
MANIFESTASI ORAL TERKAIT *IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME* PADA *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS/ ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME*

Embun Manja sari*, Wahyu Hidayat**

*Peserta PPDGS Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjadjaran, Indonesia

**Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjadjaran, Indonesia

e-mail: embunmanjasari30@gmail.com

KATA KUNCI

HIV/AIDS, IRIS, manifestasi oral.

ABSTRAK

Pendahuluan: Terapi *Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS) dengan antiretroviral (ARV) menghasilkan tingkat respon yang bervariasi terhadap rongga mulut. Beberapa penelitian menunjukkan respons yang baik tetapi dapat juga menimbulkan *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS) atau dikenal sebagai komplikasi terapi ARV. Lesi oral pada pasien HIV/AIDS yang terbentuk setelah menggunakan terapi ARV dapat dikategorikan sebagai IRIS. Ulasan sistemik ini bertujuan untuk mengetahui manifestasi oral yang berkaitan dengan IRIS atau terjadi setelah terapi ARV pada pasien HIV/AIDS. **Tinjauan Pustaka:** Ulasan sistematis dilakukan dengan metode PRISMA. Kriteria inklusinya adalah artikel dengan jenis *clinical trial* yang bersumber dari pencarian elektronik didapatkan full text melalui portal PubMed, Research Gate dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci: HIV/AIDS, IRIS, dan manifestasi oral dari tahun 2011 hingga Desember 2019. Hasil yang teridentifikasi sebanyak 6 artikel. Hasil penelitian menunjukkan lesi oral pada HIV/AIDS yang terkait dengan IRIS yaitu sarkoma kaposi 29,2%, OHL 16,9%, kandidiasis oral 11,5%, dan RAS 5,6%. Insiden terjadinya IRIS sekitar 10-27% pada pasien HIV/AIDS yang memulai terapi ARV, namun prevalensinya lebih tinggi pada pasien dengan jumlah CD4 rendah. **Simpulan:** Manifestasi oral yang terkait dengan IRIS pada pasien HIV/AIDS terbanyak adalah sarkoma kaposi, OHL, kandidiasis oral, dan RAS.

KEYWORDS

HIV / AIDS, Oral manifestation, IRIS

ABSTRACT

Introduction: Treatment for *Human Immunodeficiency Virus (HIV) infections using antiretroviral (ARV) resulting in varying stage response in the oral cavity. Some studies showed good responses but can also lead to Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). IRIS is widely known as a complication of ARV therapy. Oral lesions in HIV / AIDS patients that emerge after taking ARV therapy can be categorized as IRIS cases. This systemic review aims to observe oral manifestations associated with IRIS. Review: Systematic review is carried out by the PRISMA method. The inclusion criteria are clinical trial articles collected from electronic searches, including full text through the PubMed portal, Research Gate, and Google Scholar using keywords: *HIV / AIDS, IRIS, and oral manifestations**

which were published from 2011 to December 2019. A total of 6 articles were identified. The results showed that oral lesions in HIV/AIDS related to IRIS are Kaposi Sarcoma 29.2%, OHL 16.9%, oral candidiasis 11.5%, and RAS 5.6%. The incidence of IRIS was around 10-27% in HIV / AIDS patients who have started ARV therapy. The incidence of IRIS is higher in prevalence in patients starting ARV therapy with low CD4 counts. **Conclusion:** Oral manifestations associated with IRIS in most HIV / AIDS patients are Kaposi's Sarcoma, OHL, Oral candidiasis, and SAR.

PENDAHULUAN

Saat ini HIV/ AIDS adalah masalah darurat kesehatan secara global, terdapat setidaknya 38,4 juta orang yang hidup dengan HIV pada tahun 2021. Jumlah tersebut sekitar 36,7 juta adalah orang dewasa dan 1,7 juta adalah anak-anak (<15 tahun). Pada tahun 2021 sebanyak 28,8 juta orang dengan HIV (75%) menggunakan terapi antiretroviral (ART).¹ Penyakit HIV disebabkan lentivirus yang menyebabkan infeksi HIV dan AIDS.² HIV sangat cepat berkembang pada kondisi jumlah CD4 + yang rendah.³ Pengobatan HIV / AIDS adalah terapi antiretroviral (ART) untuk menghambat pertumbuhan dan replikasi virus tetapi tidak untuk pemulihan.^{2,3} Orang dengan HIV harus mengonsumsi ART setiap hari seperti yang ditentukan untuk dapat hidup lama dan sehat. Sebagian penderita HIV memiliki respon yang baik terhadap ART tetapi terkadang muncul IRIS setelah menggunakan ART.⁴ Tidak ada definisi baku tentang IRIS. IRIS adalah memburuknya kondisi klinis sebagai akibat respons inflamasi yang berlebihan pada saat pemulihan respons imun setelah pemberian terapi antiretroviral (ARV).^{4,5} Imunopatogenesis sindrom ini belum jelas,

hanya sebagian yang dipahami dan saat ini menjadi subjek penelitian intensif. Fenomena IRIS diakui secara luas terjadi pada 10-27% pasien yang memulai ART.⁵ Tidak ada tes diagnostik khusus untuk yang tersedia untuk IRIS.⁶ Waktu inisiasi ART sangat penting untuk mengurangi morbiditas terkait IRIS.^{7,8,9}

Manifestasi klinis yang muncul sangat bervariasi dan tergantung dari infeksi atau non infeksi yang terlibat.^{6,8} IRIS dapat menimbulkan manifestasi pada penyakit sistemik dan oral.³ Penyakit sistemik seperti Tuberkulosis, Meningitis, Sitomegalovirus, Virus Varicella-Zoster, *Hodgkin Lymphoma*, dan yang lainnya.¹⁰ Manifestasi oral yang berkaitan IRIS pada penderita HIV/AIDS seperti kandidiasis oral (OC), *hairy leukoplakia* (HL), sarkoma kaposi (KS), dan *recurrent aphthous stomatitis* (RAS).^{3,11,12,13}

Patogenesis IRIS belum dapat ditentukan secara pasti. Beberapa komponen sistem kekebalan tubuh, termasuk sel-T, makrofag, sel-sel pembunuh alami (NK), sitokin pro-inflamasi dan kemokin terlibat dalam patologi IRIS. Sitokin dan kemokin proinflamasi adalah faktor penting lainnya

dalam respons inflamasi yang berlebihan.^{5,8,14-16}

Pengobatan infeksi HIV biasanya menghasilkan tingkat pemulihan kekebalan yang bervariasi disertai dengan pengurangan risiko infeksi oportunistik. Terapi IRIS yang lebih parah pada infeksi HIV dapat diberikan kortikosteroid untuk mengurangi inflamasi pada IRIS.^{6,8}

Berdasarkan penjelasan di atas, kami tertarik untuk mengetahui manifestasi oral pada pasien HIV yang terkait dengan IRIS. Tujuan dari penelitian ini untuk menggambarkan manifestasi oral yang terkait dengan IRIS pada penderita HIV / AIDS.

METODE

Tinjauan sistematis dilakukan untuk mengevaluasi literatur mengenai manifestasi di rongga mulut berhubungan dengan IRIS pada penderita *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Metode tinjauan ini sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviewed Method and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁷

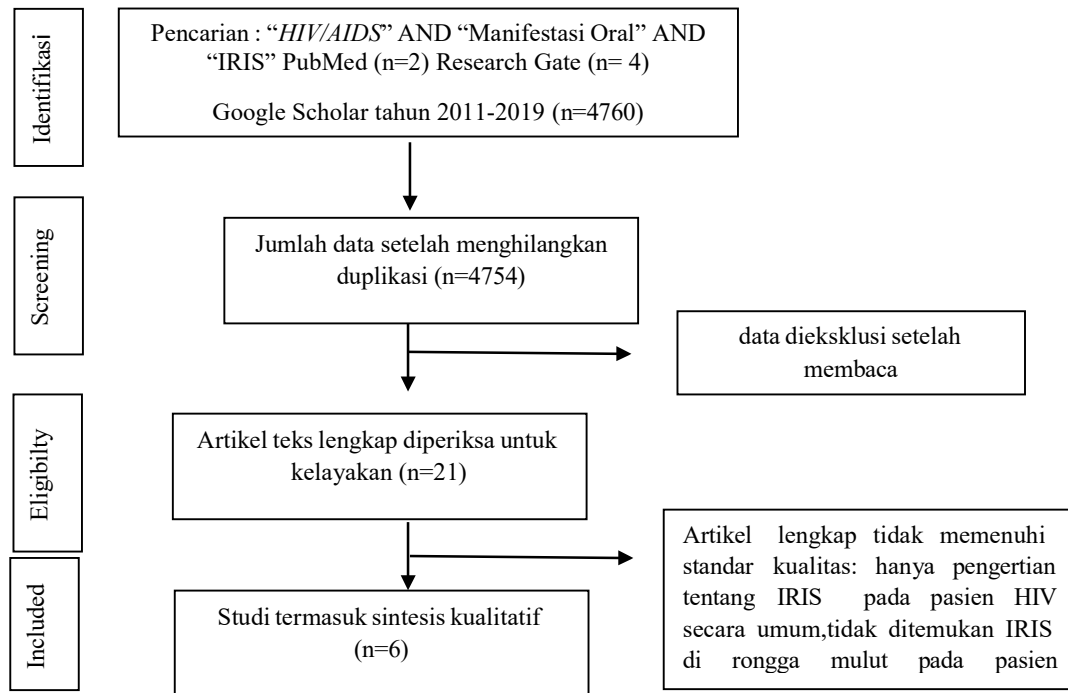
Studi berisi data yang berkaitan dengan hasil dari manifestasi di rongga mulut yang berhubungan dengan IRIS pada penderita *Human Immunodefisiensi Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome* dipertimbangkan untuk dimasukkan dalam penelitian ini. Tidak ada batasan usia, jenis kelamin, hanya jurnal yang diterbitkan dalam bahasa Inggris yang memenuhi syarat: *clinical trial*,

penelitian pada manusia. Sebuah pencarian elektronik yang sistematis dilakukan dari 2011 hingga 2019 pada *database* Pubmed (2011-2019), Research Gate, serta Google Scholar. Daftar referensi publikasi yang diidentifikasi dimasukkan untuk studi tambahan. Metoda ulasan sistematis mengikuti metode PRISMA dengan kriteria inklusi adalah jurnal berbahasa Inggris, artikel teks lengkap dan semua tipe studi dengan hasil studi dilakukan manifestasi di rongga mulut yang berhubungan dengan IRIS pada penderita HIV/AIDS.

Strategi pencarian meliputi kombinasi ketentuan dari *Medical Subject Heading* (MESH): HIV/AIDS (ketentuan MESH) AND Manifestasi Oral (ketentuan MESH) AND IRIS (ketentuan MESH). Semua jurnal diseleksi *scopus index* dengan menggunakan Scimago. Jurnal yang diteliti memiliki indeks scopus Q1-Q3.

Artikel yang didapatkan dilakukan pemeriksaan dan evaluasi melalui *PRISMA Flowchart* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1. Setelah menerapkan kriteria, kemudian didapatkan 6 jurnal sesuai kriteria inklusi. Semua jurnal yang termasuk inklusi diterbitkan antara tahun 2011 sampai 2019, didapatkan 6 jurnal Pencarian : “HIV/AIDS” AND “Manifestation Oral” AND “IRIS”, PubMed (n=2), Research Gate (n= 4) Google Scholar tahun 2011-2019 (n=4760). Jumlah data setelah menghilangkan duplikasi (n=4754) data eksklusi setelah membaca judul, abstrak (n=4500) artikel teks lengkap

diperiksa untuk kelayakan (n=21), artikel lengkap tidak memenuhi standar kualitas: hanya pengertian tentang IRIS pada pasien HIV secara umum, tidak ditemukan IRIS di rongga mulut pada pasien HIV (n=15), studi termasuk sintesis kualitatif (n=6).



Gambar 1. Flowchart PRISMA sesuai kriteria inklusi

HASIL

Hasil ulasan sistematik ini didapatkan 6 artikel yang berhubungan dengan IRIS pada penderita HIV/AIDS yang bermanifestasi di rongga mulut. Total manifestasi rongga mulut yang berhubungan dengan IRIS pada penderita HIV/AIDS yang diperiksa sejumlah 4.242 sampel dengan persentase hasil penelitian menunjukkan lesi oral pada

HIV dengan IRIS yaitu kaposi sarkoma dengan 29,2%, OHL 16,9%, kandidiasis oral 11,5% dan RAS 5,6%.^{7,9,18,19}

Hasil tinjauan pustaka sistematik ini digambarkan dalam Tabel 1 bahwa beberapa publikasi jurnal yang melaporkan adanya manifestasi oral yang terkait dengan IRIS pada penderita HIV/AIDS.

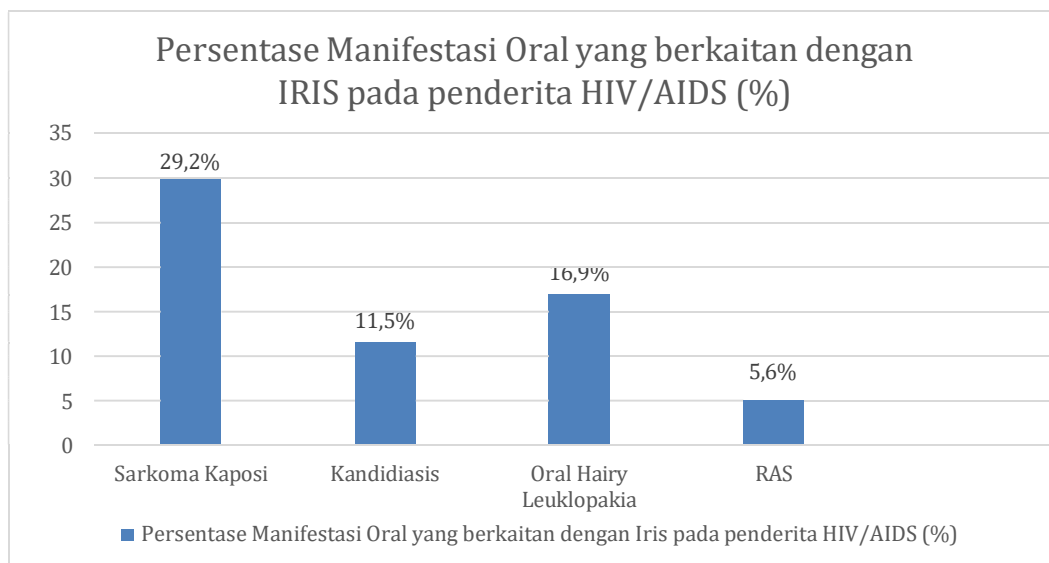
Tabel 1. Manifestasi oral yang terkait dengan IRIS pada HIV / AIDS

No	Manifestasi oral	Jumlah penelitian	Peneliti	Jumlah pasien	Jumlah lesi oral (IRIS)	Persentase
1	Sarkoma kaposi	6	Richard.M Novak,dkk	370	198	53,5%
			ChadJ.Achenbad	196	32	16%
			Irma hoyo ulluya	107	4	3,73%
			Lewis jhon haddow	498	37	7,8%
			Emilio letang Amador ,Va Ramirez	436	221	50,7%
				89	3	4,2%
2	Kandidiasis oral	3	Richard.M Novak,dkk	370	23	6,6%
			ChadJ.Achenbad	196	46	23%
			Amador ,Va Ramirez	89	6	6,7%
3	Oral hairy leukoplakia	1	Amador ,Va Ramirez	89	15	16,9%
4	RAS	1	Amador ,Va Ramirez	89	5	5,6%

Berdasarkan Tabel 1, keterlibatan IRIS pada penderita HIV/AIDS khususnya di rongga mulut dapat ditemukan. Penelitian pada lesi oral dapat ditemukan 6 penelitian yaitu: sarkoma kaposi, 3 penelitian candidiasis, 1 penelitian *oral hairy leukoplakia* dan 1 penelitian RAS. Keseluruhan tinjauan sistemik ini menunjukkan bahwa prevalensi yang paling tinggi adalah sarkoma kaposi 29,2%, Oral hairy leukoplakia 16,9%, kandidiasis 11,5%, dan paling rendah yaitu RAS 5,6%.^{7,9,17,18}

PEMBAHASAN

Beberapa faktor yang menyebabkan adanya keterlibatan IRIS pada penderita HIV/AIDS khususnya di rongga mulut diantaranya adalah adanya infeksi oportunistik pada saat memulai ARV, jumlah sel T CD4+ yang lebih rendah pada saat memulai terapi ARV, banyak dan beratnya infeksi oportunistik, penurunan jumlah virus RNA pada HIV yang cepat selama terapi ARV, serta pendeknya jarak waktu antara memulai terapi infeksi.^{4,19}



Gambar 2. Persentase Manifestasi Oral yang berkaitan dengan IRIS pada penderita HIV/AIDS.

Terdapat dua tipe IRIS yaitu *unmasking* dan paradoksikal. Jenis *unmasking* terjadi pada pasien yang tidak terdiagnosis dan tidak mendapatkan terapi untuk infeksi oportunistiknya dan langsung mendapatkan terapi ARV nya. Pada jenis paradoksikal, pasien telah mendapatkan pengobatan untuk infeksi oportunistiknya.¹⁹

SIMPULAN

Manifestasi di rongga mulut yang berhubungan dengan IRIS rendah pada penderita HIV. Penyakit ini dapat muncul dipengaruhi oleh infeksi oportunistik pada saat memulai ARV dengan jumlah CD4 yang rendah. Manifestasi oral yang ditemukan dengan diagnosis sarkoma kaposi, kandidiasis, oral hairy leukoplakia dan RAS.

REFERENSI

1. Global HIV Programme. 2021; Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv-strategic-information/hiv-data-and-statistics>
2. Burket's. Oral Medicine. 12th ed. Glick M, editor. USA; 2015. 400–404 p.
3. Sabatine MS. Pocket Medicine Fourth Edition. 2011;181–3.
4. KEMENKES RI. Pedoman nasional Tatalaksana klinis infeksi HIV dan terapi antiretroviral pada orang dewasa. Jakarta; 2011.
5. Tsang CSP, Samaranayake LP. Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: A review. Oral Dis. 2010;16(3):248–56.
6. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Indian J Med Res. 2011;134(12):866–77.
7. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Marcus D, Palella FJ, et al. HHS Public Access. 2015;26(July 2009):721–30.
8. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. Curr Opin Infect Dis. 2006;19(1):20–5.
9. Crabtree-ramirez B, Galindo-fraga A, Hoyosulloa I, Belaunzara PF, Pe E, Sierra-madero JG. International Journal of Infectious Diseases Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico §. 2011;15:408–

- 14.
10. Narendran G, Andrade BB, Porter BO, Chandrasekhar C, Venkatesan P, Menon PA, et al. Paradoxical Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV Patients with Culture Confirmed Pulmonary Tuberculosis in India and the Potential Role of IL-6 in Prediction. *PLoS One*. 2013;8(5).
11. Espinosa E, Ormsby CE, Gonza I. Identification of oral candidosis , hairy leukoplakia and recurrent oral ulcers as distinct cases of immune reconstitution inflammatory syndrome. 2009;259–61.
12. Ortega KL, Ceballos-Salobreña A, Gaitán-Cepeda LA, Magalhães MG. Oral manifestations after immune reconstitution in HIV patients on HAART. *Int J STD AIDS*. 2008;19(5):305–8.
13. MDC M, P C, I M, R M. HIV-Associated Oral Kaposi Sarcoma: Case Report and Literature Review. *J Case Reports Stud*. 2019;7(2):1–5.
14. Martin-Blondel G, Mars LT, Liblau RS. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(3):312–20.
15. Bournaud C, Orgiazzi J, Gaucherand P, Mellier G, Claustrat B, Zimmermann M. Page 1 of 22 1. *Clin Biochem*. 2013;(June):1–22.
16. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman SP, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders*. USA; 2016. 259–265 p.
17. Haddow LJ, Moosa MYS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, Clinical Spectrum, Risk Factors and Impact of HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(11).
18. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients Treated With Combination Antiretroviral Therapy After AIDS-Defining Opportunistic Infection. 2012;54.
19. Walker Naomi F JS. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *dovepress*. 2015;49–64.