

Analisis Subtipe HIV-1 dan Faktor Penyebarannya pada Penderita HIV di RS. Yowari Kabupaten Jayapura, Papua

MIRNA WIDIYANTI^{1*}, SEMUEL SANDY¹, DAN HOLY A. WIBOWO²

¹Balai Litbang Biomedis Papua, Kementerian Kesehatan RI, Jayapura, Papua

²Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta

Diterima: tanggal 25 Januari 2014 - Disetujui: tanggal 8 April 2014

© 2014 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) is a symptoms caused by infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV). There are two types of HIV genetically distinguished as HIV-1 and HIV-2 subtype. Subtypes of HIV-1 globally have different distribution in state, where geographical factors could affected to the subtype differences. Papua is one of the provinces that have high case of HIV/AIDS. High number of people with HIV/AIDS in Papua caused by new regional area expansion and mobilization of the population in province and district area. This study was aimed to identify the sub type HIV-1 and the risk factors that correlated in the transmission of HIV-1 type. The research study was performed by cross-sectional design. There were 36 HIV patient sample respondent willing to participate in research and they were sign inform consent. Subtype HIV-1 identification was performed by used Nested-PCR, sequencing, and BLAST to found subtype HIV-1. The interview method used a questionnaires to found of the risk factors related to subtype HIV-1. The results of research showed that HIV-1 subtype found in people with HIV in Yowari hospital is CRF01_AE subtype (31 respondent) and subtype B (5 respondent). Chi-square and Fisher exact test analysis of risk factors that influence the spread of HIV-1 subtype showed a non significant results. The research study concluded sub-type HIV-1 in patients is CRF01_AE and subtype B and there were not correlated risk factors with HIV-1 subtype.

Key words: HIV/AIDS , type HIV-1 , CRF01_AE , Sub type-B, RS Yowari.

PENDAHULUAN

Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) merupakan kumpulan gejala penyakit yang diakibatkan oleh infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), yakni retrovirus yang menyerang dan merusak sel-sel limfosit T-helper (CD4⁺) sehingga sistem imun penderita turun dan rentan terhadap berbagai infeksi dan keganasan (Grant *et al.*, 2005). Menurut Myers (1994), terdapat 2 tipe HIV yang

dibedakan secara genetik yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 adalah virus yang umum ditemukan diseluruh belahan dunia baik di Afrika, Amerika, Eropa dan Asia (Remy, 1993). HIV-1 diklasifikasikan dalam tiga grup filogenetik utama, yaitu: grup M, N dan O (Ayoub *et al.*, 2000). Grup M dibagi lagi menjadi 9 subtipe filogenetik yaitu subtipe A, B, C, D, F, G, H, J dan K (Korber *et al.*, 1995). Selain itu terdapat virus hibrida baru yang disebut *Circulating Recombinant Forms* (CRF) dan sampai saat ini telah ditemukan sebanyak 48 CRF di dunia, diantaranya CRF01_AE, CRF02_AG dan CRF03_AB (Los Alamos Laboratory, 2012). Subtipe CRF01_AE paling banyak dijumpai di kawasan Asia Tenggara (Peeters, 2001).

* Alamat korespondensi:

Balai Litbang Biomedis Papua. Jl. Kesehatan No. 10
Dok II, Jayapura, Papua. Kode Pos: 99112. Kotak Pos:
1427, Telp.: +62967-534389.
e-mail: ninawidhy@gmail.com

Variasi subtipe HIV-1 bisa menjadi potensi masalah bagi kesehatan masyarakat dalam hal strategi penyebaran dan pencegahan HIV/AIDS. Subtipe HIV merupakan penanda molekuler yang penting untuk memonitor perubahan epidemi HIV di dunia (Srisuphanut *et al.*, 2004). Subtipe HIV-1 secara global mempunyai distribusi yang berbeda antara satu daerah dengan daerah lainnya. Faktor geografis biasanya dapat mempengaruhi perbedaan subtipe. Di Indonesia, jumlah kasus HIV/AIDS mengalami peningkatan, pada akhir Maret 2013 tercatat 103.759 kasus HIV dan 43.347 AIDS yang tersebar di Indonesia (Dirjen P2PL, 2013). Papua merupakan provinsi ketiga yang memiliki jumlah kasus HIV/AIDS cukup tinggi yaitu 10.881 kasus HIV dan 7.795 kasus AIDS (Dinkes Prov Papua, 2012).

Hasil kajian penelitian di Jakarta dan Jawa Timur menunjukkan bahwa subtipe CRF01_AE terdapat pada metode penularan dengan jarum suntik maupun melalui hubungan seksual (heteroseksual). Demikian pula di Bali dan Bogor ditemukan bahwa subtipe CRF01_AE paling banyak dijumpai pada pengguna narkoba suntik dan populasi heteroseksual (Wibowo *et al.*, 2011; Merati *et al.*, 2009). Di beberapa wilayah lain data ini masih minim, termasuk di wilayah Papua.

Papua merupakan salah satu provinsi yang memiliki angka kasus HIV/AIDS yang cukup tinggi. Tingginya jumlah penderita HIV di Papua seiring dengan maraknya pemekaran daerah dan mobilisasi penduduk yang cukup tinggi. Penelitian ini mengambil lokasi di provinsi Papua karena penelitian tentang distribusi subtipe HIV di Papua belum dilakukan dan data-data mengenai HIV terutama karakteristik genetik virusnya masih belum banyak dilaporkan, juga berdasarkan tingginya angka prevalensi AIDS bila dibandingkan dengan daerah-daerah lainnya.

Kabupaten Jayapura merupakan kabupaten yang memiliki angka kasus HIV/AIDS yang tinggi di Papua, kasus HIV/AIDS di Jayapura mencapai 936 orang yang terdiri dari 537 orang perempuan dan 399 laki-laki dimana 150 orang dilaporkan telah meninggal dunia. Bagaimana distribusi subtipe, hubungan subtipe HIV-1 dengan karakteristik demografi dan faktor risiko di

Kabupaten Jayapura belum pernah dilaporkan. Oleh karena itu penting sekali melakukan penelitian untuk mengetahui jenis subtipe HIV-1 dan hubungannya dengan karakteristik demografi dan faktor risiko di kabupaten Jayapura, sehingga diperoleh data dasar pemetaan subtipe HIV-1 yang dapat menjadi rujukan dalam perkembangan epidemi HIV disamping manfaat dalam aplikasi klinisnya. Subtipe HIV-1 terkait dengan manifestasi klinis dan resistensi antiretroviral. Peningkatan prevalensi HIV subtipe non-B memiliki implikasi tidak hanya pada pengembangan resistensi antiretroviral tetapi juga untuk diagnosis dan manajemen klinis infeksi HIV, dengan mengidentifikasi keterkaitan subtipe HIV-1 dengan klinis dan terapi dapat membantu klinisi dalam upaya peningkatan strategi pengobatan terhadap infeksi HIV (Santoro & Perno, 2013).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional* pada penderita HIV/AIDS yang menjalani perawatan rutin di VCT RSUD Yowari. Sampel adalah penderita HIV/AIDS yang dipilih secara *consecutive sampling* yakni semua pasien yang menderita HIV/AIDS yang telah memenuhi kriteria inklusi. Sampel berupa serum didapatkan dari 36 pasien yang telah menandatangani *inform consent*. Pengambilan data dengan kuesioner dilakukan untuk mendapatkan informasi karakteristik demografi meliputi usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, status perkawinan, riwayat penyakit dan faktor risiko. Tahap pemeriksaan laboratorium meliputi: ekstraksi, RT-PCR, *nested PCR*, elektroforesis dan konfirmasi dengan sekuensing (Sambrook *et al.*, 2001; Lodish *et al.*, 2003). Untuk melihat hubungan antara subtipe HIV-1 dengan karakteristik demografi dan faktor risiko menggunakan uji statistik *Chi-Square & Fisher's exact test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil amplifikasi gen envelope dan Distribusi Subtipe HIV-1

Sampel darah penderita HIV diekstraksi RNAny, kemudian diamplifikasi menggunakan 2 pasang primer. Proses RT-PCR menggunakan primer forward gp40: TCTTAGGAGCAGCAGG AAGCACTATGGG dan primer reverse gp41: AACGACAAAGGTGAGTATCCCTGCCTAA dan nested PCR menggunakan primer forward gp46: ACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAACCA dan primer reverse gp47: TTAAACCTATC AAGCCTCCTACTATCATA (Pianiazek *et al.*, 1994). Hasil nested PCR kemudian dielektroforesis dan di konfirmasi dengan sekuensing. Hasil sekuensing kemudian dibandingkan dengan sekuen HIV-1 yang ada pada *Gen Bank* dan dianalisis menggunakan program BLAST. Hasil identifikasi subtipe HIV-1 pada penderita HIV di RSUD Yowari diketahui terdapat 86,11% dengan subtipe CRF01_AE, sedangkan sisanya 13,89% adalah subtipe B (Tabel 1).

Hubungan Subtipe HIV-1 dengan Karakteristik Demografi

Tabel 2 menunjukkan hubungan antara subtipe HIV-1 dengan karakteristik demografi. Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik ($p>0,05$) antara semua faktor sosio-demografi dengan subtipe HIV-1 di Kabupaten Jayapura. Pada penelitian ini subtipe CRF01_AE lebih banyak didapatkan pada laki-laki sedangkan subtipe B lebih banyak pada perempuan. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Brazil bahwa subtipe B lebih banyak ditemukan pada laki-laki (67%) dibandingkan dengan perempuan (Raboni *et al.*, 2010). Hal serupa juga ditemukan di Canada, dimana subtipe B lebih banyak ditemukan pada laki-laki (93%).

Variabel umur menunjukkan subtipe CRF01_AE lebih banyak didapatkan pada subyek berumur 20-29 tahun, sedangkan subtipe B lebih banyak pada penderita umur 20-29 tahun (11%).

Tabel 1. Hasil identifikasi Subtipe HIV-1 pada penderita HIV di RSUD Yowari Kabupaten Jayapura menggunakan *nested PCR*, sekuensing dan *BLAST*.

Nomor Sampel	Hasil Subtipe	Nomor Sampel	Hasil Subtipe
RSYO - 01	CRF01_AE	RSYO - 19	CRF01_AE
RSYO - 02	CRF01_AE	RSYO - 20	CRF01_AE
RSYO - 03	CRF01_AE	RSYO - 21	CRF01_AE
RSYO - 04	CRF01_AE	RSYO - 22	CRF01_AE
RSYO - 05	B	RSYO - 23	CRF01_AE
RSYO - 06	CRF01_AE	RSYO - 24	CRF01_AE
RSYO - 07	CRF01_AE	RSYO - 25	CRF01_AE
RSYO - 08	CRF01_AE	RSYO - 26	CRF01_AE
RSYO - 09	CRF01_AE	RSYO - 27	CRF01_AE
RSYO - 10	B	RSYO - 28	B
RSYO - 11	CRF01_AE	RSYO - 29	CRF01_AE
RSYO - 12	CRF01_AE	RSYO - 30	CRF01_AE
RSYO - 13	CRF01_AE	RSYO - 31	CRF01_AE
RSYO - 14	CRF01_AE	RSYO - 32	CRF01_AE
RSYO - 15	B	RSYO - 33	CRF01_AE
RSYO - 16	CRF01_AE	RSYO - 34	CRF01_AE
RSYO - 17	CRF01_AE	RSYO - 35	CRF01_AE
RSYO - 18	B	RSYO - 36	CRF01_AE

Serupa dengan Thailand yakni penelitian oleh Kijak (2010) menemukan bahwa usia 15-34 tahun lebih banyak terinfeksi subtipe CRF01_AE dibandingkan subtipe B, hal yang sama juga terjadi pada usia >35 tahun lebih banyak terinfeksi CRF01_AE (Kijak *et al.*, 2010).

Variabel pendidikan menunjukkan pendidikan rendah-menengah lebih tinggi di kedua subtipe CRF01_AE maupun subtipe B. Hal yang sebaliknya terjadi pada variabel pekerjaan, dimana subtipe CRF01_AE lebih banyak menginfeksi subyek yang tidak memiliki pekerjaan. Variabel status perkawinan menunjukkan proporsi penderita menikah lebih banyak yang terinfeksi subtipe CRF01_AE dibandingkan yang belum menikah (13,9%). Penelitian di Thailand menemukan bahwa subtipe CRF01_AE dan B lebih banyak ditemukan pada subjek dengan tingkat pendidikan dasar dan menengah (53%), pekerjaan sebagai petani (26%) dan status belum menikah (50,6%).

Demikian pula dengan variabel suku, walaupun secara statistik tidak bermakna hubungan antara sub tipe HIV-1 dengan suku, namun tampak bahwa proporsi sub tipe CRF01_AE lebih banyak terdapat pada subyek dari suku Papua. Hal ini sesuai data Komisi Penanggulangan AIDS Papua bahwa prevalensi HIV pada penduduk asli Papua lebih tinggi (2,8%) dari prevalensi penduduk non-pribumi (1,5%). Penelitian di Thailand menemukan bahwa etnis Thai (penduduk asli) lebih banyak terinfeksi sub tipe CRF01_AE dibandingkan sub tipe B. Berbeda dengan penelitian di Kanada dimana sub tipe B lebih banyak ditemukan pada etnis Kaukasia (Eropa) dibanding Afrika maupun Asia. Hal yang sama terjadi di Madrid, Spanyol yang mendapatkan bahwa 90% ras kulit putih mempunyai HIV-1 sub tipe B dan 80% ras kulit hitam sub tipe non B (Kijak *et al.*, 2010).

Faktor yang berhubungan dengan Sub tipe HIV-1.

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara faktor resiko penularan dengan sub tipe HIV-1 di Kabupaten Jayapura, walaupun tampak bahwa faktor resiko heteroseksual mendominasi lebih banyak di kedua sub tipe. Subjek dengan faktor resiko heteroseksual lebih banyak mempunyai pasangan seksual lebih dari 1 orang (63,9%) dan lebih banyak yang terinfeksi HIV sub tipe CRF01_AE. Diagnosa awal menunjukkan lebih banyak subyek yang terinfeksi CRF01_AE terlebih dahulu (63,9%) dibandingkan pasangan seksualnya. CRF01_AE juga lebih banyak terdapat pada subyek yang melakukan aktivitas seksual pada saat usia > 17 tahun (66,6%) dibandingkan usia <17 tahun (19,5%), namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

Sub tipe CRF01_AE ditemukan lebih banyak pada subyek dengan faktor resiko heteroseksual dan 1 orang dengan faktor resiko homoseksual sedangkan sub tipe B didapatkan pada 5 orang

Tabel 2. Hubungan Sub tipe HIV-1 dengan Karakteristik Demografi (N=36 responden).

No	Variabel	Sub tipe HIV-1		Total N(%)	p
		CRF01_AE N (%)	B N (%)		
1	Jenis Kelamin	3		18 (50)	0,33
	Laki-laki	17 (47,4)	1 (2,8)		
	Perempuan	14 (38,8)	4 (11)		
2	Usia			22 (61)	0,34
	15-19 tahun	1 (2,8)	1 (2,8)		
	20-29 tahun	18 (50)	4 (11)		
	30-39 tahun	7 (19,5)	0		
	40-49 tahun	3 (8,3)	0		
	>50 tahun	2 (5,6)	0		
3	Suku			34(94,4)	1,00
	Papua	29 (80,5)	5 (13,9)		
	Non Papua	2 (5,6)	0	2 (5,6)	
4	Pekerjaan			11(30,6)	0,18
	PNS	5 (13,9)	0		
	Petani	9 (25)	2 (5,6)		
	Buruh	3 (8,3)	0		
	Pelajar	2 (5,6)	2 (5,6)		
	Tidak Bekerja	12 (33,2)	1 (2,8)	13(36,2)	
5	Pendidikan			13(36,1)	0,38
	Tidak Sekolah	1 (2,8)	0		
	SD	9 (25,0)	0		
	SMP	6 (16,7)	2 (5,6)		
	SMU	10 (27,7)	3 (8,3)		
	Sarjana	5 (13,9)	0	5 (13,9)	
6	Status nikah			30(83,3)	1,00
	Menikah	26 (72,3)	4 (11)		
	Belum menikah	5 (13,9)	1 (2,8)	6 (16,7)	

Catatan: Analisis dengan Pearson Chi-square & Fisher's Exact Test.

yang semua adalah dengan faktor resiko heteroseksual. Terdapat bukti adanya tumpang tindih antara populasi dengan faktor resiko, dimana sub tipe CRF01_AE dan sub tipe B sama-sama terdapat pada populasi heteroseksual. Pada penelitian ini kurang ada variasi faktor risiko penularan (semua adalah heteroseksual, hanya satu yang homoseksual), sehingga tidak bisa membandingkan dengan faktor risiko lain, misalnya pengguna narkoba suntik.

Hasil serupa didapatkan pada penelitian di Jakarta dimana kebanyakan faktor resiko heteroseksual dominan mempunyai sub tipe HIV CRF01_AE. Penelitian di Jawa Timur menunjuk-

Tabel 3. Hubungan subtipe HIV dengan faktor-faktor yang berperan dalam penularan HIV (n=36).

No	Variabel	Subtipe HIV-1		Total N(%)	p
		CRF01_AE N(%)	B N(%)		
1	Faktor Resiko				1,00*
	Heteroseksual	30 (83,3)	5 (13,9)	35(97,3)	
	Nonheteroseksual	1 (2,8)	0	1 (2,7)	
2	Partner seksual				0,60*
	1 orang	8 (22,2)	2 (5,6)	10(27,8)	
	>1 orang	23(63,9)	3 (8,3)	26(72,2)	
3	Diagnosa awal				1,00*
	Responden	23 (63,9)	4 (11,1)	27(75)	
	Partner seksual	8 (22,2)	1 (2,8)	9(25)	
4	Aktivitas seksual				1,00*
	<17 tahun	7 (19,5)	1 (2,8)	8 (22,2)	
	>17 tahun	24(66,6)	4 (11,1)	28(77,8)	

Ket.: *Uji Fisher Exact Test.

kan subtipe CRF01_AE lebih dominan pada faktor resiko pengguna narkoba suntik diikuti subtipe B (Wibowo *et al.*, 2011). Bali dan Jawa Barat lebih didominasi subtipe CRF01_AE yang didapatkan dari faktor resiko pengguna narkoba suntik dan heteroseksual sedangkan subtipe B ditemukan pada homoseksual dan heteroseksual tapi tidak ditemukan pada pengguna narkoba suntik (Merati *et al.*, 2009). Tidak bermaknanya hubungan antara faktor risiko penularan dengan subtipe HIV-1 pada penelitian ini dikarenakan kurang bervariasinya faktor risiko pada sampel. Dari 36 sampel, sebanyak 35 orang mempunyai faktor risiko heteroseksual dan hanya 1 orang yang mempunyai faktor risiko homoseksual.

Dalam penelitian ini didapatkan subtipe HIV-1 tidak terbukti secara bermakna berhubungan dengan derajat penyakit (jumlah CD4 dan stadium klinis) walaupun terdapat kecenderungan subtipe CRF01_AE lebih banyak yang derajat penyakitnya lebih berat dibandingkan subtipe B. Penelitian di Thailand oleh Mastro (1997) ditemukan angka rata-rata penularan subtipe AE diantara pekerja seks wanita dan kliennya lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe B yang ditemukan di kelompok umum di Amerika Utara (de Arelanno *et al.*, 2007). Disamping itu penelitian terhadap 185 pasangan yang salah satunya terinfeksi subtipe AE dan B

menunjukkan probabilitas penularan pada pasangannya lebih tinggi pada subtipe CRF01_AE (69%) dibanding subtipe B (48%) (Kunanusont (1995); Mastro *et al.*, 1997). Demikian juga dengan penelitian Peeters (2001) yang dilakukan di Afrika menyebutkan bahwa subtipe non B sering didapatkan pada pasien dengan penyakit derajat berat (stadium AIDS).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil sekuensing dan BLAST didapatkan 2 jenis subtipe HIV-1 di Kabupaten Jayapura, yaitu subtipe CRF01_AE dengan total 31 responden (86,1%) dan subtipe B sebanyak 5 responden (13,9%). Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara subtipe HIV-1 dengan karakteristik demografi dan faktor risiko.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang subtipe HIV-1 dengan menggunakan sampel dengan karakteristik demografi dan faktor risiko yang lebih heterogen.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Nikodemus Barends, M.Kes., dr. Jetty Kalembang dan staf klinik VCT RSUD Yowari yang telah memberikan ruang dan waktu bagi penulis dalam melakukan penelitian di wilayah kerjanya. Juga kepada dr. Lidwina Salim, M.Si. dan dr. Vivi Setyawati, M.Biomed serta rekan-rekan di Laboratorium Nasional Prof. Dr. Oemijati Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Jakarta.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayouba, A., B. Souquieres, B. Njinku, P. Martin, M. Muller, F. Sinoussi, P. Mauciere, F. Simon, and E. Nerrienet. 2000. HIV-1 group N among HIV-1 seropositive individuals in Cameroon. *JAIDS*. 14: 2623-2625.
- de Arellano, R., J. Benito. V. Soriano, M. Lopez, and A. Holguin. 2007. Impact of ethnicity and HIV-1 subtype on response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 23(7): 891-894.
- Dinas Kesehatan Provinsi Papua. 2012. Statistik kasus HIV/AIDS di Papua. Bidang Pemberantasan Penyakit Menular. Jayapura.
- Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (Dirjen P2PL). 2013. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Grant, I., N. Sacktor, and J. McArthur. 2005. *HIV neurocognitive disorders. The neurology of AIDS*. 2nd ed. pp: 357-370. Oxford University Press.
- Kijak, G.H., G. Beyrer, and S. Tovanabutra. 2010. Socio-demographic and drug use factors associated with HIV-1 recombinants and dual infection in Northern Thai drug users: Association of risk with genetic complexity. US Army Research. US Departement of Defense. *Alcohol*. Paper 13.
- Korber, B., E. Allen, A. Farmer, and G. Myers. 1995. Heterogeneity of HIV-1 and HIV-2. *JAIDS*. 9(supplA): S5-18.
- Kunanusont, C., H.M. Foy, J.K. Kreiss, N.S. Resks. P. Phanupak, S. Rakhtam, C. Pau, and N.L. Young. 1995. HIV-1 subtypes and male to female transmission in Thailand. *Lancet*. 345: 1078-1083.
- Lodish, H., A. Berk, P. Matsudaira, C. Kaiser, M. Kreiger, M.P. Scott, S.L. Zipursky, and J. Darnell. 2003. Molecular genetic techniques and genomics. *In: Molecular cell biology*. 5th. Ed. pp: 372-374. W.H. freeman and Company. New York.
- Los Alamos National Laboratory. 2012. HIV Circulating Recombinant Form (CRFs)[serialonline][cited2012Jul2]. Availablefrom:URL:<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>.
- Mastro, T.D., C. Kunanusont. T.J. Dondero and C. Wasi. 1997. Why do HIV-1 subtypes segregate among persons with different risk behaviour in South Africa and Thailand. *JAIDS*. 11: 113-116.
- Merati, T.P., C. Ryan, S. Turnbull, D.N. Wirawan, B. Otto, and I.M. Bakta. 2009. Subtipe HIV-1 di beberapa daerah di Indonesia dan perannya sebagai petunjuk dinamika epidemi HIV. *Indonesian Journal of Biomedical Sciences*. 2(2): 1-25.
- Myers, G. 1994. Tenth anniversary perspectives on AIDS. HIV: between past and future. *AIDS. Res. Hum. Retroviruses*. 10: 1317-1324.
- Peeters, M. 2001. Review: *Recombinant HIV. Sequences. Their role in the global epidemic*. 1994. Los Alamos. NM: HIV sequence databases.
- Pianiasek, D., Y. Chunfu, and B.L. Renu. 1994. *Phylogenetic analysis og gp41 envelope of HIV-1 groups M, N and O strain provide alternate region for subtypes determination*. Pp: III-112-III-117. *In: Human Retrovirus and AIDS*: Eds: B. Korber, B. Foley, F. McCuthan, J. Mellors, B.H. Hahn, J. Sodroski, C. Kuiken. Los Alamos National Laboratory. New Mexico.
- Raboni, S.M., S.M. Alameida, I. Rotta, C.E. Ribeiro, D. Rosario, R. Vidal, B. Nogueira, M. Riedel, M.G. Winhesckki, K.A. Ferreira, and R. Ellis. 2010. Molecular epidemiology of HIV-1 clades in Southern Brazil. *Memt Ints Oswaldo Cruz*. 105(8): 1044-1048.
- Remy, G. 1993. Epidemiologic distribution of HIV-2 infection in sub sahara Africa. *Med Trop*. 53(4): 511-516.
- Sambrook, J., and D.W. Russel. 2001. *Molecular cloning. A laboratory Manual*. 3rd ed. Cold spring Harbor Laboratory Press. New York.
- Santoro, M.M. and C.F. Perno. 2013. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiology*. Article ID 481314,20 pages.<http://dx.doi.org/10.1155/2013/481314>: 1-11.
- Srisuphanut, M., W. Sukeepaisarnchaeron, C. Kuchererand and G. Pauli. 2004. Epidemiology of HIV-1 subtypes in infected patients from Northeastern Thailand. *Southeast Asian J Tropmed Public Health*. 35(3): 641-646.
- Wibowo, H.A., V. Setyawaty and E. Salwati. 2011. Epidemiologi molekuler genotipe HIV-1 pada ODHA di Jawa Timur dan DKI Jakarta. *Bul. Penelitian Kesehatan*. 39(1): 1-9.