

LAPORAN PENELITIAN

POLIMORFISME, LAJU MUTASI DAN PREDIKSI PANDEMI VIRUS SARS-COV-2 DI INDONESIA

Jumailatus Solihah, S.Si., M.Biotech.

A. PENDAHULUAN

Penyakit yang disebabkan oleh virus corona jenis baru diketahui pertama kali muncul di akhir tahun 2019 di kota Wuhan, China (Zhu, *et al.*, 2020), dan diduga berasal dari reservoir virus alami pada sejenis kekelawar (Zhou, *et al.*, 2020). Dalam waktu singkat, virus ini menyebar ke seluruh dunia menghasilkan pandemi yang meluas di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Virus baru ini kemudian disebut sebagai virus SARS-CoV-2, karena memiliki kemiripan dalam hal struktur dan gejala infeksi yang ditimbulkannya dengan jenis virus SARS, yakni menyebabkan gangguan parah secara akut pada saluran pernafasan, dan berdasarkan kriteria serologis dan molekuler yang ditemukan, maka penyakit yang ditimbulkan oleh virus ini kemudian dinamakan sebagai *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) (Tan, *et al.* 2020). Meskipun tingkat keparahannya tidak setinggi jika disebabkan oleh virus SARS, akan tetapi penyebaran virus SARS-CoV-2 terbukti memiliki laju lebih cepat dengan area penyebaran yang lebih luas dibandingkan virus SARS (Sahin, *et al.*, 2020).

Dari beberapa penelitian yang membandingkan sekuens virus yang berasal dari berbagai negara, diketahui bahwa virus SARS-CoV-2 ini memiliki tingkat laju mutasi tinggi. Virus SARS-CoV-2 termasuk ke dalam virus RNA yang memiliki karakteristik laju mutasi yang sangat tinggi, dengan laju mutasi hingga sejuta kali lebih cepat dibanding inangnya. Laju mutasi ini diketahui terjadi pada semua varian virus yang ditemukan di berbagai negara di benua Eropa, Amerika dan Asia (Pachetti, *et al.*, 2020). Laju mutasi yang tinggi ini juga menyebabkan munculnya beragam gejala klinis yang muncul pada penderita COVID-19, mulai dari gejala yang ringan dan bahkan tanpa gejala (asimtomatik), hingga gejala klinis yang parah. Beragamnya gejala klinis yang diketahui muncul ini sangat dipengaruhi oleh kondisi dan daya imunitas penderita, selain diduga juga merupakan konsekuensi dari adanya perubahan genetik virus.

Menurut teori, laju mutasi virus DNA mendekati laju mutasi yang terjadi pada sel-sel eukariota, yakni satu mutan baru muncul dalam setiap beberapa ratus hingga ribuan salinan genom. Virus RNA, seperti halnya kelompok coronavirus, mengalami mutasi dengan laju jauh lebih tinggi, diperkirakan bahkan setidaknya ada 1 mutasi di setiap salinan genom. Mutasi yang terjadi dapat bersifat merugikan, netral atau justru menguntungkan. Pada umumnya, mutasi yang tidak mempengaruhi fungsi utama virus akan lestari di dalam populasi virus. Mutasi tersebut dapat menghasilkan virus-virus dengan sifat antigenik baru, sehingga dikatakan virus tersebut mengalami mutasi yang disebut *antigenic drift*. Virus yang berubah sifat antigeniknya ini dapat menimbulkan penyakit pada inang yang sebelumnya resisten atau kebal (Fleischmann, W.R., 1996).

Virus SARS-CoV-2 yang saat ini diketahui menimbulkan pandemi di hampir semua wilayah di dunia merupakan jenis virus yang sulit untuk ditangani. Karena laju mutasinya yang tinggi, sehingga jenis virus yang sama dapat memiliki sifat varian baru pada tempat yang berbeda dan di waktu berbeda, maka sistem deteksi spesifik dan vaksin yang dibuat umumnya tidak dapat diberlakukan secara global/universal, melainkan dipandang perlu untuk merancanginya sesuai dengan sifat virus lokal yang ditargetkan. Dengan demikian, penting untuk mengetahui bagaimana variabilitas virus berdasarkan sekuens genom (keseluruhan gen) virus untuk memperkirakan laju mutasi virus yang terjadi di suatu wilayah tertentu, sehingga tindakan penanganan dan juga pencegahan yang dilakukan dapat menjadi lebih efektif dan efisien.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara *in silico*, dengan memanfaatkan data sekuens genom dalam database GenBank. Data sekuens nukleotida *whole genome* yang memiliki panjang sekuens antara 29.000 – 30.000 bp diunduh dari situs NCBI Virus (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/virus?SeqType_s=Nucleotide&VirusLineage_ss=Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%202,%20taxid:2697049). Sekuens nukleotida genom tersedia yang berasal dari beberapa negara tetangga terdekat Indonesia diunduh untuk dianalisa variabilitas/polimorfisme yang terjadi, dan dibandingkan dengan genom virus tetuanya yang berasal dari Wuhan, China. Pengolahan data dengan menggunakan software Geneious mencakup tahapan penyejajaran sekuens

(*multiple alignment*) menggunakan ClustalW, analisis *single nucleotide polymorphism* (SNP) dan pembentukan *identity matrix*, hingga konstruksi filogenetic tree dengan metode *neighbor-joining*.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Update data sekuens nukleotida genom virus SARS-CoV-2

Data peta penyebaran virus SARS-CoV-2, berdasarkan data sekuens nukleotida (RNA) yang diupload dan terekam pada database NCBI Virus menunjukkan bahwa hingga saat ini, data sekuens nukleotida virus yang dilaporkan masih belum mencakup semua wilayah yang diketahui terdapat kasus positif COVID-19 (Gambar 1). Sekuens nukleotida virus SARS-CoV-2 yang dilaporkan dalam database NCBI Virus diketahui mulai dilaporkan pada 12 Januari 2020, yaitu berupa sekuens genom virus isolat China (Wuhan), dan update data terjadi setiap bulan dan data baru terus diupload hingga akhir Juli 2020 ini dan berasal dari berbagai negara.



Gambar 1. Peta sebaran data asal sekuens virus yang dilaporkan dan diupload di database NCBI hingga Juli 2020, ditunjukkan dengan lingkaran biru.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/sars-cov-2>)

Pencarian data sekuens genom virus pada penelitian ini memfokuskan pada sekuens virus SARS-CoV-2 yang merupakan isolat yang berasal dari beberapa negara tetangga terdekat Indonesia. Idealnya, kajian dilakukan dengan menggunakan sekuens genom virus yang berasal dari Indonesia untuk dapat mengetahui bagaimana variasi virus yang terdapat

di Indonesia. Akan tetapi, hingga pengambilan data pada pekan ke-4 Juli 2020, belum dijumpai adanya laporan sekuens nukleotida virus yang berasal dari isolat lokal Indonesia. Dengan demikian, data sekuens genom yang dianalisa dalam laporan ini adalah berupa data sekuens genom tersedia yang berasal beberapa negara tetangga terdekat secara geografis, yakni Malaysia (submit pada tanggal 23 April 2020), Thailand (submit tanggal 8 Mei 2020), Vietnam (submit tanggal 16 Maret 2020), dan Timor Leste (update per tanggal 19 Juni 2020). Data sekuens genom tetua virus yang berasal dari Wuhan, China (submit pada 13 Januari 2020) juga digunakan sebagai pembandingan untuk memperkirakan tingkat variabilitas virus dan laju mutasi yang terjadi.

Dari semua sekuens yang dilaporkan pada beberapa negara tetangga terdekat, tidak semuanya berupa sekuens *whole genome* (keseluruhan urutan nukleotida/gen) yang lengkap. Sebagian besar data yang dijumpai adalah berupa sekuens fragmen RNA dengan panjang antara 350 bp (*base pair*) hingga 5000an bp. Untuk dapat menganalisa variabilitas virus dan laju mutasi, diperlukan data sekuens genom virus. Dengan demikian, dalam penelitian ini, data yang digunakan untuk analisis adalah data *whole genome* virus SARS-CoV-2 dengan panjang 29.900-an bp yang dilaporkan dari beberapa negara tetangga tersebut. Tabel 1 memperlihatkan data genom tersedia yang digunakan dalam laporan ini.

Tabel 1. Data sekuens nukleotida genom yang digunakan

No.	Accession number	Panjang genom (bp)	Negara asal/isolat	Tanggal Submit
1.	MT291826.1	29.807	China/WuhanWH01	13 Januari 2020
2.	MT291827.1	29.858	China/WuhanWH02	13 Januari 2020
3.	MN996527.1	29.825	China/WuhanWIV02	13 Januari 2020
4.	MN996528.1	29.891	China/WuhanWIV04	13 Januari 2020
5.	MN996529.1	29.852	China/WuhanWIV05	13 Januari 2020
6.	MT372480.1	29.868	Malaysia	23 April 2020
7.	MT372481.1	29.898	Malaysia	23 April 2020
8.	MT372482.1	29.865	Malaysia	23 April 2020
9.	MT557155.1	29.805	Thailand	8 Mei 2020
10.	MT557156.1	29.810	Thailand	8 Mei 2020
11.	MT557157.1	29.824	Thailand	8 Mei 2020
12.	MT192773.1	29.890	Vietnam	16 Maret 2020
13.	MT612280.1	29.806	Timor Leste	19 Juni 2020
14.	MT612281.1	29.826	Timor Leste	19 Juni 2020
15.	MT612282.1	29.813	Timor Leste	19 Juni 2020

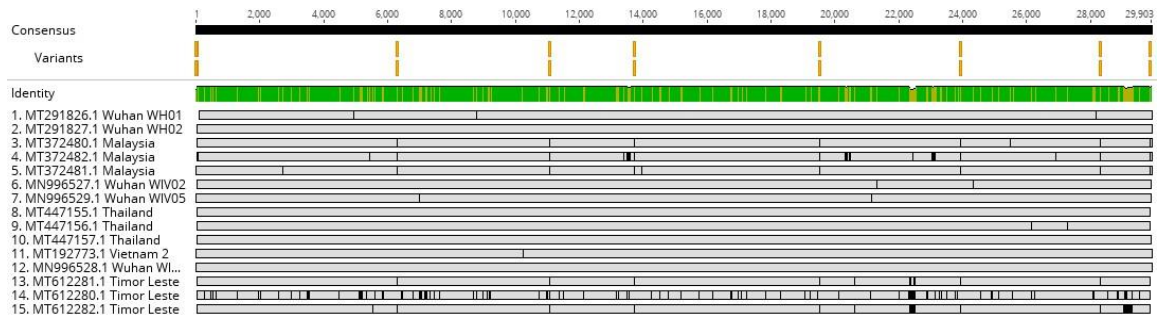
Variasi sekuens RNA genom virus SARS-CoV-2 regional

Berdasarkan hasil penyejajaran sekuens genom terpilih dengan *multiple alignment* Clustal-W, diperoleh *identity matrix* (Tabel 2) yang menunjukkan tingkat kemiripan sekuens genom virus SARS-CoV-2 pada sampel data yang dianalisa. Dari matrix terlihat bahwa secara umum, dijumpai kemiripan tinggi (di atas 98%) pada seluruh sampel yang dianalisa. Tingkat kemiripan tertinggi (mendekati 100%) yang ditandai pada *heat map* berwarna hitam dijumpai pada sampel-sampel yang berasal dari negara-negara Thailand, Vietnam dan China (Wuhan), sedangkan kemiripan terendah dijumpai pada 1 sampel yang berasal dari Malaysia dan dan 2 sampel dari Timor Leste, ditandai warna pada *heat map* yang lebih terang. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat varian virus yang berbeda berdasarkan susunan materi genetiknya, pada kedua wilayah tersebut (Malaysia dan Timor Leste), dibandingkan dengan isolat virus dari negara asalnya (China/Wuhan).

Tabel 2. Identity Matrix (*heat map*) persentase kemiripan sekuens genom virus SARS-CoV-2 regional

	MT291826.1...	MT291827.1...	MT372480.1...	MT372482.1...	MT372481.1...	MN996527.1...	MN996529.1...	MT447155.1...	MT447156.1...	MT447157.1...	MT192773.1...	MN996528.1...	MT612281.1...	MT612280.1...	MT612282.1...
MT291826.1 Wuhan WH01	99.99%	99.95%	99.96%	99.25%	99.94%	99.98%	99.98%	99.99%	99.98%	99.99%	99.99%	99.99%	99.81%	99.12%	98.86%
MT291827.1 Wuhan WH02	99.99%	99.96%	99.96%	99.25%	99.95%	99.99%	99.99%	100%	99.99%	100%	100.00%	100%	99.82%	99.13%	98.87%
MT372480.1 Malaysia	99.95%	99.96%	99.96%	99.32%	99.98%	99.97%	99.96%	99.97%	99.97%	99.97%	99.95%	99.96%	99.84%	99.11%	98.88%
MT372482.1 Malaysia	99.25%	99.25%	99.32%	99.32%	99.32%	99.30%	99.25%	99.31%	99.30%	99.31%	99.25%	99.23%	99.18%	98.49%	98.26%
MT372481.1 Malaysia	99.94%	99.95%	99.98%	99.32%	99.96%	99.96%	99.95%	99.97%	99.96%	99.96%	99.90%	99.95%	99.83%	99.11%	98.88%
MN996527.1 Wuhan WIV02	99.98%	99.99%	99.97%	99.25%	99.96%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.82%	99.13%	98.87%
MN996529.1 Wuhan WIV05	99.98%	99.99%	99.96%	99.25%	99.95%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.82%	99.13%	98.87%
MT447155.1 Thailand	99.99%	100%	99.97%	99.31%	99.97%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	100%	100.00%	100%	99.82%	99.13%	98.87%
MT447156.1 Thailand	99.98%	99.99%	99.97%	99.30%	99.96%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.82%	99.13%	98.87%
MT447157.1 Thailand	99.99%	100%	99.97%	99.31%	99.96%	99.99%	99.99%	100%	99.99%	99.99%	100.00%	100%	99.82%	99.13%	98.87%
MT192773.1 Vietnam 2	99.99%	100.00%	99.95%	99.25%	99.90%	99.99%	99.96%	100.00%	99.99%	99.99%	100.00%	99.95%	99.81%	99.13%	98.87%
MN996528.1 Wuhan Leste	99.99%	100%	99.96%	99.25%	99.95%	99.99%	99.99%	100%	99.99%	99.99%	100%	99.95%	99.82%	99.13%	98.87%
MT612281.1 Timor Leste	99.81%	99.82%	99.84%	99.18%	99.83%	99.82%	99.82%	99.82%	99.82%	99.82%	99.82%	99.82%	99.12%	98.89%	98.64%
MT612280.1 Timor Leste	99.12%	99.13%	99.11%	98.49%	99.11%	99.13%	99.13%	99.13%	99.13%	99.13%	99.13%	99.13%	99.12%	98.64%	98.64%
MT612282.1 Timor Leste	98.86%	98.87%	98.88%	98.26%	98.88%	98.87%	98.87%	98.87%	98.87%	98.87%	98.87%	98.87%	98.89%	98.64%	98.64%

Variabilitas virus akibat mutasi dapat pula dilihat dari adanya polimorfisme nukleotida tunggal atau *single nucleotide polymorphism* (SNP). Analisis SNP pada ke-15 data genom menunjukkan adanya beberapa titik SNP di sepanjang sekuens *whole genome* virus (Gambar 2). Terdapat beberapa titik SNP yang khas dijumpai pada isolat yang berasal dari Malaysia dan Timor Leste, menunjukkan adanya kekhasan pada isolat dari kedua negara tersebut yang berbeda dari isolat asalnya. Macam variasi SNP yang dijumpai pada sekuens *whole genome* virus SARS-CoV-2 diperlihatkan dalam Tabel 3.



Gambar 2. Hasil multiple alignment ClustalW. Garis vertikal berwarna oranye menunjukkan posisi dijumpai *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada sekuens genom virus SARS-CoV-2. Garis horizontal hijau merupakan sekuens konsensus dari ke-15 sekuens yang dianalisa. Garis vertikal berwarna oranye di dalamnya menunjukkan adanya perbedaan sekuens di antara ke-15 sampel.

Tabel 3. Variasi *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada whole genome virus SARS-CoV-2 regional

Titik basa ke	Basa polimorfik	Frekuensi Varian	Varian sekuens
29870	A	42.90%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia
29870	C	57.10%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02
29868	A	42.90%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia
29868	G	57.10%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02
29867	A	42.90%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia
29867	T	57.10%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02
29864	A	31.30%	MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia
29864	G	68.80%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02
29862	A	37.50%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia
29862	G	62.50%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02
28311	C	66.70%	MN996527.1 Wuhan WIV02, MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02, MT447155.1 Thailand, MT447156.1 Thailand, MT447157.1 Thailand, MT612280.1 Timor Leste
28311	T	33.30%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia , MT612281.1 Timor Leste, MT612282.1 Timor Leste
23929	C	66.70%	MN996527.1 Wuhan WIV02, MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02, MT447155.1 Thailand, MT447156.1 Thailand, MT447157.1 Thailand, MT612280.1 Timor Leste
23929	T	33.30%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia , MT612281.1 Timor Leste, MT612282.1 Timor Leste
19524	C	66.70%	MN996527.1 Wuhan WIV02, MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02, MT447155.1 Thailand, MT447156.1 Thailand, MT447157.1 Thailand, MT612280.1 Timor Leste
19524	T	33.30%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia , MT612281.1 Timor Leste, MT612282.1 Timor Leste

Titik basa ke	Basa polimorfik	Frekuensi Varian	Varian sekuens
13730	C	66.70%	MN996527.1 Wuhan WIV02, MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02, MT447155.1 Thailand, MT447156.1 Thailand, MT447157.1 Thailand, MT612280.1 Timor Leste
13730	T	33.30%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia , MT612281.1 Timor Leste, MT612282.1 Timor Leste
11083	G	64.30%	MN996527.1 Wuhan WIV02, MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02, MT447155.1 Thailand, MT447156.1 Thailand, MT447157.1 Thailand
11083	T	35.70%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia , MT612280.1 Timor Leste, MT612281.1 Timor Leste
6312	A	33.30%	MT372480.1 Malaysia , MT372481.1 Malaysia , MT372482.1 Malaysia , MT612281.1 Timor Leste, MT612282.1 Timor Leste
6312	C	66.70%	MN996527.1 Wuhan WIV02, MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT192773.1 Vietnam 2, MT291826.1 Wuhan WH01, MT291827.1 Wuhan WH02, MT447155.1 Thailand, MT447156.1 Thailand, MT447157.1 Thailand, MT612280.1 Timor Leste
25	G	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
25	T	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
23	A	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
23	G	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
22	A	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
22	C	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
19	C	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
19	T	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
17	C	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
17	T	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
15	A	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
15	C	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
14	A	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
14	T	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
13	A	25.00%	MT192773.1 Vietnam 2
13	T	75.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MN996529.1 Wuhan WIV05, MT372481.1 Malaysia
12	A	66.70%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MT372481.1 Malaysia
12	T	33.30%	MT192773.1 Vietnam 2
9	G	33.30%	MT192773.1 Vietnam 2
9	T	66.70%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MT372481.1 Malaysia
7	A	33.30%	MT192773.1 Vietnam 2
7	G	66.70%	MN996528.1 Wuhan WIV04, MT372481.1 Malaysia
4	A	50.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04
4	T	50.00%	MT192773.1 Vietnam 2
2	A	50.00%	MT192773.1 Vietnam 2
2	T	50.00%	MN996528.1 Wuhan WIV04

Variasi SNP pada Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat laju mutasi tinggi pada virus SARS-CoV-2, ditandai dengan ditemukannya banyak varian sekuens. Semua isolat virus

yang berasal dari negara-negara tetangga terdekat Indonesia memiliki variasi/perbedaan sekuens akibat mutasi titik yang menghasilkan SNP, sehingga berbeda dari virus tetua yang berasal dari China/Wuhan. Demikian pula, antar isolat di negara yang sama dapat dijumpai adanya varian yang berbeda. Hal ini disebabkan oleh tingginya laju mutasi (perubahan genetik) pada virus.

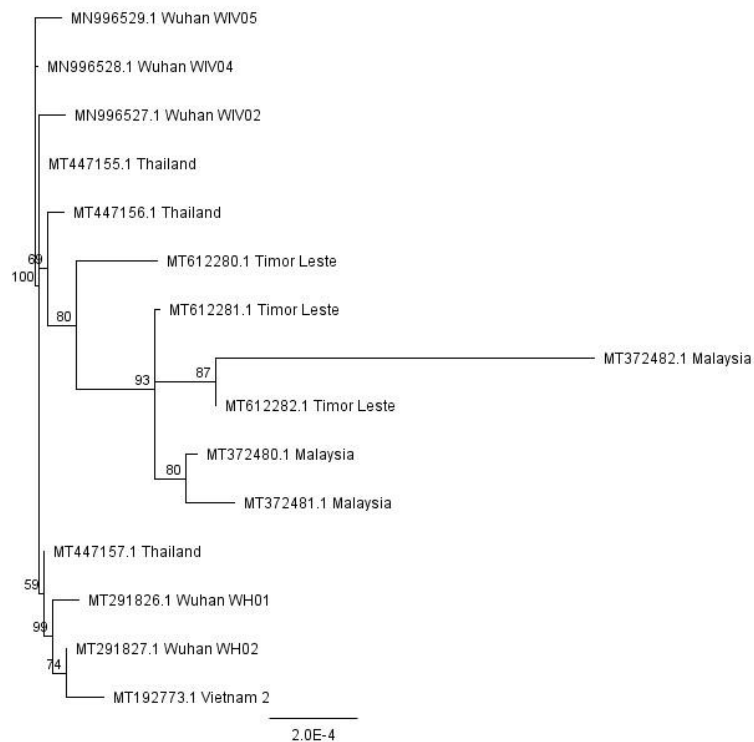
Dari data yang menunjukkan posisi SNP terhadap gen penyandi protein (daerah *open reading frame*/ORF, ditunjukkan sebagai garis horizontal berwarna coklat muda) pada Gambar 3 menunjukkan bahwa beberapa titik SNP terletak pada daerah non-gen (tidak menyandi protein), seperti pada titik 13.730 dan pada titik 28.311, sehingga mutasi di titik tersebut tidak akan mempengaruhi perubahan fenotipe dan fungsi virus. Akan tetapi, sebagian besar titik mutasi SNP (ditandai garis vertikal berwarna oranye) dijumpai terletak di dalam sekuens gen yang menyandi protein (garis horizontal). Dengan demikian, perubahan sekuens atau mutasi pada daerah tersebut dapat mengubah fenotipe virus, sehingga dapat mengubah sifat antigen virus, dan bahkan kemampuannya dalam menginfeksi *host*.



Gambar 3. Prediksi letak gen (ORF) pada genom virus, ditandai garis horizontal coklat muda. Perhatikan posisi variasi SNP (garis vertikal) terhadap ORF.

Laju mutasi virus SARS-CoV-2 dan prediksi pandemi di Indonesia

Untuk mengetahui seberapa jauh mutasi yang terjadi dan bagaimana prediksi pandemi di Indonesia berdasarkan analisis data sekuens *whole genome* virus, dilakukan konstruksi *filogenetic tree*, sehingga dapat diketahui bagaimana kemungkinan posisi varian virus yang berkembang di Indonesia. *Filogenetic tree* pada Gambar 4 menunjukkan bahwa isolat virus yang berasal dari Timor Leste dan Malaysia cenderung berada dalam cluster yang berbeda dari isolat virus dari negara Thailand, Vietnam, dan China (Wuhan). Garis horizontal cenderung yang lebih panjang menunjukkan adanya perubahan genetik yang cukup besar pada isolat virus dari Malaysia dan Timor Leste, dibandingkan dengan isolat tetuanya.



Gambar 4. Konstruksi *neighbor-joining filogenetic tree* sekuens genom virus SARS-CoV-2 dari isolat yang berasal dari beberapa negara tetangga terdekat Indonesia dan isolat tua virus dari Wuhan sebagai pembandingan

Jika melihat kembali Tabel 1 yang menunjukkan tanggal submit data sekuens ke dalam NCBI, Malaysia mensubmit data sekuens lebih awal (bulan April) daripada Thailand (bulan Mei). Akan tetapi, berdasarkan *filogenetic tree* di atas, isolat virus Thailand berada dalam posisi lebih dekat dengan China (Wuhan), sehingga diperkirakan isolat yang berkembang di Thailand merupakan isolat yang langsung berasal dari China (Wuhan).

Demikian pula halnya ada isolat dari Vietnam. Isolat dari ketiga negara tersebut cenderung berada dalam cluster yang sama dalam *filogenetic tree*.

Isolat virus yang berasal dari Malaysia dan Timor Leste diduga berasal dari salah satu mutan tetua memiliki kemiripan dengan isolat Thailand, ditunjukkan dengan posisi isolat dari kedua negara tersebut yang berada dalam cluster terpisah. Diketahui kedua negara tersebut merupakan dua negara terdekat dengan Indonesia, sehingga dapat diperkirakan isolat virus yang menyebar di Indonesia memiliki kemiripan dengan isolat virus dari kedua negara tersebut.

Diketahui pula, data sekuens virus dari Timor Leste disubmit pada bulan Juni, berjarak 5 bulan dari waktu dilaporkannya isolat pertama dari China (Wuhan), sehingga diduga perbedaan isolat virus pada daerah ini juga karena diperkirakan virus telah melalui beberapa kali siklus replikasi, sementara diketahui setiap replikasi pada virus RNA dapat menghasilkan mutasi pada sekuens nukleotida (Fleischmann, W.R., 1996).

Jika ditinjau dari perkembangan kasus dengan status positif COVID-19 di Indonesia, Indonesia hingga pekan ke-4 Juli 2020 masih menunjukkan grafik menanjak (laju penambahan eksponensial). Berbeda dari negara tetangga lain, termasuk Malaysia dan Timor Leste, hampir semua negara tetangga menunjukkan garis menurun dan cenderung mendatar kembali (menuju angka kasus 0). Dengan demikian, terdapat kemungkinan bahwa isolat virus yang menyebar di Indonesia masih mengalami perubahan/mutasi.

D. SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Mutasi pada virus RNA umumnya terjadi secara alami seiring dengan terjadinya replikasi virus. Dengan demikian, semakin virus berkembang, maka semakin cepat pula mutasi yang diperkirakan terjadi. Kasus di Indonesia saat ini masih belum menunjukkan garis stabil, sehingga diperkirakan replikasi virus (dan mutasi genetik virus) masih berlangsung dengan intens. Dengan demikian, mengingat laju perubahan genetik virus SARS-CoV-2 di Indonesia saat ini masih berlangsung dengan cepat, maka dalam upaya penanganan dan pencegahan, perlu dipertimbangkan sistem deteksi yang bersifat 'lokal' dengan memperhatikan perubahan pada sekuens target isolat virus lokal.

Diperkirakan masih diperlukan hingga 6 bulan lagi hingga virus SARS-CoV-2 berkurang, dengan syarat adanya kontrol dan pembatasan sosial sehingga diharapkan tidak menambah lagi kasus baru. Namun, perkiraan waktu tersebut sangat bergantung pada bagaimana konsistensi masyarakat dan pemerintah dalam menjalankan pembatasan sosial dan pengkondisian *new normal* dengan disiplin.

Dengan demikian, saat ini sangat penting untuk melakukan upaya apapun yang dapat mencegah meluasnya penyebaran virus. Jika penyebaran virus dapat dihambat (sehingga dengan demikian replikasi virus juga berkurang), maka laju mutasi virus pun akan melambat. Dalam hal ini, tidak hanya pembatasan sosial saja yang perlu secara konsisten dijalankan, melainkan perlu diperhatikan aspek lain, seperti pembiasaan hidup sehat dan pola makanan sehat yang dapat meningkatkan sistem imun, sehingga dapat pula membantu mengeliminasi dan mencegah replikasi virus yang menginfeksi tubuh. Aspek fisik sarana dan prasarana yang dibuat atau dikondisikan menjadi resiko rendah penyebaran virus juga merupakan hal penting untuk dilakukan, seperti mendesain ulang ruang kerja atau pertemuan yang memungkinkan untuk diberlakukannya *physical distancing* dengan sirkulasi udara yang baik. Dengan demikian, diharapkan penyebaran COVID-19 di Indonesia dapat dikendalikan dalam waktu tidak lebih lama dari yang diperkirakan.

E. REFERENSI

- Fleischmann, W.R., 1996. *Medical Microbiology* 4th Ed. University of Texas Medical Branch. Galveston.
- Pachetti, M.; Marini, B.; Benedetti, F.; Giudici, F.; Mauro, E.; Storici, P.; Masciovecchio, C.; Angeletti, S.; Ciccozzi, M.; Gallo, R.C.; Zella, D.; Ippodrino, R. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of translational medicine*. **2020**. *18*: 179
- Sahin, A.R.; Erdogan, A.; Agaoglu, P.M.; Dineri, Y.; Cakirci, A.Y.; Senel, M.E.; Okyay, R.A.; Tasdogan, A.M. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *EJMO* **2020**, *4*(1): 1-7
- Tan, W.; Zhao, X.; Ma, X.; Wang, W.; Niu, P.; Xu, W.; Gao, G.F.; Wu, G. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases—Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Wkly*. **2020**, *2*, 61–62.
- 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**, *579*, 270–273.
- 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, 2019. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 727–733.

NCBI Virus

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/virus?SeqType_s=Nucleotide&VirusLineage_ss=Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%202,%20taxid:2697049&Completeness_s=complete&Region_s=Asia