

IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME

(IRIS)



Ananta Rurri

**DEPARTEMEN PENYAKIT MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PROF. DR. MOESTOPO (BERAGAMA)
JAKARTA
April 2020**

Abstrak

Anti Retroviral Virus (ARV) yang digunakan pada penderita HIV bertujuan untuk pemulihan sel T-CD4. Namun penurunan infeksi HIV secara tajam dan pemulihan imun yang cepat juga merupakan faktor resiko terjadinya immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), oleh karena itu pasien yang terinfeksi HIV beresiko sangat tinggi terhadap IRIS.¹ Hal ini juga disebabkan oleh ARV yang sangat aktif mengurangi morbiditas dan mortalitas pada infeksi HIV dan mengubah perjalanan klinis infeksi oportunistik terkait penyakit autoimun.³ Insidensi IRIS secara keseluruhan berdasarkan meta analisis menunjukkan angka 16,1%. Namun insidensi ini juga bervariasi tergantung rendahnya derajat sistem imun dan prevalensi infeksi oportunistik dan koinfeksi patogen lain.

IRIS merupakan perburukan kondisi klinis sebagai akibat respon inflamasi berlebihan pada saat pemulihan respon imun setelah pemberian ARV^{6,7} Sindrom ini dapat memberikan gambaran klinis berupa penyakit infeksi maupun non infeksi. Dapat terjadi perburukan infeksi yang telah ada.⁷ Dan dapat menjadi komplikasi serius dari perawatan pengembalian imun multifocal yang progresif.⁸

Abstract

Anti Retroviral Virus (ARV) used in HIV sufferers aims to restore CD4 T-cells. However, a sharp decrease in HIV infection and rapid recovery of immune system are also risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), therefore patients infected with HIV are at very high risk of IRIS.¹ This is also because highly active ARVs reduce morbidity and mortality in HIV infection and change the clinical course of opportunistic infections associated with autoimmune diseases.³ The overall incidence of IRIS based on meta-analysis was 16.1%. However, this incidence also varies depending on the low degree of the immune system and the prevalence of opportunistic infections and co-infection with other pathogens.

IRIS is a deterioration in clinical condition as a result of excessive inflammatory response while restoring the immune response after ARV administration.^{6,7} This syndrome can provide a clinical picture of infectious and non-infectious diseases. There may be worsening of existing infections.⁷ And there can be a serious complication of progressive multifocal immune return treatment.⁸

PENDAHULUAN

Perawatan dengan rejimen inhibitor terintegrasi (INI) yang terkandung pada perawatan antiretroviral kombinasi (ARV_k) saat ini direkomendasikan sebagai pilihan pertama dalam pedoman perawatan ARV untuk pasien yang terinfeksi HIV.¹ Akses pada ARV sudah sangat meningkat di seluruh dunia.² INI juga terkait dengan pemulihan sel-T CD4+ yang lebih cepat. Namun, penurunan infeksi HIV yang tajam dan pemulihan imun yang cepat juga merupakan faktor risiko dari *immune reconstitution inflammatory syndrome*

(IRIS). Oleh karena itu, pasien yang terinfeksi HIV berisiko sangat tinggi terhadap IRIS.¹ Hal ini juga disebabkan oleh ARV yang sangat aktif mengurangi morbiditas dan mortalitas pada infeksi HIV dan mengubah perjalanan klinis infeksi oportunistik terkait penyakit autoimun.³ Terapi ini tidak dapat menyembuhkan HIV/AIDS, tetapi dapat memaksimalkan supresi replikasi HIV sehingga dapat mereduksi transmisi prenatal.⁴ Karena luasnya variasi dalam persentasi klinis, spektrum gejala dan etiologi yang terus meningkat, banyaknya diagnosis HIV dan IRIS tetap menjadi masalah.⁵ Insidens IRIS secara keseluruhan berdasarkan meta analisis menunjukkan angka 16.1%. Namun, insidens ini juga bervariasi pada tempat, tergantung pada rendahnya derajat sistem imun dan prevalensi infeksi oportunistik dan koinfeksi dengan patogen lain.⁷

IRIS merupakan perburukan kondisi klinis sebagai akibat respons inflamasi berlebihan pada saat pemulihan respons imun setelah pemberian ARV.^{6,7} Sindrom ini dapat memberikan gambaran klinis berupa penyakit infeksi maupun non-infeksi. Manifestasi yang paling sering adalah inflamasi dari penyakit infeksi berupa timbulnya gejala klinis atau perburukan infeksi yang telah ada.⁷ IRIS dapat menjadi komplikasi serius dari perawatan pengembalian imun multifokal yang progresif.⁸ IRIS didefinisikan sebagai timbulnya manifestasi klinis atau perburukan infeksi yang ada sebagai akibat perbaikan respons imun spesifik patogen pada pasien HIV yang berespons baik terhadap ARV.⁷ IRIS juga dikatakan sebagai respon inflamasi patologi yang berlebihan pada antigen infeksi oportunistik (IO).¹ Pada saat ini dikenal dua jenis IRIS yang sering bertumpang tindih, yaitu IRIS *unmasking* dan IRIS *paradoxical*.

International Network Study of HIV-associated IRIS (INSHI) membuat kesepakatan untuk kriteria diagnosis IRIS sebagai berikut:⁷ Menunjukkan respon terhadap terapi ARV, perburukan gejala klinis infeksi atau timbul reaksi inflamasi yang terkait dengan inisiasi terapi ARV. Gejala klinis tersebut **bukan** disebabkan oleh gejala klinis dari infeksi yang

diketahui sebelumnya yang sudah berhasil disembuhkan efek samping obat atau toksisitas, kegagalan terapi ketidakpatuhan menggunakan ARV. Setelah mendapatkan ARV, terjadi perburukan klinis dari penyakit infeksiya tersebut. Manifestasi klinis yang muncul sangat bervariasi dan tergantung dari bahan infeksi atau non-infeksi yang terlibat, sehingga diagnosis menjadi tidak mudah. Pada waktu menegakkan diagnosis IRIS perlu dicantumkan penyakit infeksi atau non infeksi yang menjadi penyebabnya (misal IRIS TB, IRIS Toxoplasmosis).⁷

IRIS bisa sulit didiagnosis dan dikaitkan dengan morbiditas yang signifikan. Terkadang IRIS dapat mematikan pada pasien dengan infeksi intrakranial. Inisiasi perawatan ARV yang mengandung INI adalah faktor risiko independen dalam berkembangnya IRIS pada pasien yang sudah lama mengidap HIV.¹

IRIS, *Immune Reconstitution Inflammatory syndrome* timbul sebagai reaksi pemulihan dari kekebalan terhadap antigen infeksi spesifik atau non-infeksi pada bagian pasien yang menggunakan obat antiretroviral (ARV).⁸ IRIS akan muncul dalam beberapa situasi, termasuk: jumlah CD4 kurang dari 100 sel/ μ l, viral load yang tinggi sebelum memulai terapi, antigen yang tidak terdeteksi dari mikroorganisme yang tidak hidup (misalnya: CMV). IRIS dapat terdiagnosis dengan melihat gejala-gejalanya, seperti: demam, batuk, toksisitas, jumlah CD4 dan viral load dari pasien sebelum mulai ART.²⁴

Terdapat dua bentuk dari IRIS; *Paradoxical* didefinisikan sebagai gejala yang berulang, baru, atau memburuk dari kasus yang diobati. Mengacu pada memburuknya gejala sekunder akibat infeksi oportunistik yang diketahui dalam pengaturan inisiasi ARV dan pengobatan infeksi oportunistik.⁸ *Unmasking* IRIS adalah tanda dan gejala yang tidak tampak secara klinis sebelumnya, muncul selama ARV. Jenis *unmasking* terjadi pada pasien yang tidak terdiagnosis dan tidak menjalani terapi untuk IO-nya dan langsung mendapatkan terapi ARV.^{7,10,11}

Imunopatogenesis IRIS

Beberapa komponen sistem kekebalan tubuh, termasuk sel T, makrofag, sel pembunuh alami (NK), sitokin pro-inflamasi, dan kemokin terlibat dalam patologi IRIS. Secara khusus, peningkatan sel T CD4+ antigen spesifik diamati pada pasien IRIS terlepas dari infeksi oportunistik yang terlibat.^{9,11} Selanjutnya, diamati adanya peningkatan jumlah sel T CD8+ pada pasien IRIS bila dibandingkan dengan kontrol pada pasien non-IRIS. Studi terbaru menunjukkan keterlibatan populasi sel T memori dalam patogenesis IRIS. Dengan demikian, peningkatan frekuensi sel CD4+ yang menunjukkan kematian sel terprogram protein-1, Ki67, tingginya tingkat antigen leukosit D-terkait dan penanda populasi memori efektor yang diamati pada pasien IRIS bila dibandingkan dengan pasien non-IRIS.¹²

Sitokin dan kemokin proinflamasi adalah faktor penting lainnya dalam respon inflamasi yang berlebihan. Dengan demikian, peningkatan interleukin serum (IL) -6, ligan kemokin motif CXC (CXCL) -8, faktor nekrosis tumor (TNF) - α dan interferon (IFN) - γ diamati pada pasien selama pengembangan IRIS. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa faktor imun bawaan seperti makrofag, monosit, $\gamma\delta$ sel-T, sel NK dan sistem komplemen juga memainkan peran utama dalam IRIS terkait dengan infeksi oportunistik.⁹ Patofisiologi yang mendasari belum dikarakterisasi secara memadai, tetapi jumlah CD4+ yang rendah sebelum memulai pengobatan antimikroba adalah faktor risiko dari IRIS. Imunopatogenesis sindrom ini tampaknya merupakan akibat dari ketidakseimbangan pemulihan efektor dan sel T regulator, yang mengarah ke respon inflamasi yang berlebihan pada pasien yang menerima ARV.¹¹

Penyakit yang dapat timbul pada IRIS

Pada penderita HIV/AIDS-IRIS memiliki spektrum manifestasi klinis yang luas karena dapat diaktifkan oleh berbagai rangsangan antigen.¹³ Waktu timbulnya gejala IRIS bervariasi, tetapi biasanya dari beberapa hari hingga 6 bulan setelah mulai ARV. Gejala umum secara generalis seperti demam, takikardi dan secara terlokalisir seperti limfadenitis.¹⁴ Terdapat

penurunan pada manifestasi oral HIV pasca-ARV. Kondisi mulut tertentu seperti ulser mulut dan penyakit kelenjar ludah telah menunjukkan prevalensi tinggi yang berkelanjutan meskipun kekebalan tubuh meningkat. Infeksi virus merupakan salah satu kondisi paling umum yang meningkat dengan ARV. Pada penelitian tersebut melaporkan bahwa virus herpes sebagai antigen yang bertanggung jawab atas IRIS.

Infeksi Herpes Simpleks

Infeksi herpes Simpleks telah terbukti bertahan setelah ARV. Ada peningkatan 4 kali lipat dalam herpes genital pada pasien yang menggunakan ARV, dibandingkan dengan pasien HIV yang tidak menggunakan ARV. Pada pasien HIV yang menggunakan ARV, infeksi ini dapat berkembang menjadi lesi herpes penil kronis atau ulserasi vulva kronis yang refrakter terhadap pengobatan. Virus herpes simpleks mukosa sering terjadi reaktivasi pada pasien HIV yang diobati. Gambaran klinis pada infeksi herpes simpleks (HSV) terdapat vesikel, ber dinding tipis dikelilingi dengan peradangan. Vesikel akan cepat pecah menjadi ulserasi yang dapat mengenai seluruh mukosa mulut, beberapa vesikel dapat bersatu sehingga membentuk ulserasi yang cukup besar. Lesi dapat mengenai bibir dan daerah sekitar mulut.

Human Papilloma Virus (HPV)

Human papilloma virus (HPV) merupakan virus menular seksual yang paling umum. Tingkat HPV lebih tinggi pada pasien HIV-positif. Lebih dari 80 subtipe HPV telah diidentifikasi. Lesi HPV pada pasien dengan immunosupresi lebih cenderung memiliki tipe campuran HPV termasuk subtipe onkogenik risiko tinggi 16, 18, 31, dan 45. Infeksi HPV telah dikaitkan dengan beberapa jenis keganasan terkait AIDS. Manifestasi klinis paling umum dari infeksi HPV adalah kutil (condyloma, condylomata acuminata) yang

mempengaruhi kulit, alat kelamin, dan mukosa mulut, 90% di antaranya disebabkan oleh HPV tipe 6 dan 11. Prevalensi lesi oral pada pasien yang memakai ARV, berbeda dengan manifestasi oral HIV lainnya.¹³ HPV digolongkan sebagai tipe kutaneus dan mukosa berdasarkan tempat targer infeksiya. Manifestasi klinis HPV adalah kutil (watz) yang merupakan manifestasi klinis yang paling sering ditemukan. Gambaran klinis nya seperti kembang kol, berduri, atau timbul dengan permukaan datar. Lokasi yang paling umum adalah mukosa labial dan mukosa bukal.¹⁵ Infeksi HPV mukosa dapat menyebabkan beragam lesi di rongga mulut (Gambar 2.3). Lesi oral pada kelompok pasien ini tampaknya proliferaatif dan refraktor terhadap pengobatan (Gambar 2.4).¹³

Tuberkulosis (TB)

Mycobacterium Tuberculosis adalah salah satu patogen yang paling sering dilaporkan terkait dengan IRIS.¹⁷ Beberapa pasien dengan HIV/TB yang memakai terapi antiretroviral yang sangat aktif akan mengembangkan gejala, tanda atau manifestasi radiologis TB yang tidak disebabkan oleh kekambuhan infeksi TB tersebut. Etiologi dari reaksi sindrom inflamasi pemulihan kekebalan atau IRIS ini tidak dapat diketahui tetapi diduga terjadi akibat penggunaan ARV.¹⁸ Tuberkolosis (TB) karena IRIS biasanya terjadi 1 hingga 6 minggu setelah pasien memulai terapi ARV. Tanda dan gejala IRIS TB dapat meliputi demam tinggi, limfadenopati mediastinal atau perifer, dan peningkatan efusi pleura. Abses kelenjar getah bening biasanya terjadi pada minggu pertama penggunaan terapi ARV.¹⁹ TB IRIS paru dapat di diagnosis dengan pemburukan radiografi toraks, Pengobatan untuk IRIS sendiri terkait mikobakteri tergantung pada tingkat keparahan penyakit, karena pathogenesis pada sindrom ini adalah inflamasi maka kortikosteroid sistemik atau obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dapat digunakan untuk meringankan gejala.¹⁷

Oral manifestasi TB bersifat non spesifik pada tampak klinisnya, Oral TB biasanya terlihat pada kasus TB paru. Tempat terjadinya lesi biasanya pada gingiva, *mucobuccal fold*,

inflamasi yang berdekatan dengan lokasi ekstraksi gigi, dan kadang dikaitkan dengan pembesaran *cervical lymph nodes*. Faktor yang mempengaruhi infeksi bakteri TB ke rongga mulut yaitu peran pembilasan dari saliva, enzim dalam saliva, jaringan antibodi, kebiasaan merokok dan kebersihan mulut yang buruk. Manifestasi TB pada rongga mulut yang sering ditemui yaitu ulser, pembesaran gingiva, tuberkulosis limfadenitis, osteomyelitis dan tuberkulosis sialadenitis. Namun dari beberapa manifestasi tersebut, ulser merupakan manifestasi oral yang paling sering ditemui pada pasien TB.²⁰

Ulser dapat berupa lesi tunggal ataupun multipel kadang dengan rasa nyeri maupun sensasi terbakar, ireguler, terdapat indurasi, terdapat granulasi pada dasar lesi. Dapat muncul pada di dorsum lidah, gingiva, dasar mulut maupun mukosa bukal meskipun lesi tersebut tetap jarang ditemui dan terjadi diperkirakan hanya 5% dari total kasus TB dengan manifestasi oral.^{20,21}



Gambar 2.5 tuberkulosis ulser pada mukosa bukal²⁰

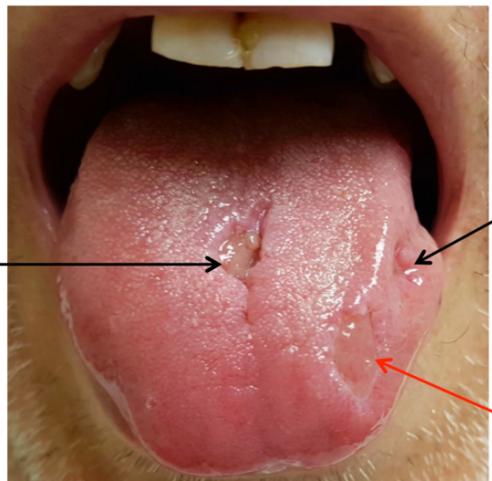


Gambar 2.6 tuberkulosis ulser pada ujung lidah²¹

Citomegalovirus (CMV)

Citomegalo retinitis (CMV) adalah penyakit yang ditandai dengan retinitis progresif dan nekrotik yang dapat menyebabkan kebutaan pada pasien dengan keadaan autoimun. CMV retinitis merupakan infeksi intraocular yang paling umum terjadi pada pasien imunodefisiensi (AIDS), Selain retinitis CMV, ARV juga menyebabkan manifestasi klinis baru dari infeksi

tersebut yaitu vitritis dan uveitis CMV terlihat pada pasien yang sebelumnya sudah didiagnosis CMV retinitis dan menggunakan ARV.^{19,22} CMV vitritis biasanya ditandai dengan onset akut penglihatan kabur yang disebabkan oleh peradangan segmen posterior, sedangkan uveitis CMV karena IRIS dapat terjadi dalam beberapa bulan setelah memulai terapi ART (Antiretroviral). Pengobatan retinitis CMV terkait IRIS dapat menggunakan terapi anti- CMV dengan ganciclovir atau valganciclovir.¹⁹ Oral manifestasinya berupa ulser tunggal tidak spesifik dengan ukuran besar, nyeri dan dapat timbul pada bagian mukosa mulut manapun. Infeksi oportunistik ini biasanya timbul pada penderita HIV/AIDS yang jumlah CD4 nya sudah sangat rendah yaitu dibawah 100 sel/mm³. Namun dalam kasus yang jarang terjadi, CMV dapat menyebabkan hiperplasia gingiva dan penyakit periodontal.²³



**Gambar 2.7 Cytomegalovirus
ulcer pada lidah²³**



**Gambar 2.8 Intraoral ulcer pada
gingiva²³**

a. Penyakit Non – Infeksi

Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Meskipun infeksi HIV sering dikaitkan dengan beberapa penyakit autoimun, koeksistensi dengan SLE jarang terjadi. Infeksi retroviral termasuk HIV telah diusulkan sebagai etiologi pada SLE dan sindrom Sjogren karena antibodi terhadap protein retroviral atau organisme hidup / mati. HIV menyebabkan keadaan defisiensi imun dan bertanggung

jawab atas beberapa kelainan serum. Disregulasi imun yang dihasilkan memfasilitasi perkembangan penyakit autoimun. Autoimunitas pada pasien HIV dapat muncul sebagai IRIS atau manifestasi lanjut dari HIV. Inisiasi ART mengarah pada pemulihan sel T CD4 + dengan pemulihan kekebalan pelindung dan mengurangi terjadinya infeksi oportunistik. Namun, pada subset pasien, respon imun yang tidak teratur menyebabkan fenomena IRIS. SLE juga memengaruhi sistem kekebalan, sehingga mengurangi kemampuan untuk memerangi infeksi. Konsekuensinya, koeksistensi dapat menjadi predisposisi infeksi oportunistik.²⁵

Lupus erithematosus sistemik (SLE) adalah suatu penyakit autoimun kronik dimana sel imun menyerang sel tubuh dan jaringan sendiri sehingga mengakibatkan keadaan inflamasi dan kerusakan jaringan. Lupus erythematosus sistemik yaitu penyakit yang dimediasi sel CD4 sementara HIV adalah penyakit yang menekan tingkat sel CD4. Pada pasien HIV yang tidak diobati, ada insiden SLE yang lebih rendah daripada populasi umum, mungkin sekunder dari jumlah CD4 yang lebih rendah dari HIV.^{25,26}

Lesi oral yang ditemukan pada SLE lebih dari 40% ditemukan pada penderita SLE yang dapat digunakan untuk penegakan diagnosa awal penyakit ini. Jenis lesi oral yang umum terjadi lichenoid inflammation dengan adanya daerah eritem, ulser, dan striae putih. Gambar klasik dari SLE adalah oral discoid lesion yang dikarakteristikan dengan daerah eritem, atrofi atau ulser yang dikelilingi daerah radaiting striae. Variasi lesi lupus mukosa oral dapat berupa honey comb plaque (putih keperakan disertai plak) serta raised purpura. Tanda lain dari SLE di rongga mulut adalah xerostomia dan Sjorgen Syndrome Sekunder.^{27,28}



Gambar 2.9 Lesi diskoid oral pada mukosa bukal pada pasien dengan systemic lupus erythematosus. Pasien memiliki lesi

mukosa bukal kontralateral dengan penampilan yang mirip dengan ulserasi, plak, dan eritematosa.²⁷



Gambar 2.10 Lesi diskoid pada bibir pasien SLE.²⁸

Kesimpulan

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) merupakan sindrom pemulihan imun. Sindrom ini mengakibatkan perburukan kondisi klinis sebagai akibat respon inflamasi berlebihan pada saat setelah pemberian ARV terutama pada pasien HIV karena pada pasien HIV memiliki respon imun yang sangat rendah. Pemberian ARV akan meningkatkan respon imun sehingga akan timbul reaksi pemulihan dari kekebalan terhadap antigen pada tubuh yang akan menimbulkan respon inflamasi berlebihan dari berbagai penyakit infeksi maupun non infeksi. IRIS mempunyai manifestasi dalam bentuk penyakit infeksi maupun non infeksi. Manifestasi tersering pada umumnya adalah berupa inflamasi dari penyakit infeksi. Penyakit infeksi penyebab IRIS yaitu berupa infeksi herpes simpleks, infeksi human papiloma virus, *Mycobacterium Tuberculosis* (TB), Citomegalovirus (CMV). Tatalaksan untuk *Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)* yaitu dengan melanjutkan terapi ARV.

Referensi.

1. Wijting IE, Wit FW, Rokx C. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrated inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine*: 2019; 17:2. [diakses pada 1 April 2020]
2. Walker N, Scriven J, Meintjes G. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-infected Patients. *Dovepress*: 2015; 7:49-64. [diakses pada 1 April 2020]
3. Samson JF, Suja V, Samad KA, Sankar S, Libu GK. Immune reconstitution inflammatory syndrome: A therapeutic paradox. *Indian dermatology online journal*. 2012; 3(3): 205. [diakses 2 April 2020]
4. Loue, S. *Mental Health Practitioner's Guide to HIV/AIDS*. New York: Springer; 2013: 95. [diakses 2 April 2020]
5. Bosamiya SF. The immune constitution inflammatory syndrome. *Indian dermatology online journal*. 2011; 56(5): 476-479. [diakses pada 2 April 2020]
6. Maartens, G., Celum, C., Lewin, S. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *EClinicalMedicine*: 2014; 384: 258-71. [diakses pada 1 April 2020]
7. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman nasional tatalaksana klinis infeksi HIV dan terapi antiretroviral pada orang dewasa dan remaja*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2012: 20-1. [diakses pada 1 April 2020]
8. Giacomini P, Metz I, Araujo D. Maraviroc and JC Virus-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 370: 486. [diakses pada 2 April 2020]

9. Gopal R, Rapaka RR, Kolls JK. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *European Respiratory Review*. 2017; 31: 26(143). [diakses pada 2 April 2020]
10. Anonim. 2018. AIDS info Glossary of HIV/AIDS –Related Terms 9th edition. United State, Department of Health and Human Services (HHS)
11. M Fane EL, S Mustapha, A Chakib, K Filali ELM. HIV and Immune Reconstituion Inflammatory Syndrome (HIV-IRIS). *Journal of Infectious Diseases and Pathogenesis*. 2018; 1(2): 1-8
12. Moos V, Feurle GE, dkk. Immunopathology of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Whipple’s Disease. *The Journal of Immunology*. 2013; 190(5):2354-2361
13. Walker FN, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson JR. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-infected patients. *Research and Palliative Care*. 2015;7:49-64.
14. Tappuni RA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Adv Dent Res*. 2011;23(1):90-96.
15. Pradono SA. Lesi Ulserasi Rongga Mulut Yang Sering Dijumpai: Berhubungan Dengan Infeksi Virus. *JKGUI*.2003;10: 389-393.
16. Octaria E, Cahyati M, Aulia VA. Pengenalan Acquired Immunodeficiency Syndrome Pada Pasien Anak Ditinjau Dari Bidang Kedokteran Gigi Anak. *Sari Pediatri*.2006;8(3):231-237.

17. Murdoch DM, Venter WDF, Rie A Van, Feldman C. AIDS Research and Therapy Common Infectious Manifestations and Treatment Options. 2007;10:1-10.
18. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *International Medical Press* . 2005:417-422.
19. Hamill RJ. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Indian Journal Dermatology* . 2015;72(6).
20. Krawiecka E, Elzbieta S. Tuberculosis of The Oral Cavity: An Uncommon But Still a Live Issue .*Dept of Oral Mucosa Disease*. 2015;302-306
21. Kim S, Byun J, Choi J, Jung J. A case Report of a Tongue Ulcer Presented As The First Sign of Occult Tuberculosis. 2019:1-5.
22. Amin RM. CMV Retinitis: Evidence-Based Treatment. *Retinal Physician*. 2017;55-58.
23. Huang S, Delacroix I, Labrousse D. Short Case Report A Rare Case of Cytomegalovirus Induced Oral Ulcer In An Immunocompromised Patient. 2019:4-6.
24. Surjushe A.U., Jindai S. R., Kamath R.R., Saple D. G. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006; 72: 410-415.
25. Scheneider S, Zatarain E. Case Discussion: IRIS And SLE. *Dept of Medic*. 2006: 152-153.
26. Vasudha A, Belgaumkar, Chavan R.B, Borade S.M. Systemic Lupus Erythematosus In HIV: An Insight into Clinical Implications And Management. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019: 40(10); 64-66.

27. Munthe E.K, Sufiawati I. Case Report: Oral Lesion As A Clinical Sign Of Systemic Lupus Erythematosus. *Dept Of Oral Med.* 2018: 51(3); 147-152.
28. Lelyana S. Oral Manifestation Of Systemic Lupus Erythematosus (Literature Review). *Sonde.* 2015: 1(1); 1-5.
29. Dr. Thomas J, Dr. Ravi D. Papular Urticaria: A Known Early Indicator Of Atopic Dermatitis. *J Ped Neonatol.* 2018: 6(3); 50 – 51.
30. Demain J,G., MD, FAAAAI. Papular Urticaria And Things That Bite In The Night. *Allergic Derm Urt.* 2003:3; 291 – 303.