

LITERATURE REVIEW

Microfluidic Chip-based Nucleic Acid Testing using Gingival Crevicular Fluid as a New Technique for Detecting HIV-1 Infection

Alex Willyandre, Ahmad Syaifuddin, Khoirul Anam, Agustin Wulan Suci

Faculty of Dentistry, University of Jember, Jember 68121, Jawa Timur, Indonesia
Corresponding e-mail to: asyraf165@yahoo.com

ABSTRACT

Transmission of HIV-1 infection by individuals in window period who are tested negative in conventional HIV-1 detection would pose the community with serious problems. Several diagnostic tools require specific laboratory equipment, perfect timing of diagnosis, antibody to HIV-1, and invasive technique to get sample for examination, until high amount of time to process the sample as well as accessibility of remote areas. Many attempts have been made to solve those problems to come to a new detection technique. This review aims to give information about the current development technique for detection of HIV infection. Microfluidic Chip-based Nucleic Acid Testing is currently introduced for detection of HIV-1 infection. This review also cover the possible usage of gingival crevicular fluid as sample specimen that could be taken noninvasively from the individual.

ABSTRAK

Deteksi infeksi HIV-1 dengan teknologi *microfluidic chip-based nucleic acid* menggunakan cairan krevikular gingiva. Tingginya resiko transmisi infeksi oleh individu dengan infeksi HIV-1 yang masih dalam periode jendela dan tidak terdiagnosis positif HIV-1 oleh alat deteksi yang lain, akan menjadi masalah serius yang timbul dalam masyarakat. Beberapa metode diagnosis yang ada saat ini memiliki beberapa kekurangan seperti dibutuhkannya peralatan laboratorium khusus, antibodi terhadap HIV-1, waktu yang spesifik untuk pemeriksaan, memerlukan sampel pemeriksaan yang diambil secara invasif, waktu pemeriksaan yang lama sampai kurang dapatnya metode ini diakses oleh daerah-daerah yang lokasinya sulit. Sudah banyak dilakukan upaya untuk memecahkan masalah ini untuk mendapatkan suatu teknik deteksi baru. Studi pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang perkembangan teknologi deteksi infeksi HIV-1 yang menggunakan *microfluidic chip-based nucleic acid testing (mChip NAT)*. Studi pustaka ini juga membahas tentang kemungkinan penggunaan cairan krevikular gingival (GCF) sebagai sampel pemeriksaan yang dapat diambil secara takinvasif.

Key words: gingival crevicular fluid, HIV-1, microfluidics chip, nucleic acid-based testing

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retro virus RNA penyebab *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Epidemio HIV/AIDS di Indonesia dimulai ketika adanya kasus AIDS pertama kali dilaporkan pada tahun 1987. Sejak saat itu, jumlah laporan kasus AIDS terus berlipat ganda dan pada tahun 2009 diperkirakan telah terdapat 190.000 individu dengan HIV di Indonesia.^{1,2} Prevalensi infeksi HIV pada orang dewasa Indonesia diperkirakan mencapai 0,2%.² Sekitar lima tahun

terakhir dinyatakan bahwa 80% dari seluruh kasus AIDS terjadi di Indonesia terjadi pada pengguna narkoba suntik dan diperkirakan sekitar 145.000-170.000 pengguna narkoba suntik sudah positif HIV.^{2,3} *Human Immunodeficiency Virus-1* masih merupakan tipe virus dengan virulensi yang lebih tinggi dan lebih mudah ditransmisi dibanding HIV-2.⁴ Saat ini Indonesia sudah tidak lagi tergolong sebagai negara dengan prevalensi rendah, tapi sudah masuk ke epidemi terkonsentrasi. Hal ini ditunjukkan dengan lebih dari 5% populasi beberapa kota dan wilayah di Indonesia mengidap HIV.

Indonesia termasuk salah satu negara di Asia yang mengalami epidemi HIV dan AIDS dengan prevalensi yang meningkat tajam dan belum menunjukkan penurunan meskipun upaya penanggulangan HIV dan AIDS telah dilaksanakan oleh masyarakat, Lembaga Swadaya Masyarakat (LSM) dan swasta serta pemerintah. Hasil statistik menunjukkan bahwa pada tahun 2011 di Indonesia terdapat 19.139 penderita HIV-1 laki-laki baru untuk setiap 100.000 penduduk dan 7.255 penderita HIV-1 perempuan baru untuk setiap 100.000 penduduk.⁵ Hasil statistik bulan Juni 2011 menunjukkan jumlah penderita HIV di Indonesia sejak tahun 1987 sampai dengan 30 Juni 2011 yaitu 26483 orang dan yang meninggal kurang lebih 5056 orang.⁵

Penanganan kasus infeksi HIV-1 ini tergantung dari ketepatan diagnosis secara dini. Diagnosis yang tepat dan secara dini dapat digunakan untuk menentukan rencana perawatan dan pengobatan yang tepat, sehingga dapat menurunkan transmisi HIV serta menentukan penatalaksanaan pasien sejak infeksi dini.⁶ Penentuan diagnosis dilakukan menggunakan pemeriksaan klinis yang ditunjang oleh pemeriksaan laboratorium sampel darah untuk melihat kadar antibodi terhadap HIV-1 atau melalui hitung CD4+ sel limfosit T. Teknik yang sering digunakan yang hitung manual dan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Akan tetapi, deteksi menggunakan teknik ini membutuhkan waktu yang lama, serta memerlukan tenaga ahli yang terlatih serta mahal. Teknik pemeriksaan ini juga mempunyai nilai negatif palsu yang cukup tinggi untuk individu yang baru saja terinfeksi HIV dan sudah memiliki *viral load* yang tinggi. Hal ini perlu menjadi perhatian penting karena dapat meningkatkan angka transmisi HIV dari individu tersebut sehingga diperlukan identifikasi individu dengan karakteristik tersebut.⁷

Sekarang sedang dikembangkan teknik yang dapat mendeteksi HIV-1 secara dini, murah dan tepat. Jika dulu masih membutuhkan waktu yang lama untuk mendapatkan hasil deteksi, saat ini dengan menunggu 20 menit hasil pemeriksaan sudah dapat dilihat menggunakan *Rapid HIV test*.⁸ Jika awalnya, standar deteksi HIV menggunakan sampel darah, saat ini telah dikembangkan metode deteksi menggunakan sampel cairan mulut.⁹ Metode ini menggunakan *Rapid oral HIV test* yang prinsip kerjanya sama dengan *Rapid HIV test*, hanya menggunakan cairan mulut yang berisi campuran saliva dan *gingival crevicular fluid* (GCF).^{9,10} Teknik pemeriksaan yang saat ini sedang berkembang adalah menggunakan teknologi *micro-fluidic Chip* (*mChip*) untuk deteksi HIV. Teknik ini baru dikembangkan sekitar dua tahun yang lalu.¹¹ Teknologi ini menjanjikan adanya suatu alat diagnosis HIV dan penyakit lain secara sederhana dan cepat, terutama di daerah terisolasi di negara

berkembang. Aplikasi teknologi *mChip* yang telah dikembangkan saat ini menggunakan prinsip ELISA namun dengan bentuk yang lebih kecil, berukuran kartu kredit yang mampu mendeteksi antibodi HIV-1 tanpa pemeriksaan laboratorium. Teknologi tersebut dapat dikombinasikan teknik *Nucleid Acid-based Testing* (NAT). *Nucleid Acid-based Testing* merupakan teknik pemeriksaan biokimia dengan penambahan bahan asam nukleat sebagai marker spesifik target yang digunakan untuk mendeteksi HIV-1.⁷ Cara pemeriksaan ini memiliki keunggulan dari pada bahan pemeriksaan yang lain karena sensitif sehingga tidak memerlukan, yaitu memiliki kemampuan jauh lebih baik dari pada menggunakan antibodi terhadap HIV-1 yang diproduksi oleh tubuh. Selain itu NAT juga mampu memberikan hasil yang akurat dan cepat dalam mendeteksi antibodi HIV-1.¹² Informasi tentang teknologi baru ini perlu digali lebih dalam untuk memberikan pengetahuan yang cukup baik sehingga penggunaannya dapat optimal dan sesuai tujuan diciptakannya alat ini. Tujuan penulisan kajian ilmiah ini adalah untuk mengkaji inovasi *microfluidic chip* berbasis *nucleid acid testing* sebagai detektor antibodi HIV-1 pada GCF.

TINJAUAN PUSTAKA

Infeksi HIV-1

Human Immunodeficiency Virus merupakan retrovirus RNA yang menyebabkan rusaknya atau melemahnya sistem kekebalan tubuh manusia. Terdapat 2 spesies HIV yaitu HIV -1 dan HIV-2 dengan HIV-1 yang bersifat lebih mematikan dan lebih mudah masuk ke dalam tubuh dari pada HIV-2. Tipe HIV-1 merupakan penyebab dari mayoritas infeksi HIV di dunia, sedangkan HIV-2 hanya terisolir di wilayah Afrika Barat.¹ Berbeda dengan HIV-1, individu dengan infeksi HIV-2 kurang infeksius pada tahap awal infeksi. Human Immunodeficiency Virus-1 merupakan famili *Retrovi-ridae*, sub family *Lentiviridae*, genus *Lentivirus*. Virus ini dapat menyerang sel-sel vital sistem kekebalan tubuh manusia seperti sel limfosit T CD4+, makrofag, dan sel dendritik, serta dapat merusak sel limfosit T CD4+ secara langsung maupun tidak langsung. Jika virus HIV-1 membunuh sel limfosit T CD4+ sampai sel yang tersisa kurang dari 200 sel/ μ L darah, maka kekebalan seluler akan hilang.¹³ *Human Immunodeficiency Virus-1* masuk ke dalam tubuh manusia melalui berbagai cara yaitu vertikal, horizontal, dan transeksual. Virus ini dapat mengikuti sirkulasi darah secara langsung dengan menembus dinding pembuluh darah atau tidak langsung melalui kulit dan mukosa yang mengalami trauma. Setelah berada di sistem sirkulasi selama 4-11 hari, HIV-1 dapat dideteksi di dalam darah.¹³ Virus ini akan masuk ke dalam sel dengan mengikat permukaan sel sasaran yang memiliki reseptor

membran CD4+, yaitu sel *T-helper* (CD4+). *Glikoprotein envelope* virus merupakan gp120 akan berikatan dengan permukaan sel limfosit CD4+, sehingga gp41 dapat memperantarai fusi membran virus ke membran sel. RNA virus kemudian masuk ke bagian tengah sitoplasma CD4+ dan nukleokapsid dilepas dan terjadi transkripsi terbalik (*reverse transcription*) dari satu untai tunggal RNA menjadi DNA salinan (cDNA) untai-ganda virus. cDNA bermigrasi ke dalam nukleus CD4+ dan berintegrasi dengan DNA dibantu enzim *HIV integrase*. Integrasi dengan DNA sel penjamu menghasilkan suatu provirus dan memicu transkripsi mRNA. mRNA virus ditranslasikan menjadi protein struktural dan enzim virus. RNA genom virus dibebaskan ke dalam sitoplasma dan bergabung dengan protein inti. Tahap akhir berupa pemotongan dan penataan protein virus menjadi segmen-segmen kecil oleh enzim *HIV protease*. Fragmen virus akan dibungkus oleh sebagian membran sel terinfeksi. Virus baru (*virion*) akan dilepaskan dan menyerang sel-sel rentan seperti sel CD4+ lainnya, monosit, makrofag, sel *Natural killer* (NK), sel endotel, sel epitel, sel dendritik (pada mukosa tubuh manusia), sel *Langerhans* (pada kulit), sel mikroglia, dan berbagai jaringan tubuh.¹⁴ HIV-1 dapat menular ke individu lain melalui kontaminasi selaput lendir, cairan tubuh, cairan rongga mulut (saliva serta GCF), air susu ibu, dan plasenta ibu penderita HIV-1.¹⁵

Diagnosis HIV-1 secara serologis

Metode diagnosis yang sering digunakan untuk mendeteksi infeksi virus HIV-1 adalah uji serologis. Prinsip dasar uji serologis adalah penemuan adanya antibodi virus, antigen atau RNA virus dalam cairan tubuh, seperti serum, darah, saliva, GCF, dan urin. Metode pemeriksaan berupa uji penapisan dan uji konfirmasi. Hasil positif pada uji penapisan harus dilanjutkan dengan uji konfirmasi guna menegakkan diagnosis infeksi HIV-1.¹⁰ *United Nations Joint Program for HIV/AIDS* (UNAIDS) dan *World Health Organization* (WHO) menetapkan tiga strategi yang harus diterapkan dalam mendeteksi infeksi HIV-1 pada uji penapisan. Strategi disesuaikan dengan tujuan pemeriksaan gejala klinis dan prevalensi HIV-1 di daerah tertentu. Uji penapisan yang paling sering digunakan adalah teknik ELISA (Tabel 1).^{16,17} Pada strategi I, semua bahan uji hanya diperiksa menggunakan satu jenis

uji dan harus memiliki sensitivitas tinggi. Bahan uji yang reaktif dinyatakan positif sedangkan yang tidak reaktif dinyatakan negatif. Pada strategi II, semua bahan uji diperiksa menggunakan dua jenis uji. Uji pertama harus merupakan uji paling sensitif. Uji kedua harus menggunakan antigen atau uji yang berbeda dengan uji pertama. Bahan uji yang tidak reaktif pada uji pertama dinyatakan negatif. Bahan uji yang reaktif pada uji pertama namun tidak reaktif pada uji kedua harus diperiksa ulang. Apabila tetap diperoleh hasil yang sama, maka dinyatakan *indeterminate*. Pada strategi III, semua bahan uji diperiksa menggunakan tiga jenis uji. Uji pertama harus merupakan uji yang paling sensitif. Uji kedua harus menggunakan antigen atau uji yang berbeda dengan uji yang pertama. Uji ketiga harus menggunakan antigen atau uji yang berbeda dengan uji pertama dan kedua. Bahan uji yang tidak reaktif pada uji pertama dinyatakan negatif. Bahan uji reaktif pada ketiga jenis uji dinyatakan positif. Bahan uji yang reaktif pada dua uji pertama namun tidak reaktif pada uji ketiga harus diperiksa ulang. Apabila hasil yang diperoleh tetap sama, maka dinyatakan *indeterminate*. Bahan uji yang reaktif pada uji pertama namun tidak reaktif pada uji kedua dan ketiga dinyatakan *indeterminate* bagi individu yang terpajan HIV-1 selama tiga bulan terakhir. Apabila individu tidak pernah terpajan HIV-1, maka hasil tersebut dinyatakan negatif.^{16,17}

Gingival crevicular fluid sebagai spesimen klinis

Gingival crevicular fluid (GCF) merupakan cairan rongga mulut yang keluar melalui sulkus gingiva baik gingiva dalam keadaan sehat maupun meradang. GCF merupakan produk filtrasi fisiologis dari pembuluh darah yang termodifikasi.¹⁸ GCF mengalir dari kapiler ke jaringan subepitel sampai ke epitel perlekatan. GCF kemudian akan bercampur dengan saliva di dalam rongga mulut.¹⁹ Dalam keadaan sehat, kecepatan aliran GCF keluar ke sulkus gingiva sangat lambat yaitu 0,24-1,56µl/menit. Kecepatan aliran GCF akan meningkat dengan adanya peradangan, yaitu pada gingivitis atau periodontitis. Kecepatan aliran GCF dalam keadaan radang mencapai 220µl/menit.¹⁸ GCF mengandung jumlah polimorfonuklear, makrofag, limfosit, monosit, elektrolit, protein plasma, dan endotoksin bakteri.¹⁸ Dalam kondisi normal, tiap ml GCF mengandung lebih dari 500 sel leukosit/detik,

Tabel 1. Rekomendasi UNAIDS dan WHO tentang strategi diagnosis infeksi HIV pada uji penapisan.^{16,17}

Tujuan Deteksi Antibodi HIV-1	Gejala Klinis	Prevalensi HIV-1	Strategi
Diagnosis Infeksi HIV-1	Ditemukan Gejala Klinis Infeksi HIV-1	>30%	Strategi I
	Ditemukan Gejala Klinis Infeksi HIV-1	≤30%	Strategi II
	Asimtomatik	>10%	Strategi II
	Asimtomatik	≤10%	Strategi III

159-222mEq/L ion Ca^{++} , 80g/l immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) dan komponen C3, C4, dan C5.¹⁹ GCF pada penderita gingivitis akan ditemukan 20×10^4 sel neutrofil per ml, 25×10^3 sel monosit, peningkatan konsentrasi ion Ca^{++} , 240g/l immunoglobulin (IgG, IgA, IgM), dan komponen C3, C4, dan C5. Selain itu, juga ditemukan lebih dari 40 senyawa yang kemungkinan berasal dari dari host atau mikroorganisme, misalnya kolagenase, PMN, enzim dan lainnya.¹⁹ Di bidang kedokteran gigi, komponen GCF digunakan untuk mengidentifikasi resiko penyakit, penyakit aktif, perkembangan penyakit, respon pengobatan dan sebagai indikator kerusakan jaringan. Cara pengambilan GCF dengan penggunaan *paper strips*. *Paper strips* diletakkan pada bagian atas sulkus gingival dan didiamkan selama 30 detik, sehingga GCF dapat meresap masuk ke dalam *paper strips*.^{20,21}

Prinsip ELISA untuk deteksi antibodi HIV-1

Enzyme-linked Immunosorbent Assay merupakan salah satu uji serologis yang menggunakan prinsip imunoteknik, yaitu berupa reaksi antigen-antibodi dengan sensitivitas mencapai 88.9%. Uji ini hanya dapat mendeteksi antibodi spesifik genus dan tidak dapat digunakan untuk mengidentifikasi serogrup atau serovar. Alat paling utama yang digunakan dalam teknik ELISA adalah mikrotiter yang terdiri dari papan plastik dengan cekungan sebanyak 96 buah.²¹ Uji ini mempunyai kekurangan karena menggunakan antibodi monoklonal yang hanya mengenali satu antigen, mahal, ada beberapa teknik ELISA yang memungkinkan terjadi banyak kesalahan, memerlukan waktu yang sangat lama, dan membutuhkan laboratorium khusus serta tenaga ahli sehingga tidak dapat diaplikasikan oleh masyarakat luas.^{12,22}

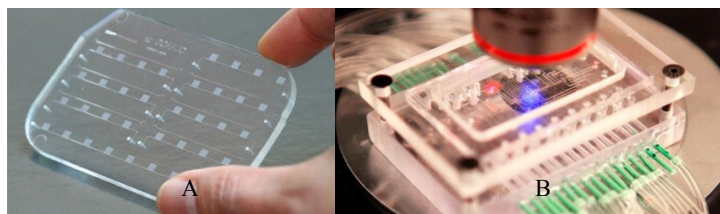
Prinsip *Microfluidic Chip (mChip)* untuk deteksi HIV-1

Microfluidic Chip merupakan sebuah teknologi portabel yang dapat digunakan secara efektif sebagai uji deteksi infeksi HIV-1. *Microfluidics Chip* merupakan perangkat mini portabel berukuran 10x6cm, dan tebal 3mm, atau seperti kartu kredit. Komponen dari mChip terdiri dari 10 zona detektor yang digunakan sebagai ruang untuk menguji sampel spesimen dan melihat hasil uji antibodi HIV-1, tabung sampel spesimen sebagai area untuk

mengalirkan spesimen uji ke dalam zona detektor, cairan perak sebagai pengikat spesimen uji agar tepat mengalir pada tabung sampel spesimen dan memberikan perubahan warna kontras pada hasil uji, dan nanopartikel emas sebagai komponen tambahan dalam mendeteksi antibodi HIV-1 (Gambar 1).²² Teknologi *mChip* dikembangkan berdasarkan prinsip ELISA yaitu dengan menggunakan spesimen berupa cairan rongga mulut atau plasma darah pasien. Prinsip aplikasi *mChip* dalam mendeteksi antibodi HIV-1 dengan menginstruksikan pengguna untuk meletakkan spesimen uji berupa serum darah atau cairan rongga mulut dan memasukkannya ke dalam tabung sampel spesimen sehingga sampel uji mengalir menuju ke dalam zona detektor yang sudah dilabel dengan antibodi terhadap HIV-1. Ikatan antigen-antibodi yang terjadi dalam zona detektor menyebabkan terjadi reaksi perubahan warna yang hanya bisa dilihat dengan menggunakan *reader techno mChip* (Gambar 1). Hasil uji dinyatakan positif, apabila tampak garis warna kebiruan pada satu atau lebih zona detektor. Apabila tidak ditemukan dalam *reader techno mChip* perubahan garis warna kebiruan (hanya ditemukan garis berwarna perak) pada zona detektor maka hasil dinyatakan negatif. Apabila dalam *reader techno mChip* tidak ditemukan batas garis yang berwarna perak maka hasil tes dinyatakan tidak valid.¹¹ Teknologi *mChip* mempunyai kelebihan dibandingkan teknik lain, karena *mChip* memberikan hasil dalam waktu lebih singkat yaitu 15 menit namun hasil pemeriksaan tetap akurat. Sensitivitas dan spesifisitas *mChip* berurutan dalam mendeteksi infeksi HIV-1 mencapai $\geq 99\%$ dan 98% . Hanya $\leq 2\%$ dari total spesimen uji merupakan hasil tes yang tidak valid. Uji ini hanya membutuhkan 1 μ l cairan sampel. Tidak memerlukan uji konfirmasi, tidak memerlukan laboratorium khusus dan memerlukan biaya yang sangat murah. Selain memiliki kelebihan, *mChip* yang dijual dengan harga sekitar 9000 rupiah ini masih memiliki kelemahan, yaitu tetap memerlukan intervensi operator dan alat tambahan khusus yaitu *reader techno mChip*.¹¹

Nucleic Acid-based Testing untuk deteksi infeksi HIV-1

Nucleic Acid-based Testing (NAT) adalah metode dengan prinsip teknik biokimia untuk mencari jejas atau jenis penyakit tertentu yang terjadi pada



Gambar 1. (A) Teknologi *Microfluidic Chip (mChip)*, (B) *Reader Techno mChip*^{12,22}

jaringan hidup tubuh manusia. NAT dikembangkan melalui prinsip uji ELISA dan uji konfirmasi *Western Blot* (WB). Metode ini dapat secara langsung mendeteksi material genetik dari virus HIV, seperti HIV-1 gag, HIV-II gag, HIV-env, HIV-pol, HIV-1 DNA, serta HIV-1 RNA. Di Indonesia, NAT telah digunakan untuk melihat sampel transfusi organ dan serum darah dan hasilnya sangat sensitif dan spesifik.²⁴ Saat ini NAT menggunakan teknologi *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Metode PCR konvensional yang menggunakan sampel DNA maupun *reverse-transcriptase* PCR yang menggunakan sampel RNA dapat digunakan untuk mendeteksi virus yang ada di dalam tubuh pasien. NAT prinsipnya adalah mencari sekuen asam nukleat yang merupakan material genetik yang merupakan karakteristik suatu kelainan atau penyakit. Dalam konteks infeksi HIV, metode ini bekerja untuk mendeteksi material genetik yang spesifik untuk HIV. Deteksi material genetik spesifik untuk HIV-1 oleh NAT memungkinkan deteksi virus dengan cepat dan akurat, walaupun infeksi HIV masih dalam periode jendela. Hal ini menjadikan NAT suatu jenis pemeriksaan yang menjanjikan untuk mendeteksi infeksi HIV-1 dengan cepat sehingga dapat mengurangi kemungkinan meningkatnya transmisi infeksi yang dapat terlambat karena pemeriksaan yang tidak sensitif untuk mendeteksi virus pada periode jendela. Namun, selain memiliki kelebihan dalam hal keakuratan dan kecepatan deteksi infeksi, kekurangan NAT adalah diperlukannya teknologi PCR untuk melakukan amplifikasi asam nukleat yang merupakan karakteristik HIV-1. Teknik ini juga memerlukan tenaga ahli yang berpengalaman dan laboratorium yang memadai.²⁴

Microfluidic Chip Nucleic Acid-based Testing untuk deteksi infeksi HIV

Teknologi untuk deteksi HIV seperti ELISA, WB, *rapid HIV test*, *manual counting*, serta PCR mempunyai banyak keuntungan dan kelemahan masing-masing. Saat ini sedang dikembangkan metode yang terintegrasi dengan teknologi *mChip*, salah satunya dengan *Microfluidic Chip Nucleic Acid-based Testing* (*mChip* NAT). Dengan teknologi ini diharapkan mampu menjadi pilihan teknologi mikro yang dapat digunakan sebagai detektor material genetik HIV-1. *Microfluidic chip* yang dikembangkan saat ini diharapkan mampu mengurangi kelemahan teknik NAT murni yang harus menggunakan teknologi PCR. Komponen asam nukleat yang merupakan material yang dibutuhkan dalam teknologi NAT diletakkan dalam zona detektor di dalam *mChip* sehingga setelah berinteraksi dengan asam nukleat virus hasilnya dapat dibaca oleh *reader techno mChip*.¹¹ Hanya dibutuhkan sedikit spesimen klinis untuk mendeteksi HIV dengan metode NAT *mChip*, sehingga sampel CGF dari pasien dapat digunakan. Hal ini

menyebabkan teknolog ini tidak invasif mudah, sensitif, spesifik, dan murni, karena CGF tidak mengandung banyak kontaminan seperti darah atau saliva.¹⁸ Sampel CGF yang sudah diambil menggunakan *paper point* segera dialirkan ke dalam zona detektor pada *mChip*. Cairan perak yang ditujukan sebagai kontrol juga dialirkan pada *mChip*. Dalam keadaan pH netral, komponen asam nukleat dalam zona detector *mChip* akan mendeteksi material RNA HIV-1 yang masuk. Selanjutnya pembacaan RNA HIV-1 akan dilakukan sesuai urutan basanya.²⁵ Deteksi adanya HIV-1 ditandai dengan adanya perubahan menjadi kebiruan pada zona detektor tempat sampel diletakkan, sementara dinyatakan negatif jika tidak terjadi perubahan warna pada zona detector.²⁴ Adanya keunggulan *mChip* yang tidak mengandalkan adanya antibodi terhadap HIV-1 dalam sampel spesimen menyebabkan teknologi ini memungkinkan tidak adanya infeksi HIV-1 yang lolos dari pemeriksaan. Penggunaan *mChip* NAT untuk deteksi infeksi HIV-1 diharapkan dapat mempercepat waktu yang dibutuhkan untuk mendiagnosis infeksi HIV-1. Teknologi ini menggunakan suatu alat yang kecil dan portabel sehingga memungkinkan untuk dibawa dan digunakan pada daerah epidemik HIV-1 yang lokasinya sangat sulit dicapai.¹² Teknologi ini juga dibuktikan mempunyai sensitifitas dan spesifitas yang tinggi mencapai 99,9%.²⁴ Inovasi *mChip* NAT dapat digunakan untuk menurunkan transmisi HIV dan jika dimodifikasi, alat ini juga dapat mendeteksi adanya infeksi yang disebabkan oleh HIV-1 yang sudah bermutasi.

SIMPULAN

Teknik pemeriksaan yang sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi HIV-1, seperti ELISA, WB, *rapid HIV test*, *manual counting*, serta PCR mempunyai beberapa keterbatasan. Inovasi *mChip* NAT dengan menggunakan sampel GCF merupakan teknik deteksi infeksi HIV-1 yang sensitif, spesifik, cepat, takinvasif dan dapat digunakan di tempat-tempat yang sulit diakses karena tidak membutuhkan peralatan yang rumit. Dengan segala kelebihan NAT *mChip* ini, diharapkan diagnosis HIV-1 dapat dilakukan dengan cepat sehingga mencegah transmisi infeksi oleh individu dalam periode jendela.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mesquita F, Winarso I, Atmosukarto II, Eka B, Nevendorff L, Rahmah A, et al. Public health the leading force of the Indonesian response to the HIV/AIDS crisis among people who inject drugs. *Harm Reduct J*. 2007;4:9. doi:10.1186/1477-7517

- 4-9. Available from: <http://www.harmeductionjournal.com/content/4/1/9>.
2. Ministry of Health Indonesia National Health Programme. Indonesia: HIV epidemiological situation and health sector response. [cited 2012 October 8]. Available from: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Facts_and_Figures_HIV_Indonesia.pdf.
 3. Afriandi I, Aditama TY, Mustikawati D, Oktavia M, Alisjahbana B, Riono P. HIV and injecting drug use in Indonesia: epidemiology and national response. *Acta Med Indones*. 2009;41:75-8.
 4. de Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, et al. Epidemiology and transmission of HIV-2: when there is no HIV-2 pandemic. *JAMA*. 1993;270:2083-6.
 5. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Depkes. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia yang Dilaporkan sampai dengan Juni 2011. Jakarta. 2011. [cited 2012 October 7]. Available from: <http://www.depkes.go.id/downloads/profil/Profil%20Kesehatan%20Indonesia%202005.pdf>. Indonesian.
 6. Ng OT, Chow AL, Lee VJ, Chen MI, Win MK, Tan HH, et al. Accuracy and user-acceptability of HIV self-testing using an oral fluid-based HIV rapid test. *PLoS One*. 2012;7:e45168. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0045168>.
 7. Branson B. Rapid HIV testing: wait time reduced from days to minutes. *Postgrad Med*. 2005;117:47-52.
 8. Franco-Paredes C, Tellez I, del Rio C. Rapid HIV testing: a review of the literature and implications for the clinician. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2006;3:169-75.
 9. Judson F, Breese P, Winters R, Columbus C, Santistevan C, George JR. Using oral fluid specimens to extend HIV antibody testing to difficult to reach urban and rural populations. *Int Conf AIDS*. 1996;11:34.
 10. Yoveline A, Wahyuningsih R, Kumalawati Y, Sungkar S. The role of Rapid Oral HIV test in diagnosing HIV infection. *Maj Kedokt Indon*. 2008;58:225-30.
 11. Gai H, Li Y, Yeung ES. Optical detection system on microfluidic chips. *Topics Curr Chem*. 2011;304:171-201.
 12. Respass RA, Rayfield MA, Dondero TJ. Laboratory testing and rapid HIV assays: applications for HIV surveillance in hard-to-reach populations. *AIDS*. 2001;15:49-59.
 13. Susaengrat W, Mitchai M, Leerattanapetch N. Total lymphocyte count: a surrogate marker for predicting CD4+ count in enrolled process for antiretroviral therapy in resource-limited settings. *J Med Assoc Thai*. 2008;91:1514-715.
 14. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med*. 2001;134:761-76.
 15. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2 and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4147-53.
 16. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman nasional perawatan, dukungan, dan pengobatan bagi ODHA. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2003. Indonesian.
 17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
 18. Utitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol* 2000. 2003;31:9-11.
 19. Zhou H, McCombs GB, Darby ML, Marinak K. Sulphur by-product: the relationship between volatile sulphur compounds and dental plaque-induced gingivitis. *J Contemp Dent Pract*. 2004;5:27-39.
 20. Dahl H, Marcoccia J, Linde A. Antigen detection: the method of choice in comparison with virus isolation and serology for laboratory diagnosis of herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1997;35:347-9.
 21. WHO. Guidelines for HIV diagnosis and monitoring of antiretroviral therapy. 2005. [cited 2012 October 8]. Available from: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications_HLM-382_Rev_1.pdf.
 22. mChip diagnoses infectious diseases like HIV and syphilis at patients' bedside: new device could streamline blood testing worldwide. *Ideas, Inventions and Innovations* 2011. [cited 2012 October 8]. Available from: <http://nanopatentsandinnovations.blogspot.com/2011/07/mchip-diagnoses-infectious-diseases.html>.
 23. Chin CD, Laksanasopin T, Cheung YK, Steinmiller D, Linder V, Parsa H, et al. Microfluidics-based diagnostic of infectious diseases in the developing world. *Nat Med*. 2011;17:1015-9.
 24. Mahony JB. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus. *Exp Rev Anti-infective Ther*. 2010;8:1273-92.