

**SKRIPSI**

**KARAKTERISTIK MUTASI GEN SARS-COV-2  
VARIAN DELTA**



Oleh:

**M. AGUNG MAULANA**

**04011281924135**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

# **SKRIPSI**

## **KARAKTERISTIK MUTASI GEN SARS-COV-2 VARIAN DELTA**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**M. AGUNG MAULANA**

**04011281924135**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

# HALAMAN PENGESAHAN

## KARAKTERISTIK MUTASI GEN SARS-COV-2 VARIAN DELTA

### LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

**M. Agung Maulana**


**04011281924135**

Palembang, 08 Desember 2022

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

Pembimbing I

dr. Phey Liana, Sp.PK  
NIP. 198108032006042001



Pembimbing II

dr. Eny Rahmawati, M.Sc., Sp.PK(K)  
NIP. 197002132002122001



Penguji I

dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP  
NIP. 197811072006041017



Penguji II

dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.  
NIP. 197210121999031005



Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP 19780227 201012 2 001

Mengetahui  
Wakil Dekan I



dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP 19730613 199903 1 001



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Karakteristik Mutasi Gen SARS-CoV-2 Varian Delta” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 08 Desember 2022.

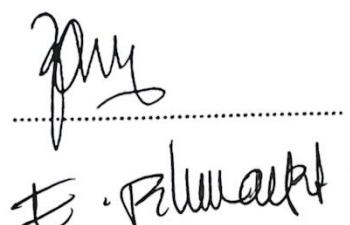
Palembang, 08 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

**dr. Phey Liana, Sp.PK**

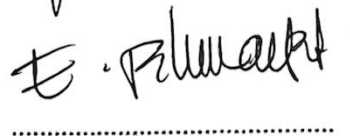
NIP. 198108032006042001



Pembimbing II

**dr. Eny Rahmawati, M.Sc., Sp.PK(K)**

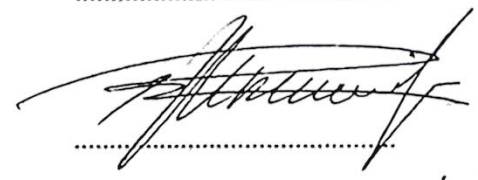
NIP. 197002132002122001



Penguji I

**dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP**

NIP. 197811072006041017



Penguji II

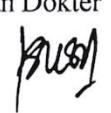
**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.**

NIP. 197210121999031005



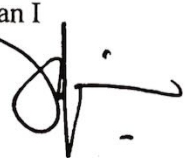
Mengetahui,

Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP 19780227 201012 2 001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP/19730613 199903 1 001



## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : M. Agung Maulana

NIM : 04011281924135

Judul : Karakteristik Mutasi Gen SARS-CoV-2 Varian Delta

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 8 Desember 2022



(M. Agung Maulana)

## ABSTRAK

### KARAKTERISTIK MUTASI GEN SARS-COV-2 VARIAN DELTA

(M. Agung Maulana, 8 Desember 2022)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang.** *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular saluran pernapasan yang disebabkan oleh SARS-COV-2. Selama berlangsungnya pandemi COVID-19, virus SARS-COV-2 mengalami mutasi. Mutasi ini menghasilkan varian baru dengan ekspresinya yang berbeda-beda. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui karakteristik mutasi gen SARS-CoV-2 Varian Delta RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode.** Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah dokumen rekam medik pasien COVID-19 Varian Delta dengan hasil *whole genome sequencing* (WGS) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**Hasil.** Penelitian ini melaporkan bahwa mutasi pasien COVID-19 varian delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2019 – 2021 memiliki persentase terbanyak pada kelompok usia 31-45 tahun (34,7%) dan berjenis kelamin perempuan (65,3%). Status vaksinasi pasien COVID-19 varian delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang paling banyak adalah pasien dengan vaksinasi 2 dosis (59,2%). Lokasi mutasi yang terjadi pada pasien COVID-19 varian delta sebanyak 135 titik di 20 bagian protein virus. Bagian protein dengan variasi mutasi terbanyak terjadi pada s protein dengan 32 titik mutasi. Manifestasi klinis paling sering terjadi pada pasien COVID-19 Varian Delta adalah demam (79,6%).

**Kesimpulan.** Pasien COVID-19 varian delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dibagi menjadi 4 *lineage*, yaitu B.1.617.2 (6%), AY.23 (69,5%), AY.24 (22,5%), dan AY.75 (2%) dengan mayoritas berusia 31-45 tahun, berjenis kelamin perempuan dan status vaksinasi 2 dosis. Mutasi paling sering terjadi pada s protein dengan yang memiliki efek stabilisasi, peningkatan afinitas pengikatan protein dengan ACE2. Manifestasi klinis paling sering terjadi pada sampel adalah demam (79,6%).

**Kata Kunci.** COVID-19, B.1.617.2, AY.23, AY.24, AY.75, varian delta, mutasi.

## ABSTRACT

### CHARACTERISTICS OF THE DELTA VARIANT SARS-COV-2 GENE MUTATIONS

(*M. Agung Maulana, Desember 2022*)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious respiratory disease caused by SARS-COV-2. During the COVID-19 pandemic, the SARS-COV-2 virus underwent mutations. This mutation produces new variants with different expressions. The purpose of this study was to determine the characteristics of the mutation of the SARS-CoV-2 gene, Variant Delta, RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Methods.** This study is a descriptive analytic observational study with a cross-sectional design. The data used in this study were medical record documents for COVID-19 Variant Delta patients with whole genome sequencing (WGS) results at Dr. Mohammad Hoesin Palembang who met the inclusion and exclusion criteria.

**Results.** This study reports that mutations in patients with the delta variant of COVID-19 at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in 2019 – 2021 has the highest percentage in the age group 19 – 59 years (85.71%) and is female (65.3%). Vaccination status of COVID-19 patient variant delta at Dr. Most of Mohammad Hoesin Palembang were patients with 2 doses of vaccination (59.2%). The location of the mutations that occur in COVID-19 patients with the delta variant is 135 sites in 20 parts of the viral protein. The part of the protein with the most mutational variations occurred in the s protein with 32 sites mutations. The most common clinical manifestation in patients with COVID-19 Variant Delta is fever (79.6%).

**Conclusion.** Patients with COVID-19 variant delta at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang is divided into 4 lineages, namely B.1.617.2 (6%), AY.23 (69.5%), AY.24 (22.5%), and AY.75 (2%) with the majority aged 31-45 years, female sex and 2 doses of vaccination status. Mutations most frequently occur in the s protein with which it has a stabilizing effect, increasing the binding affinity of the protein with ACE2. The most common clinical manifestation in the sample was fever (79.6%).

**Keywords.** COVID-19, B.1.617.2, AY.23, AY.24, AY.75, Delta Variant, Mutation.

## RINGKASAN

### KARAKTERISTIK MUTASI GEN SARS-COV-2 VARIAN DELTA

M. Agung Maulana; dibimbing oleh dr. Phey Liana, Sp.PK dan dr. Eny Rahmawati, M.Sc., Sp.PK(K).

### CHARACTERISTICS OF THE DELTA VARIANT SARS-COV-2 GENE MUTATIONS

xviii + 100 halaman, 8 tabel, 7 gambar, 8 lampiran

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular saluran pernapasan yang disebabkan oleh SARS-COV-2. Selama berlangsungnya pandemi COVID-19, virus SARS-COV-2 mengalami mutasi. Mutasi ini menghasilkan varian baru dengan ekspresinya yang berbeda-beda. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui karakteristik mutasi gen SARS-CoV-2 Varian Delta RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah dokumen rekam medik pasien COVID-19 Varian Delta dengan hasil *whole genome sequencing* (WGS) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian ini melaporkan bahwa mutasi pasien COVID-19 varian delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2019 – 2021 memiliki persentase terbanyak pada kelompok usia 31-45 tahun (34,7%) dan berjenis kelamin perempuan (65,3%). Status vaksinasi pasien COVID-19 varian delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang paling banyak adalah pasien dengan vaksinasi 2 dosis (59,2%). Lokasi mutasi yang terjadi pada pasien COVID-19 varian delta sebanyak 135 titik di 20 bagian protein virus. Bagian protein dengan variasi mutasi terbanyak terjadi pada s protein dengan 32 titik mutasi. Manifestasi klinis paling sering terjadi pada pasien COVID-19 Varian Delta adalah demam (79,6%). Pasien COVID-19 varian delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dibagi menjadi 4 *lineage*, yaitu B.1.617.2 (6%), AY.23 (69,5%), AY.24 (22,5%), dan AY.75 (2%) dengan mayoritas berusia 31-45 tahun, berjenis kelamin perempuan dan status vaksinasi 2 dosis. Mutasi paling sering terjadi pada s protein dengan yang memiliki efek stabilisasi, peningkatan afinitas pengikatan protein dengan ACE2. Manifestasi klinis paling sering terjadi pada sampel adalah demam (79,6%).

**Kata Kunci:** COVID-19, B.1.617.2, AY.23, AY.24, AY.75, varian delta, mutasi.

Kepustakaan: 59



## SUMMARY

### KARAKTERISTIK MUTASI GEN SARS-COV-2 VARIAN DELTA

M. Agung Maulana; guided by dr. Phey Liana, Sp.PK dan dr. Eny Rahmawati, M.Sc., Sp.PK(K).

### CHARACTERISTICS OF THE DELTA VARIANT SARS-COV-2 GENE MUTATIONS

xviii + 100 pages, 8 tables, 7 pictures, 8 attachments

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious respiratory disease caused by SARS-COV-2. During the COVID-19 pandemic, the SARS-COV-2 virus underwent mutations. This mutation produces new variants with different expressions. The purpose of this study was to determine the characteristics of the mutation of the SARS-CoV-2 gene, Variant Delta, RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

This study is a descriptive analytic observational study with a cross-sectional design. The data used in this study were medical record documents for COVID-19 Varian Delta patients with whole genome sequencing (WGS) results at Dr. Mohammad Hoesin Palembang who met the inclusion and exclusion criteria

This study reports that mutations in patients with the delta variant of COVID-19 at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in 2019 – 2021 has the highest percentage in the age group 19 – 59 years (85.71%) and is female (65.3%). Vaccination status of COVID-19 patient variant delta at Dr. Most of Mohammad Hoesin Palembang were patients with 2 doses of vaccination (59.2%). The location of the mutations that occur in COVID-19 patients with the delta variant is 135 sites in 20 parts of the viral protein. The part of the protein with the most mutational variations occurred in the s protein with 32 sites mutations. The most common clinical manifestation in patients with COVID-19 Variant Delta is fever (79.6%).

Patients with COVID-19 variant delta at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang is divided into 4 lineages, namely B.1.617.2 (6%), AY.23 (69.5%), AY.24 (22.5%), and AY.75 (2%) with the majority aged 31-45 years, female sex and 2 doses of vaccination status. Mutations most frequently occur in the s protein with which it has a stabilizing effect, increasing the binding affinity of the protein with ACE2. The most common clinical manifestation in the sample was fever (79.6%).

**Keywords:** COVID-19, B.1.617.2, AY.23, AY.24, AY.75, Delta Variant, Mutation.

Citations: 59

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul “**Karakteristik Mutasi Gen SARS-CoV-2 Varian Delta**” dengan baik dan tepat waktu. Penulisan proposal skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Proposal skripsi ini tentunya memiliki banyak rintangan dan kendala sepanjang proses penyusunannya. Namun, atas bantuan, dukungan, dan motivasi dari berbagai pihak, proposal skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Maka dari itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan dan kelancaran sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi hingga akhir dengan baik;
2. orang tua penulis, serta keluarga besar penulis yang selalu memberikan motivasi, dukungan, dan doa kepada penulis;
3. dr. Phey Lina, Sp.PK dan dr. Eny Rahmawati, M.Sc, Sp.PK(K) selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu dan tenaga serta memberikan ilmu, saran, dan dukungan selama penyusunan proposal skripsi ini;
4. dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP dan dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes. selaku penguji dalam skripsi ini yang telah memberikan saran dan masukannya dalam pelaksanaan skripsi ini;
5. teman-teman saya, Adinda, Elvandro, Kemas, Paskah, Riza, Flo, Tsamarah, Nada, Yasmin, Fira, Thary, PDP;
6. pihak-pihak lainnya yang selalu membantu, menemani, dan menyemangati dari awal menempuh pendidikan kedokteran sampai sekarang.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna dan masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik, masukan, dan saran yang membangun sangat diharapkan agar skripsi ini dapat lebih baik lagi. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan bagi para pembaca serta dapat dimanfaatkan dengan sebaik-baiknya.

Palembang, Desember 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Agung Maulana', written over a horizontal line.

M. Agung Maulana

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : M. Agung Maulana

NIM : 04011281924135

Judul : Karakteristik Mutasi Gen SARS-CoV-2 Varian Delta

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasi hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 8 Desember 2022



M. Agung Maulana

NIM. 04011281924132

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vi</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>viii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I Pendahuluan .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II Tinjauan Pustaka .....</b>	<b>5</b>
2.1 COVID-19 .....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Etiologi.....	6
2.1.4 Transmisi dan Patogenesis .....	8
2.1.5 Manifestasi Klinis .....	10
2.1.6 Tatalaksana.....	12

2.1.7	Vaksinasi COVID-19 .....	13
2.2	Mutasi Gen .....	16
2.2.1	Definisi .....	16
2.2.2	Jenis Mutasi.....	17
2.2.3	SARS-CoV-2 Varian Delta .....	18
2.2.4	<i>Whole Genome Sequencing</i> (WGS) .....	25
2.3	Kerangka Teori.....	29
<b>BAB III Metode penelitian .....</b>		<b>30</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	30
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	30
3.3	Populasi dan Sampel .....	30
3.3.1	Populasi .....	30
3.3.2	Sampel.....	30
3.3.2.1	Cara Pengambilan Sampel.....	30
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	31
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	31
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi .....	31
3.4	Variabel Penelitian .....	31
3.5	Definisi Operasional.....	32
3.6	Pengumpulan Data .....	34
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	34
3.7.1	Cara Pengolahan Data .....	34
3.7.2	Cara Analisis Data.....	34
3.8	Alur Kerja Penelitian.....	35
3.9	Jadwal Kegiatan .....	36
3.10	Rencana Anggaran .....	36
<b>BAB IV Hasil DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>37</b>
4.1	Hasil.....	37
4.1.1	Distribusi Pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan sosiodemografi (Usia dan Jenis Kelamin) dan Status Vaksinasi .....	37
4.1.2	Gambaran Pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Mutasi Gen.....	39

4.1.3	Gambaran Pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Manifestasi Klinis	44
4.2	Pembahasan .....	46
4.2.1	Karakteristik Pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Sosiodemografi dan Status Vaksinasi.....	46
4.2.2	Karakteristik Mutasi Gen COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	48
4.2.3	Karakteristik Pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan Manifestasi Klinis .....	53
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>56</b>
5.1	Kesimpulan.....	56
5.2	Saran .....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>58</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>65</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Struktur virus SARS-CoV-2 .....	7
2.2 Siklus hidup SARS-CoV-2 .....	9
2.3 Algoritma penanganan pasien COVID-19 .....	12
2.4 Diagram skema mutasi lonjakan lima VoC .....	23
2.5 Perbandingan pengurutan Sanger dan pengurutan generasi berikutnya (NGS). (A) Alur kerja pengurutan Shotgun Sanger. (B) Alur kerja NGS berbasis Shotgun dengan metode cyclic-array .....	27
2.6 Kerangka teori .....	29
3.1 Alur kerja penelitian .....	35



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Data efikasi vaksin COVID-19 .....	13
2.2 Dampak varian delta pada efikasi dan efektivitas vaksin .....	21
2.3 Mutasi pada varian Delta .....	22
2.4 Ringkasan dampak fenotipik Varian Delta .....	24
2.5 Efek mutasi gen SARS-CoV-2.....	24
4.1 Gambaran usia, jenis kelamin dan status vaksinasi pasien COVID-19 Varian Delta .....	38
4.2 Gambaran mutasi gen pasien COVID-19 Varian Delta.....	41
4.3 Gambaran manifestasi klinis pasien COVID-19 Varian Delta .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
<b>Lampiran 1.</b> Lembar Konsultasi.....	65
<b>Lampiran 2.</b> Lembar Sertifikat Etik .....	67
<b>Lampiran 3.</b> Surat Izin Penelitian FK Unsri.....	68
<b>Lampiran 4.</b> Surat Izin Penelitian RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang...	69
<b>Lampiran 5.</b> Surat Selesai Penelitian.....	70
<b>Lampiran 6.</b> Hasil Output SPSS .....	71
<b>Lampiran 7.</b> Hasil Pengecekan Plagiarisme .....	80
<b>Lampiran 8.</b> Riwayat Hidup .....	81

## DAFTAR SINGKATAN

ACE 2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
BCDT	: <i>B-cell-depleting therapies</i>
CCL2	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand 2</i>
CCL5	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand 5</i>
CDC	: <i>The Centers for Disease Control and Prevention</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 19</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1 <math>\beta</math></i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
mAb	: <i>Monoclonal antibody</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
nAb	: <i>Neutralizing antibody</i>
n-CoV-19	: <i>Novel Corona Virus 19</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
S Protein	: <i>Spike Protein</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory System Corona Virus 2</i>
Sel NK	: <i>Natural Killer Cell</i>
TNF- <i>a</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor-<i>a</i></i>
VoC	: <i>Variant of Concern</i>
VoI	: <i>Variant of Interest</i>
VuM	: <i>Variant under Monitoring</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
N Protein	: <i>Nucleocapsid Protein</i>
M Protein	: <i>Membrane Protein</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
NSP	: <i>Non-structural Protein</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular saluran pernapasan yang disebabkan oleh SARS-COV-2. Penyakit ini dideteksi pertama kali pada Desember 2019 di Wuhan, Cina.<sup>1</sup>Hingga 4 Juli 2022, COVID-19 terdata menimbulkan 546.357.444 kasus dan menyebabkan 6.336.415 kematian di seluruh dunia. Penularan yang cepat menyebabkan COVID-19 dijadikan pandemi.<sup>2</sup> Dalam periode yang sama, COVID-19 di Indonesia terdata menimbulkan 6.097.928 kasus dan menyebabkan 156.766 jiwa yang meninggal.<sup>3</sup>

Selama berlangsungnya pandemi COVID-19, virus SARS-COV-2 mengalami mutasi. Mutasi ini menghasilkan varian baru dengan ekspresinya yang berbeda-beda. Mutasi ini ditandai dengan adanya perubahan pada gen protein *spike* virus SARS-Cov-2 yang menghasilkan *antigenic drift* dan varian baru. *Antigenic drift* adalah perubahan protein virus karena mutasi gen pada virus. Proses ini dapat membatasi efektivitas vaksinasi. Dengan adanya proses ini, pemantauan mutasi harus dilakukan untuk memantau peta penyebaran geografis virus serta variasi antigen yang memengaruhi respon imun tubuh terhadap mutasi yang terjadi. Dalam hal ini, WHO telah melakukan langkah dengan mengelompokkan varian-varian yang terbentuk menjadi tiga kelompok, yaitu *Variants under Monitoring* (VuM), *Variants of Interest* (VoI), dan *Variants of Concern* (VoC).<sup>1</sup>

*Variants under Monitoring* (VuM) adalah varian SARS-CoV-2 dengan perubahan genetik yang mempengaruhi karakter virus sehingga dapat menimbulkan risiko di waktu yang akan datang, tetapi bukti dari efek virus ini belum jelas sehingga memerlukan pemantauan dan penilaian lebih lanjut selagi munculnya bukti baru. *Variants of Interest* (VoI) merupakan varian SARS-CoV-2 dengan perubahan genetik yang diketahui mempengaruhi karakter virus seperti

penularan, tingkat keparahan penyakit, perubahan respon imunitas, perubahan algoritma diagnosis atau tatalaksana serta diidentifikasi sebagai akibat pembentukan kluster COVID-19 di banyak negara dengan angka kasus yang relatif meningkat dari waktu ke waktu. Saat ini, tidak ada varian yang sedang dipantau atau diteliti di kelompok VuM ataupun VoI.<sup>4</sup>

*Variants of Concern* (VoC) adalah varian yang memenuhi kriteria kelompok Vol serta terpenuhi satu atau lebih karakteristik penilaian komparatif dalam memenuhi standar VoC pada tingkat signifikansi kesehatan masyarakat dunia. Karakteristik penilaian komparatif dalam memenuhi standar kelompok VoC adalah sebagai berikut: 1) Peningkatan penularan atau perubahan dalam epidemiologi COVID-19; 2) Peningkatan virulensi atau perubahan manifestasi klinis penyakit; 3) Penurunan efektivitas kesehatan masyarakat dan tindakan sosial atau diagnostik, vaksin, dan terapi. Varian yang pernah beredar dan masuk ke dalam kelompok VoC sebelumnya sebagai berikut: 1) varian Alpha (nomenklatur Pongo: B.1.1.7) yang pertama kali ditemukan di Inggris Raya, September 2020; 2) varian Beta (nomenklatur Pongo: B.1.351) yang pertama kali ditemukan di Afrika Selatan, Mei 2020; 3) Varian Gamma (nomenklatur Pongo: P.1) yang pertama kali ditemukan di Brazil, November 2020; 4) Varian Delta (nomenklatur Pongo: B.1.617.2) yang pertama kali ditemukan di India, Oktober 2020. Saat ini, varian yang masih dalam perhatian WHO dan masuk dalam daftar kelompok VoC adalah varian Omicron.<sup>4</sup>

Sebelumnya, Varian Delta ditetapkan oleh WHO di kelompok VoC pada tanggal 11 Mei 2021.<sup>4</sup> Hal ini disebabkan adanya peningkatan kasus yang tersebar di seluruh dunia. Peningkatan kasus ini dibagi menjadi 2 fase, yaitu fase kemunculan Varian Delta dan fase ketika Varian Delta mendominasi. Pada fase kemunculan Varian Delta yang terjadi di bulan Juni 2021, terdapat ada 227.305 kasus baru. Serta, pada fase ketika Varian Delta mendominasi, yaitu pada rentang antara Juli-November 2021, tercatat ada 6.408.772 kasus baru. Pada kedua fase ini, ada 102.232 jiwa meninggal akibat virus SARS-CoV-2 di beberapa daerah di Amerika Serikat.<sup>5</sup>

Selain melakukan monitoring terhadap varian COVID-19, WHO juga melakukan cara untuk mencegah penyakit ini dengan mengembangkan vaksin. Vaksin yang disetujui menggunakan berbagai platform yang berbeda. Platform vaksin COVID-19 dibagi menjadi 4, yaitu mRNA, vektor virus, protein/peptide subunit dan *inactive virus*. Hingga 3 September 2022, vaksin COVID-19 telah diberikan ke 203.397.204 orang dengan target sasaran awal 234.666.020.<sup>6,7</sup>

Penelitian mengenai karakteristik mutasi gen SARS-CoV-2 Varian Delta belum ditemukan di Indonesia, terutama untuk populasi di Sumatera Selatan. Penelitian ini perlu dilakukan untuk melihat gambaran klinis COVID-19 dari segi sosiodemografi, jenis mutasi gen, manifestasi klinis, serta status vaksinasi. Hal ini penting, selain untuk data epidemiologi, hasil penelitian ini dapat menjadi perubahan kebijakan vaksinasi ataupun diagnostik. Maka dari itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui karakteristik mutasi gen SARS-CoV-2 Varian Delta.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana karakteristik mutasi gen SARS-CoV-2 Varian Delta di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui karakteristik mutasi gen SARS-CoV-2 Varian Delta RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui distribusi pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan sosiodemografi yaitu umur dan jenis kelamin
2. Mengetahui gambaran pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan mutasi gen.

3. Mengetahui gambaran pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan manifestasi klinis.
4. Mengetahui gambaran pasien COVID-19 Varian Delta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan status vaksinasi.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi gambaran tentang karakteristik pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin, dapat menjadi data penelitian tentang mutasi gen terhadap perbedaan hasil laboratorium dan perbedaan tatalaksana SARS-CoV-2 lebih lanjut, serta menjadi pertimbangan perubahan kebijakan diagnostik COVID-19 di waktu yang akan datang

## DAFTAR PUSTAKA

1. Susilo A, Olivia C, Jasirwan M, Wafa S, Maria S, Rajabto W, et al. Review of Current Literatures Mutasi dan Varian Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ): Tinjauan Literatur Terkini. . 2022;9(1):59–81.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Informasi Terkini COVID-19 di Indonesia | KawalCOVID19 [Internet]. [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://kawal covid19.id/>
4. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cited 2022 Jul 8]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
5. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence — 25 U.S. Jurisdictions, April 4–December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Jan 28 [cited 2022 Jul 14];71(4):132–8. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e2.htm>
6. Beranda | Covid19.go.id [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://covid19.go.id/>
7. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Sep 28];21(10):626. Available from: [/pmc/articles/PMC8351583/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/351583/)
8. Grace C. Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19. *Medical Journal of Lampung University*. 2020;9:49–55.
9. Santoso AMH. Covid-19 : Varian Dan Mutasi. *Jurnal Medika Utama* [Internet]. 2022;3(02):1980–6. Available from: <https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/396/271>



10. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
11. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, el Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2022 Jul 26];69(24):759–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555134/>
12. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2020 May 25 [cited 2022 Jul 26];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450906/>
13. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020 Jul 1;24:91–8.
14. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Aug 3];588(7836):E6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199918/>
15. PF W. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 3];133(9):1087–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358325/>
16. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Jul 28];382(16):1564–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/>
17. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J. penyakit dalam Indones*. 2020 Apr 1;7(1):45.
18. Jha NK, Jeyaraman M, Rachamalla M, Ojha S, Dua K, Chellappan DK, et al. Current Understanding of Novel Coronavirus: Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Approaches. *Immuno* 2021,

- Vol 1, Pages 30-66 [Internet]. 2021 Mar 26 [cited 2022 Aug 28];1(1):30–66. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-5601/1/1/4/htm>
19. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jul 28];508:254. Available from: [/pmc/articles/PMC7256510/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242148/)
  20. Mason RJ, Health J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jul 29];55(4). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/2000607>
  21. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ*. 2020;371:1–6.
  22. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Aug 3];133(7–8):377–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242148/>
  23. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4*. 2022 Dec;
  24. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected*. 2020;
  25. Wack S, Patton T, Ferris LK. COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with immune-mediated inflammatory disease: Review of available evidence. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Oct 4];85(5):1274. Available from: [/pmc/articles/PMC8336973/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242148/)
  26. Zhang L, Vijg J. Somatic Mutagenesis in Mammals and Its Implications for Human Disease and Aging. *Annu Rev Genet* [Internet]. 2018 Nov 23 [cited 2022 Aug 3];52:397–419. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212236/>

27. Durland J, Ahmadian-Moghadam H. Genetics, Mutagenesis. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560519/>
28. Chen J, Wang R, Wei GW. Review of the mechanisms of SARS-CoV-2 evolution and transmission. ArXiv. 2021 Sep 15 [cited 2022 Aug 12]; Available from: <http://arxiv.org/abs/2109.08148>
29. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020 19:3 [Internet]. 2020 Oct 28 [cited 2022 Aug 12];19(3):155–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00468-6>
30. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Aug 23];62(11):961. Available from: </pmc/articles/PMC8542474/>
31. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Aug 24];94(4):1641–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914115/>
32. CoVariants: 21A (Delta) [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 4]. Available from: <https://covariants.org/variants/21A.Delta>
33. He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm (Beijing)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 30];2(4):838. Available from: </pmc/articles/PMC8693031/>
34. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 February 2022 [Internet]. Weekly epidemiological update on COVID-19 Edition 78. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-february-2022>
35. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin. Microbiol. Infect.* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Aug 30];27(8):1109. Available from: </pmc/articles/PMC8127517/>
36. European Centre for Disease Prevention and Control, Europe WHORO for. Methods for the detection and characterisation of SARS-CoV-2 variants – first update What is new in this update: Key messages. World Health Organization region office for Europe

- [Internet]. 2021;(December):13. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351156>
37. Mestan KK, Ilkhanoff L, Mouli S, Lin S. Genomic sequencing in clinical trials. *J Transl Med.* 2011;9(1):1–10.
  38. Park ST, Kim J. Trends in Next-Generation Sequencing and a New Era for Whole Genome Sequencing. *Int Neurourol J [Internet].* 2016 [cited 2022 Aug 30];20(Suppl 2):S76. Available from: </pmc/articles/PMC5169091/>
  39. WHO. Genomic sequencing of SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>
  40. Peta Sebaran | Covid19.go.id [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
  41. Setiadi W, Rozi IE, Safari D, Daningrat WOD, Johar E, Yohan B, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of COVID-19 after one year of pandemic in Jakarta and neighbouring areas, Indonesia: A single center study. *PLoS One [Internet].* 2022 May 1 [cited 2022 Nov 26];17(5):e0268241. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268241>
  42. Fibriani A, Stephanie R, Alfiantie AA, Siregar ALF, Pradani GAP, Yamahoki N, et al. Analysis of sars-cov-2 genomes from west java, indonesia. *Viruses [Internet].* 2021 Oct 1 [cited 2022 Nov 25];13(10). Available from: </pmc/articles/PMC8538575/>
  43. Setiadi W, Rozi IE, Safari D, Daningrat WOD, Johar E, Yohan B, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of COVID-19 after one year of pandemic in Jakarta and neighbouring areas, Indonesia: A single center study. *PLoS One [Internet].* 2022 May 1 [cited 2022 Nov 26];17(5):e0268241. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268241>
  44. Doerre A, Doblhammer G. The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age- and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. *PLoS One [Internet].* 2022 May 1 [cited 2022 Nov 26];17(5):e0268119. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268119>

45. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2022 Nov 26];385(7):585–94. Available from: [/pmc/articles/PMC8314739/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38570000/)
46. Firdaus SU. The urgency of legal regulations existence in case of COVID-19 vaccination refusal in Indonesia. *J Forensic Leg Med*. 2022 Oct 1;91:102401.
47. Suryatma A, Anasi R, Hananto M, Hermawan A, Ramadhany R, Indalao IL, et al. Real world performance of inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) against infection, hospitalization and death due to COVID-19 in adult population in Indonesia. *medRxiv* [Internet]. 2022 Mar 11 [cited 2022 Nov 26];29:2022.02.02.22270351. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.02.22270351v2>
48. Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2022 Nov 28];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8669155/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38669155/)
49. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html)
50. Mishra T, Dalavi R, Joshi G, Kumar A, Pandey P, Shukla S, et al. SARS-CoV-2 spike E156G/Δ157-158 mutations contribute to increased infectivity and immune escape. *Life Sci Alliance* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 29];5(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8927725/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38927725/)
51. Yang XJ. Delta-1 variant of SARS-COV-2 acquires spike V1264L and drives the pandemic in Indonesia, Singapore and Malaysia. 2021 Oct 21 [cited 2022 Nov 29]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
52. Kannan SR, Spratt AN, Cohen AR, Naqvi SH, Chand HS, Quinn TP, et al. Evolutionary analysis of the Delta and Delta Plus variants of the SARS-CoV-2 viruses. *J Autoimmun* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 29];124:102715. Available from: [/pmc/articles/PMC8354793/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38354793/)

53. Shen L, Bard JD, Triche TJ, Judkins AR, Biegel JA, Gai X. Emerging variants of concern in SARS-CoV-2 membrane protein: a highly conserved target with potential pathological and therapeutic implications. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 29];10(1):885. Available from: [/pmc/articles/PMC8118436/](#)
54. Kumar D, Antiya SP, Patel SS, Pandit R, Joshi M, Mishra AK, et al. Surveillance and Molecular Characterization of SARS-CoV-2 Infection in Non-Human Hosts in Gujarat, India. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Nov 3 [cited 2022 Nov 29];19(21):14391. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361271/>
55. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 29];12(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8329225/](#)
56. Suratekar R, Ghosh P, Niesen MJM, Donadio G, Anand P, Soundararajan V, et al. High diversity in Delta variant across countries revealed by genome-wide analysis of SARS-CoV-2 beyond the Spike protein. *Mol Syst Biol* [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Nov 29];18(2):10673. Available from: [/pmc/articles/PMC8842124/](#)
57. Anwar MZ, Lodhi MS, Sharif S, Khan MT, Khan MI. Coronavirus Genomes and Unique Mutations in Structural and Non-Structural Proteins in Pakistani SARS-CoV-2 Delta Variants during the Fourth Wave of the Pandemic. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Nov 29];13(3). Available from: [/pmc/articles/PMC8951394/](#)
58. Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2022 Nov 29];11(4):778. Available from: [/pmc/articles/PMC8544471/](#)
59. Prakoeswa FRS. Dasamuka Covid-19. *Medica Hospitalia J Clin Med* [Internet] [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2022 Nov 29];7(1A):231–40. Available from: <http://medicahospitalia.rskariadi.co.id/medicahospitalia/index.php/mh/article/view/457>