

# BAB 1

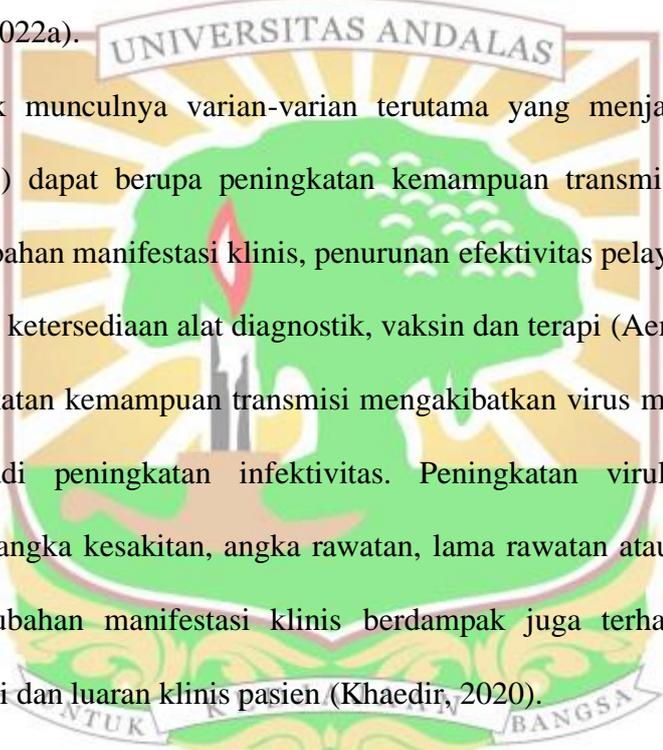
## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan virus *ribonucleid acid* (RNA) yang lebih sering mengalami mutasi dari pada virus *deoxyribo nucleic acid* (Shereen *et al.*), dengan perkiraan kesalahan ketika replikasi RNA dan retrotranskripsi sekitar  $10^{-6}$  sampai  $10^{-4}$  substitusi per nukleotida per penggandaan. Mutasi dapat terjadi pada satu nukleotida pada setiap duplikasinya (Domingo *et al.*, 1997; Islam *et al.*, 2021; McGarty, 2021). *Database Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) menunjukkan telah terjadi banyak perbedaan sekuens SARS-CoV-2 dari sekuens yang pertama kali di unggah pada Bulan Januari 2020. Rerata kecepatan evolusi SARS-CoV-2 sebesar  $1,1 \times 10^{-3}$  substitusi nukleotida per situs per tahunnya (Duchene *et al.*, 2020). Laju mutasi SARS-CoV-2 sekitar 49-67 % lebih tinggi dari perkiraan sebelumnya berdasarkan kecepatan munculnya varian (Morales *et al.*, 2021). Hal ini disebabkan kurang efisiennya aktivitas *proofreading-repair* pada replikasi RNA dan transkripsi, mekanisme *mismatch repair* yang tidak bekerja pada replikasi RNA dan tidak bisa beroperasi pada genom keturunan virus RNA *single-stranded* (Domingo *et al.*, 1997). Mutasi juga terjadi akibat *selective pressures* dan adaptasi virus selama infeksi yang memanjang, dan transmisi berikutnya (McCormick *et al.*, 2021).

Mutasi SARS-CoV-2 menimbulkan varian-varian virus yang menyebar secara global dan menyebabkan pandemi dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Bahkan terjadi tiga kali pengulangan fase gelombang lonjakan kasus

semenjak awal ditemukan. Gelombang pertama terjadi pada awal tahun 2020 yang didominasi oleh varian-varian orisinal/Wuhan dengan sedikit mutasi pada D614G, pertengahan tahun 2021 didominasi oleh varian Delta dan akhir tahun 2021 hingga awal tahun 2022 varian Omicron menjadi varian dominan di seluruh dunia. Awal tahun 2022, Indonesia memasuki gelombang lonjakan ketiga (*third wave*) termasuk di Sumatera Barat. Puncak gelombang ketiga di Sumatera Barat terjadi pada Bulan Februari 2022 dengan kasus *confirmed* harian tertinggi sebanyak 654 kasus (Diskominfo, 2022a).

The logo of Universitas Andalas is a circular emblem. At the top, a banner reads "UNIVERSITAS ANDALAS". The center features a green tree with a red flame-like shape at its base. Below the tree, a banner contains the motto "UNTUK KEMAJUAN BANGSA".

Dampak munculnya varian-varian terutama yang menjadi *Variants of concern* (VOC) dapat berupa peningkatan kemampuan transmisi, peningkatan virulensi, perubahan manifestasi klinis, penurunan efektivitas pelayanan kesehatan atau penurunan ketersediaan alat diagnostik, vaksin dan terapi (Aeni, 2021; WHO, 2021). Peningkatan kemampuan transmisi mengakibatkan virus mudah menyebar sehingga terjadi peningkatan infektivitas. Peningkatan virulensi berakibat meningkatnya angka kesakitan, angka rawatan, lama rawatan atau bahkan angka kematian. Perubahan manifestasi klinis berdampak juga terhadap perubahan modalitas terapi dan luaran klinis pasien (Khaedir, 2020).

Tatalaksana yang efektif pada periode awal pandemi belum tersedia, sehingga intervensi non farmasi seperti menjaga jarak, menggunakan masker, pembatasan mobilisasi dan penutupan sekolah diterapkan untuk mengontrol transmisi virus, yang secara global berdampak pada seluruh aspek kehidupan (Atalan, 2020; Hale *et al.*, 2020; Kostaki *et al.*, 2021). Oleh karena itu pemahaman transmisi SARS-CoV-2 yang lebih baik diperlukan untuk meminimalisasi konsekuensinya. Analisis epidemiologi molekuler sekuen utuh genom SARS-CoV-

2 diperlukan untuk memonitor pola virus dan untuk mendapatkan gambaran epidemiologi yang penting serta masalah kesehatan masyarakat terkait asal usul dan transmisi (Kostaki *et al.*, 2021).

Data sekuen genom dapat digunakan untuk melihat titik-titik mutasi yang mungkin berperan dalam perubahan virulensi dan infektivitas. Varian B.1.617 merupakan varian mutasi ganda yang berasal dari kombinasi varian coronavirus sebelumnya L452R dan E484Q yang menyebabkan kematian di beberapa bagian India (Cherian *et al.*, 2021). Varian B.1.618 merupakan strain mutasi rangkap tiga yang menyebabkan kematian dan *outbreak* COVID-19 terburuk di Bengal India (Sahoo *et al.*, 2021). Salah satu sub varian dari Omicron, *lineage* BA.1 sangat resistan terhadap vaksin dan antivirus dan menyebar cepat ke seluruh dunia mengalahkan varian Delta. Bulan Februari 2022 varian lain dari Omicron, *lineage* BA.2 telah terdeteksi di banyak negara mengalahkan BA.1. Varian BA.2 lebih menular dari pada BA.1 (Yamasoba *et al.*, 2022). BA.2 bertanggung jawab atas sebagian besar kasus, rawatan di rumah sakit, dan kematian pada beberapa negara selama periode awal Omicron (Tegally *et al.*, 2022). Varian B.1.466.2 merupakan varian yang paling dominan ditemukan di Indonesia sebelum *outbreak* varian Delta dengan ciri khas sebanyak 98% mengalami mutasi pada N439K (Cahyani *et al.*, 2022).

Substitusi pada posisi Asn<sup>501</sup> dengan Thr atau Phe meningkatkan afinitas pengikatan ACE2, dan Tyr<sup>501</sup> meningkatkan infektivitas dan virulensi (Gu *et al.*, 2020; Starr *et al.*, 2020). Substitusi D614G pada S1 protein *Spike* meningkatkan afinitas terhadap ACE2, meningkatkan infektivitas dan kemampuan transmisi (McCormick *et al.*, 2021). Peningkatan kemampuan transmisi terjadi karena mutasi

pada beberapa daerah protein *Spike* virus varian sebelumnya, sehingga lebih agresif ketika berikatan dengan reseptor ACE2 (Rosyid *et al.*, 2021). Tingginya afinitas pengikatan protein *Spike* (S) terhadap ACE2 manusia merupakan prasyarat penting untuk penyebaran cepat SARS-CoV-2 pada manusia (Wrapp *et al.*, 2020). Strain SARS-CoV-2 yang mengalami mutasi pada situs pengikatan ACE2 diantaranya Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), dan Delta (B.1.617.2) sehingga terjadi peningkatan virulensi virus dan kemampuan menghindar dari sistem imun (Campbell *et al.*, 2021; Dejnirattisai *et al.*, 2021).

Mutasi yang terjadi pada *Varian of Concern* juga berdampak terhadap beratnya klinis penyakit. Delesi yang terjadi pada atau dekat *polybasic* protein *Spike* akan memberikan luaran yang ringan atau asimtomatis (Liu *et al.*, 2020). Peningkatan risiko rawatan rumah sakit ditemukan pada varian Alpha, Beta, Gamma dan Delta. Sedangkan pada varian Omicron terjadi penurunan risiko rawatan dan gejala yang berat. Penurunan risiko reinfeksi ditemukan pada varian Beta, Gamma dan Delta, sedangkan pada varian Omicron terjadi peningkatan risiko reinfeksi (WHO, 2022).

Mutasi SARS-CoV-2 dapat membentuk varian yang mungkin dapat menyebabkan perubahan pada transmisi, infektivitas, memungkinkan terjadinya reinfeksi, mengubah virulensi, mengubah luaran klinis, *trial and error* pengobatan, atau mungkin mengakibatkan kegagalan uji diagnosis yang digunakan. *Whole genome sequencing* dan analisis filogenetik SARS-CoV-2 merupakan pendekatan penting untuk memahami karakteristik genomik penyakit infeksi COVID 19. Saat ini belum tersedia analisis data *whole genome sequencing* varian SARS-CoV-2 di Sumatera Barat. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis epidemiologi molekuler

sekuens isolat SARS-CoV-2 Sumatera Barat untuk dapat mengetahui dan mengidentifikasi perubahan SARS-CoV-2 yang membuatnya menjadi lebih mudah ditransmisikan, lebih virulen atau menjadi kurang peka terhadap respon imun. Belum tersedianya data tersebut menjadi dasar pengajuan proposal oleh peneliti.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1 Bagaimana varian/*lineage* Virus SARS-CoV-2 dari isolat Sumatera Barat?
- 2 Bagaimana mutasi yang terjadi pada varian Virus SARS-CoV-2 dari isolat Sumatera Barat?
- 3 Bagaimana hubungan antara varian Virus SARS-CoV-2 Sumatera Barat dengan virulensinya?
- 4 Bagaimana hubungan mutasi Virus SARS-CoV-2 Sumatera Barat dengan tingkat infektivitas?
- 5 Bagaimana hubungan antara varian Virus SARS-CoV-2 Sumatera Barat dengan klinis penyakit?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis karakteristik molekuler, virulensi dan tingkat infektivitas Virus SARS-CoV-2 di Sumatera Barat serta implikasinya terhadap klinis penyakit.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengidentifikasi varian/*lineage* Virus SARS-CoV-2 dari isolat Sumatera Barat.
- 2 Menganalisis perbedaan mutasi yang terjadi antar varian Virus SARS-CoV-2 dari isolat Sumatera Barat.

- 3 Menganalisis hubungan antara varian Virus SARS-CoV-2 Sumatera Barat dengan virulensi.
- 4 Menganalisis hubungan mutasi Virus SARS-CoV-2 Sumatera Barat dengan tingkat infektivitas.
- 5 Menganalisis hubungan antara varian Virus SARS-CoV-2 Sumatera Barat dengan klinis penyakit.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Sebagai referensi baru yang mendukung perkembangan ilmu pengetahuan mengenai variasi genetik dalam upaya pencegahan COVID-19 dan sebagai dasar acuan pola evolusi virus baru dalam menghadapi penyakit *emerging* di masa yang akan datang.

##### **1.4.2 Manfaat Bagi Perguruan Tinggi**

Sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya terutama yang berkaitan dengan transmisi, pengembangan terapi dan vaksin COVID-19.

##### **1.4.3 Manfaat Bagi Pemerintah**

Sebagai kajian dalam mengevaluasi upaya penanganan COVID-19 di Indonesia khususnya Sumatera Barat dan kesiap-siagaan terhadap ancaman pandemi penyakit infeksi di masa yang akan datang.