

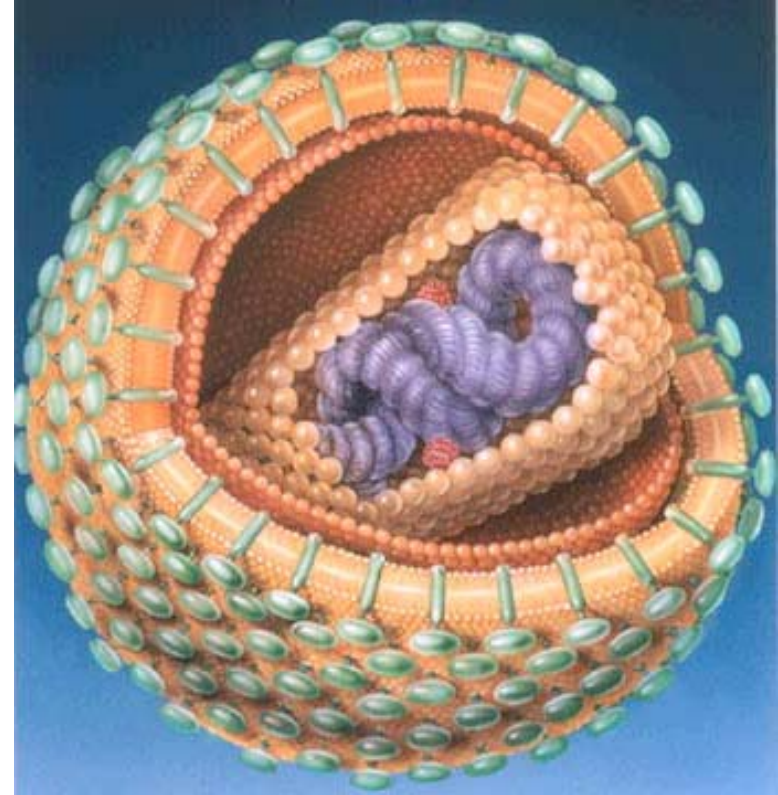
HIV İnfeksiyonunda Gastrointestinal Sistem Tutulumu ve Tedavi Yaklaşımı

Doç. Dr. Şükran Köse
S. B. Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi



Tanım

HIV (Human Immunodeficiency Virus) İnfeksiyonu bağışıklık sisteminin giderek baskılandığı bir İnfeksiyon hastalığıdır.



Dünya'da Epidemiyoloji

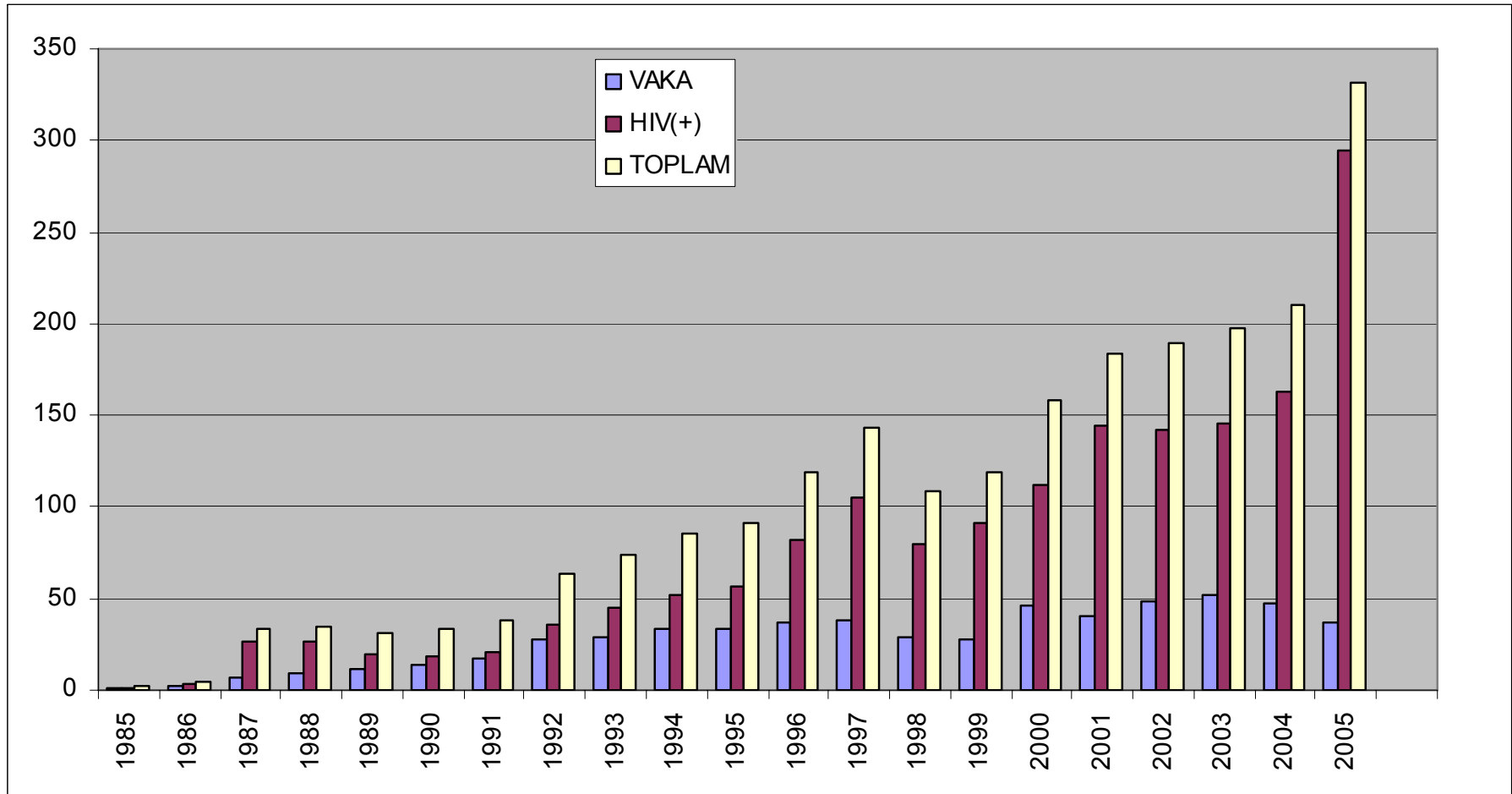
(WHO Aralık 2005)



- 40.3 milyon HIV enfekte kişi
- Epideminin başlangıcından beri 31 milyon kişi hayatını kaybetti.
- 2005 yılında 5 milyon yeni olgu
- Günde 14.000, dakikada 10 yeni olgu
- %95'den fazlası gelişmekte olan ülkeler

Türkiye’de Epidemiyoloji

(SB Aralık 2005)



Türkiye'de

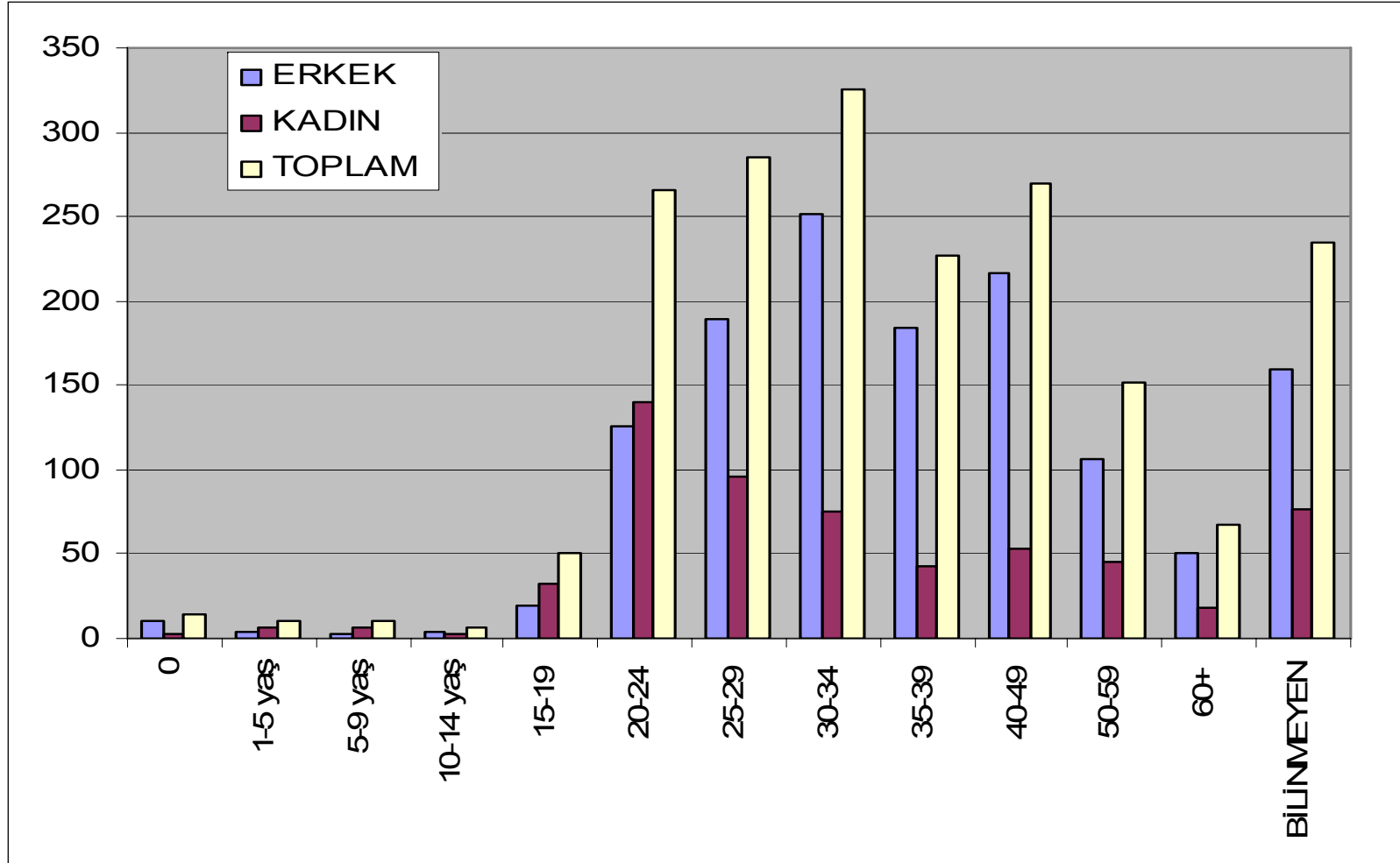


- En sık 20-49 yaş;
 - %68,6 Erkek, %31,4 Kadın
- Bulaş;
 - %52.4 heteroseksüel temas
 - %8.1 homoseksüel cinsel temas
 - %5.1 IV madde bağımlılığı
 - %1.9 Transfüzyon
 - %1.8 Anneden bebeğe geçiş
 - %0.4 Hemofili hastaları
 - %29.8 Bilinmeyen

Cinsiyet ve Bulaş Yollarına Göre Dağılım (SB Aralık 2005)

BULAŞ YOLU	Erkek	Kadın	Toplam
Homo/biseksüel temas	182	-	182
IV madde bağımlıları	105	9	114
Homo/biseksüel temas + IV madde bağımlılığı	5	-	5
Hemofili hastalığı	10	-	10
Transfüzyon yapılanlar	25	16	41
Heteroseksüel temas	661	519	1180
İnfekte anneden bebeğe	21	20	41
Nazokomiyal bulaşma	8	2	10
Bilinmeyenler	530	141	671
TOPLAM	1547	707	2254

2004 Yılı verilerine göre, Türkiye de HIV/AIDS Olgularının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı



Izm. Tepecik Egt. Ve Aras. Hastanesi Verileri

TESPIT YILLARINA GÖRE DAGILIM:

YIL	Yeni tespit hasta sayisi
1998	1
1999	2
2000	2
2001	1
2002	1
2003	6
2004	7
2005	4

- Toplam 24 hasta
- 20 Erkek (%83.3), 4 Kadın (%16.7)
- Yas ortalamasi 42.3
- HIV(+) 17 hasta, AIDS 7 hasta
- Olasi bulas yollari:
 - Heteroseksüel temas: 15 (%62.5)
 - Homo/Biseksüel temas: 4 (%16.7)
 - Kan ve kan ürünleri temasi: 2 (% 8.3)
 - Bilinmeyen: 3 (%12.5)

HIV İnfeksiyonU BUZDAĞI GÖRÜNÜMÜ

TÜM AİDS BULGULARI MEVCUT BİREYLER

HIV İLE ENFEKTE OLAN
KENDİNİ HASTA HİSSEDEN
ANCAK HASTALIK BELİRTİLERİ
TAM OLARAK TANIMLANAMAMIŞ
BİREYLER

Henüz tanı almamış
(HIV POZİTİF ASEPTOMATİK BİREYLER)

3 YIL İÇİNDE

- %10'U BUZDAĞININ EN ÜSTÜNE GEÇER
- %25'İ AIDS RELATED COMPLEKS-ARC (+)
HALE GELİR
- BUZ DAĞININ GÖRÜNEN YÜZÜNÜN HEMEN
ALTINDA YER ALIRLAR

Klinik Seyir

- 7 evresi var
 1. Virüsün bulaşması
 2. Primer HIV İnfeksiyonu (Akut HIV enf.)
 3. Serokonversiyon
 4. Asemptomatik dönem
 5. Erken semptomatik dönem
 6. Geç semptomatik dönem
 7. İleri evre

Klinik Bulgular

1. Deri Bulguları
2. Oral Kavite Bulguları
- 3. GİS Tutulumu**
4. Solunum Sistemi Hastalıkları
5. Kalp Tutulumu
6. Hematolojik Hastalıklar
- 7. Sinir Sistemi Tutulumu**
8. Kanserler



Gastrointestinal Sistem Tutulumu

- AIDS ile ilişkili malignensi veya HIV enfeksiyonunun kendisine bağlı oluşabilir
- Periferik kandaki T lenfosit anormallikleri GİS immunregulasyonunda da defekt yapar, CD4 sayısı azalınca, Gİ semptomlar daha sık görülür.
- Diyare, anoreksi
 - gelişmekte olan ülkelerde %100
 - K. Amerika'da diyare %30-70

İlk Evrede

- Gİ semptomlar :%53
%19 anoreksi
%15 kilo kaybı
%14 diyare
% 5 disfaji
- Başlangıçta asemptomatik olanların
%72'sinde 36 ay boyunca semptom
gelişmiş

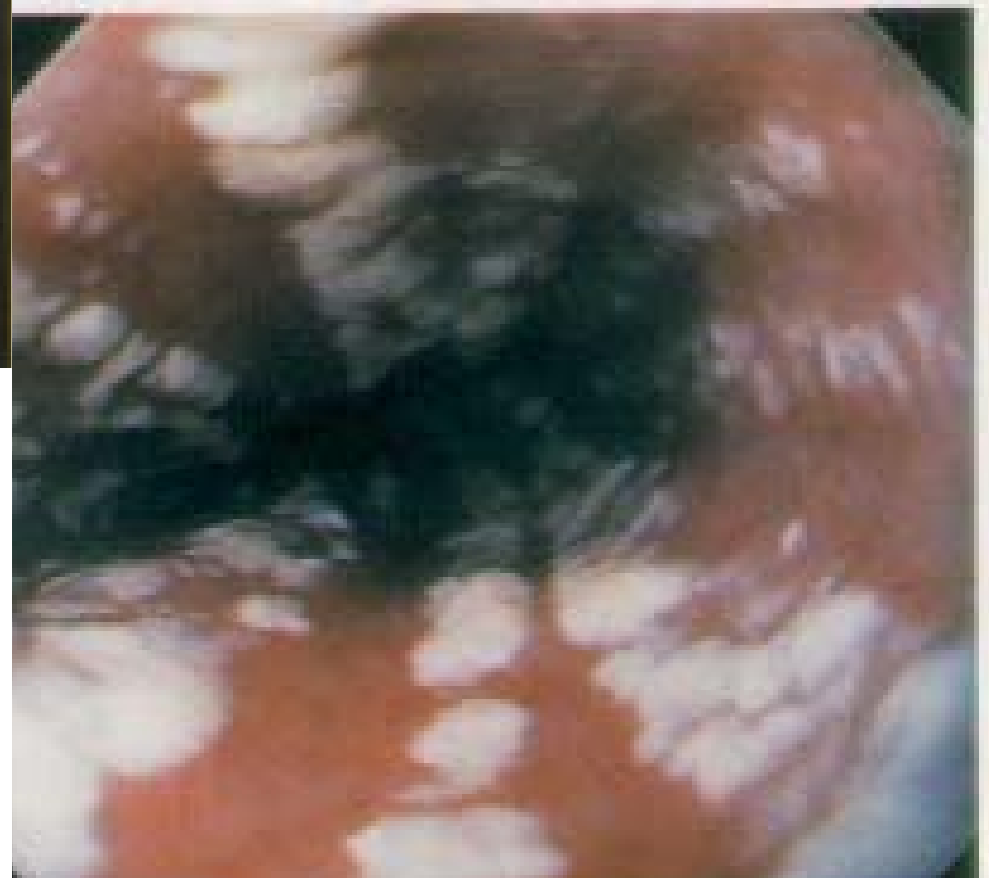
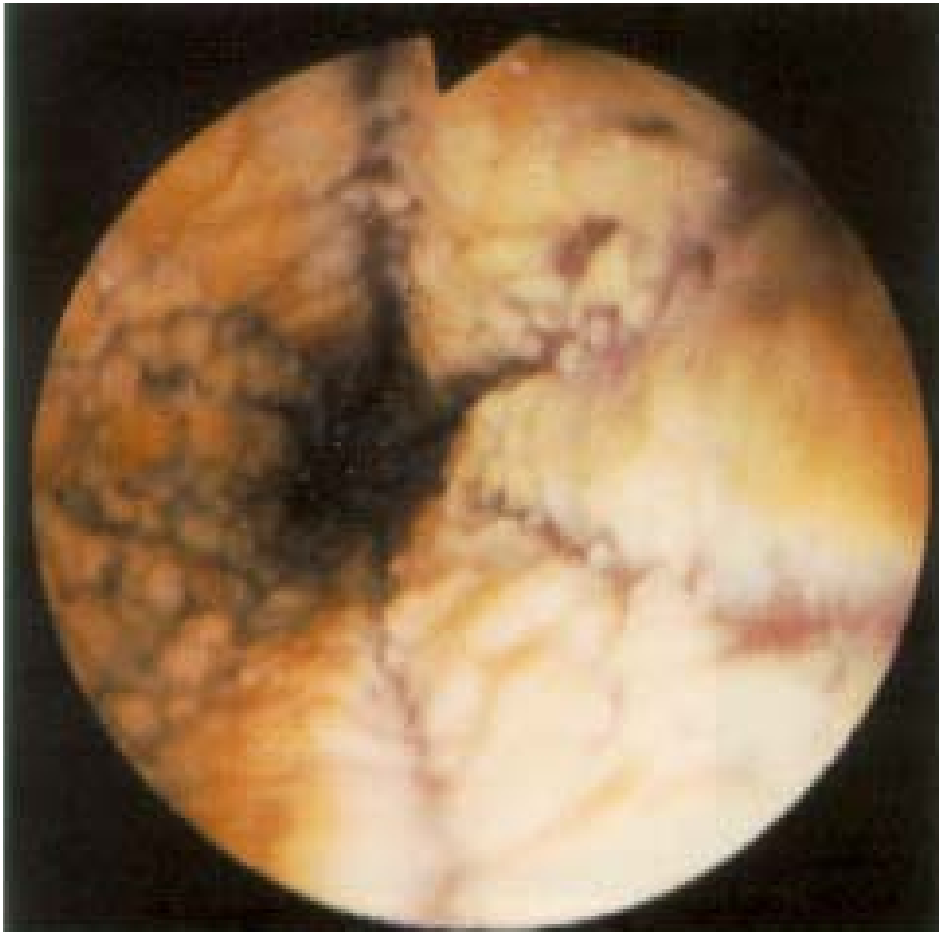
GIS Hastalıkları

- **1. Özefagus Hastalıkları**
 - Kandida Özefajiti
 - CMV Özefajiti
 - HSV Özefajiti
 - İdiyopatik aftöz özefajial ülserler
 - Diğer
- **2. Gastrik Hastalıklar**
 - Kaposi Sarkomu
 - B hücreli NHL
- **3. AIDS'e Bağlı Diyare**
 - İnce Bağırsak Hastalığı
 - Kalın Bağırsak Hastalığı
 - Sistemik Hastalık

1. Özefagus Hastalıkları

- Semptomlar: Disfaji, odinofaji, retrosternal özefajiyal ağrı
- **1. Kandida Özefajiti:**
- Disfajiye en sık neden olan *C.albicans*
- **Tanı:**
 - Baryumlu kontrast radyografi
 - Endoskopide sarı-beyaz plaklar
 - (Biyopsi ve direkt sitolojik inceleme)
- **Tedavi:**
 - Ketakanazol 200mg/gün veya
 - Flukanazol 100mg/gün (7-14 gün)
 - Tedavi sonrası bile tamamen kaybolmayabilir!

Candida Özefajiti



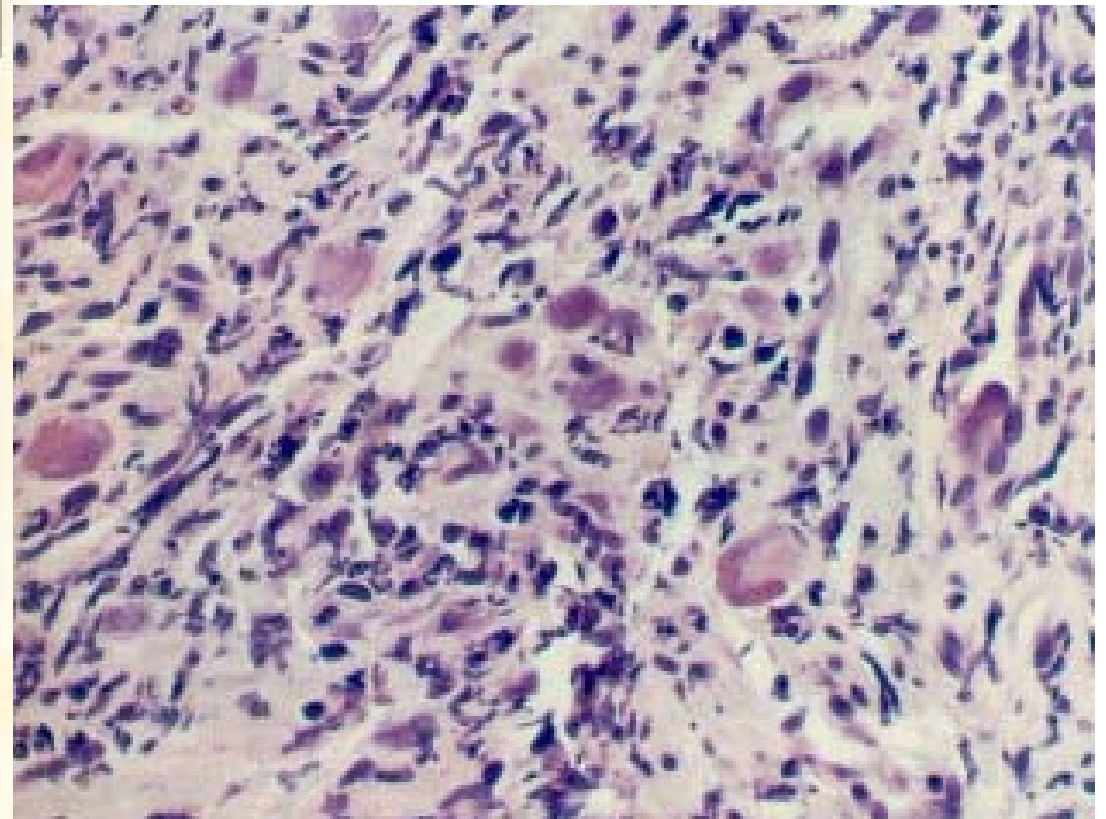
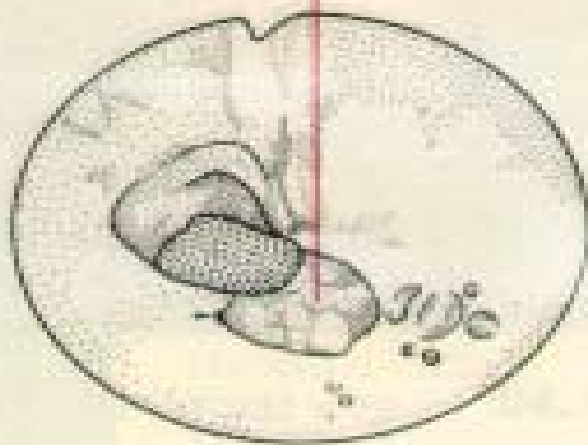
2. CMV Özefajiti:

- Disfaji, Candida'ya göre daha sık odinafaji ve özefajial ağrı
- Primer lezyon vaskulit sonucu oluşan ülserasyondur.
- Ülserler sıklıkla distalde, soliter, büyük, yüzeysel ve genelde diffuz olmayan bir şekilde "zimba ile delinmiş" görünümde
- **Tanı:**
 - Ülserin biyopsi örneğinin HE ile boyanmasında CMV inklüzyon cisimciklerinin görülmesi
- **Tedavi:**
 - Gansiklovir : 5 mg/kg, IV, 2 veya 3 hafta, 2x1
 - Relaps gelişirse Gansiklovir idame veya Foskarnet
 - Prognoz kötü!

CMV



ulcer with raised and somewhat undermined edges



3. HSV Özefajiti:

- Daha az sayıda ,küçük çaplı, daha derin ülserler

- **Tedavi:**

- Asiklovir: 5 mg/kg, IV, 3x1, 2-3 hafta
- Klinik cevap çok iyi

4. İdiyopatik aftöz özefajial ülserler:

- Hemen hemen CMV ösofajiti ile aynı görüntüye sahip

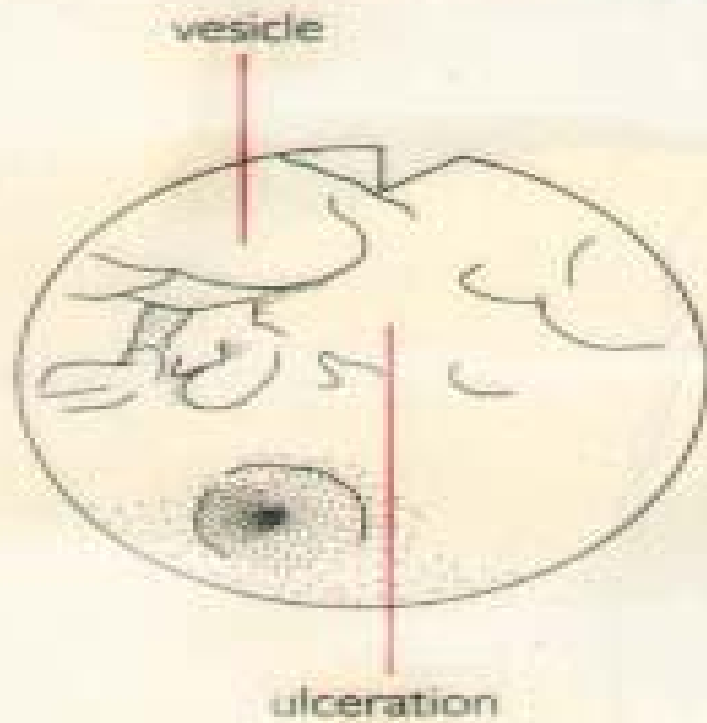
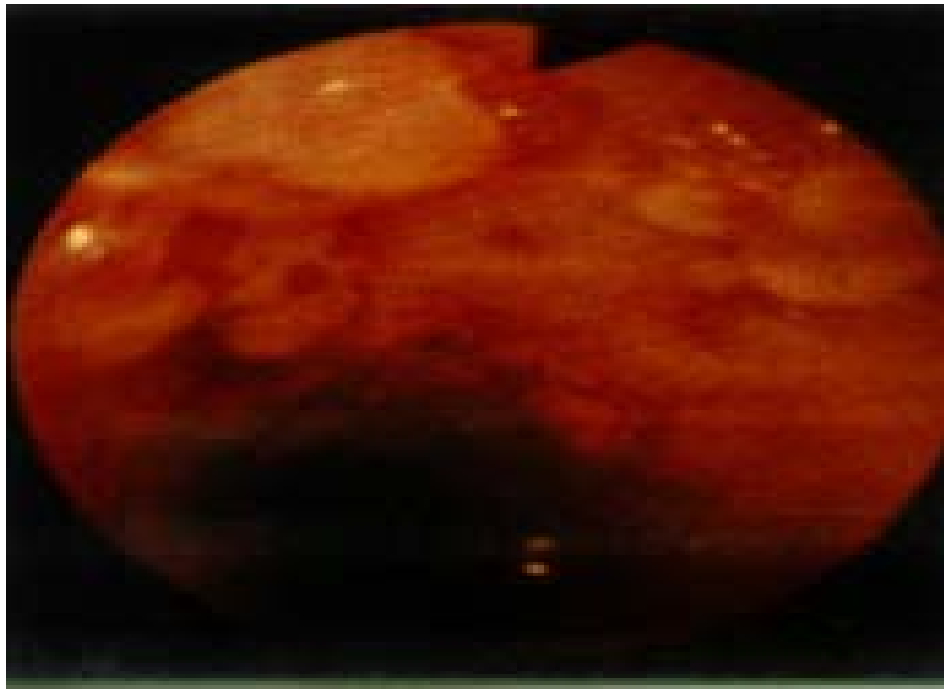
- **Tanı:**

- Biyopside diğer sebeplerin ekarte edilmesi. En az 2 biyopsi örneği negatif olmalı.

- **Tedavi:**

- Lezyon içine steroid enjeksiyonu, oral steroid, talidomid?

HSV



5. Diğer:

- Primer Lenfoma**
- Kaposi sarkomu**
- Histoplasmosis**
- Yassı hücreli karsinom**

Disfaji => Ampirik antifungal tedavi

Odinofaji+Disfaji => Antifungal tedavi (7-10 gün)

.....düzelmeye olmazsa => üst endoskopi-
özefajiyal biyopsi ile CMV ve diğer sebepler
araştırılır.

2. Gastrik Hastalıklar:

Semptomlar: Bulantı, kusma, hematemez, melana, erken doyma

1. Kaposi Sarkomu:

- AIDS'de nadiren semptomatik.
- GİS kanama, perferasyon, obstrüksiyon bazen görülebilir.
- Kutanöz ve nodal KS ise endoskopide görülür.
- Endoskopi veya fleksibl sigmoidoskopi ile %40 tanı konulabilir.

2. B hücreli NHL

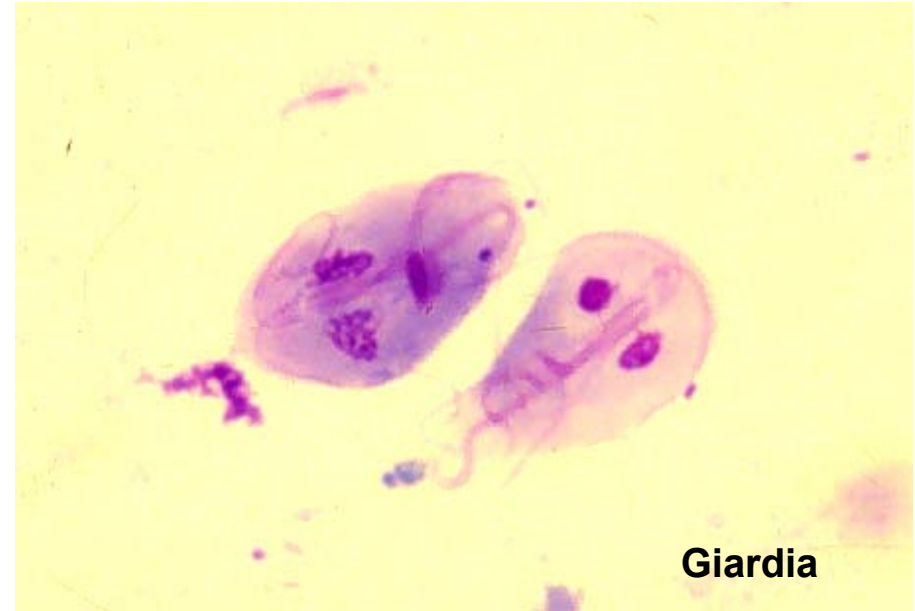
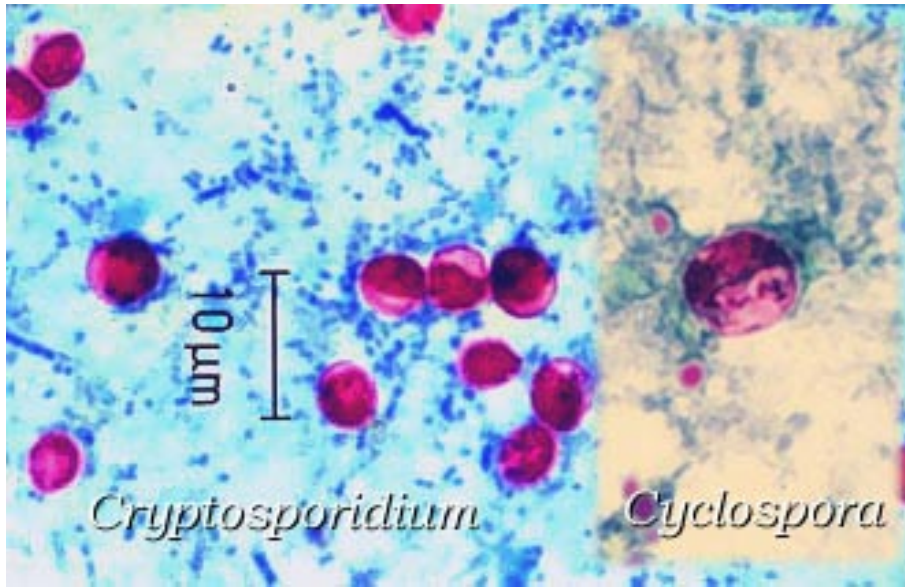
- Antrum tutulumu => gastrik çıkış obstruksiyonu, kanama
- AIDS'de mide lenfomaları daha çok multifokal ve tüm abdomeni tutacak şekilde yaygın
- Tanı:
 - Radyoloji
 - Endoskopi
 - Biyopsi

3. AIDS'e Bağlı Diyare

- Gelişmiş ülkelerde %60, gelişmekte olan ülkelerde %85
- Malabsorbsiyon, malnütrisyon
- Diyaresi olan AIDS'li hastaların CD4 sayısı daha düşüktür ve bağırsak dışı fırsatçı infeksiyonlara daha yatkındırlar.
- Tanıda önemli noktalar;
 - ince bağırsak veya kalın bağırsak kökenli olup olmadığının ayırt edilmesi
 - hastanın absolü CD4 hücre sayısı
 - diyarenin süresi
 - kilo kaybının derecesi
 - herhangi bir patojenle karşılaşma öyküsü

İnce ve Kalın Bağırsak Patojenleri

Patojen	İnce bağırsak (duodenum/jejunum)	Kolon-terminal ileum
Bakteri	Salmonella Escherishia coli MAC/M.tuberculosis M.genevense	Campylobacter Shigella Clostridium difficile Vibrio parahemolyticus Yersinia Aeromonas hydrophilia
Mantar	Histoplasma capsulatum Cryptococcus neoformans	
Virus	Rotavirus ?HIV	CMV Adenovirus HSV
Protozoa	Cryptosporidium Mikrosporidium Isospora Cyclospora Giardia lamblia	Entamoeba histolytica



Isospora



**İshalli hastalık yapan potansiyel patojeni belirlemesi açısından
absolu CD4 sayısı (x10⁶/l)**

Patojen	>200	<100
Bakteri	Salmonella Shigella Campylobacter Yersinia Clostridium diffcile Mycobacterium tuberculosis	? E.coli Mycobacterium avium
Virus	Adenovirus Rotavirus HSV ? HIV	CMV
Protozoa	Giardia lambia Entomoeba histolytica	Microsporidium Cryptosporidium Isospora Cyclospora
Mantar	Histoplasma	Cryptococcus Aspergillus

HIV ile Birlikte Görülen Diyarenin Tedavisi

- Spesifik Tedavi
 - Antibiyotik ve antiviraller
- Sıvı Replasman Tedavisi
- Antidiyaretik Ajanlar
 - Loperamide
 - Kodein
- Düşük doz morfin
- Subkutan diamorfin

1. İnce Bağırsak Hastalığı:

- Sulu, büyük hacimli (günde 10000 ml'ye kadar) ishal
- Klasik olarak ateş yok, lökosit yok, GGK(-)
- Karında kramp, gaz, şişkinlik ve ciddi kilo kaybı
- D-xylose ve B-12 malabsorbsiyonu
- Kotler ve ark.

İb hasarı ve sebebi açıklanamayan diyaresi olan 27 AIDS hastasının 19'unda Microsporidium ya da Cryptosporidium varlığını tespit etmiştir.

2. Kalın Bağırsak Hastalığı:

- Sık, düzenli, küçük hacimli, ağrılı bağırsak hareketleri
- Ateş, kanlı veya mukuslu diyare, dışkıda lökosit saptanır.
- Ciddi kilo kaybı, iştahsızlık, debilite
- En sık sebep mikroorganizma; CMV

3. Sistemik Hastalık:

- Dissemine Mycobacterium avium intercellulare;
diyare, persistan ateş, ciddi kilo kaybı,
semptomatik anemi
- Salmonella bakteremisi;
diyare
- Dissemine fungal İnfeksiyonlar
(cryptococcus, histoplasma, aspergillus... gibi)
diyare ve bağırsak infiltrasyonu

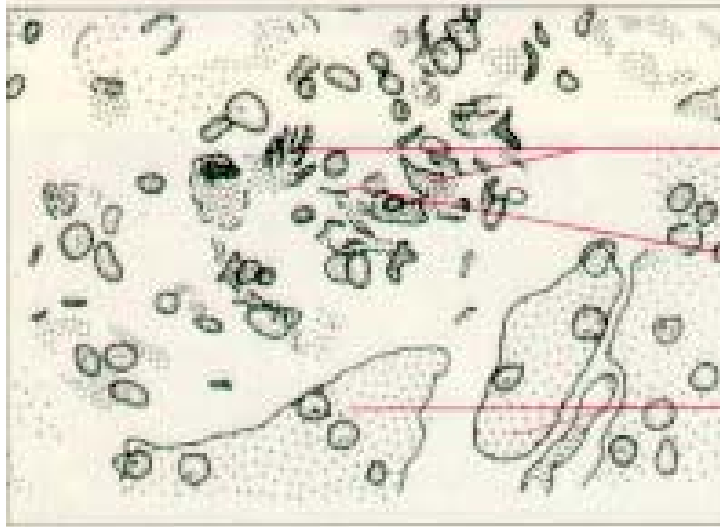
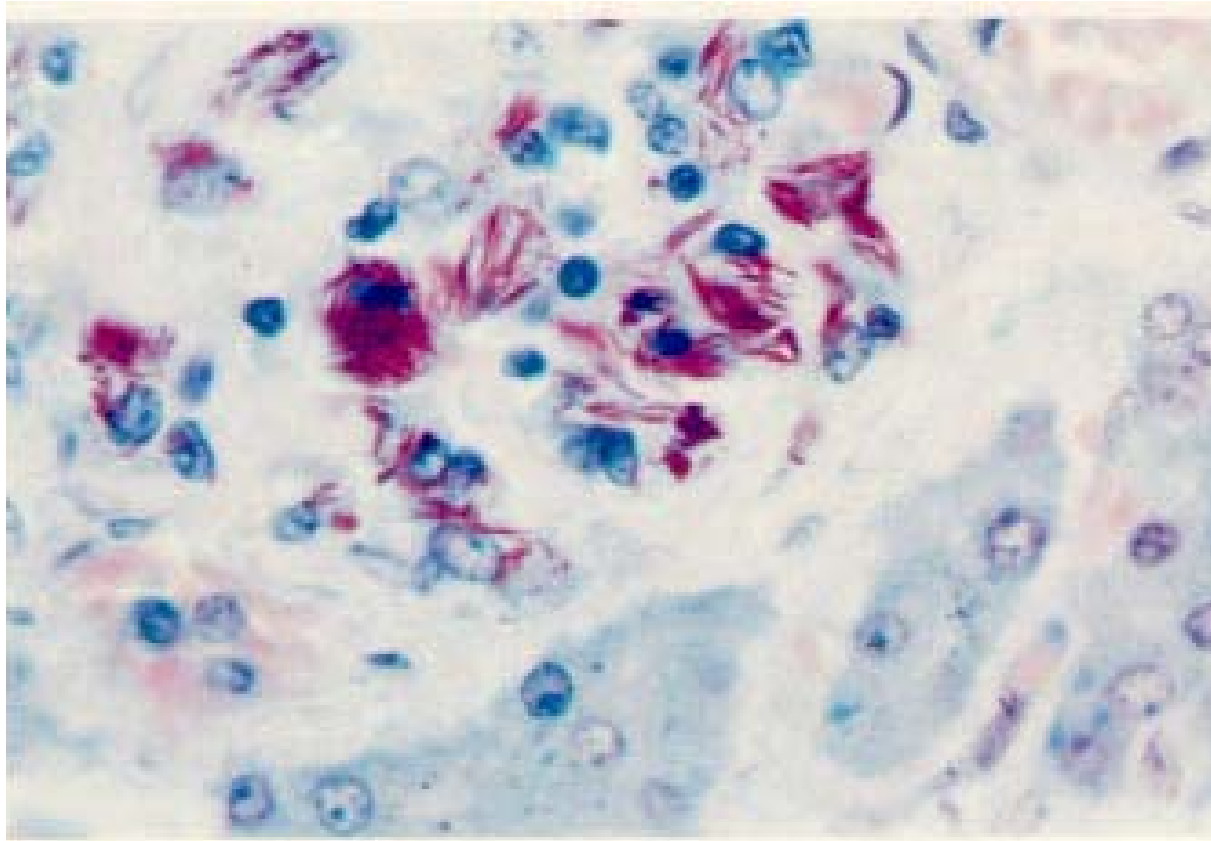
İnce Bağırsak Patojenleri

1. Bakteriler:

- **Salmonella**
 - Septisemi oldukça yaygındır.
 - CD4 baskılanmışlarda relaps görülür.
 - **Tedavi:** TMP-SXT, florokinolon veya zidovudin
- **Entoropatojenik ve Enteroagresiv E.coli**

2. Mikobakteri:

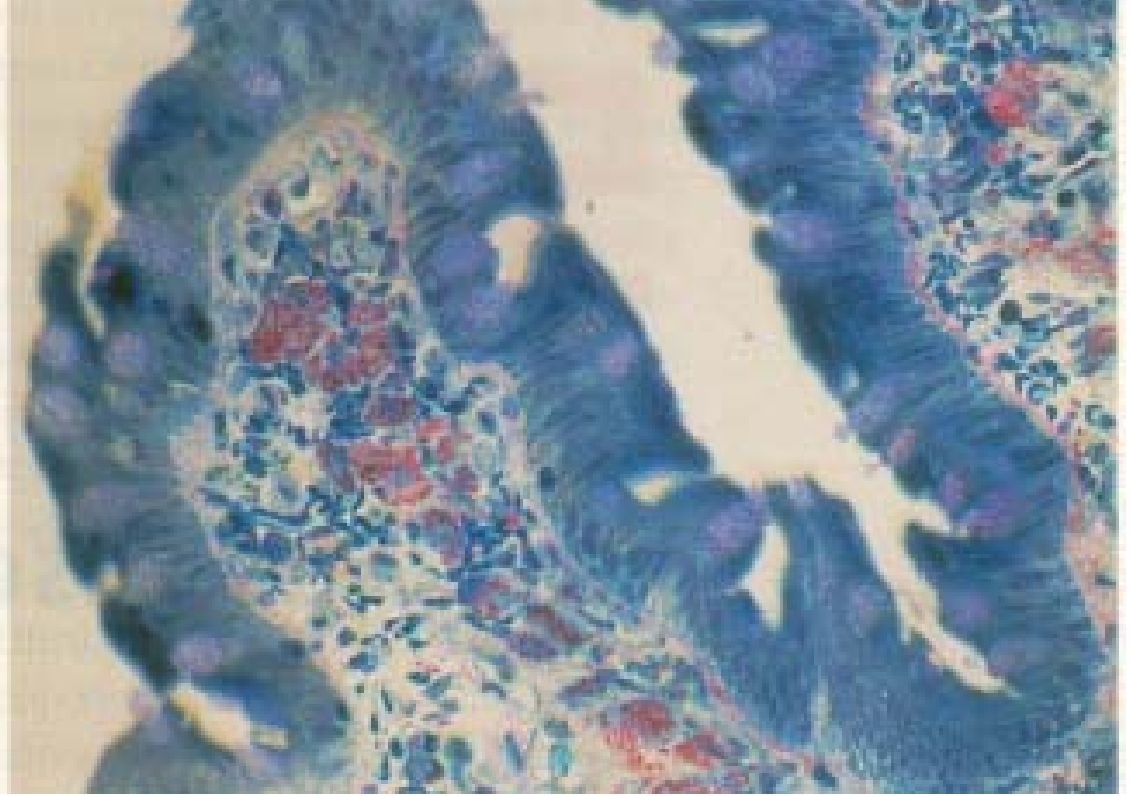
- M.tuberculosis ve M.avium intercellulare kompleksi sistemik hastalık yaparlar.
- **MAC:**
 - Diyare daha sık görülür.
 - CD4<100 hücre => % 25 sıklıkta görülür.
 - Genelde duodenum tutulur. K.iliği, KC, dalak ve lenf noduna yayılır.
- **Tanı:** Biyopsi, kan kültürü
Dışkı kültürü veya yaymada ARB tanısal değil
- **Tedavi:** Yeni makrolidler, kinolonlar, rifabutin



M. avium intracellulare ile
dolu hepatik granulomadaki
histiyositler



Yaygın M. Avium kompleksli
bir insanda
Özefago-duodenoskopik
görünüm



Duodenum biyopsisinin ışık
mikroskopunda görünümü

3. Protozoa:

- **Kriptosporidal Enterit:**

- ABD %3-16, gelişmekte olan ülkelerde %50
- Malabsorbsiyon, anormal D-xylose absorpsiyonu ve laktoz intoleransı
- CD4 < 180 hücre => persistan diare

- **Tanı:**

- Dışkıda asit fast, immunflourosan boyama , duodenal aspirat, biyopsi

- **Tedavi:**

- Zidovudin immunitayı düzelterek etkili!
- Paromomisin, Azitromisin
- Relaps sık ; 1 yıldan uzun tedavi verilebilir.
- Nutrisyonel destek, antidiyareik ilaçlar
- Oktreotid, atovaquone, nitozoksanid?
- Klaritromisin, rifabutin (MAC proflaksisi)

- **Mikrosporidal enterit:**
 - Enterocytozoan bienewsi, Septata intestinalis en sık etkenler
 - Daha çok jejunumda
 - Malabsorbsiyon
 - CD4<100 hücre => kronik diare
- **Tanı:** Dışkıda sporların görülmesi, biyopsi, bağırsak aspiratlarının mikroskopik incelenmesi
- **E.bienewsi;**
 - Yalnız villoz epitelyal hücrelerde
 - Bağırsak infeksiyonu ile sınırlı
 - Semptomlar eradike edilmeden de düzelebilir.

- Septata intestinalis;
 - Lamina propriada
 - Dissemine yayılım -> idrar sedimentinde incelenebilir
 - Eradikasyon sonrası düzelebilir.
- Tedavi: Nutrisyonel destek
 - Antidiyareik ilaçlar
 - Albendazol
 - İtrakanozol, flukanazol,
 - Metronidazol, atovaquone?
 - ART önemli!

4. Virüsler:

-Rotavirus, astrovirus, picobirna virus

-HIV kendisi => AIDS enteropatisi

- Lamina propriada; mukozal trofik faktörlerin eksikliği, enterik organizmaların hasarı
- Daha az sıklıkla Gİ traktus epitelinde; sellüler disfonksiyon, enterokromaffin hücrelerde fonksiyon değişikliği
- Villus atrofisi, kript hiperplazisi, intestinal malabsorbsiyon
- Zidovodinle tedavi; daha az laktaz eksikliği ve daha iyi laktaz aktivasyonu
- Önce diğer patojenleri ekarte etmek gerekli!

Kalın Bağırsak Patojenleri

1. Bakteri:

-Shigella:

- Tipik kolit sendromu
- Ateş (50), bakteremi
- İnsidansı HIV(+) hastalarda daha sık değil.
- CD4 sayısı yüksek hastalarda da görülebilir.

-Campylobacter:

- Genelde proktokolit yapar.
- Ateş genellikle olmaz.
- HIV(+) hastalarda uzamış diare ile seyreder.
- **Tanı:** Dışkı kültürü -> üreme olmayabilir.
Biyopsi materyali kültürü
Vücut sıvıları kültürü
- AIDS'li hastalarda daha sık.
- Bakteremi daha az görülür.

-Clostridium difficile:

- AB kullanan ve uzun süre hastanede yatan HIV(+) hastalarda
- HIV(+) hastalarda daha ağır seyreder.
- **Tanı:** AB kullanan hastalarda C.difficile toksin analizi
- Tedaviye daha dirençli.

2. Virüsler:

-CMV:

- Kron hastalığı gibi ağızdan anüse kadar her bölgeyi tutabilir.
- AIDS'li hastalarda panenterokolit yapar. Özellikle homoseksüel HIV(+) hastalarda kolon en sık tutulan bölgedir. CMV koliti AIDS'li hastalarda en az %5-10 görülür.
- Kronik diare, kramp tarzında karın ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, ateş, hematokezya sık, masif kanama, toksik megakolon, perforasyon nadir görülür. Fokal kitle lezyonlarına sebep olabilir.
- $CD4 < 100 \Rightarrow$ risk artar.
- %30 hastada kan kültürü (+)
- **Tanı:** Biyopsi
- **Tedavi:** Gansiklovir 5mg/kg, günde 2 kez, 21 gün

-HSV:

- Proktit ve perianal hastalık
 - Konstipasyon ve tenezm
- Diare nadir görülür.

HIV ve Kc Hastalıkları

- Hepatit veya kolestaz
 - M. avium intracellulare kompleksi
 - Viral hepatit
 - CMV
 - Kriptokok
 - Lenfoma
 - Kaposi sarkomu
 - İlaçlara bağlı Hepatit
- Bilier Hastalık
 - Cryptosporidium
 - CMV
 - Microsporidia
 - Lenfoma
 - Kaposi sarkomu

HIV'lilerde Viral Hepatit B Tedavisi

İlaç	Tedavi Protokol	Yorum
IFN- α	5-10 milyon U, 3 kez/hafta, 12-24 hafta	Cevap düşük
Peg-IFN	180 mg/hafta	Deneyim az, çalışmaya açık
Lamivudin	150 – 300 mg/gün	12 ay boyunca yanıt iyi, direnç gelişebilir
Lamivudin+Tenafovir	Lam: 300 mg/gün + Ten: 300 mg/gün	Veri yok.
Adefovir	10 mg/gün	Lamivudine dirençli suşlarda verilir
Tenafovir DF	300 mg/gün	Lamivudine dirençli suşlarda verilir
Entricitabine	200 mg/gün	Deneyim az

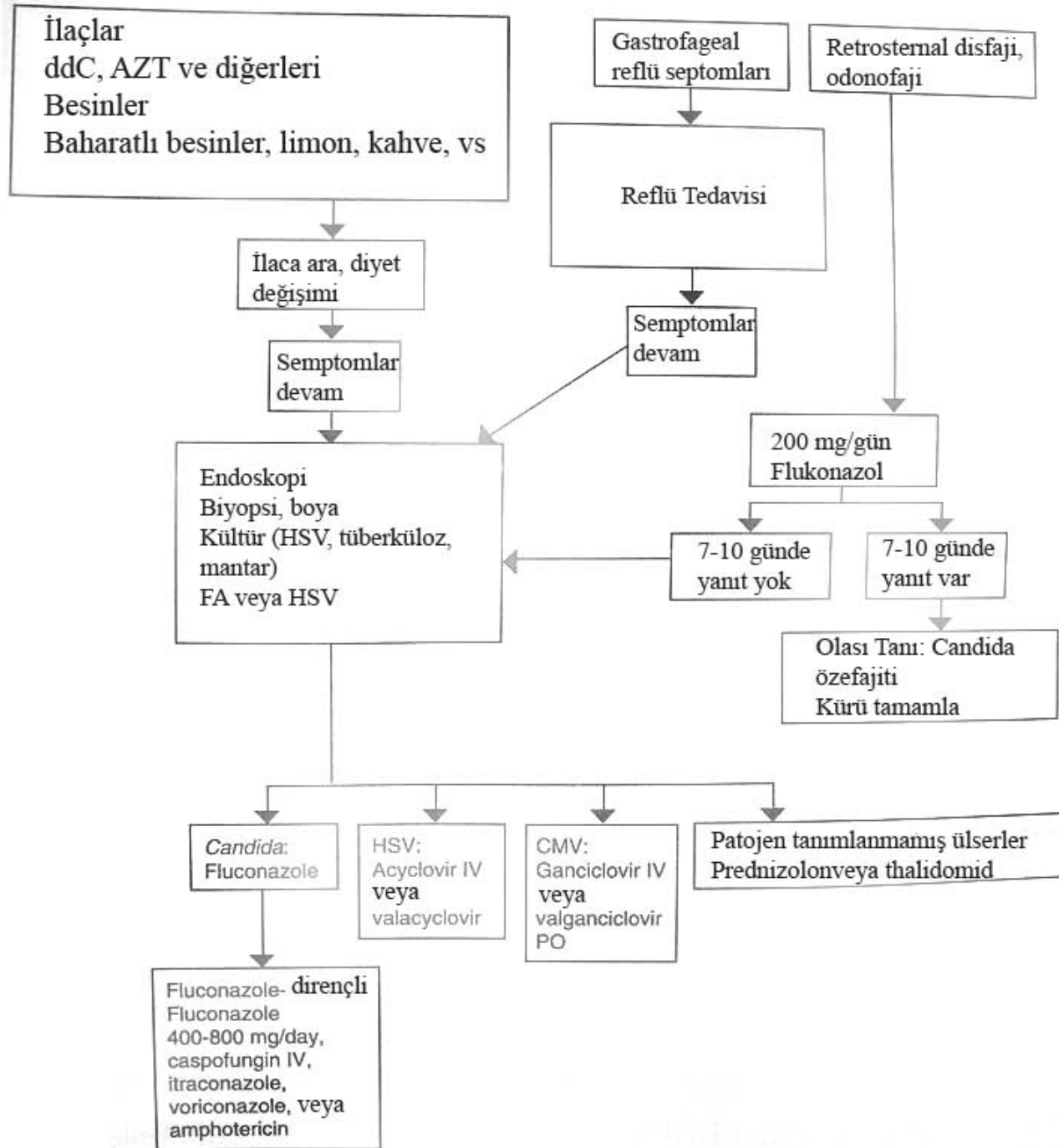
AIDS'de Gİ Enfeksiyon Tanısı

Hastalık Patojeni	Temel özellik	Temel tanısal test	Ek tanısal test
C.Albicans	Dokuya invaziv psödomişel (PAS veya metanamin boyama)	Histopatoloji (HE, gümüş boyama), fırça sitopatolojisi	Mantar kültürü
HSV	Cowdry tip A inklüzyonlar	Histopatoloji (HE, immunflorasan boyama)	Viral doku kültürü
CMV	CMV ile infekte endotelial hücreler	Histopatoloji (HE boyama)	Viral doku kültürü
Cryptosporidium/isospora belli	ARB boyama pozitif hücreler	Gaita analizi	İnce bağırsak veya kolon biyopsisi
Entamoeba histolytica	Eritrositofagoz amip	Gaita analizi	Kolonik biyopsi
Mycobacterium avium-intercellulare	Yetersiz oluşmuş granülom (makrofajların masif ARB enfeksiyonu)	Histopatoloji (HE, fite boyama)	ARB kültürü
Microsporidia	Mikroistler (enterosit veya gaitada)	Işık mikroskopisi, gaytanın fungiflor boyaması	Elektron mikroskopisi

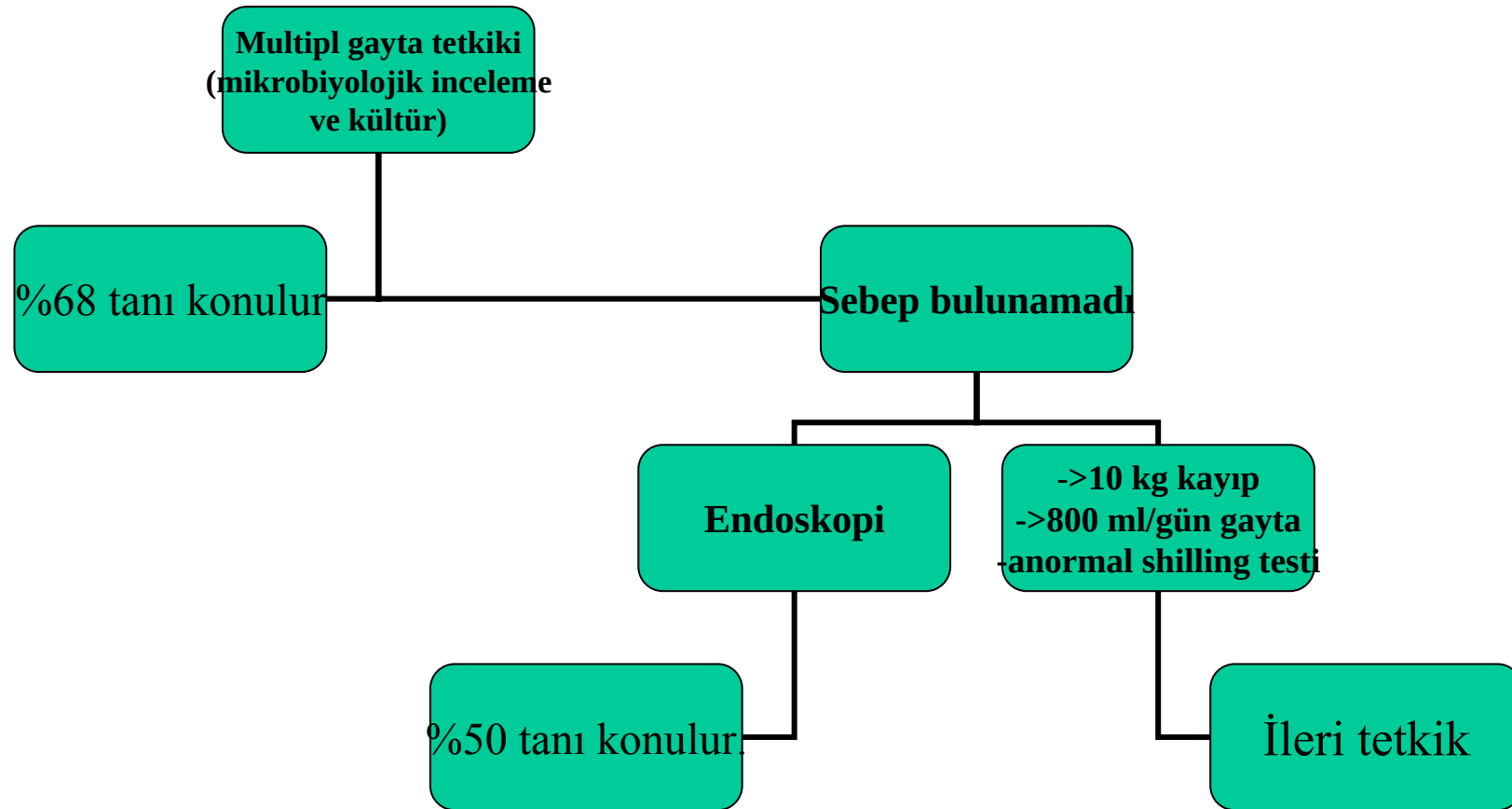
AIDS'de Gİ Malignensi Tanısı

Hastalık patojeni	Temel Özellik	Temel tanısal test	Ek tanısal test
LENFOMA	Malign lenfositler	Histopatoloji (HE boyama)	İmmunohisto-kimyasal boyalar (B ve T hücre belirleyicileri)
KAPOSİ SARKOMU	Malign endotelial hücreler	Histopatoloji (HE boyama)	Özel boyalar (Ulex europaeus boyası)

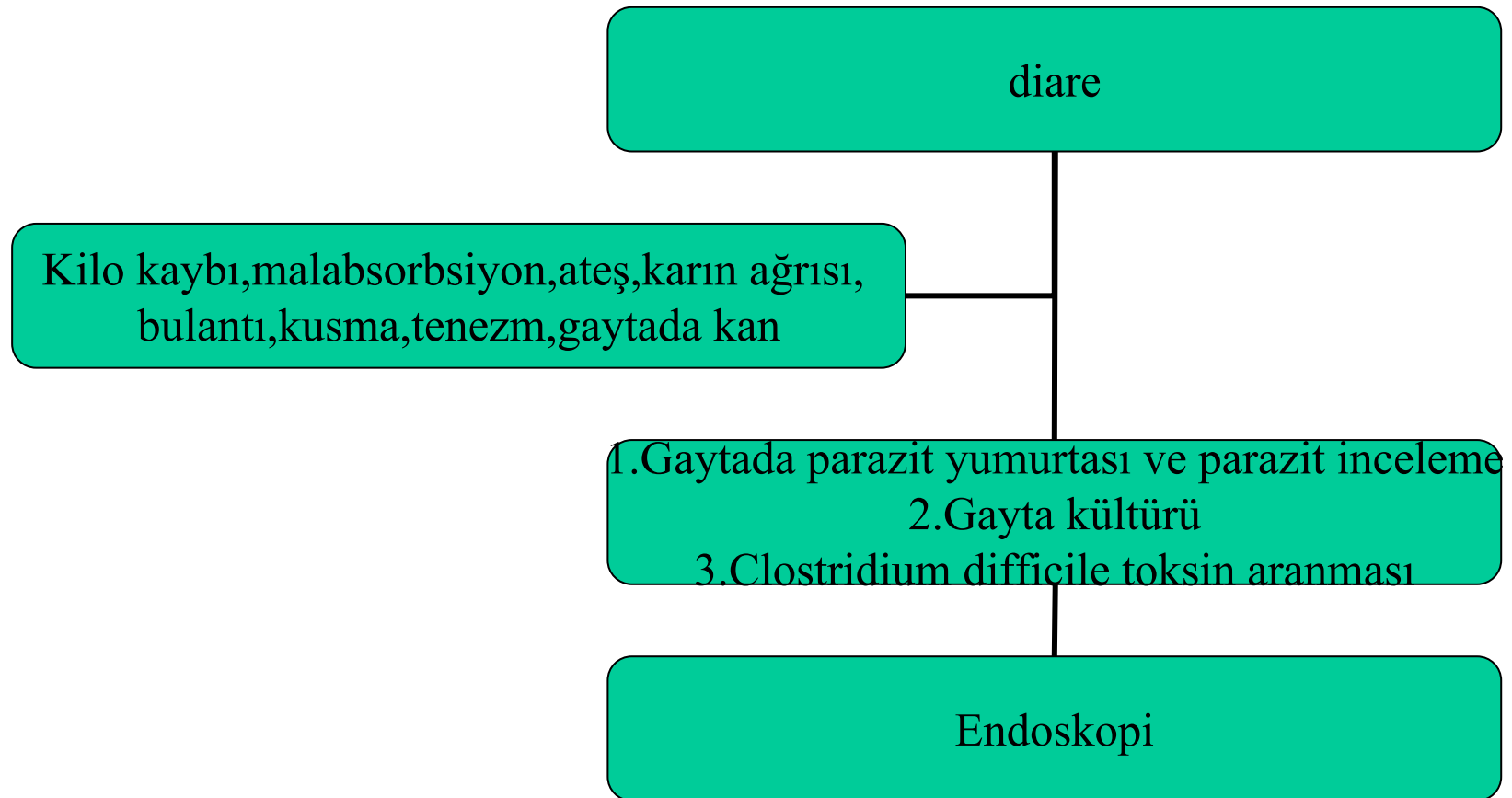
HIV (+)'lilerde Yaklaşım



AIDS ile ilişkili diyareye yaklaşım



Diyare takibinde algoritma





- Umut
- İlgi
- Destek

TEŞEKKÜRLER...