

# PROFIL MUTASI TERHADAP RESISTENSI ANTIRETROVIRAL GOLONGAN REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR PADA PASIEN HIV DI INDONESIA

Gladys Javani<sup>1,a</sup>, Shabihisma Auliya Nurdin<sup>1,b</sup>, Siti Qamariyah Khoirunisa<sup>2,c,\*</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Kimia, Universitas Negeri Surabaya, Jl. Ketintang, Surabaya, 60231, Indonesia

<sup>2</sup>Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga, Surabaya, 60115, Indonesia

Author email: <sup>a</sup>[gladys.19014@mhs.unesa.ac.id](mailto:gladys.19014@mhs.unesa.ac.id), <sup>b</sup>[shabihisma.19019@mhs.unesa.ac.id](mailto:shabihisma.19019@mhs.unesa.ac.id),  
<sup>c</sup>[skhairunisa@staf.unair.ac.id](mailto:skhairunisa@staf.unair.ac.id)

\*Corresponding Author

## ABSTRACT

Indonesia is currently ranked fourth as the country with the most population in the world. The Indonesian Ministry of Health's data and information center states that HIV/AIDS in Indonesia ranks 5th most at risk of HIV/AIDS in Asia. From 1 January 2021 to 30 June 2021, 17,797 cases of HIV/AIDS have been detected. Cumulative HIV/AIDS as of June 30 2021 reached 569,903 consisting of 436,948 HIV and 132,955 AIDS. Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that can attack the immune system. Administration of antiretroviral drugs is considered effective in controlling the HIV virus, but widespread administration of ARV drugs will cause mutations in the HIV virus so that it can lead to resistance to these drugs. This study aims to determine the presence of mutations in antiretroviral resistance in the reverse transcriptase inhibitor group in HIV patients in Indonesia. This literature review is prepared using primary data in the form of national and international journals obtained through electronic searches using accredited or indexed sources such as Scimedirect, Google Scholar, and PubMed published in the last 5-10 years. The results of the literature search showed that the reverse transcriptase gene was shown to have many mutations related to drug resistance to NRTI and NNRTI. Mutations that arise due to ARV therapy are related to viral resistance to the ARV. In conclusion, the reverse transcriptase gene has mutations in several types of antiretroviral drugs in Indonesia where all samples were successfully sequenced and analyzed for mutations, although not all mutations lead to changes that can cause resistance to ARV drugs.

**Keywords:** antiretroviral; HIV; mutation; resistance; reverse transcriptase.

## ABSTRAK

Indonesia saat ini telah menduduki peringkat keempat negara dengan jumlah penduduk terbanyak di dunia. Pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI menyatakan bahwa masalah HIV/AIDS di Indonesia menempati urutan ke-5 paling berisiko HIV/AIDS di Asia. Pada tanggal 1 Januari 2021 hingga 30 Juni 2021, 17.797 kasus HIV/AIDS telah terdeteksi. Kumulatif HIV/AIDS per 30 Juni 2021 mencapai 569.903 yang terdiri dari 436.948 HIV dan 132.955 AIDS. Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang dapat menyerang system kekebalan tubuh. Pemberian obat antiretroviral dianggap efektif dalam pengendalian virus HIV, namun pemberian obat ARV secara luas akan menyebabkan mutasi terhadap virus HIV sehingga dapat mengakibatkan resistensi terhadap obat tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya mutasi terhadap resistensi antiretroviral pada golongan reverse transcriptase inhibitor pada pasien HIV di Indonesia. Hasil penelusuran pustaka menunjukkan bahwa gen reverse transcriptase terbukti mengalami banyak mutasi terkait resistensi obat terhadap NRTI dan NNRTI. Mutasi yang muncul karena terapi ARV berkaitan dengan resistensi virus terhadap ARV tersebut. Kesimpulanannya gen reverse transcriptase mengalami mutasi pada beberapa jenis obat antiretroviral yang ada di Indonesia dimana pada semua sampel berhasil disekuensing dan dianalisis mengalami mutasi, meskipun tidak semua mutasi mengarah pada perubahan yang dapat menyebabkan resistensi terhadap obat ARV.

**Kata Kunci:** antiretroviral; HIV; mutasi; resistansi; reverse transcriptase.

## I. PENDAHULUAN

Indonesia saat ini menduduki peringkat keempat negara dengan jumlah penduduk terbanyak di dunia, dan negara keempat dengan jumlah kasus infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) baru sebanyak 1 kasus setiap tahunnya [1]. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dan menyebabkan AIDS. AIDS adalah suatu kondisi pada manusia dimana kegagalan progresif dari sistem kekebalan memungkinkan mengancam jiwa. Didalam cairan tubuh ini, HIV hadir sebagai partikel virus bebas dan virus di dalam sel kekebalan yang terinfeksi [2]. HIV menyerang jenis sel darah putih (leukosit) yang bertanggung jawab untuk mencegah infeksi. Leukosit ini termasuk limfosit yang disebut "sel T-4" atau "sel T-helper" (T-helper) atau juga disebut "sel CD-4" [3]. HIV/AIDS diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu tipe-1 (HIV-1) dan tipe-2 (HIV-2). HIV-1 menyebar ke seluruh dunia dan memiliki tingkat keparahan infeksi dan perkembangan penyakit yang lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi daripada HIV-2 [4]. HIV-1 dibagi menjadi empat subkelompok: M (mayor), O (Outlier), N (baru atau non-M, non-O), dan P. Grup M telah diidentifikasi sebagai infeksi HIV-1 yang paling umum dan diklasifikasikan ke dalam subtipe bentuk rekombinan yang beredar (CRF) dan bentuk rekombinan unik (URF).

Di Indonesia, jumlah kasus HIV sejak April hingga Juni 2019 tercatat sebanyak 11.519 orang. Sementara itu, terdapat 117.064 kasus AIDS sejak 2005 hingga 2019. Provinsi dengan HIV tertinggi adalah DKI Jakarta (62.108), Jawa Timur (51.990), Jawa Barat (36.853), Papua (34.473), dan Jawa Tengah (30.257). Faktor risiko penularan HIV

terjadi pada seks berisiko pada *Male Sex* (LSL) (18%), heteroseksual (17%), dan penggunaan jarum suntik yang tidak steril pada pensun (1%) [5].

Adanya peningkatan kasus HIV/AIDS di Indonesia maka perlu perhatian khusus untuk menanganinya, dimana saat ini sudah banyak obat antiretroviral yang tersedia dan telah dirancang untuk mengganggu proses dalam siklus hidup virus, seperti *reverse transcriptase* dan pematangan virion. *Reverse transcriptase* adalah langkah dimana retrovirus mengubah RNA virus menjadi DNA komplementer menggunakan HIV-1 *reverse transcriptase* (RT). Untuk pematangan HIV-1, virus yang belum matang berubah menjadi virus dewasa dengan pembagian poliprotein Gag dan Gag-Pol menggunakan *protease* (PR) HIV-1 [6].

Salah satu ciri khas HIV adalah tingginya tingkat keragaman genetik yang dapat diamati dalam satu pasien sebagai akibat dari mutasi dan rekombinasi HIV. Evolusi virus yang cepat memungkinkan HIV untuk mengembangkan resistensi terhadap terapi antiretroviral dan dengan demikian membatasi efektivitas rezim obat. Keragaman virus dan evolusi HIV merupakan produk dari pergantian virus yang tinggi, mutasi dan rekombinasi selama transkripsi terbalik, dan seleksi dari sistem kekebalan tubuh. Tingkat mutasi didorong oleh enzim *reverse transcriptase* yang memperkenalkan mutasi pada tingkat 0,1 hingga 1 per genom, per siklus replikasi [7].

Pemberian *Anti Retroviral Therapy* (ART) yang luas juga berdampak pada terjadinya mutasi virus HIV yang dapat menyebabkan resistensi. Resistensi pada HIV dapat terjadi karena beberapa faktor. Faktor pertama adalah karena kecepatan replikasi virus yang sangat

tinggi yang menyebabkan terbentuknya HIV subtipe baru yang memiliki kemungkinan resisten terhadap ARV tertentu [8]. Faktor kedua, adalah terjadinya mutasi pada bagian gen penghasil protein fungsional (enzim) yang dijadikan salah satu target ARV, sehingga obat antiretroviral tidak dapat bekerja pada enzim tersebut karena struktur dari enzim telah berubah [9]. Enzim yang memodifikasi asam nukleat (termasuk enzim perbaikan DNA inang) berpotensi akan memengaruhi laju mutasi retroviral [10].

Terapi ARV telah terbukti meningkatkan kualitas hidup penderita HIV/AIDS karena mampu menurunkan muatan virus di dalam sel pasien, namun dapat menyebabkan mutasi. Timbulnya suatu mutasi dikarenakan terapi ARV yang berkaitan dengan resistensi virus terhadap ARV tersebut. Penelitian menunjukkan bahwa HIV1 yang terpapar zidovudine (AZT) mengalami peningkatan mutasi 7,6 kali dalam 1 siklus replikasi, dan 3,4 kali saat dipaparkan kepada lamivudin (3TC). Hal tersebut menyebabkan virus tidak lagi rentan terhadap ARV dan menyebabkan kegagalan terapi [11]. Penggunaan obat antiretroviral secara rutin dapat mengurangi jumlah virus, namun setelah itu HIV dapat menjadi resisten terhadap obat antiretroviral yang diberikan. Resistensi virus terhadap obat dapat terjadi karena mutasi. Jika mutasi terkait resistensi terjadi pada DNA virus, maka obat antiretroviral yang diberikan tidak lagi efektif.

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait resistensi antiretroviral pada pasien HIV maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut bagaimana terjadinya mutasi pada fragmen DNA *reverse transcriptase* HIV yang terkait dengan resistensi antiretroviral pada pasien

HIV [12].

## II. HASIL DAN PEMBAHASAN

Menurut penelitian, di beberapa negara telah ditemukan virus HIV yang resisten terhadap jenis ARV. Penggunaan obat golongan *Nucleotida* dan *Analog Nucleotida Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI dan NNRTI) dapat menyebabkan mutasi pada enzim *reverse transcriptase*, sehingga mengurangi efektivitas obat (resistensi). Selain itu obat *Non-Nucleoside Analogue Reverse transcriptase Inhibitor* (NNRTI), seperti Efavirenz juga dapat menyebabkan mutasi [9].

Mutasi yang terkait resistensi HIV terhadap ARV golongan NRTI adalah M41L, E44A/D, A62/V, K65R, D67N, T69D/G/N, T69 insertions, K70R, L74V, V75I/M/S/T, Y115F, F116Y, V118I, Q151M, M184V/I, L210W, T215F/Y, dan K219Q/N/E. Mutasi yang terkait resistensi HIV terhadap ARV golongan NNRTI adalah A98G, L100I, K101E/Q, K103N, V106A/I, V108I, V179D/E, Y181C/I, Y188L/C/H, G190A/S/E/T, P225H, M230L, dan P236L [13].

Berdasarkan data yang dilaporkan oleh Khairunisa *et al.*, (2018) [14] menyatakan bahwa dari lima puluh delapan orang yang terinfeksi HIV di Puskesmas Denpasar Bali mengalami mutasi besar terkait resistensi obat terhadap NRTI dan NNRTI ditemukan pada 8/31 gen RT (25,8%) dalam DNA proviral terintegrasi yang berasal dari individu yang berpengalaman dengan ART. Secara khusus, sampel H033 dan H056 mengandung beberapa mutasi utama, termasuk mutasi terkait analog timidin (TAM) (M41L, D67N, K70R, dan M184V), yang menyebabkan resistensi multi NRTI dan mutasi terhadap NNRTI (K103N, V108I) ditemukan

pada gen virus RT yang diturunkan dari pasien. Berdasarkan data klinis, pasien ini tidak mengalami infeksi oportunistik, efek samping ART, atau kegagalan ART (data tidak ditampilkan). Mutasi, M184V dan K103N umumnya terdeteksi sebagai mutasi resistensi multi-obat yang menyebabkan kegagalan virologi dari rejimen berbasis NRTI dan NNRTI lini pertama.

Hasil temuan yang dilakukan oleh Kotaki *et al.*, (2015) [15] menunjukkan dua dari 47 sampel (4,3%) (2/47) memiliki TDR dalam urutan gen RT. TDR (Transmitted drug resistance) didefinisikan sebagai

adanya minimal satu mutasi obat antiretroviral yang terdaftar dalam AIDS Society (IAS)-USA atau terdaftar dalam *World Health Organization* (WHO). Pada tabel 1. dapat diketahui bahwa pada fragmen gen RT dari SM18 mengandung mutasi K101E, yang merupakan mutasi resistensi obat utama terhadap NNRTI; ETR dan RPV. Sampel dari UA6 mengandung 6 mutasi resistensi obat utama: D67N, K70R, M184V, T215F, K219Q, cincin konferen yang resisten terhadap hampir semua NRTI kecuali ddI (Didanosine), dan K103N yang memberikan resistensi terhadap NNRTI; NVP and EFV.

**Tabel 1.** Karakteristik demografis 6 orang yang terinfeksi HIV-1 dengan mutasi resistensi obat terhadap penghambat RT

Sampel	Subtipe	Mutasi Resistensi Obat		Resistensi Obat
		NRTI	NNRTI	
SM18	CRF01_AE		<b>K101E</b> **E138G	<b>RPV</b> *** ETR
UA6	CRF01_AE	<b>D67N K70R, M184V T215F K219W</b>	<b>K103N</b> A98G	<b>3TC, AZT, TDF, NVP, EFV, ABC, d4T, FTC, ETR, RPV</b> RPV, ETR
IDU9	CRF01_AE		E138A	RPV, ETR
UA7	CRF01_AE		E138A	RPV, ETR
UA15	CRF01_AE		V179D	RPV, ETR
DN6	CRF01_AE		E138G	RPV, ETR

\*Mutasi resistensi obat HIV-1 menurut Internasional AIDS Society-USA dan daftar pengawasan WHO.

\*\*Mutasi resistensi obat utama ditampilkan dalam huruf tebal.

\*\*\*Obat yang sangat resisten ditampilkan dalam huruf tebal

Mutasi yang paling sering terdeteksi pada penelitian Khairunisa *et al.*, (2015) [16] adalah M184V (28,3%), K103N (11,3%),

dan mutasi analog thy-midine (TAMs), termasuk M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, dan K219Q/E (20,8%). Pola

penampilan mutasi resistensi obat pada gen RT mirip dengan temuan sebelumnya, dimana mutasi M184V (35,3%), Y181C (23,5%), K103N (11,7%), dan TAMs (11,7%) terdeteksi di antara pasien gagal ART di Bandung, Indonesia. Penelitian ini juga mengungkapkan tingginya prevalensi mutasi resistensi obat terhadap NRTI dan NNRTI di antara pasien HIV-1 yang menerima rejimen lini pertama ART, terutama mutasi yang memberikan resistensi ke 3TC, AZT, d4T, EVP, dan NVP.

Menurut Rachman *et al.*, (2018) [17] menjelaskan bahwa berdasarkan hasil analisis 11 sampel ditemukan mutasi mayor. Seperti data pada tabel 2 dimana sampel RS-1 ID pada gen *reverse*

*transcriptase* yaitu K103N dan G190A mengalami mutasi dan menyebabkan resistensi terhadap obat Efavirenz (EFV) dan Nevirapine (NVP). Sedangkan pada sampel dengan RS-7 ID terjadi mutasi pada gen *reverse transcriptase* (RT) pada Thymidine Analogue-Associated Mutations yaitu pada M41L, L210W, T215Y sehingga menyebabkan resistensi terhadap semua NRTI kecuali emtricitabine dan lamivudine serta mengalami mutasi mayor pada sampel M184V, sehingga menyebabkan resistensi terhadap emtricitabine, lamivudine, dan abacavir. Mutasi pada gen V108I dan Y181C menyebabkan resistensi NNRTI kelompok nevirapine dan efavirenz, sedangkan mutasi pada H221Y menyebabkan resistensi terhadap rilpivirine.

**Tabel 2.** Karakteristik Demografi Orang yang Terinfeksi HIV-1 dengan Resistensi Obat Terhadap Reverse transcriptase Inhibitor.

Sampel (ID)	Subtipe	Mutasi Resistensi Obat	Resistensi Obat
RS-1	CRF02_AG***	<b>K10N<sup>a</sup>, G190A</b>	ABC, <b>EFV<sup>b</sup></b> , ETR, <b>NVP</b> , RPV, <b>ATV</b> , DRV, <b>LPV</b>
RS-3	CRF01_AE	A98S	
RS-4		A98S	
RS-7	B	<b>M41L, M184V</b> , L210W, T215Y, V1081, Y181C, H221Y	ABC, AZT, FTC, 3TC, TDF, EFV, ETR, <b>NVP</b> , <b>RPV</b>
RS-10	CRF01_AE		
RS-11	CRF01_AE		
RS-12	CRF01_AE		

<sup>a</sup> mutasi mayor pada huruf tebal

<sup>b</sup> sangat resistensi pada huruf tebal

Efrida *et al.*, (2018) [18] melaporkan bahwa 17 isolat dari 105 pasien yang diobati dengan ARV, delapan gen RT berhasil diurutkan, dan DRM inhibitor RT ditemukan di salah satu isolat (12,5%). Analisis basis data Stanford HIV mendeteksi tiga DRM baru pada posisi kodon ke-184, 215, dan 190,

menyebabkan tiga mutasi: M184L dan T215N (NRTI-DRM) dengan resistensi tingkat rendah terhadap zidovudine, dan G190D (NNRTI-DRM).

Indriati *et al.*, (2020) [19] melaporkan bahwa ditemukan sebanyak enam puluh tujuh orang yang terinfeksi HIV-1 sebagian

besar memakai ART (33 laki-laki dan 34 perempuan, usia rata-rata 31 tahun) dengan rejimen lini pertama, AZT, 3TC dan NVP/EFV; atau TDF, 3TC dan NVP/EFV di Puskesmas Padang Bulan Medan, Sumatera Utara. Pada tabel 3 dapat diketahui bahwa adanya mutasi resistensi obat terdeteksi diantara 9 dari 37 individu

(24,3%) pada ART jangka panjang. Mutasi resistensi obat utama yang terdeteksi pada gen RT adalah E138G (33,3%), K103N (22,2%), dan M184V (22,2%). Sementara itu, mutasi resistensi obat minor yang terdeteksi pada gen RT adalah V106I (33,3%), V90I (11,1%) dan V179D (11,1%).

**Tabel 3.** Karakteristik Genotip dan Mutasi Resistensi Obat yang Terdeteksi pada Gen RT Berasal dari 9 Individu pada ART di Medan.

Sampel	Subtipe*	ART	Mutasi Resistensi Obat**		Resistensi Obat
			NRTI	NNRTI	
MED 11	CRF02_AG***	3TC, AZT, EFV		V90I	ETR
MED 12	CRF01_AE	TDF, 3TC, EFV		V106I	DOR, ETR
MED 17	CRF01_AE	3TC, AZT, NVP	A62V**** K65R M18V	K103N E138G	ABC, FTC, 3TC TDF, ddl, d4T, EFV, NVP, RPV, ETR
MED 19	CRF01_AE	3TC, AZT, EFV		E138G	ETR, RPV
MED 25	CRF01_AE	TDF, 3TC, NVP		E138A	ETR, RPV
MED 42	CRF01_AE	TDF, 3TC, EVF		K103N V106I	EFV, NVP, DOR, ETR
MED 46	CRF01_AE	TDF, 3TC, NVP		V106I	DOR, ETR
MED 48	CRF01_AE	3TC, AZT, NVP		E138G V179D	ETR, RPV
MED 65	CRF01_AE	3TC, AZT, NVP	M184V	Y181C	ABC, FTC, 3TC, EFV, ETR, NVP, RPV

\*Subtipe gen RT berdasarkan analisis RIP dan filogenetik

\*\*Penentuan mutasi resistensi obat berdasarkan pedoman IAS-USA

\*\*\*Rekombinan CRF02\_AG

\*\*\*\*Mutasi mayor

Berdasarkan data yang dilaporkan oleh Ueda *et al.*, (2019) [20] bahwa terdapat sembilan dari 38 sampel (23,7%) memiliki drug resistance-associated mutations (DRAMs) mayor terhadap NRTI dan NNRTI seperti pada tabel 4. DRAM yang sangat sering melawan NRTI dan NNRTI masing-

masing adalah M184V dan K103N. Resistensi obat ganda terhadap penghambat RT terdeteksi pada dua orang (ID sampel: MN43 dan MN58), yang telah memakai obat antiretroviral masing-masing selama 5 dan 3 tahun. Karena DRAM yang tinggi terhadap RT ditemukan di Sulawesi Utara,

pengawasan berkelanjutan terhadap DRAM

HIV-1 tampaknya diperlukan.

**Tabel 4.** Mutasi Mayor Terkait Resistensi Obat Pada Gen Reverse transcriptase (RT) Pada Masyarakat Sulawesi Utara, Indonesia

Sampel (ID)	ART	Mutasi Resistensi Obat <sup>a</sup>	
		NRTI	NNRTI
MN9	3TC, AZT, NVP	M184V	K103N
MN18	3TC, AZT, NVP		V179T
MN21	3TC, AZT, NVP	M184V	K103N
MN24	3TC, TDF, LPV/r	M184V	K103N
MN43	3TC, AZT, EFV	A62V, K65R, D67H, V751, F77L, F116Y, Q151M, M184V, K219E	K103N
MN44	3TC, AZT, NVP	M184V, T215F	Y181C, G190A
MN48	3TC, AZT, NVP	L74V	-
MN58	3TC, AZT, NVP	M41L, A62V, M184V, L210W, T215Y	K103N, P225H
MN60	3TC, AZT, NVP	-	K103N

<sup>a</sup>mutasi yang terkait dengan resistensi obat menurut Database Resistensi Obat HIV Stanford University.

Keberhasilan terapi ARV sangat bergantung pada kepatuhan ODHA. Menurut standar WHO, angka kepatuhan pada rentang 90- 95% mampu menurunkan 85% virus. Selain untuk menurunkan jumlah virus di dalam tubuh ODHA, kepatuhan minum ARV dapat menurunkan risiko terjadinya mutasi yang menyebabkan virus menjadi resisten [11]. Terapi antiretroviral (ART) merupakan salah satu bentuk tindakan pencegahan dan penanganan infeksi HIV [21]. Keberhasilan ART telah menyebabkan peningkatan substansial dalam kelangsungan hidup orang HIV-positif sehingga orang dengan HIV sekarang hidup hampir normal [22]. Pemberian terapi antiretroviral (ART) kepada orang yang terkena HIV merupakan cara yang dapat mengurangi penyebaran HIV pada orang yang terinfeksi [23].

### III. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian pustaka terkait mutasi terhadap resistensi antiretroviral golongan *reverse transcriptase* inhibitor pada pasien HIV di Indonesia menunjukkan bahwa gen *reverse transcriptase* terbukti mengalami mutasi yang disebabkan oleh evolusi virus yang cepat dan variabilitas genetik tingkat tinggi pada HIV-1. Resistensi HIV terhadap ARV golongan RT diberbagai wilayah di Indonesia banyak terjadi pada mutasi M184V, M41L, K219Q yang resistensi terhadap NRTI, sedangkan pada mutasi K103N resistensi terhadap NNRTI. Hal ini didukung oleh data-data yang telah ditemukan sehingga dapat memperkuat bukti bahwa pada gen *reverse transcriptase* mengalami mutasi pada beberapa jenis obat antiretroviral yang ada di Indonesia dimana pada semua sampel berhasil disekuensing dan dianalisis

mengalami mutasi, meskipun tidak semua mutasi mengarah pada perubahan yang dapat menyebabkan resistensi terhadap obat ARV.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] S. Q. Khairunisa, N. Luh, A. Megasari, D. W. Indriati, T. Kotaki, D. Natalia and M. Kameoka, "Identification of HIV-1 subtypes and drug resistance mutations among HIV-1-infected individuals residing in Pontianak, Indonesia", *GERMS*, 10, pp. 174-183, 2020.
- [2] A. Mohapatra and D. Sahoo, "Review on HIV AIDS", *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, 23(6), pp. 521-527, 2019.
- [3] A. S. Harti, A. Agustin, S. Mardiyah, Estuningsih and H. N. Kusumawati, "Periksaan HIV 1 dan 2 Metode Imunokromatografi Rapid Test Sebagai Screening Test Deteksi AIDS", *Jurnal KESMADASKA*, pp. 55-59, 2014.
- [4] S. Nyamweya, A. Hegedus, A. Jaye, S. Rowland-Jones, K. L. Flanagan and D. C. Macallan, "Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis", *Reviews in Medical Virology*, 23(4), pp. 221-240, 2013.
- [5] Kemenkes RI. *Laporan Perkembangan HIV/AIDS & Penyakit Infeksi Menular Seksual Triwulan II Tahun 2019*. Jakarta, Indonesia: Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI, 2019.
- [6] C. Sillapachaiyaporn and S. Chuchawankul, "HIV-1 protease and reverse transcriptase inhibition by tiger milk mushroom (*Lignosus rhinocerus*) sclerotium extracts: In vitro and in silico studies", *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(4), pp. 396-404, 2020.
- [7] D. Cromer, T. E. Schlub, R. P. Smyth, A. J. Grimm, A. Chopra, S. Mallal, M. P. Davenport and J. Mak, "HIV-1 mutation and recombination rates are different in macrophages and T-cells", *Viruses*, 8(4), pp. 1-14, 2016.
- [8] M. Pingen, A. M. J. Wensing, K. Fransen, A. De Bel, D. de Jong, A. I. M. Hoepelman, E. Magiorkinis, D. Paraskevis, M. M. Lunar, M. Poljak, M. Nijhuis and C. A. B. Boucher, "Persistence of frequently transmitted drug-resistant HIV-1 variants can be explained by high viral replication capacity", *Retrovirology*, 11(1), pp. 1-15, 2014.
- [9] N. I. Hariastuti, H. A. Wibowo, K. Adam, N. Subangkit, N. L. Kipuw and N. Roselinda, "Potensi Resistensi Virus HIV-1 terhadap Terapi Anti Retroviral (ART) pada Pasien Voluntary Counseling and Testing (VCT) di Beberapa Kota di Indonesia", *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 26(3), pp. 151-156, 2017.
- [10] L. Menéndez-Arias, "Mutation rates and intrinsic fidelity of retroviral reverse transcriptases", *Viruses*, 1(3), pp. 1137-1165, 2009.
- [11] H. Hutapea, "Gambaran Kasus Mutasi Terkait Resistensi Antiretroviral pada orang dengan HIV-AIDS (ODHA) di Tiga Kabupaten/Kota di Provinsi Papua", *Buletin Penelitian Kesehatan*, 46(3), pp. 199-206, 2018.
- [12] M. Widiyanti, E. Fitriana, E. I. Natalia, and I. Wike, "Identification of Antiretroviral Mutation in Protease and Reverse Transcriptase Inhibitor in Human Immunodeficiency Virus-1 of Hiv/Aids Patients in Mimika Regency, Papua", *Folia Medica Indonesiana*, 53(1), 56, 2017.
- [13] H. M. L. Hutapea, M. Widiyanti, and E. Fitriana, "Mutasi Terkait Resistensi Terhadap Penghambat Reverse transcriptase Human Immunodeficiency Virus Tipe 1 (HIV-1) Di Kota Jayapura", *Seminar Nasional Sains & Teknologi VI*, pp. 635-650, 2015.
- [14] S. Q. Khairunisa, S. Masyeni, A. M. Witaningrum, M. Q. Yunifiar, D. W. Indriati, T. Kotaki, S. Ueda, D. G. Budiya, N. Nasronudin and M. Kameoka, "Genotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 isolated in Bali, Indonesia in 2016", *HIV and AIDS Review*, 17(2), pp. 81-90, 2018.
- [15] T. Kotaki, S. Q. Khairunisa, M. M. Witaningrum, D. D. Sukartiningrum, N. N. Diansyah, P. P. Rahayu, N. Nasronudin and M. Kameoka, "HIV-1 transmitted drug resistance mutations among antiretroviral therapy-Naïve individuals in Surabaya, Indonesia", *AIDS Research and Therapy*, 12(1), pp. 1-7, (2015).
- [16] S. Q. Khairunisa, T. Kotaki, A. M. Witaningrum, M. Yunifiar, D. D. Sukartiningrum, N. Nasronudin and M. Kameoka, "Appearance of drug resistance-associated mutations in human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase derived from drug-treated Indonesian patients", *AIDS Research and Human Retroviruses*, 31(2), pp. 255-259, 2015.
- [17] B. E. Rachman, S. Q. Khairunisa, A. M. Witaningrum, M. Q. Yunifiar, P. Widiyanti, and Nasronudin, "Prevalence of drug-resistant mutation among drug-treated HIV/AIDS inpatient in Airlangga University teaching hospital", *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1), pp. 1-6, 2018.
- [18] E. Efrida, E. Nasrul, I. Parwati and J. Jamsari, "New Drug Resistance Mutations of Reverse transcriptase Human Immunodeficiency Virus Type-1 Gene in First-Line Antiretroviral-Infected Patients in West Sumatra, Indonesia", *Russian Open Medical Journal*, 7(2), pp. 1-4, 2018.
- [19] D. W. Indriati, A. M. Witaningrum, M. Q. Yunifiar, S. Q. Khairunisa, S. Ueda, T. Kotaki, N. Nasronudin and M. Kameoka, "The Dominance of CRF01\_AE and the Emergence of Drug Resistance Mutations Among Antiretroviral Therapy-Experienced, HIV-1-infected Individuals in Medan, Indonesia", *Acta Medica Indonesiana*, 52(4), pp. 366-374, 2020.
- [20] S. Ueda, A. M. Witaningrum, S. Q. Khairunisa, T. Kotaki, Nasronudin and M. Kameoka, "Genetic Diversity and Drug Resistance of HIV-1 Circulating in North Sulawesi, Indonesia", *AIDS Research and Human Retroviruses*, 35(4), pp. 407-413, 2019.
- [21] M. S., Saag, C. A. Benson, R. T. Gandhi, J. F. Hoy, R. J. Landovitz, M. J. Mugavero, P. E. Sax, D. M. Smith, M. A. Thompson, S. P. Buchbinder, C. Del Rio, J. J. Eron, G. Fätkenheuer, H. F. Günthard, J. M. Molina, D. M. Jacobsen and P. A. Volberding, "Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel", *Journal of the American Medical Association*, 320(4), pp. 379-396, 2018.
- [22] M. S., Saag, R. T. Gandhi, J. F. Hoy, R. J. Landovitz, M. A. Thompson, P. E. Sax, D. M. Smith, C. A. Benson, S. P. Buchbinder, C. Del Rio, J. J. Eron, G. Fätkenheuer, H. F. Günthard, J. M. Molina, D. M. Jacobsen and P. A. Volberding, "Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel", *Journal of the American Medical Association*, 324(16), pp. 1651-1669, 2020.
- [23] S. Gulati, P. Singh, A. Diwan, A. Mongia and S. Kumar, "Functionalized gold nanoparticles: Promising and efficient diagnostic and therapeutic tools for HIV/AIDS", *RSC Medicinal Chemistry*, 11(11), pp. 1252-1266, 2020.