektif.

Prosedur

Kami memperoleh epidemiologi, demografi, klinis, data laboratorium, manajemen, dan hasil dari rekam medis pasien. Hasil klinis ditindak lanjuti 25 Jan 2020. Jika data hilang dari catatan atau klarifikasi diperlukan, kami memperoleh data secara langsung dengan komunikasi dengan dokter jaga, dan penyedia layanan kesehatan lainnya. Semua data diperiksa oleh dua dokter (XD dan YQ).

Konfirmasi laboratorium 2019-nCoV dilakukan diempat institusi berbeda: CDC Cina, Akademi Ilmu Kedokteran Tiongkok, Akademi Ilmu Kedokteran Militer, dan Institut WuhanVirologi, Akademi Ilmu Pengetahuan Tiongkok. Usap tenggorokanspesimen dari saluran pernapasan atas yang diperoleh dari semua pasien saat masuk dirawatdalam media transportasi viral. 2019-nCoV dikonfirmasi oleh real-time RT-PCR menggunakan protokol yang sama dengan yang dijelaskansebelumnya [222]. Reagen deteksi RT-PCR disediakan olehempat 5 stitusi. Virus pernapasan lainnya termasukvirus influenza A (H1N1, H3N2, H7N9), influenza B virus, virus syncytial pernapasan, virus parainfluenza, adenovirus, coronavirus SARS

(SARS-CoV), dan coronavirus MERS (MERS-CoV) juga diperiksa dengan real time RT-PCR.

Aspirasi dahak/sputum, atau endotrakeal digunakan untuk identifikasi kemungkinan bakteri penyebab atau jamur. Selain itu, semua pasien diberikan rontgen dada atau CT dada.

Hasil

Kami menggambarkan data epidemiologis (yaitu, jangka pendek[kunjungan sesekali] dan jangka panjang [bekerja di atau tinggal dekat]eksposur ke pasar makanan laut Huanan); demografi; tanda dan gejala saat masuk; komorbiditas; hasil laboratorium; koinfeksi dengan patogen pernapasan lainnya; radiografi dada dan temuan CT; menerima prosedur perawatan untuk 2019-nCoV; dan hasil klinis.

Analisis statistik

Kami menyajikan pengukuran kontinu sebagai mean (SD) jika mereka secara normal terdistribusi atau median (IQR) jika mereka tidak, dan variabel kategori sebagai jumlah (%). Untuk laboratorium hasil, kami juga menilai apakah pengukuran itu di luar kisaran normal. Kami menggunakan SPSS (versi 26.0)untuk semua analisis.

Peran sumber pendanaan

Pendana penelitian tidak memiliki peran dalam desain penelitian, data pengumpulan, analisis data, interpretasi data, atau penulisan laporan. Penulis yang sesuai memiliki akses penuh ke semua data dalam penelitian dan memiliki tanggung jawab akhir untuk keputusan untuk mengajukan publikasi.

Hasil

99 pasien dengan 2019-nCoV dilibatkan dalam penelitian ini,dua di antaranya adalah suami dan istri. Secara total, 49 (49%) pasien clustered dan memiliki riwayat pajanan ke pasar makanan laut Huanan. Di antara mereka ada 47 pasien dengan riwayat pajanan jangka panjang, sebagian besar penjual atau manajer pasar, dan dua pasien dengan riwayat pajanan jangka pendek, sebagai pembeli. Tak satu pun dari pasien adalah staf medis. Sebagian besar pasien adalah laki-laki, dengan usia rata-rata 55,5 tahun (SD, standard deviation 13 · 1; tabel 7). 50 (51%) pasien memiliki penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, penyakit gangguan sistem endokrin, penyakit gangguan sistem pencernaan, penyakit gangguan sistem pernapasan, tumor ganas, dan penyakit gangguan sistem saraf (tabel 7).

Tabel 7: Demografi, karakteristik dasar, dan hasil klinis dari 99 pasien dirawat di Rumah Sakit Jinyintan Wuhan (20-20 Januari 2020) dengan pneumonia 2019-nCoV

Pasien (n=99)	
Umur	
Mean (SD,standar deviation)	55: 5 (13: 1)
Range	21-82
≤39	10(10%)
40-49	22(22%)
50-59	30(30%)
60-69	22(22%)
≥70	15(15%0
Jenis Kelamin	
Perempuan	32(32%)
Laki laki	67(68%)
Pekerjaan	
Petani	2(2%)
Pekerja mandiri	63(64%)
Karyawan	15(15%)
Pensiunan	19(19%)
Kontak dengan Pasar makanan laut Hunan	49(49%)
Riwayat pajanan jangka Panjang	47(47%)
Riwayat pajanan jangka Pendek	2(2%)
Penyakit kronis	50(51%)
Penyakit Cardiovascular (Penyakit gangguan pada pembuluh darah jantung) dan cerebrovascular (Penyakit gangguan pada pembuluh darah otak)	40 (40%)

Penyakit gangguan system pencernaan	11(11%)
Penyakit gangguan sistem Endocrine (Hormon), komplikasi Diabetes mellitus	13(13%)
Tumour Malignant (tumor ganas)	1(1%)
Penyakit gangguan sistem saraf	1(1%)
Penyakit gangguan sistem pernapasan	1(1%)
Masuk via ICU	23(23%)
Hasil Klinis	
Tetap menjalani perawatan di rumah sakit	57(58%)
Sembuh	31(31%)
Meninggal	11(11%)

Saat masuk, sebagian besar pasien mengalami demam atau batuk dan sepertiga pasien mengalami sesak napas (tabel 8). Gejala lain termasuk sakit otot, sakit kepala, kebingungan, nyeri dada, dan diare (tabel 8). Banyak pasien dengan kerusakan fungsi organ, termasuk 17 (17%) dengan ARDS, delapan (8%) dengan akut cedera pernapasan, tiga (3%) dengan cedera ginjal akut, empat (4%) dengan syok septik, dan satu (1%) dengan pneumonia terkait ventilator (tabel 8).

Tabel 8: Karakteristik klinis dan perawatan pasien dengan Pneumonia 2019-nCoV

Pasien (n=99)	
Tanda dan gejala pada saat masuk	
Demam	82(83%)
Batuk	81(82%)
Sesak napas	31(31%)
Sakit otot	11(11%)
Kebingungan	9(9%)
Sakit kepala	8(8%)
Sakit tenggorokan	5(5%)
Rhinorrhoea (sinus,cairan yang banyak pada hidung)	4(4%)
Nyeri dada	2(2%)
Diare	2(2%)
Mual dan Muntah	1(1%)
Lebih dari satu gejala	89(90%)
Demam, batuk sesak napas	15(15%)
Penyakit penyerta Covid-19	
Beberapa penyakit	33(33%)
ARDS (acute respiratory distress syndrome), sindrom gangguan pernapasan akut.	17(17%)
Cedera ginjal akut	3(3%)
Cedera saluran pernapasan akut	8(8%)
Syok septik	4(4%)
Pneumonia terkait ventilator	1(1%)
Sinar X (Rontgen) pada dada dan CT	
Pneumonia Unilateral	25(25%)
Pneumonia Bilateral	74(75%)
Terdapat beberapa bintik dan *ground-glass opacity*	14(14%)
Perawatan	
Terapi oksigen	75(76%)
Ventilasi mekanik	

Non invasif (masker)	13(13%)
Invasif	4(4%)
CRRT (=continuous renal replacement therapy), terapi penggantian ginjal berkelanjutan,cuci darah selama 24 jam.	9((%)
ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), oksigenasi membran ekstrakorporeal, pompa jantung	3(3%)
Pemberian antbiotik	70(70%)
Pemberian antijamur	15(15%)
Pemberian antiviral	75(76%)
Glucocortocoids	19(19%)
Terapi Immunoglobulin Intravena	27(27%)

Saat masuk, leukosit di bawah normal kisaran, sembilan (9%) pasien, dan di atas kisaran normal pada 24 (24%) pasien (tabel 9). 38 (38%) pasien dengan neutrofil di atas kisaran normal. Limfosit dan hemoglobin berada di bawah kisaran normal, pada banyak pasien (tabel 9). Trombosit di bawah kisaran normal, di 12 (12%) pasien, dan tromobosit di atas kisaran normal, di empat (4%) pasien. 43 pasien memiliki derajat beragam pada kerusakan fungsi hati, dengan alanine amino transferase(ALT) atau aspartate aminotransferase (AST) di atas rentang normal (tabel 9); satu pasien memiliki kerusakan fungsi hati yang parah (ALT 7590 U / L, AST 1445 U / L).Sebagian besar pasien memiliki zymogram miokard yang abnormal,yang menunjukkan peningkatan creatine kinase di13 (13%) pasien, dan peningkatan dehidrogenase laktat pada 75 (76%) pasien, salah

satunya juga menunjukkan creatine kinase abnormal (6280 U / L) dan laktat dehydrogenase (20 740 U / L). Tujuh (7%) pasien pernah memiliki tingkat keparahan yang berbeda terhadap kerusakan fungsi ginjal , dengan peningkatan nitrogen urea darah atau kreatinin serum. Tentang indeks infeksi, prokalsitonin di atas normal, berkisar pada enam (6%) pasien. Sebagian besar pasien memiliki serum feritin di atas kisaran normal (tabel 9). 73 pasien diuji untuk C-Protein reaktif, yang kebanyakan memiliki level di atas kisaran normal (tabel 9).

Tabel 9. Hasil laboratorium pasien dengan pneumonia 2019-nCoV

Pasien (n=99)	
Darah Rutin	
Leucocytes (× 10^9 per L; Nilai normal 3·5–9·5)	7.5(3.6)
Naik	24(24%)
Turun	9((%)
Neutrophils (× 10^9 per L; nilai normal 1·8–6·3)	5.0(3.3-8.1)
Naik	38(38%)
Lymphocytes (× 10^9 per L; nilai normal 1·1–3·2)	0.9(0.5)
Turun	35(35%)
Platelets (× 10^9 per L; nilai normal 125·0–350·0)	213.5(79.1)
Naik	4(4%)
Turun	12(12%)
Haemoglobin (g/L; nilai normal 130·0–175·0)	129.8(14.8)
Turun	50(51%)
Fungsi Penggumpalan	
Activated partial thromboplastin time, waktu pengaktifan	27.3(10.2)

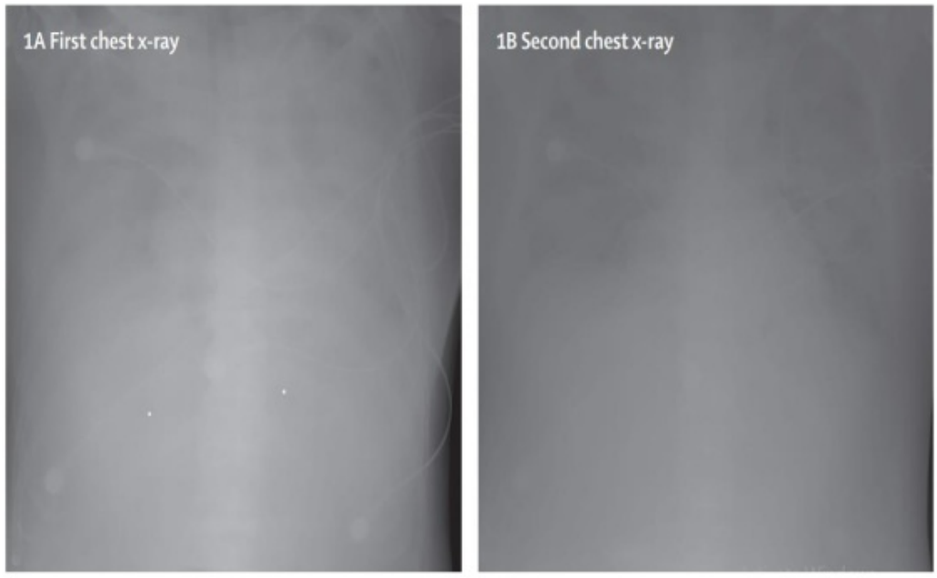
thromboplastin (s; nilai normal 21·0–37·0)	
Naik	6(6%)
Turun	16(16%)

Prothrombin time, waktu Prothrombin (s; nilai normal 10·5–13·5)	11.3(1.9)
Naik	5(5%)
Turun	30(30%)
D-dimer (µg/L; nilai normal 0·0–1·5)	0.9(0.5-2.8)
Naik	36(36%)
Biokimia darah	
Albumin (g/L; nilai normal 40·0–55·0)	31.6(4.0)
Turun	97(98%)
Alanine aminotransferase (U/L; normal range 9·0–50·0)	39·0 (22·0–53·0)
Naik	28(28%)
Aspartate aminotransferase (U/L; nilai normal 15·0–40·0)	34·0 (26·0–48·0)
Naik	35(35%)
Total bilirubin (µmol/L; nilai normal 0·0–21·0)	15·1 (7·3)
Naik	18(18%)
nitrogen urea darah (mmol/L; nilai normal 3·6–9·5)	5·9 (2·6)
Naik	6(6%)
Turun	17(17%)
Serum creatinine (µmol/L; nilai normal 57·0–111·0)	75·6 (25·0)
Naik	3(3%)
Turun	21(21%)
Creatine kinase (U/L; nilai normal 50·0–310·0)	85·0 (51·0–184·0)

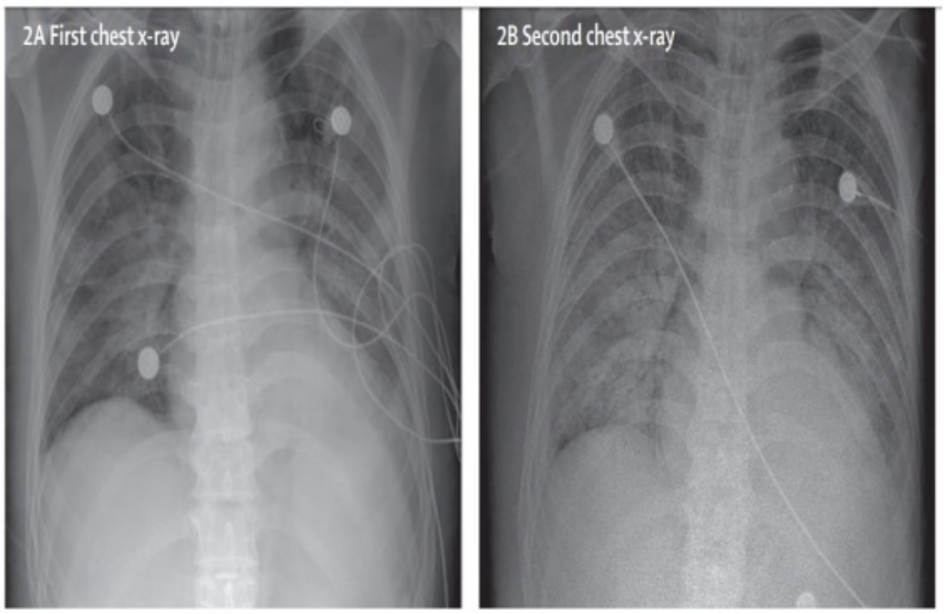
Naik	13(13%)
Turun	23(23%)
Lactate dehydrogenase (U/L; nilai normal 120·0–250·0)	336·0 (260·0–447·0)
Naik	75(76%)
Myoglobin (ng/mL; nilai normal 0·0–146·9)	49·5 (32·2–99·8)
Naik	15(15%)
Glucose (mmol/L; nilai normal 3·9–6·1)	7·4 (3·4)
Naik	51(52%)
Turun	1(1%)
Infection-related biomarkers (Penanda biologi terkait infeksi)	
Procalcitonin (ng/mL; nilai normal 0·0–5·0)	0·5 (1·1)
Naik	6(6%)
Interleukin-6 (pg/mL; nilai normal 0·0–7·0)	7·9 (6·1–10·6)
Naik	51(52%)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h; nilai normal 0·0–15·0)	49·9 (23·4)
Naik	84(85%)
Serum ferritin (ng/mL; nilai normal 21·0–274·7)	808·7 (490·7)
Naik	62(63%)
C-reactive protein (mg/L; normal range 0·0–5·0)*	51·4 (41·8)
Naik	63/73 (86%)
Co-Infeksi	
Virus yang lain	0
Bakteri	1(1%)
Jamur	4(4%)
Data adalah n (%), n / N (%), rata-rata (SD), dan median (IQR). NAIK berarti lebih daribatas atas kisaran normal, dan TURUN berarti di bawah batas bawah kisaran	

normal. 2019-nCoV = 2019 coronavirus baru. *Data tersedia untuk73 pasien.	

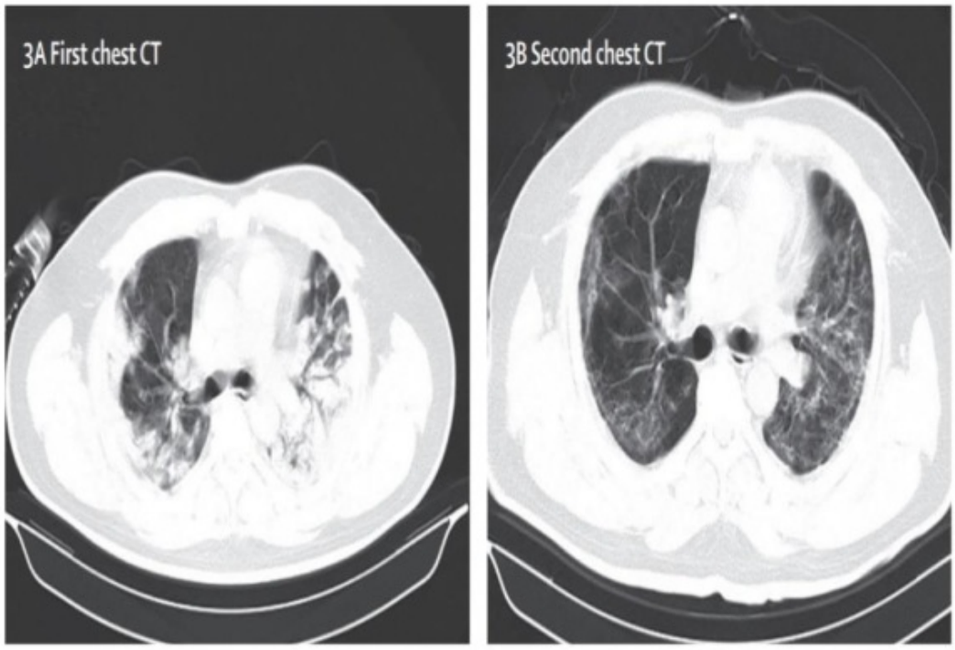
Kasus 1



Kasus 2



Kasus 3



Gambar 29. Rontgen dada dan CT dada dari tiga pasien.

Keterangan gambar:

Kasus 1: rontgen dada diperoleh pada 1 Januari (1A). Kecerahan kedua paru berkurang secara difus, menunjukkan area bayangan yang luas dengan kepadatan tidak rata. Intubasi trakea terlihat di trakea dan jantung, garis bayangan tidak jelas. Bayangan kateter terlihat dari aksila kanan ke mediastinum. Bilateral permukaan diafragma dan sudut diafragma kosta tidak jelas, dan rontgen dada pada 2 Januari menunjukkan lebih buruk, status (1B).

Kasus 2: rontgen dada diperoleh pada 6 Januari (2A). Kecerahan kedua paru menurun dan berlipat ganda bayangan tidak merata diamati; ujung-ujungnya buram, dan bayangan kaca

kondensasi dan kondensasi yang besar terutama di lobus kanan bawah. Intubasi trakea dapat dilihat di trakea. Bayangan hati secara kasar hadir dalam kisaran normal. Di sisi kiri, permukaan diafragma tidak ditampilkan dengan jelas. Sisi kanan permukaan diafragma ringan dan halus dan sudut tulang rusuknya kurang tajam. Rontgen dada pada 10 Januari menunjukkan status yang lebih buruk (2B).

Kasus 3: CT dada yang diperoleh pada 1 Januari (3A) menunjukkan bayangan massa dengan kepadatan tinggi di kedua paru-paru. Bronkogram cerah terlihat di area jaringan lesi, yang juga disebut tanda bronkoinflasi. CT dada pada 15 Januari menunjukkan peningkatan status (3B).

Semua pasien diuji untuk sembilan patogen pernapasan dan asam nukleat dari virus influenza A dan B. Kultur bakteri dan jamur dilakukan pada saat yang bersamaan. Kami tidak menemukan virus pernapasan lain di salah satu pasien. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Aspergillus flavus* dikultur dalam satu pasien. *A. baumannii* ternyata sangat tahan terhadap antibiotik. Satu kasus infeksi jamur didiagnosis sebagai *Candida glabrata* dan tiga kasus infeksi jamur didiagnosis sebagai *Candida albicans*.

Menurut hasil rontgen dada dan CT, 74 (75%), pasien menunjukkan pneumonia bilateral (75%), dengan hanya 25 (25%) pasien menunjukkan pneumonia unilateral (tabel 8). 14 (14%) pasien menunjukkan beberapa bintik dan groundglass opacity (tabel 8; gambar 31). Selain itu, pneumotoraks terjadi pada satu (1%) pasien.

Semua pasien dirawat secara terpisah. 75 (76%) pasienmenerima pengobatan antivirus, termasuk oseltamivir (75 mg setiap 12 jam, secara oral), ganciclovir (0.25 g setiap 12 jam, intravena), dan tablet lopinavir dan ritonavir (500 mg dua kali sehari, secara oral). Durasi antiviruspengobatan adalah 3-14 hari (median 3 hari [IQR 3-6]).

Sebagian besar pasien diberi perawatan antibiotik (tabel 8); 25 (25%) pasien diobati dengan antibiotik tunggal dan 45 (45%) pasien diberi terapi kombinasi. Antibiotikyang digunakan umumnya mencakup patogen umum dan beberapa patogen atipikal; ketika infeksi sekunder bakteri terjadi, obat diberikan sesuai dengan hasil kultur bakteri dan sensitivitas obat. Antibiotik yang digunakan adalah sefalosporin, kuinolon, karbapenem, tigecycline terhadap *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin. Linezolid, obat antijamur. Durasi perawatan antibiotik adalah 3-17 hari (rata-rata 5 hari [IQR 3–7]). 19 (19%) pasien juga diobati dengan metilprednisolon natrium suksinat, metilprednisolon, dan deksametason selama 3-15 hari (median 5 [3–7]).

13 pasien menggunakan mekanik ventilator non-invasif ventilasi selama 4-22 hari (median 9 hari [IQR 7–19]). Empat pasien menggunakan ventilator 5 invasif untuk membantu ventilasi selama 3–20 hari (median 17 [12–19]). Ventilator tersebut mengadopsi mode P-SIMV, konsentrasi oksigen yang dihirup adalah 35-100%, dan tekanan akhir ekspirasi positif adalah 6-12 cm H2O. Keempat

pasien masih menggunakan ventilator saat *cutoff data*. Bahan, sembilan (9%) pasien menerima cuci darah terus menerus karena gagal ginjal dan tiga (3%) pasien diobati dengan oksigenasi membran ekstrakorporeal (ECMO; tabel 8).

Pada akhir 25 Januari, 31 (31%) pasien telah pulang ke rumah dan 11 (11%) pasien telah meninggal; pasien lainnya masih di rumah sakit (tabel 7). Dua kematian pertama adalah pria berusia 61 tahun (pasien 1) dan pria berusia 69 tahun (pasien 2). Mereka tidak memiliki penyakit kronis sebelumnya, tetapi memiliki sejarah panjang merokok. Pasien 1 dipindahkan ke Rumah Sakit Jinyintan dan didiagnosis menderita pneumonia berat dan ARDS. Dia segera dirawat di unit perawatan intensif (ICU) dan diberi terapi pernapasan dengan bantuan ventilator. Kemudian, pasien tersebut, mengalami gagal napas berat, gagal jantung, dan sepsis, mengalami serangan jantung mendadak pada hari ke 11 masuk dan dinyatakan meninggal. Pasien 2 mengalami pneumonia berat dan ARDS setelah masuk rumah sakit. Pasien dipindahkan ke ICU dan diberikan pernapasan dengan bantuan ventilator, dan menerima perawatan anti infeksi dan ECMO setelah masuk. Hipoksemia pasien tersebut tetap tidak terselesaikan. Pada hari ke sembilan sejak masuk rumah sakit, pasien meninggal karena pneumonia berat, syok septik, dan gagal napas. Interval antara timbulnya gejala dan penggunaan alat bantu pernapasan dengan ventilator, pada pasien 1 selama 3 hari, dan pasien 2 selama 10 hari. Perjalanan penyakit dan lesi paru-paru berkembang pesat pada kedua pasien, keduanya mengalami kegagalan organ dalam

waktu singkat. Kematian kedua pasien ini konsisten dengan Skor MuLBSTA, model peringatan dini untuk prediksi mortalitas (kematian) pada virus pneumonia.[227]

Dari sembilan pasien tersisa yang meninggal, delapan pasien menderita limfopenia, tujuh mengalami pneumonia bilateral, lima berusia lebih dari 60 tahun, tiga menderita hipertensi, dan satu merupakan perokok berat.

Diskusi

Ini adalah studi deskriptif yang diperluas pada aspek epidemiologi dan karakteristik klinis 2019-nCoV, termasuk data pada 99 pasien yang dipindahkan ke Rumah sakit Jinyintan, dari rumah sakit lain di seluruh Wuhan, Tiongkok. Ini menggambarkan status terbaru dari infeksi 2019-nCoV di Cina dan menambahkan rincian tentang kombinasi infeksi bakteri dan jamur.

Human coronavirus adalah salah satu patogen utama infeksi pernapasan. Keduanya merupakan virus yang sangat patogen, SARS-CoV dan MERS-CoV, menyebabkan sindrom pernapasan akut pada manusia. Empat virus corona manusia lainnya (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) menginduksi penyakit pernapasan atas ringan. Wabah SARS-CoV utama yang melibatkan 8422 pasien terjadi selama 2002–03 dan menyebar ke 29 negara global [228,229]. MERS-CoV muncul di negara Timur Tengah pada tahun 2012 tetapi menular ke Tiongkok [230,231]. Urutan nukleutida virus 2019-nCoV relatif berbeda dari enam subtipe coronavirus lainnya tetapi dapat

diklasifikasikan sebagai betacoronavirus. SARS-CoV dapat ditransmisikan langsung ke manusia dari musang, dan MERS-CoV dari unta dromedaris, dan kedua virus berasal dari kelelawar. Tetapi asal 2019-nCoV perlu diinvestigasi lebih lanjuti [232–234]. 2019-nCoV juga memiliki amplop untuk menyelimuti, dengan ukuran sekitar 50-200 nm diameter, dengan genom tunggal RNA positif [235]. Glikoprotein berbentuk paku di dalam amplop, memberikan bentuk virus seperti mahkota. Tingkat transmisi tidak diketahui untuk 2019-nCoV; Namun, ada bukti penularan dari manusia ke manusia. Tak satupun dari 99 pasien yang kami periksa adalah staf medis, tetapi15 pekerja medis telah dilaporkan dengan 2019-nCoVinfeksi, 14 di antaranya dianggap telah terinfeksi oleh pasien yang sama.[236] Mortalitas SARS-CoV telah dilaporkan lebih dari 10% dan MERS-CoV lebih dari 35% [224,237]. Pada data cutoff untuk penelitian ini, mortalitas dari 99 pasien termasuk yang terinfeksi 2019-nCoV 11%, data ini mirip dengan penelitian sebelumnya.[222] Namun, kematian tambahan mungkin terjadi pada mereka yang masih dirawat di rumah sakit.

Kami mengamati lebih banyak pria daripada wanita di 99 kasus infeksi 2019-nCoV. MERS-CoV dan SARS-CoV juga ditemukan menginfeksi lebih banyak laki-laki dari perempuan [238,239]. Kerentanan perempuan berkurang untuk infeksi virus dapat dikaitkan dengan perlindungan dari kromosom X dan hormon seks, yang berperan penting dalam imunitas bawaan dan adaptif [240]. Selain itu, sekitar setengah dari pasien terinfeksi oleh 2019-nCoV memiliki penyakit kronis yang mendasarinya, terutama

kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular dan diabetes; ini mirip dengan MERS-CoV (19). Hasil kami menunjukkan bahwa 2019-nCoV mungkin lebih menginfeksi pria dewasa yang lebih tua dengan kronis komorbiditas, sebagai akibat dari lemahnya fungsi kekebalan tubuh pasien ini.[238–241]

Beberapa pasien, terutama yang sakit parah, memiliki koinfeksi bakteri dan jamur. Kultur bakteri pasien menunjukkan adanya infeksi sekunder oleh bakteri *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *A.flavus*, *C.glabrata*, dan *C.albicans* [227]. Tingkat resistensi obat A.baumannii yang tinggi dapat menyebabkan kesulitan pengobatan anti infeksi, menyebabkan kemungkinan yang lebih tinggi untuk terjadinya syok septik.[242] Untuk co-infeksi (infeksi campuran) yang parah, selain faktor virulensi patogen, status kekebalan inang juga salah satu faktor penting. Usia tua, obesitas, dan kehadiran komorbiditas (penyakit peneyerta) mungkin berhubungan dengan peningkatan mortalitas (kematian). [243] Populasi dengan fungsi kekebalan tubuh yang rendah, seperti orang tua, penderita diabetes mellitus, orang dengan infeksi HIV, orang yang menggunakan agen imunosupresif jangka panjang, dan wanita hamil, jika populasi ini terinfeksi 2019-nCoV, pemberian antibiotik segera untuk mencegah infeksi dan memperkuat kekebalan tubuh, mungkin akan mengurangi komplikasi dan kematian.

Dalam hal tes laboratorium, nilai absolut dari limfosit pada sebagian besar pasien berkurang. Hasil ini menunjukkan bahwa 2019-nCoV mungkin terutama bekerja pada limfosit, terutama limfosit T, seperti

halnya SARS-CoV. Virus partikel menyebar melalui mukosa pernapasan dan menginfeksi sel lain, menginduksi badai sitokin dalam tubuh, menghasilkan serangkaian respons imun, dan penyebabnya perubahan sel darah putih perifer dan sel imun seperti limfosit. Beberapa pasien berkembang pesat dengan ARDS dan syok septik, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan banyak organ. Karena itu, awal identifikasi dan penanganan tepat waktu untuk kasus-kasus kritis sangat penting. Penggunaan imunoglobulin intravena dianjurkan untuk meningkatkan kemampuan anti infeksi untuk pasien yang sakit parah dan steroid (methylprednisolone 1–2 mg / kg per hari) direkomendasikan untuk pasien dengan ARDS, selama pengobatan sesingkat mungkin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penurunan substansial dalam Jumlah total limfosit menunjukkan coronavirus itu mengkonsumsi banyak sel imun dan menghambat fungsi imun seluler tubuh. Kerusakan limfosit T mungkin menjadi faktor penting yang menyebabkan eksaserbasi pasien (kondisi pasien yang semakin memburuk) [244]. Nilai limfosit absolut yang rendah bisa digunakan sebagai indeks referensi dalam diagnosis baru infeksi coronavirus di klinik.

Secara umum, karakteristik pasien yang meninggal sejalan dengan model peringatan dini untuk memprediksi kematian pasien pneumonia virus dalam penelitian kami sebelumnya: MuLBSTAskor [227]. Sistem skor MuLBSTA berisi enam indeks, yaitu infiltrasi multilobular, limfopenia, koinfeksi bakteri, riwayat merokok, hipertensi, dan usia. Investigasi lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi penerapan dari skor

MuLBSTA dalam memprediksi risiko kematian pada Infeksi 2019-nCoV.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, hanya 99 pasiendengan konfirmasi 2019-nCoV yang dimasukkan sebagai populasi; untuk kasus yang dicurigai tetapi tidak terdiagnosis, tidak dimasukkan dalam analisis. Hal yang akan lebih baik, untuk memasukkan pasien sebanyak mungkin di Wuhan, di kota-kota lain di Cina, dan bahkan di negara lain untuk mendapatkan pemahaman yang lebih komprehensif tentang 2019-nCoV. Kedua, informasi pasien yang lebih terperinci, khususnya mengenaihasil klinis, tidak tersedia pada saat analisis; Namun, data dalam penelitian ini memungkinkan penilaian awal epidemiologi dan karakteristik klinis Pneumonia 2019-nCoV di Wuhan, Cina.

Kesimpulan

Infeksi 2019-nCoV timbul secara kluster, kemungkinan lebih menginfeksi pria yang lebih tua dengan komorbiditas, dan bisa berakibat parah dan bahkan menjadi penyakit pernapasan fatal seperti ARDS.

Kontributor

Nanshan Chen, Xuan Dong, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wan, Ying Liu, Yuan Wei, Jai'an Xiang, Ting Yu, dan Li Zhang mengumpulkan data epidemiologis dan klinis, dan data statistik yang diproses. Nanshan Chen dan Min Zhou menyusun naskah itu. Jieming Qu dan Xinxin Zhan merevisi naskah terakhir. Xinxin Zhan bertanggung jawab untuk merangkum semua data yang terkait dengan virus. Li Zhang bertanggung jawab untuk merangkum semua data epidemiologis dan klinis.

Deklarasi kepentingan

Kami menyatakan tidak ada kepentingan.

Ucapan Terima Kasih

Studi ini didanai oleh Program the National Key R&D Program of China (nomor 2017YFC1309700). Kami berterima kasih kepada semua pasien yang terlibat dalam penelitian ini.

K. Kontrol dan Pengobatan Infeksi COVID-19

Pada Januari 2020, WHO mengeluarkan panduan untuk manajemen klinis SARS ketika terjadi kecurigaan infeksi virus SARS-CoV-2. Dalam panduan ini, mulai perawatan darurat, implementasi strategi pencegahan dan kontrol, terapi suportif awal dan pencegahan komplikasi virus SARS-CoV-2 dijelaskan secara detail [245]. Sejauh ini, tidak ada obat antivirus khusus yang disetujui untuk Infeksi virus SARS-CoV-2. Karena itu, langkah pencegahan dan inaktivasi

virus sangat penting untuk dihentikan dan mengendalikan penyebaran penyakit. Virus korona manusia dapat dinonaktifkan menggunakan hidrogen 0,5%peroksida, 62-71% etanol, 0,1% natrium hipoklorit, 0,7-1% formaldehida, 2% glutaraldehid, atau 0,23% povidone iodine dalam 1 menit. Desinfektan lain seperti 0,02% chlorhexidine digluconate,0,55% orthophtalaldehyde, atau 0,05-0,2% benzalkonium klorida kurang efektif [193].

Mengingat tuntutan klinis yang mendesak, banyak obat disetujui untuk digunakan untuk uji klinis Infeksi virus SARS-CoV-2, seperti lopinavir/ritonavir, arbidol, interferon-alpha, favipiravir, chloroquinefosfat, darunavir / cobicistat, oseltamivir, dan methylprednisolone. obat-obatan Antivirus yang paling banyak digunakan [246] dirangkum dalam Tabel 10.

Tabel 10. Ringkasan obat/perawatan yang terdaftar untuk uji klinis terhadap infeksi virus SARS-CoV-2.

Obat/Perawatan	Fungsi	Aktivitas antivirus terhadap Covid19	Referensi
Lopinavir/Ritonavir	Menghambat protease	Baik dalam menurunkan viral load secara signifikan terhadap SARS-CoV dan memberikan hasil yang baik pasien COVID-19	247–249
Arbidol	Menghambat peleburan membran	- Digunakan untuk pengobatan virus influenza di Rusia dan Cina - Kombinasi Lopinavir / ritonavir plus arbidolmeningkatkan kondisi pasien secara	250,251

		signifikan penderita pneumonia COVID-19	
Terapi Interferon	Menghambat banyak tahapan replikasi virus: virus entri, transkripsi, replikasi, translasi,assembly	- Kombinasi Opinavir / ritonavir plus interferondigunakan untuk pengobatan infeksi HIV - Kombinasi ribavirin dan interferon digunakan untukpengobatan pasien yang terinfeksi MERS-CoV	252,253

Lanjutan tabel 10

Obat/Perawatan	Fungsi	Aktivitas antivirus terhadap Covid19	Referensi
Favipiravir	Menghambat viral load RNA dan mRNAcapping	- Menunjukkan efek penghambatan pada semua influenza subtipe termasuk neuraminidase dan M2 strain yang resisten (mempan) terhadap inhibitor - Menunjukkan efek penghambatan terhadap Arenavirus,Bunyavirus, dan Filovirus	254,255

Chloroquine	Meningkatkan pH dalam lisosom sel inang dan secara negatif mempengaruhi pengikatan reseptor virus,serta mengganggu glikosilasi reseptor seluler virus SARS-CoV	- Menunjukkan efek antivirus yang menjanjikan terhadap virus SARS-CoV-2 secara in vitro - Memperbaiki kondisi pasien COVID-19-pneumonia dan memperpendek perjalanan penyakit	256

Lanjutan tabel 10.

Remdesivir	Monofosforamid adenosin prodrug yang dimasukkan ke dalam Rantai RNA virus yang baru lahir menyebabkan penghentian sebelum dewasa	- Digunakan melawan berbagai macam virus RNA sepertiFiloviridae, Paramyxoviridae, Pneumoviridae, danCoronaviridae; berhasil digunakan dalam pengobatan COVID-19 di Amerika Serikat dan tidak menunjukkan efek samping	257
Darunavir dan Cobicistat	Menghambat 3 C-like protease (3CLpro)	- Digunakan untuk pengobatan MERS-CoV dalam percobaanbinatang-	258

		Digunakan untuk pengobatan pasien HIV-1	
Oseltamivir	Mengambat neuraminidase	- Obat anti influenza - Kombinasi nitazoxanide dan oseltamivir lebih efektif dalam pengobatan musang yang terinfeksi virus influenza dibandingkan dengan monoterapi oseltamivir	247,259

Lanjutan tabel 10

Perawatan dengan Steroid (Methylprednisolon)	Anti inflammatory (anti peradangan)	- Biasa digunakan untuk perawatan pasien SARS penderita pneumonia berat. - Karena obat ini imunosupresif, obat ini mungkin menunda pembersihan virus jika diberikan sebelum replikasi virus terkontrol	250,260

Plasma konvalescen	Antibodi untuk menetrealisir virus SARS-Cov-2	- Kombinasi Immunoterapi obat anti virus lebih efesien terhadap COVID-19	261,262
Stem sel mesenchimal	Anti inflammatory (anti peradangan) dan Immunomodulator (meningkatkan mekanisme pembentukan sistem immun)	- Meningkatkan pemulihan pada COVID-19 pasien	263
Ivermektin	Anti parasit dan antiviral	- Menghambat replikasi in vitro dari virus SARS-CoV-2 pada Sel Vero-hSLAM dengan pengurangan 5.000 kali lipat viral RNA dalam 48 jam	264

Secara umum, coronavirus tidak sensitif terhadap obat antivirus saat ini, dan konsentrasi tinggi obat yang efektif pada virus ini tidak dapat digunakan secara in vivo. Karenanya, kombinasi dari terapi yang berbeda telah digunakan untuk pengobatan infeksi virus corona [265]. Beberapa obat kombinasi yang bisa berhasil untuk pengobatan pasien SARS-CoV-2 adalah lopinavir danritonavir [247,248], lopinavir / ritonavir plus arbidol [252], dan ribavirin dan interferon[266,267]. Menggunakan obat anti-inflamasi seperti glukokortikoid, antagonis IL-6, janus kinase inhibitor (JAK), dancholoroquine / hydrocholoroquine pada pasien SARS-CoV-2 adalah dilema, terutama pada pasien yang menderita dari gangguan sistem kekebalan tubuh. Menyeimbangkan rasio risiko-manfaat adalah masalah penting. Kortikosteroid dapat menunda penghapusan virus dan meningkatkan risiko infeksi sekunder. Selain itu, obat yang menargetkan sitokin proinflamasi hanya dapat menghambat faktor inflamasi spesifik dan karenanya mungkin tidak menjadi sangat efektif dalam mengendalikan badai sitokin (pelepasan pro-inflamasi yang berlebihan dan tidak terkontrol sitokin). Apalagi beberapa obat antiinflamasi seperti JAK menghambat produksi INF-α, yaitu penting dalam memerangi virus [250].

Selain itu, transplantasi tinja telah disetujui untuk uji klinis sebagai pilihan terapi untuk Pneumonia terkait infeksi virus SARS-CoV-2 berdasarkan hasil yang menjanjikan yang diperoleh dari mikrobiota tinja transplantasi pada pasien yang menderita diare terkait antibiotik, kolitis ulserativa aktif, dan infeksi virus lainnya [268–271]. Baru-baru ini, ditemukan bahwa IFN mikrobiota usus diturunkan dalam stroma paru-paru memberikan perlindungan terhadap penyakit virus seperti avian influenza dan virus syncytial pada pernapasan [268]. Selain itu, berdasarkan catatan sejarah tentang efek herbal antivirus pada SARS dan influenzaH1N1, formula herbal Cina bisa menjadi pendekatan alternatif untuk pencegahan infeksi virus SARS-CoV-2 dipopulasi berisiko tinggi [272], jika tidak ada terapi berbasis ilmiah tersedia. Telah ditemukan bahwa *Sambucus formasana* Nakai menunjukkan

efek antivirus yang kuat terhadap virus manusia human coronavirus NL63 [273].

L. Vaksinasi

Sampai saat ini, tidak ada vaksin untuk mencegah infeksi virus SARS-CoV-2, dan uji coba untuk pengembangan vaksin berada dalam tahap awal penelitian. Beberapa kandidat vaksin seperti vaksin hidup dilemahkan,Vaksin adenovirus, protein rekombinan, dan asam nukleat (DNA dan mRNA) masih dalam tahap pengembangan.[274]

M. Tindakan Pencegahan untuk Mengontrol

Penyebaran virus SARS-CoV-2

Epidemiologi virus SARS-CoV-2 masih belum jelas, dan ketersediaan data terbatas. Karena itu Sangat penting untuk mengikuti langkah-langkah pencegahan dan tindakan pencegahan keselamatan yang dikeluarkan oleh otoritas kesehatan untuk membatasi paparan virus dan untuk mengurangi penyebaran lebih lanjut. Langkah-langkah higienis umum harus diterapkan, seperti:

(1) Sering mencuci tangan dengan sabun dan air atau pembersih tangan berbahan dasar alkohol,

(2) Etiket batuk atau bersin, merekomendasikan penutup mulut,

(3) Menghindari menyentuh mata, hidung, dan mulut jika tangan tidak bersih,

(4) Menghindari kontak dekat dengan orang sakit,

(5) Menghindari berbagi piring, kacamata, perlengkapan tidur, dan barang-barang rumah tangga lainnya dengan orang sakit,

(6) Membersihkan dan mendesinfeksi permukaanyang sering disentuh, dan

(7) Tinggal di rumah dari tempat kerja, sekolah, dan area publik ketika merasa sakit.

Rute transmisi virus SARS-CoV-2 mungkin tidak hanya melalui batuk, tetesan pernapasan, dan / atau permukaan yang terkontaminasi,[20,275] tetapi juga melalui transmisi fecal-oral.[192] Karena itu, pengetatan langkah-langkah higienis harus diikuti, terutama di kota-kota padat atau lahan pertanian.[276]

Karena penyebaran virus SARS-CoV-2 terutama didorong oleh perjalanan, penyaringan pelancong yang tiba dibandara dari daerah pandemi untuk kemungkinan infeksi virus SARS-CoV-2 dan prosedur penyaringan masuk perlu dilakukan. Selain itu, tindakan pencegahan higienis umum selama perjalanan sangat dianjurkan. Wisatawan yang menderita infeksi saluran pernapasan akut harus diuji dan dilaporkan ke otoritas kesehatan masyarakat masing-masing [185]. Selain itu, orang harus termotivasi untuk memberi tahu dan melaporkan tentang riwayat perjalanan dan tutup kontak jika terjadi infeksi virus SARS-CoV-2.

Orang Pembawa tanpa gejala (selama masa inkubasi) dan pasien setelah pemulihan dari bentuk akut, juga dianggap sumber potensial penyebaran virus.[19,20] Harus dilakukan tindakan higienis yang ketat dan diimplementasikan untuk menghindari penularan virus ke petugas kesehatan dan kontak lainnya, misalnya., penempatan pasien penderita infeksi virus SARS-CoV-2 yang suspek atau sudah terkonfirmasi di dalam satu kamar, dan mengenakan alat pelindung diri (APD) seperti topeng, kacamata, dan gaun pelindung. Karena diagnosa dan deteksi dini orang yang asimptomatik dari virus SARS-CoV-2, adalah faktor yang berhasil untuk pengobatan dan pencegahan transmisi,

otoritas kesehatan harus menunjuk laboratorium untuk melaksanakan tes sacara cepat, dan diagnosis yang akurat [277]. Kontrol coronavirus didasarkan pada biosecurity terhadap hewan termasuk pada pergeseran dalam kebiasaan makan, termasuk mencegah konsumsi daging dan hewan produk tanpa memasak dengan prosedur yang sesuai.[278] Larangan pasar segar dimana pencampuran hewan hidup dan mati, harus dilaksanakan. Pengawasan di antara orang-orang yang memiliki kontak dengan satwa liar dan perbaikan biosekuriti terkait perdagangan satwa liar sangat dibutuhkan untuk mencegah pandemi berikutnya.[279]

BAB IV

KESIMPULAN

Wabah Virus SARS-CoV-2 dimulai di Kota Wuhan, Cina, pada Desember 2019. Sekarang menjadi global pandemi, dengan 278.291 kasus baru, 18.902.735 kasus yang dikonfirmasi, dan 709.511 kematian (WHO, per 7 Agustus 2020). Virus ini memiliki potensi penyebaran cepat dan luas antar orang dan negara. Ada banyak kesenjangan informasi dan pengetahuan yang menyesatkan tentang virus SARS-CoV-2 yang baru muncul. Karena itu, kami meninjau pembaruan terbaru tentang berbagai aspek termasuk epidemiologi, sumber infeksi, dinamika transmisi, potensi zoonosis, karakteristik virus, untuk pengendalian penyakit untuk menghindari limpahan infeksi di masa yang akan datang. Kelelawar memainkan peran penting dalam penularan infeksi ke manusia. Coronavirus secara genetik beragam dan memiliki tingkat kecenderungan mutasi genetik yang tinggi, dan rekombinasi gen, yang meningkatkan risiko transmisi antar spesies. Informasi tentang masa inkubasi dapat membantu dalam membuat karantina yang efektif, bagi orang pembawa asimptomatik, sehingga mencegah penyebaran virus. Kontrol virus SARS-CoV-2 membutuhkan upaya koordinasi pengendalian penyakit secara global dan efektif.

Endnotes:

1. Masri, M. *Parasitologi; dalam Suatu Integrasi Sains, Kesehatan dan Agama*. Published online 2018. Repositori UIN Alauddin Makassar.
2. Depertemen Agama RI*, Al Qur'an Dan Terjemahnya* Bandung: CV. Penerbit Diponegoro, 2005.
3. Depertemen Agama RI*, Al Qur'an Dan Terjemahnya* Bandung: CV. Penerbit Diponegoro, 2005.
4. Firdaus. Virus "Corona Dalam Perspektif Sunnah". *J Kaji Al-Quran Tafsir* 5 no. 1. 2020: h. 13-28.
5. Ibnu Hambal. *Musnad al Imam Ahmad bin Hambal.* Kairo: Mu'assasah Qurtubah. No. Hadits 1697.
6. Abu Husain Muslim bin al Hajjaj. *Shahih Muslim.* Beirut: dar al Fikr. No. Hadits *328*.
7. Depertemen Agama RI*, Al Qur'an Dan Terjemahnya* Bandung: CV. Penerbit Diponegoro, 2005.
8. Decaro N, Mari V, Elia G, et al. "Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe". *Emerg Infect Dis 16.* No.1 (2010): h. 41-47.
9. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. "Commentary Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China". *Cell Host Microbe* 27 (2020): h. 325-328.
10. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. "Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China". *Science (80-)* no. 302(5643)(2003): h. 276-278.
11. Drosten C, Meyer B, Müller MA, et al. "Transmission of MERS-Coronavirus in Household Contacts". *N Engl J Med* 37. No. 9. (2014): 828-835.
12. Cui J, Li F, Shi ZL. "Origin and evolution of pathogenic coronaviruses". *Nat Rev Microbiol*. 17. No. 3. (2019): h. 181-192.
13. WHO | "Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003". *WHO*. Published online 2015.
14. WHO EMRO | "MERS outbreaks | MERS-CoV | Health topics". Accessed June 28, 2020. http://www.emro.who.int/health-topics/mers-

cov/mers-outbreaks.html

15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *www.thelancet.com*. 2020; 395: 497.
16. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin". *Nature 579*. No. 7789 (2020): h. 270-273.
17. Fuk-Woo Chan J, Yuan S, Kok K-H, et al. "Articles A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster". *Lancet*. No 395. (2020): h. 514-523.
18. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. "Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event". *Infect Genet Evol* 79. No. 104 (2020): h. 212.
19. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. "Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany". *N Engl J Med* 10. No. 382(2020): h. 970-971.
20. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al. "Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan". *Emerg Microbes Infect* 9. No 1 (2020): h. 221-236.
21. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed August 8, 2020. https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw97P5BRBQEiwAGflV6ZoQLNUGKWd5nO1dD4fZJw0w7ifEwm9JY9TMtajAYPssIIBPUus3DhoCWdgQAvD_BwE
22. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med 4*. No. 9 (2020): h. 1225.
23. Li JY, You Z, Wang Q, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect 22*. No. 2. (2020):h. 80-85.

24. Clinical management of COVID-19. Accessed June 24, 2020. https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

25. Cowling BJ, Leung GM. "Epidemiological research priorities for public health control of the ongoing global novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak". *Eurosurveillance* 25. No. 6 (2020): 2000110.

26. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. "Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes". *Trends Microbiol 25*. No. 1. (2017): h. 35-48.

27. Beaudette, F.R.; Hudson CB. "Cultivation of the virus of infectious bronchitis". *J Am Vet Med A 90* . (1937): h. 51-56.

28. CHEEVER FS, DANIELS JB. "A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with". *J Exp Med 90*. No. 3 (1984): h. 181-210.

29. Kahn JS, McIntosh K. "History and Recent Advances in Coronavirus Discovery". *Pediatr Infect Dis J 24*. (2005): S223-S227.

30. Tyrrell DA, Bynoe ML. "Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds". *Lancet 1.* No. 7428 (1966): h. 76-77.

31. Hamre D, Procknow JJ. "A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract". *Exp Biol Med 121*. No. 1 (1966): h. 190-193.

32. Tyrrell DAJ, Almeida JD, Cunningham CH, et al. "Coronaviridae". *Intervirology* 5. No. 1-2 (975): h. 76-82.

33. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. "Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease". *Proc Natl Acad Sci U S A* 58 no. 6 (1967): h. 2268-2273.

34. Lai, M.M.; Perlman, S.; Anderson L. "Coronaviridae. In Fields Virology". *Knipe, DM, Howley, PM, Eds; Lippincott Williams Wilkins Philadelphia, PA,*. no. 1 (2007): h. 1305–1318.

35. Hu B, Zeng LP, Yang X Lou, et al. "Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus". *PLoS*

Pathog 13. No. 11. (2017): h. 1-27.

36. ADW: Search ADW. Accessed June 25, 2020. https://animaldiversity.org/search/?q=Rhinolophus+sinicus&feature=INFORMATION
37. Blumenbach. Chiroptera. *Mammal Species of the world*. Published online 1779.
38. Gray. Rhinolophidae. "Mammal Species of the world". *Zool. Journ 2.* No. 6. (1825): h. 242.
39. Lacépède. Rhinolophus. *Mammal Species of the world*. Published online 1779: 15. Tabl. Div. Subd. Orders Genres Mammifères
40. K.Andersen. Rhinolophus sinicus subsp. sinicus. *Mammal Species of the world*. 1905; 2: 98. Proc. Royal Soc. Lond. B
41. Rhinolophus sinicus subsp. sinicus. Accessed June 25, 2020. https://www.gbif.org/species/100708823
42. COVID-19 Coronavirus Disease (2019-nCoV, SARS-CoV-2) - Evolution Tree. Accessed June 25, 2020. https://evrimagaci.org/covid19-koronavirus-hastaligi-2019ncov-sarscov2-8217?t=1590807282164
43. ADW: Rhinolophus ferrumequinum: INFORMATION. Accessed June 25, 2020. https://animaldiversity.org/accounts/Rhinolophus_ferrumequinum/
44. Horseshoes (Rhinolophus) | Lifecatalog. Accessed June 25, 2020. http://lifecatalog.ru/cont/r/rhi/Rhinolophus.html#Rhinolophus-affinis
45. Asellia stoliczkamus: 204 results found in Yandex.Images. Accessed June 25, 2020. https://yandex.com/images/search?pos=0&img_url=https%3A%2F%2Fwww.biolib.cz%2FIMG%2FGAL%2FBIG%2F151201.jpg&text=asellia stoliczkamus&lr=111965&rpt=simage
46. Hu B, Zeng L-P, Yang X-L, et al. "Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus". Drosten C, ed. *PLOS Pathog 13*. No. 11. (2017): e1006698.
47. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. "Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human". *Proc Natl Acad Sci U S A 102*.

No. 7. (2005): h. 2430-2435.

48. Li W. "Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses". *Science (80-) 310*. No. 5748. (2005): h. 676-679.

49. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, et al. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats". *Proc Natl Acad Sci U S A 102*. No. 39. (2005): h. 14040-14045.

50. Tang XC, Zhang JX, Zhang SY, et al. "Prevalence and Genetic Diversity of Coronaviruses in Bats from China". *J Virol 80*. No. 15. (2006): h. 7481-7490.

51. Yuan J, Hon CC, Li Y, et al. "Intraspecies diversity of SARS-like coronaviruses in Rhinolophus sinicus and its implications for the origin of SARS coronaviruses in humans". *J Gen Virol 91*. No. 4. (2010): h. 1058-1062.

52. He B, Zhang Y, Xu L, et al. "Identification of Diverse Alphacoronaviruses and Genomic Characterization of a Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Like Coronavirus from Bats in China". *J Virol 88*. No. 12. (2014): h. 7070-7082.

53. Wu Z, Yang L, Ren X, et al. "Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases". *ISME J 10*. No. 3. (2016): h. 609-620.

54. Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, et al. "Genomic Characterization of Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus in European Bats and Classification of Coronaviruses Based on Partial RNA-Dependent RNA Polymerase Gene Sequences". *J Virol 84*. No. 21. (2010): h. 11336-11349.

55. Tong S, Conrardy C, Ruone S, et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg Infect Dis 15*. No. 3. (2009): h. 482-485.

56. Bowdich. Carnivora. *Mamm spesies word*. Published online (1821).

57. Kretzoi. Feliformia. *Mammal Species of the World*. Published online (1945).

58. Gray. Viverridae. *Mammal Species of the world*. 1821; 1821: h. 301.

59. Gray. Paguma. *Mammal Species of the world*. 1831; 1831: h. 94.

60. C.E.H.Smith. Paguma larvata. *Mammal Species of the world*. 1827; 2: 281.
61. Paguma larvata C. E. H. Smith 1827. Accessed June 25, 2020. https://www.gbif.org/species/100697526
62. Nowak R. *Walker's Mammals of the World.* Baltimore Maryland, Johns Hopkins University Press; 1999.
63. Veenakumari, K., M. Prashanth, H. Ranganath PM. Pests of fruit crops in Andaman and Nicobar Islands. Entomon. *Entomon*. 1996; 21(2): h. 153-156.
64. Duckworth J. A survey of large mammals in the central Annamite mountains of Laos. *Int J Mamm Biol*. 1998; 63(4): h. 239-250.
65. Rabinowitz A. Behaviour and movements of sympatric civet species in Huni Kha Khaeng Wildlife Sanctuary, Thailand. *J Zool*. 1991; 223(2): h. 281-298.
66. Parker S. *Grzimek's Encyclopedia of Mammals*. New York: McGraw-Hill; 1990.
67. Barbara Ludrigan SB. *Paguma Larvata Masked Palm Civet*. Animal Diversity Web, Michigan State University.; 2003. https://animaldiversity.org/accounts/Paguma_larvata/
68. Masked Palm Civet (Paguma larvata) | Kaeng Krachan NP, Thail… | Flickr. Accessed June 25, 2020. https://www.flickr.com/photos/tremarctos/12623758695
69. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1814-1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
70. ADW: Camelus dromedarius: INFORMATION. Accessed June 26, 2020. https://animaldiversity.org/accounts/Camelus_dromedarius/
71. WHO EMRO | MERS outbreaks | MERS-CoV | Health topics. Accessed June 24, 2020. http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html
72. Chu DKW, Hui KPY, Perera RAPM, et al. "MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity". *Proc Natl Acad Sci U S A*.

2018; 115(12): 3144-3149. doi:10.1073/pnas.1718769115

73. Lau, S.K.; Li, K.S.; Tsang, A.K.; Lam, C.S.; Ahmed, S.; Chen, H.; Chan, K.-H.; Woo, P.C.; Yuen K-Y. "Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: Implications for the origin of the novel Middle East respiratory sy". *J Virol 87*. (2013): h. 8638–8650.

74. Dudas G, Rambaut A. "MERS-CoV recombination: Implications about the reservoir and potential for adaptation". *Virus Evol 2*. No. 1. (2016): h. 1-11.

75. Wang Y, Liu D, Shi W, et al. "Origin and possible genetic recombination of the middle east respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in china: Phylogenetics and coalescence analysis". *MBio 6*. No.5. (2015).

76. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. "Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC". *Nature 495*. No. 7440. (2013): h. 251-254.

77. Luo C-M, Wang N, Yang X-L, et al. "Discovery of Novel Bat Coronaviruses in South China That Use the Same Receptor as Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus". *J Virol 92*. No.13. (2018).

78. COVID-19 Koronavirüs Hastalığı (2019-nCoV, SARS-CoV-2) - Evrim Ağacı. Accessed July 2, 2020. https://evrimagaci.org/covid19-koronavirus-hastaligi-2019ncov-sarscov2-8217?t=1590807282164

79. Prof. Akiko Iwasaki on Twitter: "Let's dispel the notion that 'novel coronavirus is just like the flu'. Sharing this striking comparison of #Flu, #COVID19, #SARS and #MERS made by @BioRender. #COVID19 is 30x more deadly and almost 2x more contagious than the flu. We have no existing immunity to COVID19. https://t.co/fdJgsSFMnB" / Twitter. Accessed July 2, 2020. https://twitter.com/VirusesImmunity/status/1238475009712160769

80. idtesis.com. "Pengertian dan Rumus Case Fatality Rate Menurut Para Ahli" (2020).

81. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev 69*. No. 4. (2005): h. 635-664.

82. Lai, M.M.; Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. In Advances in Virus Research1997. *Elsevier: Amsterdam, The Netherlands 48*. No. 1. (1997).

83. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. "Bat Coronaviruses in China". *Viruses*. 2019; 11(3): h. 210.

84. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. "Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures". *Br Med J 1*. No. 5448. (1965): h. 1467-1470.

85. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study". *Lancet 395*. No. 10223. (2020): h. 507-513.

86. Zhao Y, Zhang H, Zhao J, Zhong Q, Jin JH, Zhang GZ. "Evolution of infectious bronchitis virus in China over the past two decades". *J Gen Virol 97*. No. 7. (2016): h. 1566-1574.

87. Vlasova AN, Halpin R, Wang S, Ghedin E, Spiro DJ, Saif LJ. "Molecular characterization of a new species in the genus Alphacoronavirus associated with mink epizootic catarrhal gastroenteritis". *J Gen Virol 92*. No. 6. (2011): 1369-1379.

88. GISAID - Initiative. Accessed June 26, 2020. https://www.gisaid.org/

89. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature 579*. No. 7798. (2020): 265-269.

90. Home - PMC - NCBI. Accessed June 26, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/

91. Ceraolo C, Giorgi FM. "Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus". *J Med Virol 92*. No. 5. (2020): h. 522-528.

92. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. "COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis". *J Med Virol 92*. No. 6. (2020): h. 584-588.

93. Krichel B, Falke S, Hilgenfeld R, Redecke L, Uetrecht C. "Processing of the SARS-CoV pp1a/ab nsp7-10 region".

Biochem J 477. No. 5. (2020): h. 1009-1019.

94. Phan T. "Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2". *Infect Genet Evol 81*. (2020): 104260.
95. Elena SF, Sanjuán R. "Adaptive Value of High Mutation Rates of RNA Viruses: Separating Causes from Consequences". *J Virol 79*. No. 18. (2005): h. 11555-11558.
96. Ferron F, Subissi L, De Morais ATS, et al. "Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA". *Proc Natl Acad Sci U S A 115*. No. 2. (2017): E162-E171.
97. Lau SKP, Lee P, Tsang AKL, et al. "Molecular Epidemiology of Human Coronavirus OC43 Reveals Evolution of Different Genotypes over Time and Recent Emergence of a Novel Genotype due to Natural Recombination". *J Virol 85*. No. 21. (2011): h. 11325-11337.
98. Zhang XW, Yap YL, Danchin A. "Testing the hypothesis of a recombinant origin of the SARS-associated coronavirus". *Arch Virol 150*. No. 1. (2005): h. 1-20.
99. Zhang Z, Shen L, Gu X. "Evolutionary Dynamics of MERS-CoV: Potential Recombination, Positive Selection and Transmission". *Sci Rep 6*. No. 1. (2016): 25049.
100. Lassmann T. "Kalign 3: multiple sequence alignment of large datasets". *Bioinformatics*. (2019): h. 1-3.
101. Kalyaanamoorthy S, Minh BQ, Wong TKF, Von Haeseler A, Jermiin LS. "ModelFinder: Fast model selection for accurate phylogenetic estimates". *Nat Methods 14*. No. 6. (2017): h. 587-589.
102. Nguyen LT, Schmidt HA, Von Haeseler A, Minh BQ. "IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies". *Mol Biol Evol 32*. No. 1. (2015): h. 268-274.
103. Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: "Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms". *Mol Biol Evol 35*. No. 6. (2018): h. 1547-1549.
104. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. "Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus". *J Virol 94*. No. 7. (2020).
105. Park YJ, Walls AC, Wang Z, et al. "Structures of MERS-

CoV spike glycoprotein in complex with sialoside attachment receptors". *Nat Struct Mol Biol 26*. No. 12. (2019): h. 1151-1157.

106. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, Mcguire AT, Correspondence DV. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Published online (2020).
107. Drosten, C., Gu¨ nther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., et al. "Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome". *N. Engl*. (2003).
108. Ksiazek, T.G., Erdman, D., Goldsmith, C.S., Zaki, S.R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J.A., Lim, W., et al.; "SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome". *N. Engl. J. Med 348*, (2003):1953.
109. Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D., and Fouch- ier, R.A." Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia". *N. Engl. J. Med* 367. (2012): h. 1814–1820.
110. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan (China: Lancet)". (2020).
111. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, N *Engl J Med*. 382. (2020): p. 727–733.
112. Anthony, S.J., Gilardi, K., Menachery, V.D., Goldstein, T., Ssebide, B., Mbabazi, R., Navarrete-Macias, I., Liang, E., Wells, H., Hicks, A., et al. "Further Evidence for Bats as the Evolutionary Source of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus". (2017).
113. Ge, X.Y., Li, J.L., Yang, X.L., Chmura, A.A., Zhu, G., Epstein, J.H., Mazet, J.K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., et al. "Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor". *Nature 503*, (2013): h. 535–538.
114. Hu, B., Zeng, L.P., Yang, X.L., Ge, X.Y., Zhang, W., Li, B., Xie, J.Z., Shen, X.R., Zhang, Y.Z., Wang, N., et al. "Discovery of a rich gene pool of bat SARSrelated coronaviruses provides new insights into the origin of

SARS coronavirus". *PLoS Pathog*. (2017).

115. Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J.H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z., Zhang, H., et al. "Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses". *Science 310*, (2005): h. 676–679.
116. Menachery, V.D., Yount, B.L., Jr., Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L.E., Plante, J.A., Graham, R.L., Scobey, T., Ge, X.Y., Donaldson, E.F., et al. "A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence". N. (2015).
117. Yang, X.L., Hu, B., Wang, B., Wang, M.N., Zhang, Q., Zhang, W., Wu, L.J., Ge, X.Y., Zhang, Y.Z., Daszak, P., et al. "Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syn". (2015).
118. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., et al. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin". *Nature*. (2020).
119. Tortorici, M.A., and Veesler, D. "Structural insights into coronavirus entry. Adv". *Virus Res*. 105. (2019): h. 93–116.
120. Belouzard, S., Chu, V.C., and Whittaker, G.R. "Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106*, (2009): h. 5871–5876.
121. Bosch, B.J., van der Zee, R., de Haan, C.A., and Rottier, P.J. "The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex". *J. Virol 77*, (2003): h. 8801–8811.
122. Millet, J.K., and Whittaker, G.R. "Host cell proteases: Critical deter- minants of coronavirus tropism and pathogenesis". *Virus Res. 202*, (2015): h. 120–134.
123. Park, J.E., Li, K., Barlan, A., Fehr, A.R., Perlman, S., McCray, P.B., Jr., and Gal- lagher, T. "Proteolytic processing of Middle East respiratory syndrome coronavirus spikes expands virus tropism". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113*, (2016): h. 12262–12267.
124. Walls, A.C., Tortorici, M.A., Bosch, B.J., Frenz, B., Rottier, P.J.M., DiMaio, F., Rey, F.A., and Veesler, D. "Cryo-electron microscopy structure of a co- ronavirus spike

glycoprotein trimer". *Nature 531*. (2016): h. 114–117.

125. Gui, M., Song, W., Zhou, H., Xu, J., Chen, S., Xiang, Y., and Wang, X. "Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding". *Cell Res. 27*. (2017): h. 119–129.
126. Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K.S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R.N., Turner, H.L., Cottrell, C.A., Becker, M.M., Wang, L., Shi, W., et al. "Immunoge- nicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike anti- gen". *Proc. Natl. Ac*. (2017).
127. Madu, I.G., Roth, S.L., Belouzard, S., and Whittaker, G.R. "Character- ization of a highly conserved domain within the severe acute respiratory syn- drome coronavirus spike protein S2 domain with characteristics of a viral fusion peptide". *J. Virol.* (2009).
128. Millet, J.K., and Whittaker, G.R. Murine Leukemia Virus (MLV)-based Coronavirus Spike-pseudotyped Particle Production and Infection. *Bio Pro- toc. 6*. (2016): e2035.
129. Heald-Sargent, T., and Gallagher, T. Ready, set, fuse! The corona- virus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses 4.* (2012): 557–580.
130. Walls, A.C., Tortorici, M.A., Snijder, J., Xiong, X., Bosch, B.-J., Rey, F.A., and Veesler, D. "Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114.* (2017): h. 11157–11162.
131. Hulswit, R.J.G., Lang, Y., Bakkers, M.J.G., Li, W., Li, Z., Schouten, A., Ophorst, B., van Kuppeveld, F.J.M., Boons, G.J., Bosch, B.J., et al. "Human co- ronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding". (2019).
132. Vlasak, R., Luytjes, W., Spaan, W., and Palese, P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85.* (1988): h. 4526–4529.
133. Li, W., Hulswit, R.J.G., Widjaja, I., Raj, V.S., McBride, R., Peng, W., Wi- dagdo, W., Tortorici, M.A., van Dieren, B., Lang, Y., et al. "Identifi- cation of sialic acid-binding function for the Middle East respiratory syn- drome

coronavirus spike". (2017).

134. Park, Y.J., Walls, A.C., Wang, Z., Sauer, M.M., Li, W., Tortorici, M.A., Bosch, B.J., DiMaio, F., and Veesler, D. "Structures of MERS-CoV spike glyco- protein in complex with sialoside attachment receptors". *Nat. Struct. Mol. Biol. 26.* (2019): h. 1151–1157.

135. Lu, G., Hu, Y., Wang, Q., Qi, J., Gao, F., Li, Y., Zhang, Y., Zhang, W., Yuan, Y., Bao, J., et al. "Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26". *Nature 500.* (2013): 227–231.

136. Raj, V.S., Mou, H., Smits, S.L., Dekkers, D.H., Mu¨ ller, M.A., Dijkman, R., Muth, D., Demmers, J.A., Zaki, A., Fouchier, R.A., et al. "Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC". *Nature 495.* (2013): 251–254.

137. Kirchdoerfer, R.N., Cottrell, C.A., Wang, N., Pallesen, J., Yassine, H.M., Turner, H.L., Corbett, K.S., Graham, B.S., McLellan, J.S., and Ward, A.B. "Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein". *Nature 531.* (2016): h. 118–121.

138. Li, F., Li, W., Farzan, M., and Harrison, S.C. "Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor". *Science 309.* (2005): h. 1864–1868.

139. Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, M.A., Somasundaran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greenough, T.C., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus". *Nature 426.* (2003): 450–454.

140. Song, W., Gui, M., Wang, X., and Xiang, Y. "Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2". *PLoS Pathog. 14.* (2018): e1007236.

141. Rossen, J.W., de Beer, R., Godeke, G.J., Raamsman, M.J., Horzinek, M.C., Vennema, H., and Rottier, P.J. "The viral spike protein is not involved in the polarized sorting of coronaviruses in epithelial cells". *J. Virol. 72*, (1998): h. 497–503.

142. Walls, A.C., Tortorici, M.A., Frenz, B., Snijder, J., Li, W., Rey, F.A., DiMaio, F., Bosch, B.J., and Veesler, D. "Glycan shield and epitope masking of a coronavirus spike protein observed by cryo-electron microscopy". *Nat. Struct. Mol. Biol. 23.* (2016): h. 8.

143. Walls, A.C., Xiong, X., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Snijder, J., Quispe, J., Cameroni, E., Gopal, R., Dai, M., Lanzavecchia, A., et al. "Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion". *Cell 176.* (2019): h. 1026–1039.

144. Xiong, X., Tortorici, M.A., Snijder, J., Yoshioka, C., Walls, A.C., Li, W., McGuire, A.T., Rey, F.A., Bosch, B.J., and Veesler, D. "Glycan shield and fusion activation of a deltacoronavirus spike glycoprotein fine-tuned for enteric infections". J. V. (2018).

145. Yang, Y., Liu, C., Du, L., Jiang, S., Shi, Z., Baric, R.S., and Li, F. "Two Mutations Were Critical for Bat-to-Human Transmission of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus". *J. Virol. 89.* (2015): h. 9119–9123.

146. Traggiai, E., Becker, S., Subbarao, K., Kolesnikova, L., Uematsu, Y., Gis- mondo, M.R., Murphy, B.R., Rappuoli, R., and Lanzavecchia, A. "An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS cor". (2004).

147. Corti, D., Zhao, J., Pedotti, M., Simonelli, L., Agnihothram, S., Fett, C., Fernandez-Rodriguez, B., Foglierini, M., Agatic, G., Vanzetta, F., et al. "Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronav". (2015).

148. Walls, A.C., Xiong, X., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Snijder, J., Quispe, J., Camer- oni, E., Gopal, R., Dai, M., Lanzavecchia, A., et al. "Unexpected Recep- tor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion". *Cell 176.* (2019): h.1026–1039.

149. Klenk, H.D., and Garten, W. Host cell proteases controlling virus pathogenicity. *Trends Microbiol 2.* (1994): h. 39–43.

150. Steinhauer, D.A. "Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus". *Virology 258.* (1999): h. 1–20.

151. Li, W., Zhang, C., Sui, J., Kuhn, J.H., Moore, M.J., Luo, S., Wong, S.K., Huang, I.C., Xu, K., Vasilieva, N., et al. "Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2". *EMBO J. 24.* (2005): h. 1634–1643.

152. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S., and Li, F. "Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural

studies of SARS". *J. Virol.* (2020).

153. Bosch, B.J., Bartelink, W., and Rottier, P.J. Cathepsin L "functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion pro- tein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide". *J. Virol 82*, (2008): h. 8887–8890.
154. Glowacka, I., Bertram, S., Mu¨ ller, M.A., Allen, P., Soilleux, E., Pfefferle, S., Stef- fen, I., Tsegaye, T.S., He, Y., Gnirss, K., et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membran. (2011).
155. Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K., Kawase, M., Takeda, M., and Taguchi, F. "Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2". *J. Virol 84.* (2010): h. 12658–12664.
156. Millet, J.K., and Whittaker, G.R.. Murine Leukemia Virus (MLV)-based Coronavirus Spike-pseudotyped Particle Production and Infection. *Bio Protoc 6*. (2016). e2035.
157. Shulla, A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G., Zhao, J., Perlman, S., and Gallagher, T. "A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry". *J. Virol 85* (2011): h. 873–882.
158. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Kru¨ ger, N., Mu¨ ller, M., Drosten, C., and Po¨ hlmann, S. "The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells". *bioRxiv*. (2020).
159. Letko, M., Marzi, A., and Munster, V. "Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses". *Nat. Microbiol*. (2020).
160. Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., Liu, X.L., Zhuang, Z.X., Cheung, C.L., Luo, S.W., Li, P.H., Zhang, L.J., Guan, Y.J., et al. "Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China". *Science 302*. (2003): h. 276.
161. Li, W., Greenough, T.C., Moore, M.J., Vasilieva, N., Somasundaran, M., Sulli- van, J.L., Farzan, M., and Choe, H. "Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angio- tensin-converting e". (2004).

162. Consortium, C.S.M.E.; Chinese SARS Molecular "Epidemiology Consortium Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China". *Science 303*. (2004): 1666–1669.

163. Kan, B., Wang, M., Jing, H., Xu, H., Jiang, X., Yan, M., Liang, W., Zheng, H., Wan, K., Liu, Q., et al. "Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an anim". (2005).

164. Sui, J., Li, W., Murakami, A., Tamin, A., Matthews, L.J., Wong, S.K., Moore, M.J., Tallarico, A.S., Olurinde, M., Choe, H., et al. "Potent neutralization of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a human mAb to S1 protein that bloc". (2004).

165. Wong, A.H.M., Tomlinson, A.C.A., Zhou, D., Satkunarajah, M., Chen, K., Sharon, C., Desforges, M., Talbot, P.J., and Rini, J.M. "Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution". *Nat. Commun 8.* (2017): h. 1735.

166. Elbe, S., and Buckland-Merrett, G. "Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health". *Glob Chall. 1.* (2017): h. 33–46.

167. Tortorici, M.A., Walls, A.C., Lang, Y., Wang, C., Li, Z., Koerhuis, D., Boons, G.J., Bosch, B.J., Rey, F.A., de Groot, R.J., and Veesler, D. "Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors". *Nat. Struct. Mol. Biol. 26.* (2019): 48.

168. Walls, A., Tortorici, M.A., Bosch, B.J., Frenz, B., Rottier, P.J., DiMaio, F., Rey, F.A., and Veesler, D. Crucial steps in the structure determination of a coronavirus spike glycoprotein using cryo-electron microscopy. *Protein Sci 26.* (2017): h. 113–121.

169. Kirchdoerfer, R.N., Wang, N., Pallesen, J., Wrapp, D., Turner, H.L., Cottrell, C.A., Corbett, K.S., Graham, B.S., McLellan, J.S., and Ward, A.B. "Sta- bilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition". (2018).

170. Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K.S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R.N., Turner, H.L., Cottrell, C.A., Becker, M.M., Wang, L., Shi, W., et al. "Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen". *Proc. Natl. Acad.* (2017).

171. Miroshnikov, K.A., Marusich, E.I., Cerritelli, M.E., Cheng,

N., Hyde, C.C., Steven, A.C., and Mesyanzhinov, V.V. "Engineering trimeric fibrous proteins based on bacteriophage T4 adhesins". *Protein Eng. 11.* (1998). h. 329–332.

172. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., Graham, B.S., and McLellan, J.S. Cryo-EM "Structure of the 2019- nCoV spike in the prefusion conformation". *Science.* (2020).
173. Yuan, Y., Cao, D., Zhang, Y., Ma, J., Qi, J., Wang, Q., Lu, G., Wu, Y., Yan, J., Shi, Y., et al. "Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains". *Nat. Commun 8*, (2017): 15092.
174. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med 26*. No. 4. (2020): h. 450-452.
175. Yount B, Roberts RS, Sims AC, et al. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Group-Specific Open Reading Frames Encode Nonessential Functions for Replication in Cell Cultures and Mice". *J Virol 79*. No. 23. (2005): 14909-14922.
176. Khan S, Fielding BC, Tan THP, et al. "Over-expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 3b protein induces both apoptosis and necrosis in Vero E6 cells". *Virus Res 122.* No. 1-2. (2006): h. 20-27.
177. Kopecky-Bromberg SA, Martínez-Sobrido L, Frieman M, Baric RA, Palese P. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Open Reading Frame (ORF) 3b, ORF 6, and Nucleocapsid Proteins Function as Interferon Antagonists. *J Virol 81*. No. 2. (2007): h. 548-557.
178. Cases in the U.S. | CDC. Accessed June 27, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fsummary.html
179. WHO. "*Covid-19 in The Philipines Situation Report-48*. https://www.who.int/philiipines/internal-publication-detail/covid-19-in-the-phillipines-situation-report-48
180. Coronavirus (COVID-19) events as they happen. Accessed June 27, 2020.

https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen

181. WHO. "*Covid-19 Situation Report-44*. https://www.who.int/ situation-report-44
182. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed June 27, 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
183. Helmy YA, El-Adawy H, Abdelwhab EM. A comprehensive review of common bacterial, parasitic and viral zoonoses at the human-animal interface in Egypt. *Pathogens 6*. No. 3. (2017): h. 1-28.
184. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-Species Transmission of the Newly Identified Coronavirus 2019-NCoV. (2020).
185. Ecdc. *Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Increased Transmission beyond China-Fourth Update*.; 2020.
186. Liu SL, Saif LJ, Weiss SR, Su L. "No credible evidence supporting claims of the laboratory engineering of SARS-CoV-2". *Emerg Microbes Infect 9*. No. 1. (2020): 505-507.
187. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. "Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2". *Science 368*. No. 6494. (2020): h. 1016-1020.
188. Manis pentadactyla: 8 thousand results found on Yandex.Images. Accessed June 27, 2020. https: //yandex.com/images/search?text=Manis pentadactyla&pos=4&img_url=https%3A%2F%2Fwildfrontier.ru%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F04%2FBelobryuhij-yashher5.jpg&rpt=simage&rlt_url=https%3A%2F%2Fssl.c.photoshelter.com%2Fimg-get2%2FI0000W0seFjImzJs%2Ffit%3D1000x750%2FPANGS-039780.jpg&ogl_url=https%3A%2F%2Fwildfrontier.ru%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F04%2FBelobryuhij-yashher5.jpg
189. ADW: Manis pentadactyla: INFORMATION. Accessed

June 27, 2020. https://animaldiversity.org/accounts/Manis_pentadactyla/

190. CDC. What you should know about COVID-19 to protect yourself and others. *Cdc*. Published online 2020: 1. https://www.mendeley.com/viewer/?fileId=32e08767-0724-b94d-72ff-c3a02cc2c361&documentId=0084be43-ff5e-3e93-a088-9e90238747dc

191. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges". *Int J Antimicrob Agents 55*. No. 3. (2020): 105924.

192. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. "First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States". *N Engl J Med 382*. No. 10. (2020): h. 929-936.

193. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. "Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents". *J Hosp Infect 104*. No. 3. (2020): h. 246-251.

194. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. "Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus". *World J Pediatr 16*. No. 3. (2020): h. 240-246.

195. World Health Organization (WHO). Cleaning and Disinfection of Environmental Surfaces in the context of COVID-19: Interim guidance. *Who*. (2020); (May): 7.

196. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N., et al., 2020. "Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1". *N Engl J Med 382*. (2020): h. 1564–1567.

197. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva: World Health Organization, 2020 (https: //www.who.int/ emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/).

198. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. "Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China". *Cell Host Microbe 27*. (2020): 325-8.

199. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. "Presumed asymptomatic

carrier transmission of COVID-19". *JAMA* (2020) (Epub ahead of print).

200. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. "SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.
201. Chen YC, Huang LM, Chan CC, et al. "SARS in hospital emergency room". *Emerg Infect Dis 10.* (2004): 782-8.
202. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. "Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery". *N Engl J Med 382*. No. 22. (2020): h. 2163-2164.
203. Breslin N, Baptiste C, Miller R, et al. COVID-19 in pregnancy: early lessons. *Am J Obstet Gynecol MFM* (in press).
204. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. "COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals". *Am J Obstet Gynecol MFM* (in press).
205. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. "Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases". *Radiology* (2020). February 26 (Epub ahead of print).
206. Wang D, Hu B, Hu C, et al. "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China". *JAMA - J Am Med Assoc 323*. No. 11. (2020): h. 1061-1069.
207. Technical guidance publications. Accessed June 27, 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications
208. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc 323*. No. 14. (2020): h. 1406-1407.
209. Coronavirus. Accessed June 27, 2020. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3
210. **新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析** - **中**华流行病学杂志. Accessed June 27, 2020. http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181998.htm

211. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect 9*. No. 1. (2020): h. 386-389.

212. Perlman S. "Another decade, another coronavirus". *N Engl J Med 382.* No. 8. (2020): h. 760-762.

213. Shirato K, Nao N, Katano H, et al. "Development of Genetic Diagnostic Methods for Novel Coronavirus 2019 (nCoV-2019) in Japan". *Jpn J Infect Dis*. (2020): JJID.2020.061.

214. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. "Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR". *Eurosurveillance 25*. No. 3. (2020): 2000045.

215. Kim H. "Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists?" *Eur Radiol 30*. No. 6. (2020): h. 3266-3267.

216. Pan F, Ye T, Sun P, et al. "Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19)". *Radiology 295*. No. 3. (2020): 715-721.

217. Ryu S, Chun BC. "Epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus: an interim review. *Epidemiol Health*. 2020; 42: e2020006. doi: 218. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV)". *Radiology 295*. No. 1. (2020): h. 202-207.

219. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia. *Radiology 295*. No. 1. (2020): h. 210-217.

220. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. J Med Virol (2020).

221. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. "The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China". Int J Infect Dis 91. (2020): 264–66.

222. Huang C, Wang Y, Li X, et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China". *Lancet* (2020).

223. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is

suspected: interim guidance. Jan 11, 2020. https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-w.

224. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology 23* (2018): 130–37.

225. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. "Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome". N Engl J Med 384. (2003): 1967–76.

226. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. "Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia". *N Engl J Med 367*. (2012): 1814–20.

227. Guo L, Wei D, Zhang X, et al. "Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBSTA score". *Front Microbiol 10.* (2019): 2752.

228. Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. PLoS Pathog 13. (2017): e1006698.

229. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. Proc Natl Acad Sci USA 102. (2005): 2430–35.

230. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, et al. "Evidence for camel-tohuman transmission of MERS coronavirus". *N Engl J Med 370*. (2014): 2499–505.

231. Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, et al. "Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation". *Lancet Infect Dis 14.* (2014) h. 140–45.

232. Tao Y, Shi M, Chommanard C, et al. "Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history". J Virol 91. (2017): e01953–16.

233. Cui J, Li F, Shi ZL. "Origin and evolution of pathogenic coronaviruses". *Nat Rev Microbiol 17*. (2019): h. 181–92.

234. Zhou P, Fan H, Lan T, et al. "Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of

bat origin". *Nature 556* . (2018): 255–58.

235. Xu XT, Chen P, Wang JF, et al. "Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for the risk of human transmission". *Sci China Life Sci* (2020).
236. Chinese Academy of Sciences. Wuhan coronavirus has strong ability to infect humans. Press release. Jan 21, 2020. https://view.inews.qq.com/w2/20200121A0M08X00?tbkt=F&strategy=&openid= o04IBALMrLyGDxbWNOPoDM1IfG-s&uid=&refer=wx_hot (accessed Jan 29, 2020).
237. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. "From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight". *Viruses 11.* (2019).
238. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. "Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection". J Immunol 198. (2017). 4046–53.
239. Badawi A, Ryoo SG. "Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis". Int J Infect Dis 49. (2016).
240. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. "Sexual dimorphism in innate immunity". Clin Rev Allergy Immunol 56. (2019).
241. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, et al. "Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections". *Clin Microbiol Infect 21*. (2015): h. S27–32.
242. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. "Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection". *N Engl J Med 368*. (2013).
243. Wang XF, Shi GC, Wan HY, et al. "Clinical features of three avian influenza H7N9 virus-infected patients in Shanghai". *Clin Respir J 8*. (2014): h. 410–16.
244. Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. "T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV". *Antiviral Res*. 137. (2017): h. 82–92.
245. Clinical management of COVID-19. Accessed June 27, 2020.

https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

246. Li, H.; Wang, Y.; Xu, J.; Cao, B. "Potential antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus". *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43. (2020): E002.
247. Han W, Quan B, Guo Y, et al. "The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019". *J Med Virol 92*. No. 5 (2020): h. 461-463.
248. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. "Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR". *J Korean Med Sci 35. No*. 6. (2020).
249. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax 59*. No 3. (2004): h. 252-256.
250. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. "The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China". *Clin Immunol*. 214. (2020): 108393.
251. Wang Y, Ding Y, Yang C, et al. "Inhibition of the infectivity and inflammatory response of influenza virus by Arbidol hydrochloride in vitro and in vivo (mice and ferret)". *Biomed Pharmacother*. No. 91. (2017): h. 393-401.
252. Huang X, Xu Y, Yang Q, et al. "Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: A meta-analysis of randomized controlled trials". *Sci Rep 5*. No. 1. (2015): h. 1-8.
253. Hawthorn A, Kleidon T, Larsen E, et al. "Peripheral Intravenous Catheter Protection". *Br J Nurs*. (2018): 28.
254. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), "a novel viral RNA polymerase inhibitor". *Antiviral Res 100*. No. 2 (2013): h. 446-454.

255. Janowski AB, Dudley H, Wang D. "Antiviral activity of ribavirin and favipiravir against human astroviruses". *J Clin Virol 123*. (2020).

256. Gao, J.; Li, J.; Shao, X.; Jin, Y.; Lü, X.W.; Ge, J.F.; Huang, Y.; Zhang, L.; Chen, L. "Antiinflammatory and immunoregulatory effects of total glucosides of Yupingfeng powder". Chin. Med. J 122. (2009): h. 1636–1641.

257. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. "Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV". *Nat Commun 11*. No. 1. (2020): h. 1-14.

258. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. "HIV-1 resistance rarely observed in subjects using darunavir once-daily regimens across clinical studies". *HIV Clin Trials 18*. No. 5-6. (2017): h. 196-204.

259. Mifsud EJ, Tilmanis D, Oh DY, Ming-Kay Tai C, Rossignol JF, Hurt AC. "Prophylaxis of ferrets with nitazoxanide and oseltamivir combinations is more effective at reducing the impact of influenza a virus infection compared to oseltamivir monotherapy". *Antiviral Res*. 176. (2020): 104751.

260. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol 31*. No. 4. (2004): h. 304-309.

261. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. "Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma". *JAMA - J Am Med Assoc 323*. No. 16. (2020): 1582-1589.

262. Jawhara S. "Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients?" *Int J Mol Sci 21*. No. 7. (2020): h. 2272.

263. Atluri, S.; Manchikanti, L.; Hirsch, J. "Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: The case for compassionate use". *Pain Phys 23*. (2020) h. E71–E83.

264. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. "The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro". *Antiviral Res 178*. (2020).

265. Zylka-Menhorn, V.; Grunert, G. Coronavirus 2019-nCoV: Der Steckbrief des Virus ist im Fluss. Deutsches Ärzteblatt Jg. 117, Heft 6. Dtsch. Arztebl. 117. (2020) A-250/B-219/C-215.

266. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. "Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: An observational study". *Int J Infect Dis 20*. No. 1. (2014): h. 42-46.

267. Hawthorn A, Kleidon T, Larsen E, et al. "Peripheral Intravenous Catheter Protection" : *Br J Nurs 28*. (2018).

268. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, et al. "Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection". *CellReports 28*. (2019): h. 245-256.e4.

269. Dai M, Liu Y, Chen W, et al. "Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients". *Crit Care 23*. No. 1 (2019): h. 324.

270. Ding X, Li Q, Li P, et al. "Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis". *Drug Saf 42*. No. 7 (2019): h. 869-880.

271. Domínguez-Díaz C, García-Orozco A, Riera-Leal A, Padilla-Arellano JR, Fafutis-Morris M. "Microbiota and its role on viral evasion: Is it with us or against us? *Front Cell Infect" Microbiol 9*. (2019).

272. Luo H, Tang Q ling, Shang Y xi, et al. "Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs". *Chin J Integr Med 26*. No. 4. (2020): h. 243-250.

273. Weng JR, Lin CS, Lai HC, et al. "Antiviral activity of Sambucus FormosanaNakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63". *Virus Res*. (2019): h. 273.

274. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. "The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview". *Curr Trop Med Reports 7*. No. 2. (2020): h. 61-64.

275. Phan LT, Nguyen T V., Luong QC, et al. "Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam". *N Engl J Med 382.* No. 9. (2020): h. 872-874.

276. Neiderud CJ. "How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases". *African J Disabil 5*. No. 1 (2015).

277. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Accessed June 28, 2020. https://www.who.int/publications/i/item/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125

278. Kock RA, Karesh WB, Veas F, et al. "2019-nCoV in context: lessons learned?" *Lancet Planet Heal 4*. No. 3 (2020): h. e87-e88.

279. Daszak P, Olival KJ, Li H. "A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-nCoV outbreak". *Biosaf Heal 2*. No. 1 (2020): h. 6-8.



Mashuri Masri, lahir dan besar di Kabupaten sidenreng rappang, memulai pendidikan SD Negeri 2 mojong bendoro dan SMP negeri 1 Pangsid pangkajene sidrap, bertekad kuat untuk memulai hidup mandiri dengan melanjutkan pendidikan SMU di SMANSA (SMU Negei 1 Ujung pandang). Tahun 99 berhasil masuk jurusan biologi FMIPA Universitas Hasanuddin Makassar. Tidak pernah ada dalam benaknya untuk lanjut S2, tetapi taqdir dan kehendak Allah yg membawanya menjelajah dunia pendidikan S2 di jurusan biomedik mikrobiologi dan S3 ilmu kedokteran (sains) Universitas hasanuddin, mendapat anugrah alumni termuda Program doktor ilmu kedokteran di usia 33 tahun. Dalam perjalanannya menjelajahi dunia pendidikan, Allah mentaqdirkannya masuk sebagai dosen di UIN Alauddin Makasar di tahun 2008. Berbagai prestasi telah diraihnya di kampus peradaban UIN Alauddin, diantaranya dosen teladan tingkat nasional di tahun 2015, invited speaker di AICIS (Annual international Conference on islamic studies) dengan tema yang cukup unik : Creating Harmony from Biologycal Perspective (menciptakan keharmonisan dengan sudut pandang biologi). Pada tahun 2016 mendapat beasiswa shortcourse community outreach di New delhi India selama 28 hari. Lalu di tahun 2019 mendapat beasiswa shortcourse oversease research methodology di Monash University Australia selama 26 hari. Berbagai karya tulis baik berupa jurnal internasional, jurnal nasional, buku ajar, buku refererensi telah dibuatnya. Prinsip hidupnya : Berdoa dan mengeluh kepada Allah karena Dialah Zat yg Maha sempurna. Menjadikan segala kegiatan sehari hari bernilai di sisiNya dan PASTI suatu saat akan kembali kepadaNya dengan seindah indahnya pengembalian.



Delima Engga Maretha, lahir dan besar di Kota Palembang pada 3 Maret 1982, memulai pendidikan SD Negeri 344 Palembang dan SMP Negeri 15 Palembang, melanjutkan Pendidikan SMU di SMU Negeri 8 Palembang. Dengan cita-cita dan harapan berhasil masuk jurusan Pendidikan Biologi FKIP MIPA pada tahun 2000 di Universitas Sriwijaya. Selesai Pendidikan S1, berkat Karunia Allah SWT pada tahun 2007 memasuki Pendidikan S2 di Jurusan Biomedik bidang kajian Fisiologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, berkat Doa Keluarga dan izin Allah SWT melanjutkan Pendidikan S3 pada tahun 2014 di jurusan Ilmu Biomedik Kajian Fisiologi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Berbagai perjuangan dijalani dan terus belajar memproses diri, takdir Allah SWT lolos sebagai dosen di UIN Raden Fatah Palembang pada tahun 2011. Beberapa prestasi telah didapatkannya di kampus UIN Raden Fatah Palembang, Tahun 2012-2013 Narasumber dan Trainer Healthy Living pada program Akreditasi Madrasah se Sumatera Selatan bekerjasama dengan AUSAID, Tahun 2018, Oral Presentation di 3rd FIEP Asia Conference dengan Tema Physical Education and Sports Help Build A Healthy Society, Tahun 2019 bekerjasama dengan Kementrian Pemuda dan Olahraga Provinsi Sumatera Selatan menjadi bagian dari Persatuan Ahli Ilmu Faal Olahraga Indonesia, salah satu kegiatan mengadakan Workshop dan Sertifikasi Ahli Ilmu Faal Olahraga se Indonesia. Beberapa karya tulis baik berupa jurnal internasional, jurnal nasional, buku ajar, telah dibuatnya. Motto hidupnya adalah : memiliki Niat yang baik, selalu positif dan berperan serta aktif dan inovatif dalam hidup dengan tujuan keberkahan, Keridhoan Allah SWT dan kebermanfaatan bagi sesama manusia.



Rusny, lahir dan besar di Pangkajene Kabupaten sidenreng rappang, memulai pendidikan SD Negeri 1 pansid, SMP negeri 1 Pangsid, SMU negeri 1 pangsid (pangkajene sidrap). Tahun 2001 berhasil masuk jurusan Peternakan Universitas Hasanuddin Makassar. Kemudian lanjut S2 di tahun 2008 di Jurusan ilmu dan teknologi Peternakan Universitas Hasanuddin Makassar. Allah mentaqdirkannya masuk sebagai dosen di Jurusan Ilmu Pertnakan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Alauddin Makasar di tahun 2013. Berbagai karya tulis baik berupa jurnal nasional, buku ajar, buku refererensi telah diterbitkan.

Alauddin University Press

Alamat:
UPT Perpustakaan UIN Alauddin Makassar
Jl.. H. M. Yasin Limpo No. 36
Romangpolong, Samata,
Kabupaten Gowa.

ISBN 978-602-328-296-8

9 786023 282968

Mashuri_dkk_about_Corona_full_book.pdf

ORIGINALITY REPORT

8%	9%	4%	4%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositori.uin-alauddin.ac.id Internet Source	2%
2	fr.wikipedia.org Internet Source	1%
3	journal.iaimsinjai.ac.id Internet Source	1%
4	ihinsolihin.com Internet Source	1%
5	www.cdc.gov Internet Source	1%
6	www.mdpi.com Internet Source	1%

Exclude quotes	On	Exclude matches	< 1%
Exclude bibliography	On		