



**MODUL VIROLOGI  
(IBL 363)**

**MODUL SESI KE-12  
ANTIVIRUS DAN VAKSIN**

**DISUSUN OLEH**

**Dr. Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed**

Universitas  
**Esa Unggul**

**UNIVERSITAS ESA UNGGUL**

**2021**

## ANTIVIRUS DAN VAKSIN

### A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan mekanisme antivirus dalam melawan infeksi virus.
2. Menjelaskan beberapa strategi pembuatan vaksin untuk mencegah infeksi virus.

### B. Uraian dan Contoh

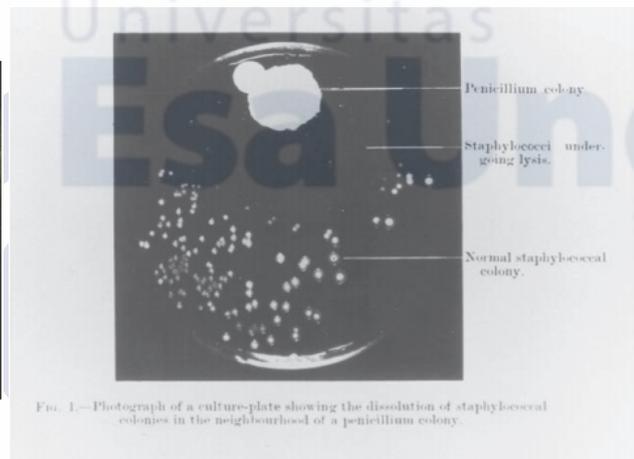
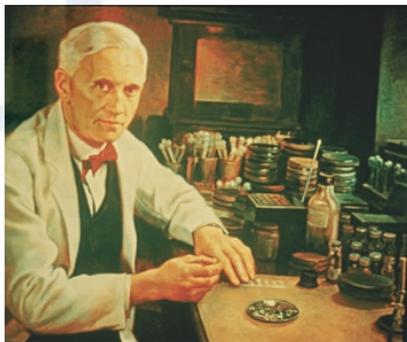
Selamat datang kembali di perkuliahan kita. Pada pertemuan ini kita akan membahas mengenai antivirus dan vaksin. Setelah pertemuan-pertemuan lalu kita membahas mengenai bagaimana cara virus menginfeksi sel dan juga siklus hidupnya, maka kali ini kita akan membahas cara untuk mengontrol infeksi virus tersebut. Metode pengontrolan ini adalah dengan antivirus dan pencegahannya dengan vaksin.

Sebelum kita masuk ke pembahasan mengenai antivirus, marilah kita kembali mengingat tentang antibiotik. Masihkah kalian ingat bagaimana awalnya antibiotik ditemukan? Ya, antibiotik pertama kali ditemukan dari percobaan yang dilakukan oleh Alexander Flemming. Beliau mengkultur atau menanam bakteri *Staphylococcus sp.* yang menyebabkan beberapa penyakit, pada cawan petri. Setelah beberapa lama, Flemming kemudian melihat hasil pertumbuhan bakteri ini. Ternyata ada hal yang tidak biasa pada hasil pertumbuhan bakteri pada salah satu cawan petri. Flemming melihat ada jamur yang tumbuh pada cawan petri tersebut selain *Staphylococcus sp.* Hal yang menarik adalah, di sekeliling jamur tersebut tidak tumbuh bakteri *Staphylococcus*, terdapat zona bening di sekeliling jamur tersebut. Sedangkan di daerah yang lain, bakteri *Staphylococcus* dapat tumbuh dengan baik. Nampak bahwa, jamur tersebut menghasilkan suatu zat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus*.

Penemuan ini kemudian dipublikasikan oleh Flemming yang kemudian kita kenal dengan penemuan antibiotik yang pertama. Antibiotik adalah zat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Pada percobaan yang dilakukan oleh

Flemming, jamur yang menghasilkan antibiotik ini berhasil diidentifikasi sebagai *Penicillium notatum*, sehingga antibiotik yang dihasilkannya dinamakan Penisilin.

Hasil dari penemuan antibodi ini menjadi penemuan luar biasa bagi dunia kedokteran. Hingga saat ini antibiotik digunakan sebagai obat untuk terapi terhadap infeksi bakteri. Alexander Flemming kemudian dikenal luas sebagai “penemu antibiotik pertama”, meskipun beliau menyatakan tidak pernah berencana untuk menjadi penemu antibiotik.



Gambar 1. Alexander Flemming (gambar kiri, sumber: Pommerville, 2011) dan hasil percobaan Flemming yang memperlihatkan penghambatan pertumbuhan *Staphylococcus sp* oleh jamur *Penicillium notatum* (gambar kanan).

Sejak penemuan pertama, antibiotik telah mengalami perkembangan yang pesat. Banyak sekali antibiotik-antibiotik baru yang ditemukan selain penisilin. Saat ini kita juga telah menggolongkan antibiotik berdasarkan cara kerjanya, seperti menghambat pembentukan dinding sel, menghambat sintesis RNA, DNA dan protein.

Itulah sejarah penemuan antibiotik yang kemudian dapat kita manfaatkan untuk pengobatan pada penderita infeksi bakteri. Lalu bagaimana dengan infeksi virus? Apakah dapat diterapi dengan antibiotik? Jawabannya adalah tidak. Antibiotik hanya dapat digunakan untuk pengobatan terhadap infeksi bakteri. Cara kerjanya langsung menghambat perkembangbiakan bakteri tersebut, jadi memiliki target bakteri itu sendiri. Sedangkan virus memiliki mekanisme

infeksi dan struktur yang berbeda dengan bakteri sehingga tidak dapat dihambat oleh antibiotik.

Jika demikian, lalu bagaimana cara kita dapat melawan infeksi virus? Salah satunya adalah dengan terapi **antivirus**. Apakah antivirus ini? **Antivirus** adalah agen atau obat yang dapat menghambat siklus hidup virus, sehingga dapat mencegah infeksi virus ke dalam sel. Antivirus dapat digunakan sebagai pengobatan atau terapi pada individu yang mengalami infeksi tertentu.



Gambar 2. Remdesivir adalah salah satu jenis antivirus yang dapat digunakan untuk terapi penyakit Hepatitis C yang kemudian juga diresepkan untuk terapi COVID-19 pada beberapa negara (sumber: shutterstock).

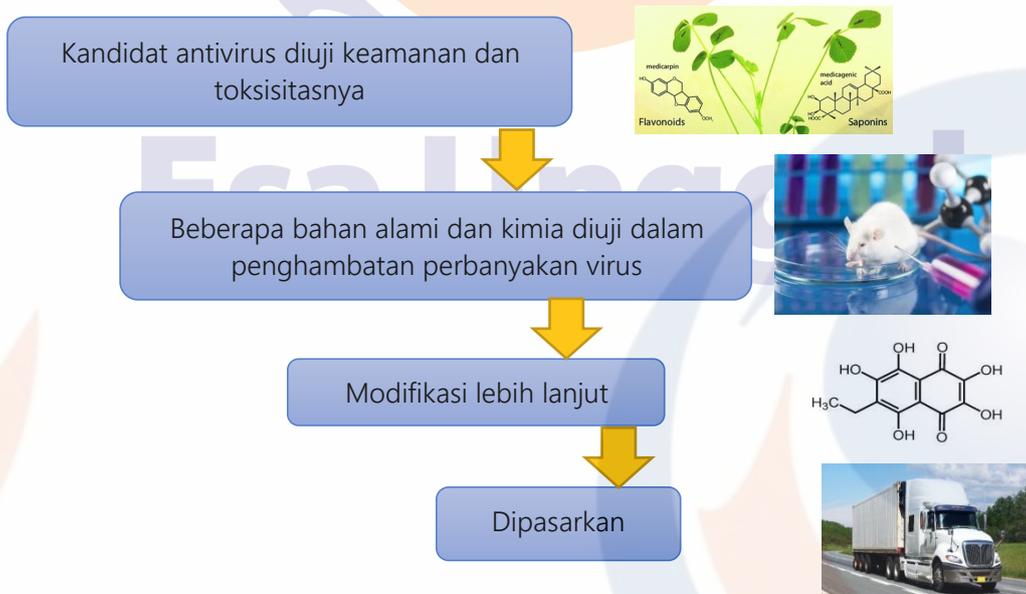
Tidak seperti antibiotik yang dapat mematikan bakteri, antivirus bekerja dengan cara menghambat siklus hidup virus bukan dengan mematikan virus. Penghambatan siklus hidup virus ini juga akhirnya dapat menghambat perbanyakan virus.

Jumlah antivirus yang ada sekarang ini juga tidak sebanyak antibiotik yang beredar. Hal ini dikarenakan virus menggunakan sel inang untuk memperbanyaknya. Antivirus yang didapatkan harus dapat menghambat perbanyakan virus tanpa menyebabkan kerusakan pada sel inang, dengan kata lain harus aman digunakan. Selain itu, kemampuan virus untuk bermutasi dengan laju yang tinggi juga menyebabkan virus memiliki beberapa varian, yang dapat tidak dikenali oleh antivirus. Sehingga, antivirus yang ada harus dapat menghambat

semua varian dalam satu kelompok virus yang sama. Semisal, antivirus pada penyakit Hepatitis C, harus dapat menghambat perbanyakan semua varian virus Hepatitis C. Saat ini antivirus yang beredar sebagian besar digunakan untuk terapi HIV/AIDS.

### Produksi antivirus

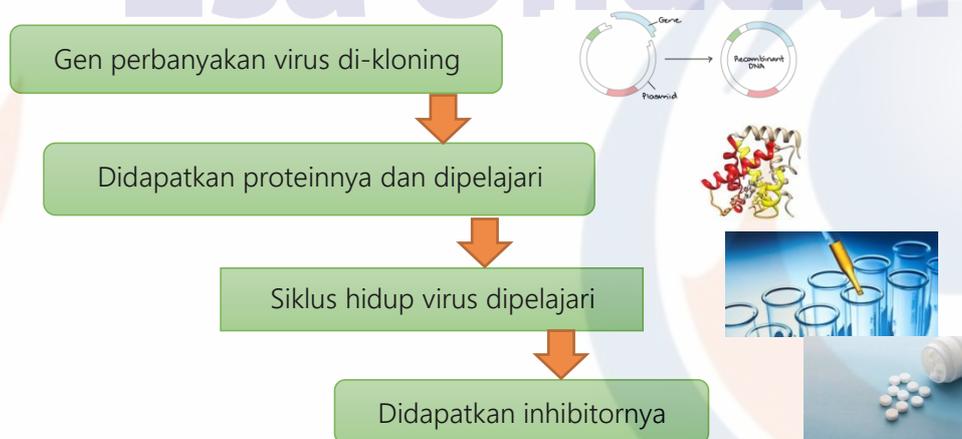
Proses produksi antivirus merupakan suatu proses yang panjang. Tahapan dari produksi antivirus dimulai dari analisis terhadap bahan yang bersifat antivirus. Hal ini bisa dilakukan dengan menguji bahan alami dari tanaman atau hewan dan juga bahan kimia, untuk menghambat perbanyakan virus. Hal ini dilakukan di laboratorium. Jika suatu bahan ini mengandung senyawa antivirus, maka akan dilakukan uji keamanan dan toksisitasnya. Uji ini dilakukan pada hewan (pre klinis) dan kemudian uji klinis pada manusia. Tujuannya untuk mengetahui apakah senyawa antivirus tersebut aman jika diberikan kepada individu dan menimbulkan dampak samping yang sangat minimal. Setelah itu dilakukan modifikasi lebih lanjut untuk meningkatkan efektivitas dari antivirus ini baru kemudian dipasarkan ke masyarakat. Semua prosedur ini dilakukan dengan pengawasan badan kesehatan setempat dimana produksi antivirus ini dilakukan.



Gambar 3. Alur tahapan produksi antivirus. Meskipun terlihat sederhana, tetapi setiap tahapan ini memerlukan proses yang rumit dan waktu yang tidak sebentar.

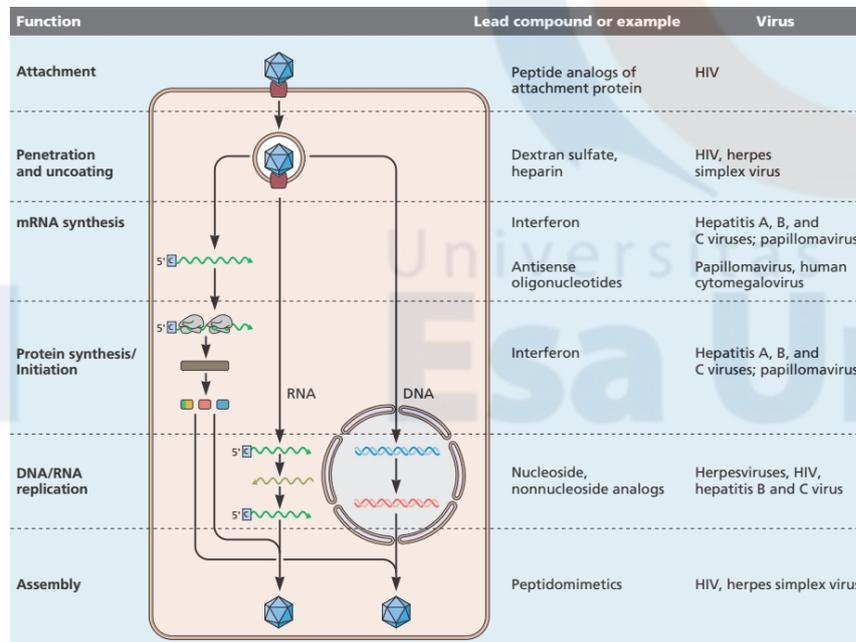
Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terutama virologi terus terjadi. Saat ini kita telah memasuki era *big data*, dimana banyak sekali data-data biologi yang tersedia, mulai dari tanaman, hewan, bahkan virus. Juga data-data mengenai material genetik yang ada pada spesies dan mikroba seperti virus. Hal ini mendorong suatu perkembangan ilmu pengetahuan baru yang disebut dengan bioinformatika. Bioinformatika akan mengolah data-data biologi yang ada untuk kemudian disajikan menjadi suatu informasi yang dapat dimanfaatkan untuk kehidupan organisme.

Pada produksi antivirus, bioinformatika juga dapat dimanfaatkan, bahkan dapat mempercepat proses produksi. Virologi modern dengan pemanfaatan bioinformatika ini dapat melihat gen-gen yang dimiliki oleh virus target, termasuk didalamnya adalah gen yang berperan dalam perbanyakan virus. Gen ini kemudian di-kloning kemudian diekspresikan menjadi protein dan dipelajari sifat-sifatnya. Hal ini kemudian digabungkan dengan informasi mengenai siklus hidup virus bersangkutan. Tahapan ini akan menghasilkan suatu data yang dapat digunakan untuk mencari senyawa kandidat penghambatnya yang, lagi-lagi, dapat dibantu dengan data-data bioinformatika. Jika sudah didapatkan kandidat senyawa antivirus ini, maka kemudian diujicobakan di laboratorium, dilanjutkan dengan uji pre klinis dan klinis, kemudian dipasarkan. Jadi dibandingkan dengan alur produksi sebelumnya, alih-alih mencari senyawa kandidat antivirus, pada alur yang kedua ini justru kita menganalisis virus targetnya terlebih dahulu. Sehingga bisa didapatkan suatu proses yang lebih cepat karena kita dapat menentukan target penghambatannya terlebih dahulu.



Gambar 4. Tahapan penemuan antivirus era virologi modern.

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, bahwa antivirus bekerja dengan cara menghambat siklus hidup virus. Dapatkah kalian mengingat bagaimana siklus hidup virus hingga terbentuk virus baru?

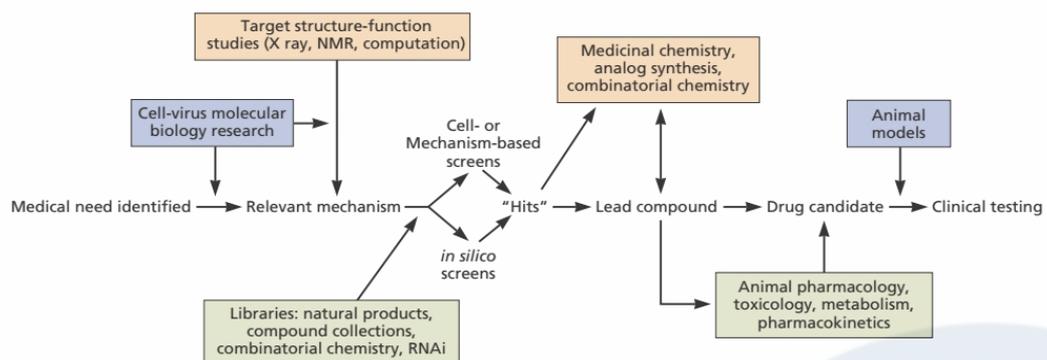


Gambar 5. Tahapan siklus hidup virus yang dapat dihambat dengan antivirus (sumber: Flint, 2015).

Gambar 5 memperlihatkan tahapan-tahapan siklus hidup virus yang dapat dihambat oleh antivirus. Mulai dari tahapan penempelan virus ke reseptornya di permukaan sel. Tahap ini dapat dihambat dengan senyawa atau peptida yang analog (mirip) dengan protein reseptor. Artinya senyawa antivirus akan berikatan dengan virus sehingga tidak terjadi infeksi virus ke dalam sel dan tidak terjadi penyakit.

Hal ini juga terjadi pada tahapan-tahapan siklus hidup yang lain, seperti proses *uncoating* kapsid hingga perakitan virus. Setiap penghambatan ini bisa dilakukan oleh senyawa antivirus yang berbeda-beda. Silakan kalian mencermati Gambar 5 untuk mengetahui macam-macam senyawa antivirus yang dapat digunakan untuk menghambat perbanyakan virus.

Jadi, tahapan produksi antivirus secara keseluruhan dapat dirangkum dan dilihat pada Gambar 6. Dimana pada awalnya terdapat kebutuhan akan pengobatan terhadap infeksi virus tertentu, yang kemudian menjadi pencetus dilaksanakannya riset biologi molekuler pada interaksi virus dengan sel inang. Kemudian dilengkapi dengan riset mengenai struktur dan fungsi dari target antivirus menggunakan beberapa alat dan metode seperti NMR, komputasi dan sinar X, menghasilkan informasi mengenai mekanisme infeksi virus. Setelah itu dilakukan skrining bahan-bahan potensial sebagai antivirus dari bahan alam, bahan kimia maupun pustaka bahan alam dan lain-lain, dimana skrining ini dilakukan dengan riset dengan sel atau dengan studi *in silico* (dengan bioinformatika). Hasilnya berupa beberapa senyawa kandidat (*hits*). Setelah itu dilakukan lagi beberapa uji sehingga didapatkan senyawa utama antivirus sebagai kandidat obat antivirus yang menjalani uji per klinis dan klinis.



Gambar 6. Alur pembentukan antivirus dari hulu ke hilir (sumber: Flint, 2015).

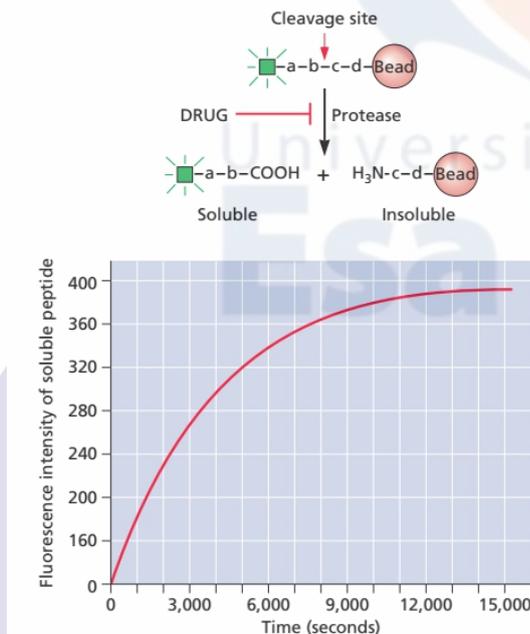
Mari kita melihat lebih jauh pada tahapan produksi antivirus ini. Disini akan pasti ada pemilihan senyawa kandidat antivirus. Proses pemilihan senyawa antivirus sendiri dapat dilakukan dengan beberapa cara, sebagai berikut :

### 1. Skrining gen-gen yang berperan dalam perbanyakan virus.

Skrining ini bisa dilakukan dari sisi virusnya maupun sel inangnya. Mengapa sel inang juga bisa berperan? Karena virus menggunakan berbagai mekanisme sel inang untuk perbanyakannya. Ingat, virus bersifat parasit, hanya dapat berkembang biak ketika dapat menginfeksi sel hidup.

## 2. Skrining terhadap molekul-molekul yang mempengaruhi siklus hidup virus.

Molekul-molekul ini antara lain seperti reseptor sel, enzim, aktivator untuk proses transkripsi, dan lain-lain. Pendekatan skrining seperti ini disebut dengan *mechanism-based assay*.

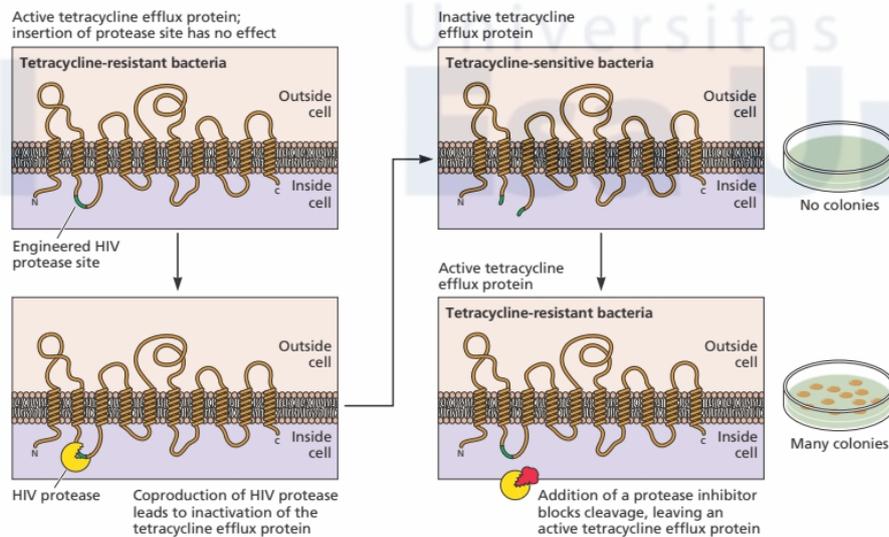


Gambar 7. Contoh skrining dengan metode *mechanism-based assay* yang melihat potensi inhibitor protease virus. Kotak hijau menunjukkan molekul fluorogenik (sumber: Flint, 2015).

Contoh skrining dengan metode *Mechanism-based Assay* ada pada gambar 7. Di gambar ini memperlihatkan percobaan dengan peptida yang memiliki situs pemotongan protease. Peptida ini memiliki molekul fluoregenik pada bagian N-terminal. Ketika peptida ini dipaparkan dengan protease aktif, akan terjadi pemotongan, sehingga peptida terpisah antara bagian yang solubel dengan tidak solubel. Pemotongan ini juga menyebabkan perpendaran fluoresensi. Jika ditambahkan dengan inhibitor proteases (kandidat antivirus), maka proses pemotongan protease akan dihambat, ditunjukkan dengan penurunan nilai fluoresensi. Inilah yang kemudian diukur. Hasil pengukuran nanti dapat digunakan untuk menentukan kandidat manakah yang paling baik sebagai antivirus.

### 3. Skrining beberapa senyawa kandidat antivirus dengan sel.

Metode ini dilakukan dengan bantuan sel seperti bakteri. Pada metode ini bakteri dimodifikasi sehingga mengandung gen virus. Dimana gen virus ini akan diekspresikan menjadi protein yang menjadi target kandidat antivirus. Senyawa-senyawa kandidat antivirus kemudian diujicobakan pada bakteri-bakteri ini. Metode skrining seperti ini disebut dengan *cell-based screening*. Untuk lebih jelasnya lihatlah Gambar 8.



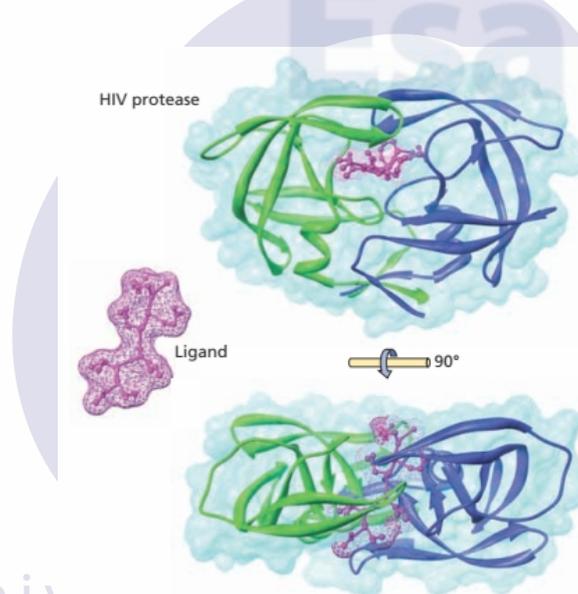
Gambar 8. Metode *cell-based screening* untuk pemilihan senyawa antivirus (sumber: Flint, 2015).

Sel bakteri yang resisten terhadap antibiotik dimodifikasi dengan rekayasa genetika mengandung situs/daerah pemotongan protease HIV pada protein transmembrannya. Bakteri ini kemudian ditumbuhkan pada medium tumbuh. Ketika terdapat protease HIV di dalam medium kultur, maka enzim ini dapat memotong situs protease yang ada di protein transmembran bakteri. Pemotongan ini menyebabkan terganggunya proses resistensi bakteri terhadap tetrasiklin. Akibatnya bakteri dapat dimatikan (sensitif) dengan tetrasiklin. Hal ini terlihat dari ketiadaan koloni bakteri pada medium tumbuh. Jika ditambahkan senyawa kandidat antivirus yang mempunyai target pada protease HIV, maka senyawa antivirus ini dapat menghambat protease HIV memotong situs pada protein

transmembran bakteri. Sehingga sifat resistensi bakteri terhadap tetrasiklin tidak terganggu dan bakteri dapat tumbuh menjadi beberapa koloni di medium tumbuh.

#### 4. Pengujian dengan menggunakan metode *in silico*.

Pada metode ini dilakukan pembuatan desain struktur molekul target dari virus dan senyawa penghambatnya dengan bantuan komputer. Ini merupakan salah satu metode bioinformatika yang dapat digunakan. Setelah terbentuk struktur keduanya, dengan bantuan komputer juga kita melihat dan menguji kemampuan struktur senyawa antivirus bisa berikatan dengan target molekul dari virus. Prediksi pengikatan antar kedua molekul ini dinamakan *docking*.

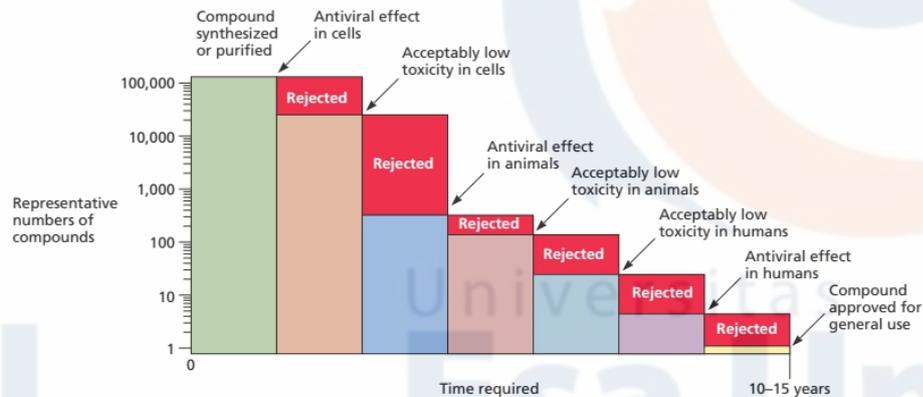


Gambar 9. Analisis secara *in silico* memperlihatkan proses docking kandidat antivirus/ligand (warna merah muda) ke protease HIV (warna biru-hijau). Proses docking ini menggambarkan kandidat antivirus dapat menghambat aktivitas protease virus. Protease HIV diketahui berperan dalam maturasi virus (sumber: Flint, 2015).

#### **Berapa lama waktu untuk produksi antivirus?**

Kita telah mengetahui bahwa untuk menghasilkan suatu antivirus diperlukan beberapa tahap. Meskipun secara tertulis tahapan-tahapan ini terlihat mudah, namun pada praktiknya hal ini memerlukan waktu yang lama dan

prosedur yang tidak mudah serta biaya yang mahal. Coba kita perhatikan gambar 10 berikut.



Gambar 10. Perkiraan waktu yang diperlukan untuk menghasilkan antivirus (sumber: Flint, 2015).

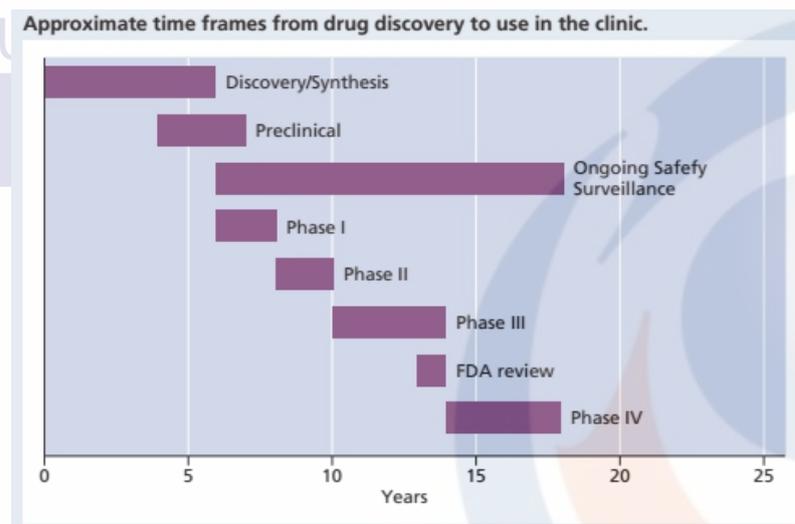
Gambar 10 memperlihatkan gambaran lama waktu yang diperlukan untuk menghasilkan antivirus yang komersial. Pada awal penelitian bisa dihasilkan 100.000 senyawa kandidat antivirus yang berpotensi. Kandidat-kandidat ini kemudian diuji mengenai efeknya terhadap sel. Dari hasil uji ini bisa dihasilkan beberapa kandidat yang tidak lolos, karena bersifat toksik pada sel, sehingga jumlahnya menurun, hingga mencapai sekitar 10.000 senyawa saja yang lolos. Senyawa-senyawa ini kemudian diuji lagi dengan uji pre klinis pada hewan, juga untuk melihat toksisitasnya. Hasilnya terdapat lagi senyawa-senyawa yang tidak lolos uji sehingga jumlah kandidat antivirus berkurang hingga kurang dari 1.000 kandidat. Demikian seterusnya hingga kandidat-kandidat ini menjalani uji klinis pada manusia. Jumlahnya terus menurun, hingga pada akhir uji hanya tersisa 1 senyawa yang dapat dipasarkan sebagai antivirus. Dapatkah kalian membayangkan dari ratusan ribu kandidat hanya 1 kandidat yang tersisa. Hal ini disebabkan karena ketatnya uji keamanan dan efektivitas antivirus yang dilakukan. Waktu yang dibutuhkan untuk serangkaian uji ini juga tidak sebentar, bisa memakan waktu 10-15 tahun untuk menghasilkan satu antivirus yang dapat dipasarkan. Oleh karena itu, biaya yang dibutuhkan juga mahal.

## Apa yang harus diperhatikan dalam produksi antivirus?

Antivirus merupakan obat yang sangat dibutuhkan untuk melawan infeksi virus. Meskipun demikian harus memperhatikan hal-hal di dalam produksinya. Hal-hal tersebut antara lain :

Antivirus harus aman digunakan oleh individu terinfeksi.

Keamanan adalah yang paling mutlak dimiliki oleh suatu antivirus, terutama akan digunakan oleh penderita. Jangan sampai penggunaan antivirus ini justru bersifat racun bagi sel dan menimbulkan penyakit baru pada penderita, atau berisiko tinggi seperti mengakibatkan kematian. Untuk mengetahui keamanan kandidat antivirus, maka dilakukan uji toksisitas pada kandidat ini. Pada awalnya uji toksisitas ini dilakukan pada hewan yang disebut dengan **uji pre klinis**. Setelah lolos uji pre klinis, kemudian dilanjutkan dengan uji toksisitas pada manusia yang disebut **uji klinis**. Terdapat beberapa fase uji klinis, dari fase I hingga IV. Hal yang membedakan antara fase adalah jumlah dan karakteristik subyek uji. Semakin tinggi fasenya, maka jumlah subyek uji menjadi semakin banyak, bahkan bisa lintas negara. Selain itu karakteristik subyeknya juga berubah dari hanya mengikutsertakan individu sehat hingga mengikutsertakan penderita. Hal ini untuk mengetahui efek penggunaan antivirus pada genetika populasi yang berbeda-beda, serta dampaknya pada orang sehat maupun penderita.

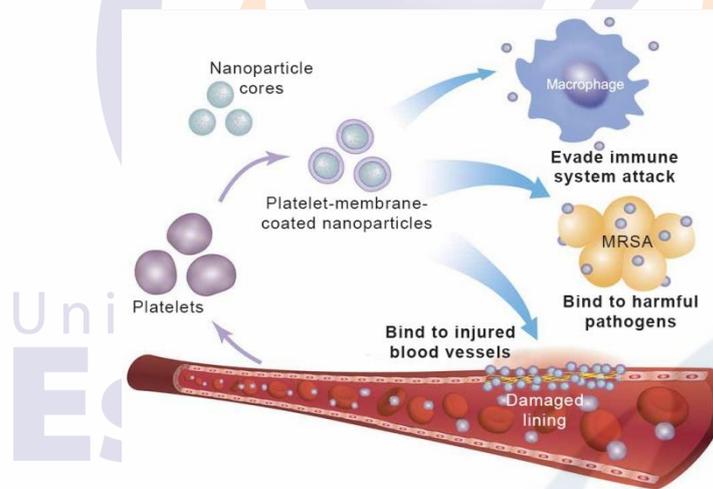


Gambar 11. Waktu yang diperlukan untuk produksi obat dari penemuan kandidat hingga akhir uji klinis (sumber: Flint, 2015).

Gambar 11 memperlihatkan lamanya waktu yang diperlukan untuk uji pre klinis dan klinis. Terlihat bahwa setelah dilakukan uji pre klinis tetap dilakukan prosedur surveilans atau pemantauan dampak pemakaian antivirus dalam jangka waktu tertentu pada hewan. Selain itu juga dilakukan review atau telaah dari otoritas pengawasan obat setempat yang memonitor dampak toksik dari kandidat antivirus terhadap subyek manusia. Jika semuanya aman, maka kandidat antivirus dapat dipasarkan.

Antivirus harus masuk ke dalam aliran darah agar dapat mencapai target.

Terkadang tempat infeksi virus jauh dari sumber masuknya antivirus, misalnya injeksi intravena atau intramuskular. Sehingga antivirus yang dimasukkan harus dapat masuk ke dalam aliran darah sehingga dapat menuju ke tempat infeksi virus. Mekanisme penyampaian obat ke daerah target disebut dengan *drug delivery system*.



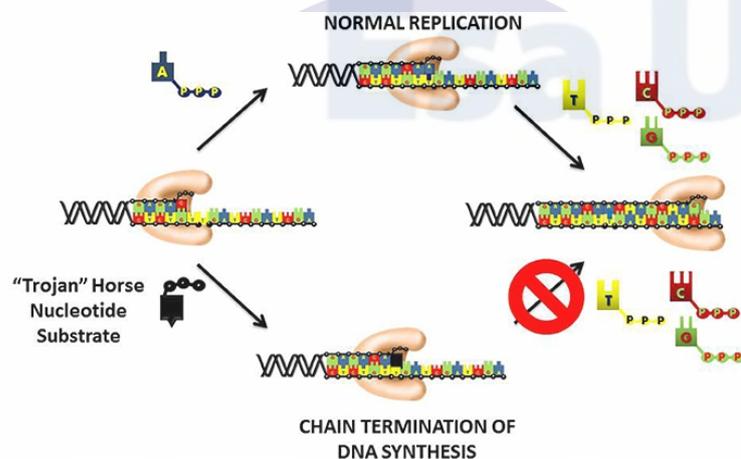
Gambar 12. Contoh *drug delivery system* menggunakan nanopartikel bersalut membran platelet untuk melawan patogen bakteri, masuk ke aliran darah dan dapat memperbaiki kerusakan pembuluh darah (sumber: UC San Diego Jacobs School of Engineering).

## Apa saja sih contoh antivirus itu?

Seperti sudah disampaikan bahwa cara kerja antivirus adalah dengan menghambat siklus hidup virus. Melihat dari fungsi kerjanya sebagian besar antivirus adalah berupa :

### 1. Nucleoside/nucleotide analogs.

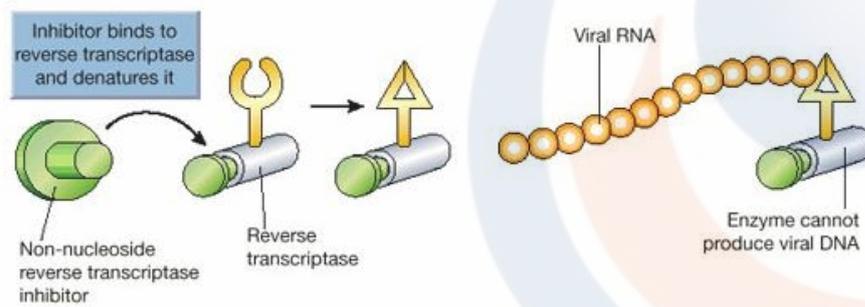
Antivirus ini berupa molekul yang memiliki **kemiripan dengan nukleosida dan nukleotida virus**. Cara kerjanya yaitu dengan menghambat pembentukan material genetik virus, yaitu DNA atau RNA. Contoh antivirus dalam golongan ini adalah gancyclovir, acyclovir, zidovudine dan lamivudine.



Gambar 13. Gambaran cara kerja nucleoside/nucleotide analog. Dimana analog (“trojan” horse) ini akan menghambat sintesis replikasi DNA atau RNA, sehingga antivirus jenis ini dapat menghambat perbanyakan virus (sumber: Berdis, 2017).

### 2. Non-nucleoside inhibitor.

Antivirus jenis ini merupakan molekul yang dapat berikatan dengan salah satu daerah enzim yang berperan dalam perbanyakan virus. Akibat ikatan ini, enzim tidak dapat melakukan fungsinya dan perbanyakan virus akan dihambat. Contohnya adalah oseltamivir (tamiflu), nevirapine, efavirenz. Pada gambar 14 terlihat bagaimana cara kerja antivirus jenis ini. Molekul non-nucleoside inhibitor berikatan dengan salah satu bagian enzim reverse transcriptase. Akibatnya terjadi perubahan struktur enzim ini, sehingga enzim ini kehilangan fungsinya untuk mengubah RNA menjadi DNA.



Gambar 14. Antivirus jenis non-nucleoside inhibitor dapat berikatan dengan enzim yang berperan dalam perbanyakan virus dan menghambat kerja enzim tersebut (sumber: Richman, 2001).

## Vaksin

Vaksin merupakan bentuk pencegahan terhadap penyakit bahkan bisa mencegah infeksi virus. Kita pernah mempelajari secara detil mengenai vaksin pada mata kuliah imunologi. Pada topik pembelajaran tersebut secara detil kita pernah membahas sejarah penemuan vaksin, cara kerjanya dan beberapa pendekatan vaksin yang pernah dilakukan dan yang sedang dalam taraf pengembangan. Nah, apakah kalian dapat menjelaskan apa saja pendekatan vaksin?

### **C. Latihan.**

1. Bagaimana cara kerja antivirus?
2. Metode pemilihan senyawa antivirus dapat dilakukan dengan metode *mechanism-based assay*. Apa maksudnya?
3. Apa saja tahapan uji keamanan dalam produksi antivirus?

### **D. Kunci Jawaban.**

1. Antivirus bekerja dengan menghambat siklus hidup virus.
2. Skrining dilakukan pada senyawa yang mempengaruhi siklus hidup virus seperti enzim dan reseptor permukaan.
3. Uji dengan sel, uji pre klinis dan uji klinis.

**E. Daftar Pustaka.**

1. Flint, J, et al. 2015. Principles of Virology. 4th ed. ASM Press. Washington.
2. Pommerville, J.C. 2011. Alcamo's Fundamentals of Microbiology. 9th ed. Jones and Bartlett Publishers. Massachusetts.
3. Berdis, A.J. 2017. Inhibiting DNA Polymerases as a Therapeutic Intervention against Cancer. *Front. Mol. Biosci.* 4:78.
4. Richman, D.D. 2001. HIV Chemotherapy. *Nature.* 410. 995-1001.

Universitas  
**Esa Unggul**