

HIV ENFEKSİYONLU KİŞİLERDE ORAL LEZYONLARIN TEDAVİLERİ

Gülten ÜNLÜ*

TREATMENT OF ORAL LESIONS IN PERSONS WITH HIV INFECTION:

ÖZET:

Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte kişilerde oral hastalıkların tedavisi hastaların daha kaliteli bir yaşam sürmesi ve gelişebilecek daha ciddi komplikasyonlardan korunması için önemlidir. Oral hastalıklardan korunma ve tedavi HIV virüsü ile enfekte hastaların prognozunu düzeltmeyi amaçlar.

Anahtar Kelimeler: HIV enfeksiyonu, oral lezyonlar, tedavi.

SUMMARY

Treatment of oral lesions is required to maintain quality of life and it's necessary for avoid from developing more serious complications. Prevention and treatment of oral lesions are improve prognosis of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV)

Key Words: HIV infection, oral lesions, treatment.

GİRİŞ

HIV ile enfekte kişilerde genellikle fırsatçı olan oral enfeksiyonlar sıktır. Uzun süre antimikrobiyal tedavi gerektirebilen fungal, viral ve parazit enfeksiyonları sıklıkla görülür (20)

Bu makalede oral kandidiasis, hairy lökoplaki, herpes simplex virusu, varicella-zoster virusu cytomegalovirus enfeksiyonlarının yanısıra Kaposi sarkomu, lenfoma, aftöz ülserasyon, gangrenöz stamatit, kanama, kserostomi'nin tedavi yöntemleri ve ilaç etkileşimleri ile yan etkileri anlatıldı.

Tedavi metodlarının bu konuda bilgili doktorlar tarafından uygulanması gereklidir. Tedavinin lieri derecede immunosupresyona, kserostomi veya çürüğü neden olmasından kaçınılmalıdır. İlaçların olabilecek yan etkileri ve ters etkileşimlerinin de dikkate alınması gereklidir.(21)

ORAL LEZYONLARIN TEDAVİLERİ

Oral kandidiasis:

Oral kandidiasizin erken tedavisi, oral kandidal lezyonların hastaya vermiş olduğu rahatsızlığı ve hastalığın sistemik yayılmasına neden olan odağı ortadan kaldırır (7). HIV enfeksiyonlu hastalarda insidansı yüksek olan kandidiazise eşlik kserostomi de tedavi edilmelidir.

HIV Enfeksiyonlu hastalarda izole edilen *C. albicans* klasik tedaviye cevap verme eğiliminde olmasına karşın nöksler sıktır. Bu yüzden profilaksi düşünülmelidir (1).

Kandidiasizin nistatin, amfoterisin, klotrimazol, ekonazol veya mikonazol (Tablo 1) ile topikal tedavisininin 14 gün içinde başarıya ulaştığı ancak relapsların sık olduğu bildirilmiştir. (6). Perideks, listerin, H₂O₂-salin solüsyonları veya klorheksidin'in oral gargarası ile ağız çalkalanması oral kandidiasizin kontrolünde yararlı olabilir (7).

* D.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı, D. D.

Tedavideki başarısızlık esas olarak alta yatan immün yetmezliğe bağlı olmasına rağmen gastro-intestinal sistemde (GIS) rahatsızlık, bazı ajanların tadının kötü olması, ilaç intoleransı ve sık ilaç kullanımı gerekliliği nedeniyle hasta uyumunun kötü olması diğer faktörlerdir. Bu yüzden hastalara sistemik antifungaller önerilmiştir (20).

Diğer oral fungal enfeksiyonlar HIV hastalarında nadirdir ve genellikle asistemik tutulum ile birlikte. Bu tür olgularda da sistemik tedavi endikedir (9,20).

Herpes Simpleks Virüs (HSV), Varicella Zoster Virüsü, Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonları:

HIV ile enfekte kişilerdeki herpetik orofasial hastalıklarda ilk tedavi 7-10 gün süre ile her 8 saatte 5 mg/kg olarak intravenöz asiklovir uygulamasıdır (15).

Varicella zoster virüsü için 1-4 gr/gün oral asiklovir en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Rekürrensi önlemek için daha sonra oral olarak 200 mg x 2-5 kez/gün asiklovir kullanmak gerekir. Varicella-zoster virüsünde asiklovire karşı direnç oluşursa I.V. trisodium fosfonofor- mate hexahydrate (forkarnet) 8 saatte bir 50 mg/kg uygulanır (15). Ancak foskarnetin oral ülser oluşturabilme dezavantajı vardır (10,15,20). Tedavi uzun zaman alabilir (5).

Bazen HIV hastalığında CMV ile birlikte kronik oral ülserasyon görülür. Tedavide gansiklovir ve forkarnetin asiklovirden daha etkili olduğu ileri sürülmüştür, ancak bazı CMV suşları gansiklovire resistandır. Gansiklovir sadece görmeyi tehdit eden veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda kullanılmalıdır (10,20). (Tablo 2).

Hairy Lökoplaki (Epstein-Barr Virus Enfeksiyonu):

HIV enfeksiyonlu kişilerde Hairy Lökoplaki (HL) genellikle asemptomattır, bazen düzelebilir (1,8,12).

EBV'ye karşı aktivitesi olan asiklovir ile HL'nin tedaviye cevap verdiğine dair raporlar vardır (3). Oral asiklovir her 6-8 saatte bir 800

mg'a kadar 10-20 gün kullanılabilir. Oral desiklovir günde 3 kez 250 mg olmak üzere 14 güne kadar önemli bir yan etkiye neden olmadan lezyonları düzeltir. Desiklovir, asiklovirden daha iyi absorbe edilir (1,3).

Ancak tedavi kesildikten sonra HL'nin nüks ettiği, tedavinin HL'yi tamamen elimine etmediği ve cerrahi ekzizyonun endike olmadığı bildirilmiştir (19).

HL'li hastaların yaklaşık yarısına kandida enfeksiyonu eşlik ettiğinden şüphelenilen lezyonlardan potasyum hidroksit (KOH) ile preparat hazırlanması, gerekirse antifungal tedaviye başlanması önerilmiştir (8).

Papilloma Virus Enfeksiyonları:

Genelde oral papillomatöz lezyonların tedavisinde krioterapi, lazer tedavisi veya cerrahi ekzizyon kullanılır (3). Diğer yerlerdeki papilloma virus enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovir etkilidir ancak oral lezyonlara karşı etkili olduğu hakkında delil bulunmamıştır (20).

Periodontal Enfeksiyonlar:

HIV pozitif hastalarda periodontal enfeksiyonlar hızla ilerleyebilir. Başarılı bir tedavi için HIV'le birlikte olan gingivitis, periodontitis ve akut nekrotizan gingivitisin (ANUG) erken tanısı önemlidir (20,24). Bu tür hastaların sık aralarla gözlenmesi ağız hijyenlerinin optimal düzeye ulaştırılması ve hastalık kontrol altına alındıktan sonra bile her 3 ayda bir kontrol gereklidir (2).

Tedavide lokal debriman ile birlikte ağız hijyenini desteklemek amacıyla lokal antimikrobial tedavi gereklidir (2,20). Bu tedavi için en uygun ajanın % 0.12'lik klorheksidin olduğu bildirilmiştir (2,20,24).

Sıvı klorheksidin oral gargarası; gingival eritem, kanama ve cep derinliğini azaltma etkisi yanısıra antikandidial özelliğide taşır. Klorheksidin'in nistatin ile birlikte kullanılması konusunda tartışmalar vardır (20).

HIV'e bağlı ANUG, periodontitis ve perikoronitis tedavisinde mantar enfeksiyonlarına yol

Tablo 1 : HIV enfeksiyonunda oral kandidiazisin antifungal tedavisi

İLAÇ	ORAL DOZ	AÇIKLAMA
Amfoterisin	Günde 4 kez 10-100 mg (Nadiren 0,3-0,6 mg/kg IV verilebilir)	Topikal ve sistemik etkilidir. GİS'den çok az emilir. Fungusitir.
Flukonazol	Günde tek doz halinde 100 mg	Renal hastalıklarda dozun azaltılması gereklidir. Çocuklara ve hamilelere önerilmez. Baş ağrısı, döküntü, diare ve bulantıya neden olabilir. Warfarin, Sülfonilümler ve fenitoin ile etkileşir. Yarı ömrü uzundur.
Nistatin	Güne 3-5 kez 500.000 U drajaj veya 5 ml (100.000 u/ml) süspansiyon	Topikal ve sistemik etkilidir. Antibakterial aktivitesi GİS'den çok az emilir. Angular stomatitisin tedavisinde en iyi antifungaldir.
Ketokonazol	Yemek ile günde tek doz 200 - 400 mg	K. C. hastalığında ve hamilelerde kontrendikedir. Bulantı, döküntü, şiddetli kaşıntı ve K.C. harabiyetine neden olabilir. Nadiren anafilaksi, trombositopeni veya jinekomastiye neden olurlar. Kumarin, rifampisin, lipogliserin ajanlar ve fenitoin ile etkileşir.
Klotrimazol	Günde 5 kez 10 mg oral tablet	G.I.S.'e yam etkisi vardır. Otoindüksiyona bağlı olarak plazma düzeyini düşürür.

Tablo 2 : HIV enfeksiyonunda oral herpesvirus enfeksiyonlarının antiviral bulguları.

HASTALIK	VIRUS	TEDAVI	AÇIKLAMA
Primer herpetik stomatitis	HSV	Günde 5 kez 200 mg oral veya günde 3 kez 5 - 13 mg/kg IV asiklovir.	Asiklovire rezistan gelişiminde foskarnet oral olarak 50 mg/kg gün (14-21 gün) kullanılabilir.
Rekürrent herpetik enfeksiyon		Yukarıdaki gibi sistemik asiklovir	Renal yetersizlik foskarnetin sık görülen bir yan etkisidir.
Su Çiçeği	Herpes	10-14 gün için 800 mg oral asiklovir veya günde 3 kez IV 15-30 mg/kg asiklovir.	
	Varicella		
Zoster	Zoster	Yukarıdaki gibi.	
Ağız Ülseri	CMV	10-14 gün için 7,5 - 15 mg/kg/gün gansiklovir.	Sadece görmeyi tehdit eden veya ciddi enfeksiyonlarda endikedir. Eozinofili, trombositopeni, nötropeniye neden olabilir ve K.C. fonksiyonunu bozabilir. Alternatif olarak foskarnet kullanılabilir.
Harry Lökoplaki	Epstein-Barr virus	Günde 5 kez 1-2 draje oral Nistatin 200.000 U, günde 5 kez 1 tablet klotrimazol, yemek ile birlikte günde 1 kez 1-2 tablet oral ketokonazol.	Antifungal tedavi HLV'yi tamamen elimine etmez. Lezyon tedaviden sonra tekrarlar. Ketokonazol C.I.S. ve K.C fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

açmadığı için tercih edilen antibiyotik metranidazoldür (19,20). 5 gün süre ile günde 4 kez 250 mg lik tedavi şekli önerilmiştir. Ancak bu antibiyotik K. C. Fonksiyon testleri yapılmadan kullanılmamalıdır (2,24).

Odontojenik Enfeksiyonlar:

Odontojenik enfeksiyonlar submandibular sellülit olarak yayılabilirler. Çekim bölgeleri infekte olabilir veya yavaş iyileşebilir (4,17). HIV enfeksiyonlu hastalarda osteomyelit ve actinomykosis görüldüğü bildirilmiştir. (20).

HIV hastalığının şiddeti arttıkça çekim komplikasyonlarının riski de artar. Bundan dolayı odontojenik enfeksiyonlar kuvvetli antimikrobiyallerle tedavi edilmeli ve profilaktik tedavi düşünülmelidir (17,20).

Kaposi Sarkomu (KS):

Kaposi sarkomu tedavisinin immün sistemi baskılayabileceği gözönünde tutulmalıdır. Bu yüzden asemptomatik, sınırlı ve stabil veya yavaş ilerleme lezyonlarda sadece gözlem endikedir (3,22). Ancak, oral KS'lu hastaların yaklaşık 2/3'ünde ağrı, rahatsızlık, disfaji gibi semptomlar vardır (20).

Tedavisi için radyasyon, intralezyonel enjeksiyonlarla kemoterapi ve laser cerrahisi kullanılır (3). İzole oral lezyonlar direkt olarak radyoterapi ile tedavi edilebilir. Radyoterapi ile K.S. lezyonlarının en azından parsiyel olarak gerilemelerine karşın sonuçta mukositis ve kserostomi görülebilir. Bu tedavi ile osteoradionekroz gelişme riski de göz önüne alınırsa radyoterapi esas olarak obstrüktif semptomları olan hastalara önerilmelidir (3,20). Vinblastin'in (0.2 mg/ml) intralezyonel enjeksiyonu K.S.'nin oral lezyonlarının gerilemesine neden olabilir. Intralezyonel interferon-α uygulanması K.S.'nin gerilemesini sağlayabilir. İntermitant veya yüksek doz rekombinant interferon tedavisinin K.S.'a karşı anlamlı derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Interferon-α'nın, zidovudin (AZT) ile kombinasyonu başarı ile kullanılmaktadır. ancak interferonun kendisi ağız ülserlerine neden olabilir (20,23).

K.S.'nin yayılma eğiliminden dolayı sistemik tedavi endike olabilir. Bu amaçla sistemik interferon, sistemik (IV) vinblastin veya vinkristin kullanılabilir. Vintristin'in miyelotoksik olmaması avantajdır. Doksorubisin ve etopozid de kullanılan ilaçlardandır. HIV'in AZT ile sistemik tedavisi bazı hastalarda oral K.S.'nin gerilemesine neden olabilir. Kutanoz K.S.'da oral dapsonun (100 mg/gün) etkili olabileceği bildirilmiştir (13,16).

Gingival K.S. lezyonları periodontal hastalıklarla birleşebilir. Bu durumda olay çok şiddetlenir. Tedaviden iyi bir sonuç elde etmek için gingival K.S. tedavisi ile birlikte periodontitisin de tedavi edilmesi gereklidir (22).

Lenfoma:

Lenfoma tedavisinde seçenekler sınırlıdır ve radyasyon veya düşük şiddetli sitostatik rejimlerini kapsar. Lokal lezyonlar tedavisinde radyoterapi kullanılırken ilerlemiş vakalarda kemoterapi düşünülür (11). Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP) gibi protokollerle vakaların % 50 sinden fazlasında başlangıçta cevap alınır, ancak iyileşme geçicidir. Hastalığın uzun süreli kontrolü sadece histolojik bulguları daha iyi olan hastalığın erken döneminde ki az sayıda hastada bildirilmiştir (9,20).

Aftöz, Benzeri Ülserler:

Aftöz benzeri ülserler faringeal ve/veya özefagal lezyonlarla birlikte olabilir. Persistant ülserlerde diğer nedenleri ekarte etmek için biyopsi ve mikrobiyal kültür gereklidir. Topikal kortikosteroidlerin denenebilmesine karşın bu lezyonlar konvansiyonel tedavilere dirençli olabilirler (9).

Topikal kortikosteroidlere cevap vermeyen ülserlerde 40-60 mg/gün sistemik prednizon alternatif olabilir. Talidomid 100 mg/gün 5-10 günlük oral dozunun etkili olduğu bildirilmesine karşın bu ilaç teratojenik ve nörotoksiktir (1,20).

Gangrenöz Stomatitis:

Lezyonların çok rezistan olmalarına karşın tedavi aftöz benzeri ülserler ile temelde aynıdır ancak sistemik kortikosteroid ve antimikrobialler eklenir (2,20).

Kanama Eğilimi:

HIV'le enfekte kişilerde oral peteşi, ekimozlar ve spontan gingival hemoraji ile kanama eğilimi görülür (3,9). Tedavide platelet transfüzyonları ve/veya kortikosteroidler endikedir (14,20).

Kserostomi:

Kserostomi tedavisinde diet kontrolü, fluoridler, klorheksidin gargarası ve musin-metilselüloz ve bunun gibi maddeleri içeren tükürük preparatları kullanılabilir (18). Günde 3-4 kez 25-50 mg dozunda sialogogue ve betanekol yararlı olabilir (9,20,25).

AĞIZDA İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

HIV hastalığında oral mukozayı tutan eritema multiform ve likenoid reaksiyonlar tanımlanmıştır. Foskarnet, interferon gibi HIV hastalığında kullanılan ilaçlarda tedaviden sonra bu lezyonların yanısıra oral ülserlerin ve diğer reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir. AZT gibi anti-HIV ilaçlar lökopeniye; gansiklovir gibi ajanlar oral ülsere neden olabilirler (7).

Yeni cytidine analogu 2'-3' dideoxycytidine hastaların neredeyse 2/3'ünde ağız ülserleri oluşturur. İlaç kesildiğinde veya tedavinin 3. haftasında bu ülserler düzelmeye başlar. Sadece düşük doz dideoxycytidine verilen hastalarda bu tür ülserler gelişmez (20). Dithjokarb ile tedavi edilen hastaların 3/4'ünden fazlasında yan etki olarak metalik tat rapor edilmiştir. Oral hiperpigmentasyon ve lingual ödemin AZT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İlaç etkileri ciddiye alternatif tedaviler ve değişik ilaçlar denenmelidir (20).

HIV Hastalarının sayısı son birkaç yıldır gitkçe artmaktadır. Görüş birliği olan konularda

birçok anlamlı değişiklik olmuştur ve araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Gelecekte daha fazla iyimser bir prognozun bu hastalara verileceğini ummak hatalı olmaz.

KAYNAKAR

1- Bal, E.: HIV Enfeksiyonunda Oral Bulgular. GATA Bülteni, 35: 217-223.1993.

2, Bilge, M.O.: HIV Enfeksiyonunda oral lezyonların sınıflandırılması ve diagnostik kriterler. Atatürk Üniversitesi Dişhek. Fak. Derg. 1993. Cilt: 3 Sayı : 1, 41,44,

3- Cawson, R.A., Binnie, W.H. and Eveson, W.J.: Oral Disease. Clinical and pathologic correlation. AIDS, second edition. Mosby,-year Book, 1994. 18. 4-18.8,

4- Dodson, T.B., Perrott D.H., Gongloff R. K., et al: Human immunodeficiency virus serostatus and the risk of postextraction complications. Int. J. Oral Maxillifac. Surg., 1994 23: 100-103.

5- Eversole, L.R.: Viral Infections of the Head and Neck among HIV-seropositive Patients. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1992. 73: 155-163.

6- Gazzard B.G., Smith D.: Oral Candidiasis in HIV -infected patients. Br. J. Clin. Prac. Suppl., Sep. 1990. 71: 103-8,

7- Greenspan, D.: Treatment of oral candidiasis in HIV infection. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1994. 78: 211-5,

8- Greenspan J.S.: Oral hairy leukoplakia: Diagnosis and management. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1989. 67: 396-403,

9- Greenspan, J. S. and Scubba J.J.: Oral manifestations of HIV infection. Definitions, diagnostic criteria and principles of therapy. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1992. 73: 142-4,

10- Heinic, G.S., Northfelt, D.W.: Greenspan, J.S., et al: Concurrent oral cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in association with HIV infection. A case report. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1993. Apr; 75(4). 480-94.

- 11- Hommel D.J., Brown M.L., Kinzie J.J.: Response to radiotherapy of head and neck tumors in AIDS patients. *Am. J. Surg.* 1987.154: 443-6.
- 12- Jakush, J.: -AIDS The disease and its implications for dentistry. *JADA*: 1987.115: 394-403.
- 13- Langford. A., Ruf B, Kunze R. et al: Regression of oral Kaposi's sarcoma in a case of AIDS on zidoudine (AZT). *Br-J-Dermatol.* May, 1989. 120 (5): 709-13.
- 14- Levine, P.H.: Acquired Immunodeficiency syndrome in persons with hemophilia. *Annals of Internal Med.* 1985. 103: 723-6.
- 15- Mac Phail, L.A., Shiodt, M., Mills, J.: Acyclovir-resistant, fosfacnet-sensitive oral herpes simplex type 2 lesion in a patient with AIDS. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1989. 67: 427-32.
- 16- Newland, J.R., Adler-Storthz, K.: Cytomegalovirus in Intra Oral Kaposi's Sarcoma. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1989. 67: 296-300.
- 17- Pankhurst, C.L.: Prophylactic application of an intra-alveolar socket medicament to reduce postextraction complications in HIV-seropositive patients. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1994. 77: 331-4.
- 18- Schiodt, M : HIV associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1992.73: 164-7.
- 19- Sciubba, J, Brandsma, J., Shuoartz, m., et al: Hairy Leukoplakia: An AIDS associated opportunistic infection. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1989. 67: 404-410.
- 20- Scully, C. and Mc Carthy G. : Management of oral health in persons with HIV infection. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1992. 73: 215-225.
- 21- Scully, C and Portes, S. R.: Can HIV be transmitted From Dental Personnel to Patients by Denstistry? *Brustish Dental Journal*, November, 1993. 20: 381-2.
- 22- Shiboski, C. H; Winkles, J. R.: Gingival Kaposi's sarcoma and periodontitis. A case report and suggested treatment approach to the combined lesions. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1993. Jul; 76 (1): 49-53.
- 23- Stelzer K. J., Griffin T. W., Koh-W.J.: Radiation recall skin toxicity with bleomycin in a patient with Kaposi sarcoma related to acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* . 1993. Feb 15, 71 (4): 1322-5.
- 24- Winkler, J.R., Robertson, P.B.: Periodondal Disease Associated with With HIV Infection. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1992. 73: 145,150.
- 25- Wofford D. T., Milles R.I.: Acquired Immune Deficiency Sydrome. Disease characteristics and oral manifestations *J. Am. Dent. Assoc.* 1988. 111: 258-261.