

MUTASI VIRUS SARS-COV-2 VARIAN OMICRON (B.1.1.529)

Rina Isnawati

Pusat Riset Biomedis, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Cibinong Science Center Jl. Raya Jakarta-Bogor,
Pakansari, Kecamatan Cibinong, Kabupaten Bogor, Jawa Barat 16911
Email: rina029@brin.go.id

Abstrak

Virus penyebab Covid-19 yaitu SARS-CoV-2 terus mengalami mutasi membentuk varian baru. Varian terbaru yang telah terdeteksi, yaitu varian Omicron yang dikenal sebagai varian B.1.1.529. Varian ini pertama kali dilaporkan di Afrika Selatan pada tanggal 24 November 2021 dan saat ini telah menyebar ke seluruh dunia demikian juga di Indonesia. Varian Omicron adalah varian yang paling banyak bermutasi, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa dengan banyaknya mutasi dapat meningkatkan infektivitas dan kekebalan dari varian Omicron dibandingkan dengan varian tipe awal dan empat VOC lainnya. Varian Omicron menjadi varian dominan di banyak negara di seluruh dunia dan membawa tantangan baru untuk mencegah dan mengendalikan penyakit Covid-19. Meskipun beberapa informasi menyebutkan gejala yang ditimbulkan oleh varian ini cenderung ringan, akan tetapi kecepatan transmisi Omicron berpotensi menimbulkan peningkatan gelombang kasus Covid-19 berikutnya. Artikel review ini bertujuan menganalisis dan merangkum data informasi tentang perkembangan mutasi Omicron untuk mengetahui karakteristik, daya transmisi, patogenesis, diagnosis dan efektifitas vaksin terhadap varian Omicron. Varian Omicron sampai saat ini ditemukan 60 mutasi yang terakumulasi di seluruh genom. Varian Omicron memiliki 32 mutasi pada protein spike, dua kali lebih banyak dari varian Delta sehingga berdampak pada peningkatan daya transmisibilitas yang lebih kuat, penurunan efektifitas vaksin dan antibodi, tingkat patogenisitas, dan virulensi.

Kata Kunci: Sars-CoV-2, Mutasi, Omicron, patogenesis, vaksin

1. PENDAHULUAN

Pandemi Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) yang disebabkan virus Sars-CoV-2 telah berlangsung selama dua tahun lebih hingga saat ini. Virus ini terus mengalami mutasi menghasilkan varian-varian baru dengan fenotipe, pola transmisi, dan virulensi yang berbeda-beda. Pemantauan mutasi genetik Sars-CoV-2 ini penting untuk mengetahui peta penyebaran geografis virus, sekaligus mengetahui variasi antigen yang dapat memengaruhi respons imun tubuh terhadap virus. Akumulasi perubahan kecil pada gen protein *spike* Sars-Cov-2 menghasilkan *antigenic drift* dan varian baru virus. *Antigenic drift* adalah perubahan kecil pada protein virus yang disebabkan oleh mutasi titik atau delesi gen pada virus (Yewdell, J.W. 2021).

World Health Organization (WHO) mengelompokkan virus Sars-CoV-2 menjadi dua kategori, yaitu *variant of interest* (VOI) dan *variant of concern* (VOC). Kategori VOI diberikan jika terdapat mutasi baru dengan implikasi fenotipenya bisa diduga dan harus terpenuhi satu mutasi yang menyebabkan transmisi lokal atau menyebabkan multipel kluster atau terdeteksi di beberapa negara. Kategori VOI dapat berubah menjadi VOC bila perubahan tersebut meliputi: Pertama, memiliki peningkatan transmisi, secara epidemiologi lebih cepat. Kedua, memiliki virulensi yang lebih tinggi, sehingga terjadi peningkatan keparahan terhadap inangnya, bahkan dapat menyebabkan kematian. Ketiga, varian tersebut menurunkan efektifitas protokol kesehatan, alat diagnostik, vaksin, dan terapi. Pada 31 Mei 2021 WHO telah menetapkan 4 varian SAR-CoV-2 sebagai VOC, yaitu varian B.1.1.7(Alpha), B.1.351(Beta), Gamma (P1) dan B.1.671.2 (Delta) (Hakam. 2021).

Mutasi virus terus berlangsung dan membentuk varian baru yang ditemukan pada tanggal 24 November di Afrika yang dikenal dengan varian B.1.1.529 (Omicron). Varian Omicron diklasifikasikan sebagai VOC karena mengalami mutasi multipel, terdapat fenomena menghindari sistem imun (*escape immune*), dan diperkirakan memiliki daya transmisi lebih cepat daripada varian Delta sehingga cepat menyebar (Campbell, F *et al.* 2021). Varian Omicron memiliki kecepatan penularan yang tinggi hingga mencapai 5 kali lipat dari varian sebelumnya termasuk varian Delta (Torjesen, I. 2021; Dyer, O. 2021). Namun masih di butuhkan

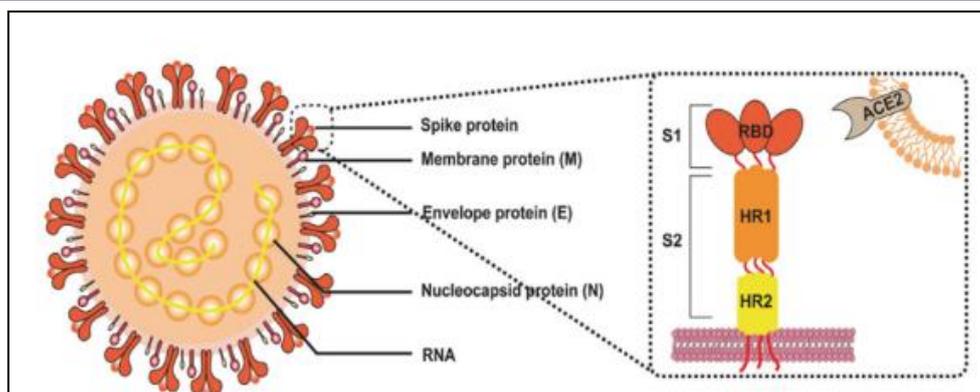
bukti-bukti hasil penelitian yang cukup untuk mendukung pernyataan tersebut. Omicron telah menjadi varian yang paling mendominasi dibandingkan varian Delta sebesar 74% (183/249) di Afrika Selatan (NGS-SA, 2021). Peningkatan jumlah kasus mingguan COVID-19 varian Omicron juga terlihat di beberapa negara Afrika Selatan pada akhir November hingga awal Desember 2021, misalnya Eswatini (1,99%), Zimbabwe (1,36%), Mozambik (1,21%), Namibia (6,81%), Lesotho (2,19%) (Satgas Covid-19. 2021). Di Indonesia, per tanggal 26 April 2022 tercatat 10.675 kasus Omicron dimana meningkat 3.467 kasus dari bulan sebelumnya (GISAIID.2022). Awal mulanya kasus Omicron pertama di Indonesia pada tanggal 27 November 2021 ditemukan pada seorang petugas kebersihan di wisma karantina yang tertular pelaku perjalanan dari Nigeria. Faktor yang menyebabkan penyebaran signifikan ini sementara masih belum diketahui, namun ada kemungkinan bahwa penyebaran varian Omicron diperkuat oleh faktor-faktor lain seperti tingkat vaksinasi yang rendah, pelanggaran aktivitas masyarakat, dan tes diagnostik sejak penetapan Omicron sebagai VoC (WHO. 2021). Selain itu, virus Omicron memiliki kemampuan untuk meloloskan diri dari respons imun (European Centre for Disease. 2022). Kemampuan untuk meloloskan diri dari respons imun pejamu akibat adanya mutasi multipel (>30 mutasi) pada protein *spike*, 15 di antaranya mutasi pada regio RBD (*receptor binding domain*) yang merupakan target kunci antibodi penetralisir virus SARS-CoV-2. Hal ini berbeda dibandingkan dengan varian Alpha, Beta, Gamma, dan Delta yang hanya memiliki 9-12 mutasi pada region protein *spike* (Hu, J *et al.* 2022). Beberapa media memberitakan bahwa virus yang mengalami mutasi akan menyebar lebih cepat dan membuat wabah tidak terkendali. Pada kenyataannya berdasarkan hasil penelitian, mutasi virus tidak selalu berbahaya seperti yang digambarkan, bahkan mutasi adalah bagian dari siklus hidup virus RNA. Mutasi dapat membuat virus menjadi lebih atau kurang virulen (Grubaugh, N.D *et al.* 2020). Oleh karena itu *literature review* ini bertujuan menganalisis dan merangkum data informasi tentang perkembangan mutasi Omicron untuk mengetahui karakteristik, daya transmisi, patogenesis, diagnosis dan efektifitas vaksin terhadap varian Omicron.

2. METODE PENELITIAN

Metode yang dipilih dalam menyusun penelitian ini adalah *literature review* yang diperoleh dari jurnal nasional dan internasional, artikel yang dipilih berkaitan dengan mutasi Omicron dari tahun 2020 sampai tahun 2022. Penulis mendapat referensi dari website, database Science Direct, PubMed, Google Scholar dengan kata kunci mutasi Omicron. Sumber-sumber yang telah diperoleh dianalisis dengan menggunakan metode *systematic literature review* yang meliputi pengumpulan, evaluasi dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

SARS-CoV-2 adalah virion berbentuk bulat dengan genom sepanjang 29.700 nukleotida. Dua pertiga dari genom dan poliprotein panjang ORF1ab, termasuk dalam bagian ujung 5'. Bagian ujung 3' menyandi empat protein struktural utama, yaitu protein *spike* (S), protein nukleokapsid (N), protein membran (M), dan protein *envelope* (E). Protein S terdiri dari dua subunit fungsional, yaitu subunit S1 dan S2. Subunit S1 tersusun oleh *N-terminal domain* (NTD) dan *C-terminal domain* (CTD). Subunit S1 terdiri dari domain S1A, S1B, S1C, dan S1D. Domain S1A, bersinggungan dengan NTD, mengenali karbohidrat yang dibutuhkan untuk perlekatan virus ke permukaan sel inang. Domain S1B merujuk kepada *receptor-binding domain* (RBD) dari protein S SARSCoV-2, berinteraksi dengan reseptor ACE2 manusia. RBD terletak di CTD. Domain yang terakhir berperan dalam proses perlekatan virus ke reseptor sel inang. Sedangkan subunit S2 berfungsi dalam fusi membran. Protein S adalah fragmen antigen potensial dalam pengembangan vaksin. Struktur virus dapat dilihat pada gambar 1 (CDC. 2021).



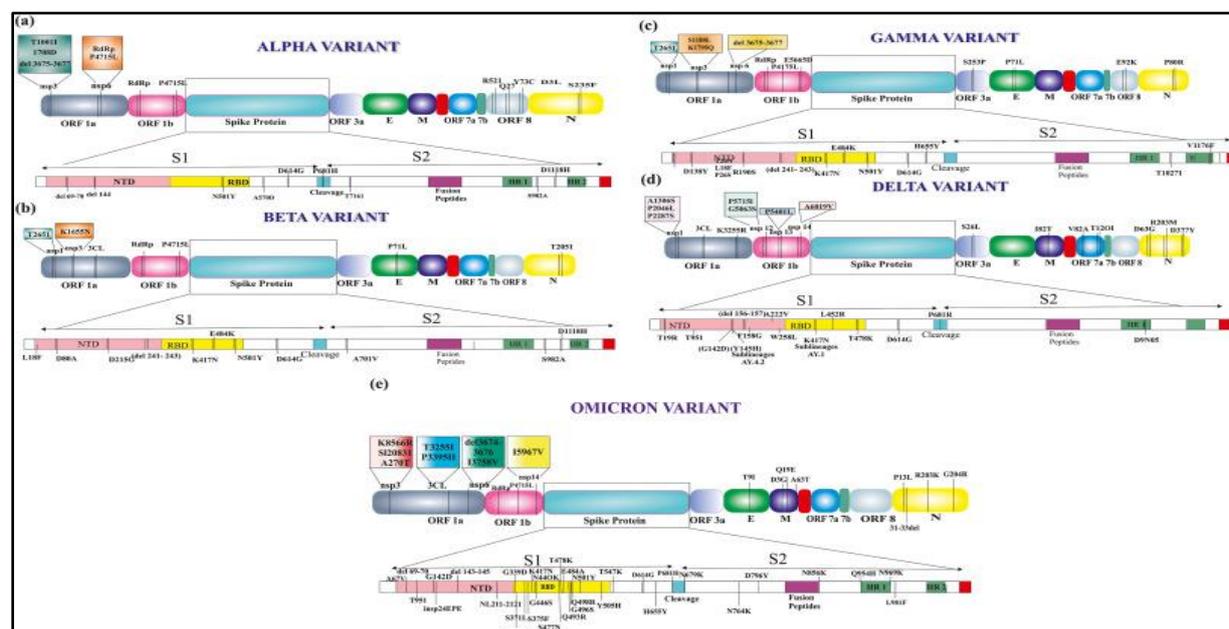
Gambar 1. Struktur Virus SARS-COV-2 (Laiton-Donato, K. *et al.* 2021)

Varian Omicron memiliki beberapa mutasi yang mungkin berdampak pada kecepatan penyebaran atau tingkat keparahan penyakit yang ditimbulkan. Variasi protein *spike* ditentukan oleh 30 mutasi (15 diantaranya terjadi di RBD), 3 delesi, dan 1 minor insersi (Kumar, S *et al.* 2022). Varian Omicron memiliki lebih dari 60 mutasi termasuk mutasi pada protein spike 26-32, substitusi asam amino, penghapusan, dan penyisipan kode gen (He, X *et al.* 2021). Dari berbagai mutasi yang dicatat, hanya sekitar 12 yang sudah pernah terjadi pada varian sebelumnya. Mutasi kritis pada protein spike adalah G339D, S371L, S373P, S375F, K417 N, N440K, G446S, S477 N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, dan Y505H (CDC-b. 2021).

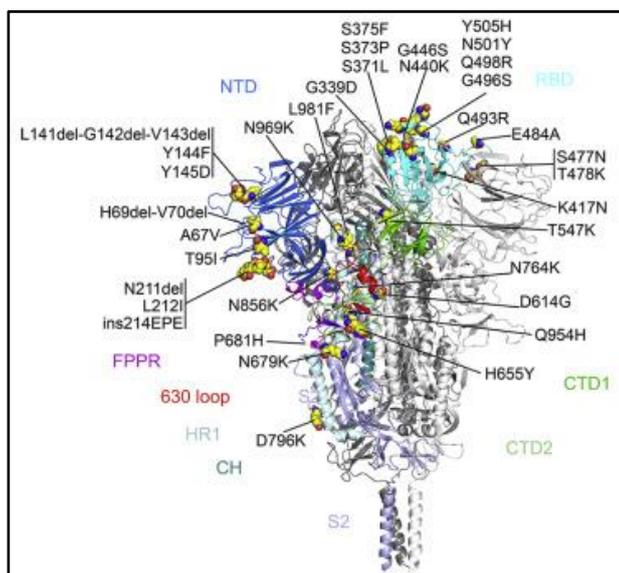
Substitusi asam amino terjadi di regio RBD. Menariknya, Varian Omicron membawa mutasi yang ditemukan pada VoC lain yaitu Varian Alpha yang mengalami delesi pada protein spike posisi 69–70 yang mengarah pada *dropout* gen S atau kegagalan target gen S. Varian Omicron memiliki tiga mutasi kunci yang mirip dengan yang ditemukan di Beta dan Gamma yang dapat menetralkan kekebalan. Selain itu, varian Omicron mengalami mutasi dekat dengan situs pembelahan seperti pada varian Delta. Berdasarkan mutasi ini, diperkirakan bahwa Varian Omicron mungkin memiliki karakteristik yang mirip dengan semua varian lainnya, setidaknya pada tingkat molekuler (CDC-b. 2021; Poudel, S *et al.* 2022) Mutasi yang lebih banyak terjadi di protein S pada varian Omicron dibandingkan Delta mengindikasikan bahwa Varian Omicron mungkin resisten secara imunologis terhadap antibody (He, X *et al.* 2021). Varian Omicron memiliki persentase fraksi struktur alfa-heliks yang lebih tinggi (23,46%) daripada Varian Delta (22,03%), namun memiliki untaian yang lebih sedikit dan struktur protein yang lebih acak. Protein RBD pada varian Omicron memiliki komposisi alfa yang lebih besar (8,3%) daripada varian Delta (5,68%). Peningkatan struktur alfa-heliks tersebut menunjukkan bahwa varian ini lebih kuat bermutasi daripada urutan beta44 meskipun dengan struktur protein yang lebih acak (gambar 2) (Moeed M. 2021; Zhang, J *et al.* 2021).

Urutan pengkodean protein S yang terganggu berkisar antara 468-473 dengan residu ISTEIYQA pada RBD varian Wuhan, 469-471 dengan residu EIY pada RBD varian Delta, dan tidak ada residu gangguan pada RBD varian Omicron. Gangguan residu urutan protein *spike* mengindikasikan stabilitas protein S dalam mengikat ACE2 yang berdampak pada tingkat patogenisitas dan virulensi. Mutasi pada protein *spike* N211I, Y505H, dan N764K varian Omicron merusak fungsi protein yang sebenarnya (gambar 3). Terdapat 15 mutasi pada RBD varian Omicron termasuk N501Y yang berdampak pada peningkatan stabilitas protein dan kerentanan terinfeksi bagi manusia. Mutasi pada gen lainnya seperti G339D, S371L, S373P, S375F, N440K, G446S, T478K, G496S, dan Q498R juga meningkatkan risiko kerentanan terhadap penyakit bagi manusia. Sementara mutasi pada kode protein E484A mengakibatkan afinitas yang tinggi dengan hACE2 dibandingkan Varian Delta. Trans membran glikoprotein S tipe I yang besar pada virus berstruktur selubung seperti varian Omicron akan menempel

pada reseptor homolog permukaan sel inang sehingga memungkinkan fusi membran. Glikoprotein S juga mendorong respons imun pada sel inang, menjadikannya target yang bagus untuk penetralan antibodi (Sternberg, A dan Naujokat, C. 2020). Pembelahan di situs S1/S2 menghasilkan formasi dari subunit permukaan S1, yang menempelkan virus ke permukaan reseptor sel inang dan komponen transmembran S2, yang memungkinkan membran sel virus dan sel inang untuk bergabung. Subunit S2 transmembran terdiri dari hidrofobik N-terminal, gabungan peptida, duplikat heptad HR1 dan HR2, domain transmembran (TM), dan ekor sitoplasma (Kumar, S *et al.* 2022; Walls, A.C *et al.* 2020). Adanya mutasi yang sangat banyak pada struktur gen dan pengodean protein di varian Omicron juga menunjukkan bahwa varian ini dapat berevolusi dengan cepat terutama apabila menginfeksi orang-orang dengan kondisi gangguan imunologi. Berdasarkan hal tersebut diperlukan studi lebih lanjut untuk mengkaji hubungan infeksi pada orang-orang dengan kondisi gangguan imunologi terhadap perkembangan mutasi virus (Kumar, S *et al.* 2022).



Gambar 2. Mutasi Varian Omicron dibandingkan dengan Varian Alpha, Beta, Gamma dan Delta
 Sumber: Das, S *et al.* 2022



Gambar 3. Mutasi pada protein Spike

Sumber: Zhang, J *et al.* 2022

3.1. Transmisi

Potensi peningkatan reinfeksi varian Omicron menunjukkan data lebih tinggi dibandingkan varian lainnya (WHO. 2022). Studi epidemiologi awal dari Afrika Selatan, Inggris dan Hongkong serta data pemodelan menunjukkan bahwa Omicron mungkin lebih menular daripada varian Delta (NERVTAG. 2021; Moore, T. 2021; Gu, H *et al.* 2021). Meskipun terjadi peningkatan pesat kasus Omicron di Afrika Selatan, bias sampel seperti misalnya pengambilan sampel yang terlalu banyak pada daerah dengan prevalensi kasus tertinggi, kemungkinan masih terjadi sehingga prevalensi sebenarnya dari varian ini masih belum diketahui secara pasti (Gu, H *et al.* 2021). Sementara di Inggris, studi model pertumbuhan logistik menggunakan data berbasis komunitas memperkirakan tingkat pertumbuhan kasus Omicron yang diindikasikan dari kegagalan target gene S pada pemeriksaan RT-PCR mencapai 141% per minggu. Meskipun hasil pemeriksaan RT-PCR berupa kegagalan penargetan Gene S tersebut tidak secara langsung menyatakan bahwa peningkatan penularan dan jumlah absolut kasus disebabkan oleh varian Omicron, hal tersebut dapat dianggap sebagai sinyal awal yang kuat dari pertumbuhan Omicron (UK Health Security Agency. 2021). Durasi yang lebih pendek dari infeksi hingga transmisi penularan juga dilaporkan oleh Badan Keamanan Kesehatan Inggris (UK Department of Health and Social Care. 2021). Selain itu, laporan media menyatakan bahwa jumlah kasus Omicron mungkin menjadi dua kali lipat setiap tiga hingga empat hari. Kecepatan penularan Omicron juga terlihat pada kasus penularan antara dua turis yang tidak saling berkaitan yang dikarantina dengan kamar berhadapan di sebuah hotel karantina di Hongkong. Keduanya telah divaksinasi dengan dua dosis vaksin Pfizer-BioNTech, dan telah di-tes negatif COVID-19 melalui RT-PCR dalam waktu tiga hari sebelum kedatangan pada 11 November (kasus indeks, yang divaksinasi pada Juni 2021) dan 10 November (kasus sekunder, yang divaksinasi pada Mei 2021). Kasus indeks dinyatakan positif COVID-19 pada 13 November dengan muatan virus tinggi saat tanpa gejala dan diisolasi pada hari berikutnya. Kasus sekunder mengalami gejala ringan pada 17 November dan dinyatakan positif COVID-19 pada 18 November juga dengan muatan virus yang tinggi. Hasil pemeriksaan sekuens genomik menunjukkan kesamaan varian Omicron dengan perbedaan urutan genom hanya 1 nukleotida. Hasil investigasi (termasuk penelusuran kamera CCTV) mengkonfirmasi tidak ada interaksi sedikit pun di antara kedua orang ini. Satu-satunya kemungkinan adalah saat mereka membuka pintu untuk mengambil makanan dan saat pengujian RT-PCR dalam interval 3 hari meskipun mereka tidak diuji secara bersamaan. Sementara 12 individu lainnya yang dikarantina di lantai yang sama termasuk staf terkait, tidak terinfeksi COVID-19. Dalam pemodelan mekanika kuantum yang menganalisis mekanisme pengikatan antara Omicron dan hACE2, afinitas pengikatan dengan hACE2 pada varian Omicron lebih kuat dibandingkan Delta yang dapat berdampak pada penurunan efektivitas vaksin. Berikutnya, tiga studi pemodelan melaporkan afinitas pengikatan yang lebih tinggi pada reseptor manusia ACE2 (hACE2) oleh varian Omicron dibandingkan dengan Delta atau tipe awal dari yang ditemukan di Wuhan (Kumar, S *et al.* 2022; Genovese, L *et al.* 2021).

Studi pemodelan komputasional oleh Kumar, dkk. membandingkan varian Delta dan Omicron yang memiliki kesamaan mekanisme pengikatan dengan hACE manusia. Hasil studi tersebut menyebutkan bahwa varian Omicron memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk hACE2 daripada varian Delta, yang dapat menyebabkan potensi transmisi lebih tinggi. Hal ini didukung oleh hasil studi *docking* yang menjelaskan bahwa mutasi yang terjadi pada protein Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R, dan T478K berkontribusi signifikan terhadap tingginya afinitas terhadap reseptor ACE2 manusia. Dari penelitian sebelumnya, diketahui bahwa protein spike RBD T470-T478 dan Y505 sebagai pengenalan spesifik SARS-CoV-2 oleh ACE-2. Dibandingkan dengan varian Delta, baik seluruh protein *spike* maupun regio RBD pada

Omicron mencakup proporsi asam amino hidrofobik yang lebih tinggi di dalam inti protein, serta persentase struktur alfa-heliks yang lebih tinggi sehingga struktur yang dimiliki Varian Omicron pun lebih stabil dibandingkan varian lainnya (Kumar, S *et al.* 2022). Studi pemodelan molekuler yang dilakukan Woo, dkk juga menemukan bahwa mutasi Omicron pada protein pengikat T478K, Q493K, dan Q498R secara signifikan meningkatkan afinitas ke reseptor ACE2 dan menggandakan potensi elektrostatis kompleks domain ACE2 pengikatan reseptor, dibandingkan dengan strain Wuhan, dengan potensi meningkatkan transmisi Omicron. Mutasi pada domain pengikatan reseptor (RBD) dan domain N-terminal (NTD) diduga berkaitan dengan resistensi terhadap antibodi penetralisir dan peningkatan penularan. Jika melihat laju migrasi dan transmigrasi yang tinggi antar negara dan benua, sulit untuk mengasumsikan bahwa pembatasan perjalanan di beberapa negara dengan kasus Omicron akan mencegah penyebaran virus secara signifikan. Larangan perjalanan secara langsung akan berdampak pada penurunan aktivitas sosial dan ekonomi terutama di negara-negara yang baru saja pulih dari gelombang COVID-19 sebelumnya. Dengan penyebaran yang cepat, varian Omicron diprediksi telah tersebar ke seluruh dunia. WHO merekomendasikan agar setiap negara melakukan pendekatan ilmiah berbasis risiko untuk penerapan kebijakan pembatasan perjalanan lintas negara dan benua serta rekomendasi untuk mengurangi risiko akuisisi ekonomi. Penggunaan masker, kebersihan tangan, menjaga jarak, pengaturan ventilasi ruangan masih menjadi cara konvensional yang ampuh untuk menangkal infeksi. Peningkatan masif vaksin COVID-19 juga diharapkan dapat mengurangi jumlah kasus dan kematian akibat COVID-19 meskipun belum diketahui lebih lanjut efektivitasnya dalam menangkal varian baru ini (Woo, H.G & Shah, M. 2022; Petersen, E. *et al.*, 2022).

3.2. Patogenesis

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa meskipun memiliki daya transmisi yang lebih kuat dibandingkan varian-varian sebelumnya, varian Omicron menimbulkan gejala yang lebih ringan dan pada umumnya tidak bergejala (Petersen, E. *et al.*, 2022; Fratev, F. 2021). Gejala yang ringan tersebut salah satunya disebabkan karena terdapat struktur protein pada virus yang tidak mengalami mutasi sehingga dapat menginduksi mekanisme kerja sistem kekebalan tubuh pasien yang terinfeksi (Kared, H *et al.* 2021). Regio RBD pada struktur varian Omicron mengandung 11 dari 12 titik kontak protein spike dengan reseptor seluler hACE2. Sebanyak 4 dari 11 titik kontak tersebut mengalami mutasi yakni pada protein Q493K, Q498R, N501Y dan Y505H. Mutasi N501Y diidentifikasi sebagai penentu peningkatan transmisi virus karena berperan sebagai pengikat utama protein spike ke reseptor seluler ACE2 (Liu, Y *et al.* 2021). Virus yang mengikat reseptor ACE2 terutama dipengaruhi oleh mutasi spesifik yang memperkuat interaksi protein spike virus dengan reseptor ACE2. Terdapat urutan asam amino penting pada regio RBD yaitu peptida “NYNYLYRLF” (urutan 448-456). Peptida ini diperkaya oleh Tirosin (Y) dan membawa dua situs kontak (Y449 dan Y453) dan dikenal sebagai peptida NF9 (10). Peptida NF9 dapat menstimulasi imunitas tubuh pasien yang terinfeksi dengan meningkatkan produksi sitokin yang berasal dari sel T CD8+, seperti Interferon (IFN- γ), TNF- α dan Interleukin-2 (IL-2) (Kared, H *et al.* 2021). Berbeda dengan Delta, pada Varian Omicron struktur peptida NF9 tidak mengalami mutasi sehingga keberadaan peptida NF9 dapat menginduksi aktivasi awal sistem imunitas dan produksi sitokin yang efisien, yang mengarah terhadap ketepatan respons imun sehingga dapat mengurangi patogenitas virus SARS-CoV-2 (Kontopodis, E. *et al.*, 2022).

Struktur varian Omicron juga dikaitkan dengan kelemahannya berkaitan dengan reseptor seluler ACE2 di sel paru-paru dan saluran pernapasan bawah, sehingga mengurangi tingkat keparahan penyakit COVID-19 yang ditimbulkan. Pertama-tama protein spike berkaitan dengan reseptor seluler ACE2 dan TMPRSS2, yang merupakan penentu infektivitas virus. Rute masuk melalui membran plasma dan transmisi sangat tergantung pada *polybasic*

cleavage site (PBCS) antara subunit protein S1 dan S27-9. Pembelahan protein *spike* terjadi sebelum pelepasan virion dari produsen sel sesuai dengan rute masuk endosom, yang tidak memerlukan pembelahan *spike* protein virus. Fusi membran plasma memungkinkan virus menghindari faktor restriksi dalam endosom. Varian Omicron memiliki struktur protein *spike* yang belum terbelah, berbeda dengan varian Delta dan Wuhan-1. Struktur protein *spike* yang belum terbelah membuat afinitas pengikatan dengan ACE2 dan TMPRSS2 di sel-sel paru lebih sulit. Hal itulah yang menyebabkan infeksi SARS-CoV-2 pada sel-sel paru *Cultured Human Airway Epithelial Cells/Calu-3* (yang tidak mengekspresi reseptor ACE2 dan TMPRSS2) relatif lebih rendah pada varian Omicron dibandingkan varian Delta. Selain itu, jumlah mRNA ACE2 dan TMPRSS2 pada sel-sel paru juga lebih rendah dibandingkan dengan saluran napas atas (Meng, B. *et al*, 2021).

Infeksi Omicron menyebabkan replikasi virus yang kuat di saluran pernapasan atas dan bawah, tetapi dengan muatan virus yang lebih tinggi pada hidung dan lebih rendah pada paruparu dibandingkan dengan varian sebelumnya (Mc.Mahan, K. *et al*, 2022). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa infeksi varian Omicron dapat menyebabkan peningkatan gejala klinis pada saluran pernapasan atas; tetapi mengurangi atau bahkan tidak timbul gejala klinis pada saluran pernapasan bagian bawah. Namun demikian, infeksi Omicron masih bersifat patogen pada paru-paru, termasuk flek yang tersebar merata serta degenerasi sel epitel bronkiolus dan endotelium paru. Hasil studi ini sejalan dengan studi awal sebelumnya yang menyebutkan bahwa varian Omicron memang lebih menular, tetapi gejala yang ditimbulkan tidak separah seperti varian sebelumnya (Espenhain, L. *et al*, 2021). Penelitian berikutnya diperlukan untuk meneliti lebih lanjut mengenai mekanisme patogenesis infeksi varian Omicron SARS-CoV-2 pada tingkat molekuler (Mc.Mahan, K. *et al*, 2022).

3.3. Diagnosis

Metode diagnosis untuk Sars-CoV-2 seperti molekuler dan antigen saat ini masih dapat mendeteksi Omicron. Metode ini didasarkan pada *rapid* skrining untuk kegagalan target gen S (*S-gene targeted failure*) oleh pemeriksaan *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Semua jenis pemeriksaan diagnostik menggunakan RT-PCR SARS-CoV-2 dapat mendeteksi varian ini (Poudel, S. *et al*, 2021). Namun untuk validasi lebih lanjut diperlukan pemeriksaan genomik sekuensing. Spesimen yang didapati kegagalan deteksi pada gen S kemungkinan merupakan varian Omicron walaupun kegagalan deteksi tersebut tidak menjadi indikator penentu utama terhadap varian ini. Penentuan varian Omicron dapat dicirikan pada mutasi delesi gen 69-70 yang berdampak pada amplifikasi target gen S dalam pemeriksaan PCR, meskipun kondisi yang sama juga dialami oleh varian Alpha (Kleynhans, J. *et al*, 2021). Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi dampak varian ini pada tes diagnostik lain seperti rapid antigen. 42 Tes rapid antigen memerlukan evaluasi terkait validitasnya dalam mendeteksi kasus Omicron (Saxena, S.K. *et al*, 2022).

Pemodelan diagnostik RT-PCR untuk mendeteksi varian Omicron. Batas deteksi varian Omicron SARS-CoV-2 pada mesin RT-PCR adalah 2 sampel/ μ l. Panel yang digunakan dalam pengujian ini adalah Varian AccuPlex™ SARS-CoV-2 (Phan, T. *et al*, 2022). Kegagalan deteksi pada target gen S (*S-Gene targeted failure/SGTF*) dikarenakan mutasi yang menyebabkan delesi pada posisi gene 69-70 merupakan ciri khas yang dapat diasumsikan untuk mendeteksi Varian Omicron, namun kondisi ini juga dapat ditemukan pada varian B.1.1.7 (Alpha). Namun pada varian Omicron, kegagalan deteksi karena delesi pada target gen 69-70 juga disertai penyisipan target gen ins214EPE. Hal inilah yang menjadi dasar pengembangan pemodelan diagnostik RT-PCR yang mampu mendeteksi delesi pada target gen 69-70 dan penyisipan gen ins214EPE pada *spike* protein varian Omicron (Greninger, A.L. *et al*, 2021). Idealnya, pemeriksaan *next genome sequencing* (NGS) dapat dilakukan untuk mengidentifikasi

perbedaan struktur genomik antara Omicron dengan varian yang sudah pernah ada sebelumnya, dengan struktur yang mirip seperti varian Alpha dan Delta (Phan, T. *et al*, 2022).

3.4. Efektifitas Vaksin

Pencegahan penularan Omicron dapat dilakukan dengan disiplin protokol kesehatan dan melakukan vaksinasi (Kominfo RI. 2021) . Efek adanya mutasi dapat mempengaruhi keberhasilan vaksinasi, mutasi pada pengkodean protein spike D614G, N501Y, dan K417N diperkirakan membuat virus lebih menular (Corum, J. & Zimmer, C. 2022). Demikian pula mutasi pada protein H655Y, N679K, dan P681H dapat meningkatkan transmisi virus seperti yang ditemukan pada varian Alpha dan Delta. Antibodi yang dihasilkan akibat proses infeksi alami pada umumnya memiliki titer yang rendah dan jumlahnya menurun dengan cepat. Berdasarkan teori ini dapat dikatakan bahwa risiko terjadinya reinfeksi pada Varian Omicron cukup besar. Populasi yang belum divaksinasi cenderung mengalami tingkat keparahan penyakit yang lebih besar apabila terinfeksi dibandingkan yang sudah divaksinasi karena orang yang sudah divaksinasi meskipun baru dosis pertama sekalipun telah memiliki kekebalan parsial dari sel T-mediator.¹⁸

Efektivitas vaksin yang sudah beredar saat ini untuk menangkal Varian Omicron belum cukup jelas. Meskipun vaksin dapat menghasilkan berbagai macam antibodi, masih terdapat banyak mutasi yang tidak diketahui pada varian Omicron. Akan tetapi kekebalan parsial yang dihasilkan dari vaksinasi masih diharapkan. Penelitian yang dilakukan Harvard menunjukkan bahwa vaksin mRNA dapat memberikan perlindungan yang dimediasi oleh sel-T. Respons antibodi yang ditimbulkan mungkin masih bersifat parsial bahkan jika mutasi mendukung virus untuk dapat lolos dari antibodi, antibodi tetap secara signifikan berperan mengurangi tingkat keparahan penyakit dan rawat inap (WHO. 2021). Meskipun begitu, data dari Afrika Selatan menunjukkan terdapat kasus infeksi varian Omicron pada orang yang sudah divaksinasi dengan Pfizer dosis lengkap (Woo, H.G & Shah, M. 2022). Namun, data awal menunjukkan bahwa vaksin tersebut masih efektif dalam mencegah keparahan penyakit dibandingkan mereka yang tidak divaksinasi, menurut laporan dari Israel (Corum, J. & Zimmer, C. 2022) . WHO juga menegaskan bahwa vaksinasi masih efektif dalam mencegah morbiditas dan mortalitas akibat Covid-19 (WHO. 2022).

Langkah pencegahan untuk mengurangi risiko penularan Covid-19, yaitu dengan mengenakan masker dengan cara yang benar, menjaga kebersihan tangan, menjaga jarak , fisik, meningkatkan ventilasi ruangan, menghindari kerumunan dan melakukan vaksinasi. Masyarakat segera melakukan vaksinasi dan memberikan dosis *booster* pada program vaksinasi masing-masing negara pada usia >5 tahun. Meningkatkan skrining dengan pemeriksaan berkala dan kepatuhan terhadap pedoman karantina dan isolasi. Saat ini beberapa negara sedang mengembangkan vaksin spesifik, yaitu vaksin generasi kedua untuk Omicron. Selain itu, juga dilakukan penelitian mengenai peningkatan dosis vaksin *booster* untuk mencegah penularan Omicron (Scobie, H. 2021).

4. SIMPULAN, SARAN, DAN REKOMENDASI

Mutasi merupakan salah satu mekanisme untuk pertahanan hidup virus, akibatnya banyak menimbulkan berbagai varian baru. Varian Omicron (B.1.1.529) merupakan varian jenis baru yang terdeteksi pertama di Afrika Selatan dan telah menyebar ke 103 negara hingga saat ini. Di Indonesia Omicron terdeteksi pertama kali tanggal 27 November 2021. Total terdapat 60 jenis mutasi (30 pada RBD, 3 delesi dan 1 minor insersi) pada struktur varian Omicron yang berdampak pada peningkatan daya transmisibilitas yang lebih kuat bahkan dari varian Delta, penurunan efektivitas vaksin dan antibodi, tingkat patogenisitas, dan virulensi.

Pengembangan alat rapid diagnostik yang dapat mendeteksi varian dengan cepat sangat diperlukan,

mengingat mutasi terus berlanjut dan tingkat penularan yang cukup tinggi dapat berdampak pada peningkatan perawatan pelayanan kesehatan, meskipun gejala yang ditimbulkan relatif lebih ringan dibandingkan varian yang lainnya.

Varian Omicron memiliki daya transmisibilitas yang kuat, patogenisitas dan gejala klinis yang dialami pasien varian Omicron dinilai tidak seberat dibandingkan varian-varian sebelumnya (terutama varian Delta) akan tetapi dengan mengenakan masker dengan cara yang benar, menjaga kebersihan tangan, menjaga jarak fisik, meningkatkan ventilasi ruangan, menghindari kerumunan dan melakukan vaksinasi dosis booster tetap direkomendasikan untuk pencegahan penularan Omicron.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Campbell, F. Archer, B. Laurenson-Schafer, H. Jinnai, Y. Konings, F. Batra, N. *et al.* 2021. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill.* 26(24):21005-09
- Centers for Disease Control and Prevention-a. 2021. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. Diakses dari: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105817Cascella>
- Centers for Disease Control and Prevention-b. 2021. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant Diakses dari :<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/sciencebriefs/scientific-brief-omicron-variant.html>
- Corum, J. Zimmer, C. 2022. Tracking Omicron and Other Coronavirus Variants [Internet]. The New York Times. Diakses dari: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-variant-tracker.html>
- Das, S. Samanta, S. Banerjee, J. Pal, A. Giri, B. Kar, S.S. Dash, S. K. 2022. Omicron the end of pandemic or start of a new innings?. *Travel.Med.Inf.Dis.* 48:102332. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102332>
- Dyer, O. 2021. Covid-19: Omicron is causing more infection but fewer hospital admissions than delta, South African data show. *BMJ*; 375:n3104. doi : 10.1136/bmj.n3104
- Espenhain, L. Funk, T. Overvad, M. Edslev, S.M. Fonager, J. Ingham, A.C, *et al.* 2021. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021. *Euro Surveill.* 26(50):2101146.
- European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 24 March 2022. Diakses dari: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- Fratev, F. 2021. The High Transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant is Not Only Due to Its hACE2 binding: A Free Energy of Perturbation Study. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Diakses dari: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.04.471246v1>
- Genovese, L. Zaccaria, M. Farzan, M. Johnson, W. Momeni, B. 2021. Investigating the mutational landscape of the SARS-CoV-2 Omicron variant via *ab initio* quantum mechanical modeling. Diakses dari : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.01.470748v1>.
- GISAID. 2022. Tracking Omicron and other variants. Diakses dari <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
- Greninger, A.L. Dien Bard, J. Colgrove, R.C. Graf, E.H. Hanson, K.E. Hayden, M.K, *et al.* 2021. Clinical and Infection Prevention Applications of SARS-CoV-2 Genotyping: An IDSA/ASM Consensus Review Document. *Clin Infect Dis.* 3:ciab761
- Grubaugh, N.D. Petrone, M.E. Holmes, E.C. 2020. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nat Microbiol.* 5(4):529-30

- Gu, H. Krishnan, P. Ng, D. Y.M. Chang, L.D.J. Liu, G. Y.Z. Cheng, S.S.M. *et al.* 2021. Probable transmission of SARS-CoV-2 Omicron variant in quarantine hotel, Hong Kong, China, November 2021. *Emerg Infect.* 28(2):460-2
- Hakam. 2021. Paparan Pakar Genetika UGM tentang Dampak Varian Baru COVID-19. Diakses dari <https://www.ugm.ac.id/id/berita/21203-paparan-pakar-genetikaugm-tentang-dampak-varian-baru-covid-19>
- He, X. Hong, W. Pan, X. Lu, G. Wei, X. 2021. SARS-CoV-2 Omicron variant: characteristics and prevention. *MedComm* 2021 Dec 1
- Hu, J. Peng, P. Cao, X. Wu, K. Chen, J. Wang, K. Tang, N. *et al.* 2022. Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron. *Cell Mol Immunol.* 19(2):293-95.
- Kared, H. Redd, A.D. Bloch, E.M. Bonny, T.S. Sumatoh, H. Kairi, F. *et al.* 2021. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J Clin Invest.* 131(5):e145476.
- Kleynhans, J. Tempia, S. Wolter, N. Von Gottberg, A. Bhiman, J.N. Buys, A. *et al.* 2021. SARS-CoV-2 Seroprevalence in a Rural and Urban Household Cohort during First and Second Waves of Infections, South Africa, July 2020-March 2021. *Emerg Infect Dis.* 27(12):3020-9.
- Kominfo RI. 2021. Tujuh hal yang perlu diketahui dari varian Omicron penyebab COVID-19 Diakses dari : <https://covid19.go.id/edukasi/masyarakat-umum/7-hal-yang-perlu-diketahui-dari-varian-omicron-penyebab-covid-19>
- Kontopodis, E. Pierros, V. Stravopodis, D.J. Tsangaris, G.T. 2022. Prediction of SARS-CoV-2 Omicron Variant Immunogenicity, Immune Escape and Pathogenicity, through the Analysis of Spike Protein-Specific Core Unique Peptides. *Vaccines (Basel).* 10(3):357
- Kumar, S. Thambiraja, T.S; Karuppanan, K; Subramaniam, G; 2022. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol.* 94(4):1641-9.
- Laiton-Donato, K. Franco-Muñoz, C. Álvarez-Díaz, D.A. Ruiz-Moreno, H.A. Usme-Ciro, J.A. Prada D.A. *et al.* 2021. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 95:105038
- Liu, Y. Liu, J. Plante, K.S. Plante, J. A. Xie, X. Zhang, X. Ku, Z. *et al.* 2021 The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 transmission. *bioRxiv*021:434499.
- Mc.Mahan, K. Giffin, V. Tostanoski, L.H. Chung, B. Siamatu, M. Suthar, M.S, *et al.* 2022. Reduced Pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters. *Med (N Y).* 2022 Mar 17.
- Meng, B. Kemp, S.A. Papa, G. Datir, R. Ferreira, I.A.T.M. Marelli, S. *et al.* 2021. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Rep.* 35(13):109292.
- Moeed M, Azam I, Naaz F, Salman M. 2021. Social Determinants of Anthropometric Outcomes: A Differentiation and Correlation Study in South Indian Children aged 8 – 12 years. *International Journal Of Scientific Research.* 6(10):337-340. Diakses dari: [https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)/fileview](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/fileview).
- Moore, T. 2021. COVID-19: Omicron causing up to 1,000 infections a day in UK - many more than official figures suggest, leading scientist says. Diakses dari: <https://news.sky.com/story/covid-19-omicron-causing-up-to-1000-infections-a-day-many-more-than-official-figures-suggest-leading-scientist-says-12488640>
- Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA). SARSCoV-2 Sequencing. 1 Desember 2021. Diakses dari: <https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/12/Update-of-SA-sequencing-data-from-GISAID-1Dec-Final.pdf>

- New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). 2021. Brief note of the extraordinary meeting of NERVTAG subgroup on SARS-CoV-2 variant B.1.1.529, 25 November 2021. Diakses dari: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-brief-note-of-the-extraordinary-meeting-of-nervtag-subgroup-on-sars-cov-2-variant-b11529-25-november-2021>.
- Phan, T. Boes, S. McCullough, M. Gribshaw, J. Marsh, J. Harrison, L. H, *et al.* 2022. Development of a One-Step Qualitative RT-PCR Assay to Detect the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant in Respiratory Specimens. *J Clin Microbiol.* 60(3):e0002422.
- Petersen, E. Ntoumi, F. Hui, D.S. Abubakar, A. Kramer, L.D. Obiero, C. *et al.* 2022. Emergence of new SARS-CoV-2 variant of concern omicron (B.1.1.529) - highlights Africa's research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts. *Int J Infect Dis.* 114:268-72.
- Poudel, S. Ishak, A. Perez-Fernandez, J. Garcia, E. León-Figueroa, D.A. Romani, L. *et al.* 2022. Highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant sparks significant concern among global experts - What is known so far?. *Travel Med Infect Dis.* 45:102234.
- Saxena, S.K. Kumar, S. Ansari, S. Paweska, J.T. Maurya, V. K. Tripathi, A.K, *et al.* 2022. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 94(4):1738-44.
- Satuan Tugas Penanganan Covid-19. 2021. Varian Omicron Terdeteksi di Indonesia [Internet]. Covid19.go.id. 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://covid19.go.id/p/masyarakat-umum/varianomicron-terdeteksi-di-indonesia>
- Scobie, H. 2021. Update on Omicron Variant. ACIP Meeting at December 16 Diakses dari: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/06-COVID-Scobie-508.pdf>
- Sternberg, A. Naujokat, C. 2020. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci.* 257:118056.
- Torjesen, I. 2021. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*; 375;n2943. doi: 10.1136/bmj.n2943
- UK Health Security Agency. 2021. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. UK Health Security Agency; 2021 [sitasi 1 April 2022]. Diakses dari: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf
- UK Department of Health and Social Care. 2021. Oral statement on the COVID-19 pandemic [Internet]. UK Department of Health and Social Care; 2021 [cited 2022 Apr 1]. Diakses dari: <https://www.gov.uk/government/speeches/oral-statement-on-the-covid-19-pandemic>
- Walls, A.C. Park, Y.J. Tortorici, M.A. Wall, A. McGuire, A.T. Veerler, D. 2020. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 181(2):281-92.
- Woo, H.G. Shah, M. 2022. Omicron: A Heavily Mutated SARS-CoV-2 Variant Exhibits Stronger Binding to ACE2 and Potently Escapes Approved COVID-19 Therapeutic Antibodies. *Front Immunol.* 12:830527
- World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 69, published 7 December 2021. Diakses dari: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350244/CoV-weekly-sitrep7Dec21-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- World Health Organization. 2022. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. Diakses dari: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)

- Yewdell, J.W. 2021. Antigenic drift: understanding COVID-19. *Immunity* 54(12):2681-2687.
- Zhang, J. Xiao, T. Cai, Y. Chen, B. 2021. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol.* 50:173-82.
- Zhang, J. Cai, Y.F. Lavine, C.L. Zhu, H.P.H. Anand, K. Tong, P. Gautam, A. Mayer, L.M. Volloch, S.R. Wang, S. Sliz, P. Weseman, D.R. Yang, W. Seaman, M.S. Lu, J. Xiao, T. Chen, B. 2022. Structural and functional impact by SARS-CoV-2 Omicron spike mutations. *Cell Reports Journal* 39:4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110729>.