



OLGU SUNUMU

Dr. Ömer Faruk Yardımcı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

OLGU

- M. E.
- 60 Yaş / Erkek / Evli / Heteroseksüel
- Emekli (Güvenlik) / Adana'da ailesi ile yaşıyor / 2 çocuğu var
- Başvuru nedeni → Halsizlik, kilo kaybı (6 ayda 10 kg), ağızda olan yara, genel durum bozukluğu nedeniyle dış merkez başvurusu olmuş
- Yapılan testlerde → Anti-HIV reaktif (titre bilinmiyor) , doğrulama testi (+)
- Dış merkez devlet hastanesinden tarafımıza yönlendirilmiş.

- **Özgeçmiş**

- Diş yaptırma (2023)
- Kan transfüzyonu (Aralık 2024)
- Kronik hastalık ve sürekli kullandığı ilacı yok
- Tüberküloz teması yok

- **Soygeçmiş**

- Anne, baba → Tip 2 DM, Hipertansiyon
- Ailede başka hastalık öyküsü yok

- **Alışkanlıklar**

- Sigara 5 paket/yıl
- Alkol ve madde kullanımı yok



Öykü

- Yaklaşık 1 yıldır olan
 - ❖ Halsizlik,
 - ❖ İştahsızlık şikayeti mevcut.
 - ❖ Gece terlemesi yok.
 - ❖ Ateş şikayeti yok.
- Son 6 aydır ise kilo kaybı şikayeti başlamış. (10 kg kayıp)



Öykü

- Tarafımıza başvurusundan 2 ay önce (Aralık 2024) pnömoni nedeniyle dış merkezde 5 gün süren servis yatışı olmuş. Seftriakson tedavisi sonrası taburcu edilmiş.
- Özellikle 1 aydır
 - oral alımını bozacak şekilde ağızda yaraları
 - uygunsuz davranışları
 - bilinç dalgalanması
 - yer-zaman dekooperasyonu
 - unutkanlık
 - idrar inkontinansı mevcut

Öykü

- Yatışı yapıldığında hastanın geçmiş başvuruları incelendiğinde 2016 yılında → **Anti-HIV reaktif, doğrulama testine ulaşamadı.**
- 2021 yılında zona geçirdiği ve postherpetik nevralji nedeniyle gabapentin kullandığı saptandı.
- 2016 yılından itibaren tarafımıza başvuru yapana kadar tekrar bir **Anti-HIV testinin istenmediği fark edildi.**



Fizik Muayene

- Vücut ısı: 36,5 °C Tansiyon: 100/80 mm/Hg
- Solunum sayısı: 17/dk Nabız: 88/dk
- Genel durumu kötü, bilinci konfüze, dezoryante-dezkoopere
Orofarenks hiperemik, orofarengeal kandidiyazis ile uyumlu plakları mevcut.
- Palpabl lenf nodu yok.
- Akciğer sesleri azalmış, sağ hemitoraksta ral, ronküs (+), sol hemitoraksta ral (-), ronküs (+)

- Batında hassasiyeti yok.
- Hepatomegali yok, splenomegali yok
- Vücutta döküntü, kızarıklık yok
- Genital bölgede lezyonu yok, akıntısı yok
- Ense sertliği yok
- Kernig ve Brudzinski (-)



Ön Tanılar?

- Tüberküloz
- Malignite
- CMV ensefaliti
- Toxoplasmozis
- Nörosifiliz
- HIV ensefaliti
- Kriptokokozis
- Viral ensefalit



Servis Takibi



- Hasta bu ön tanımlar ile servisimize yatırıldı.

Periferik Kan

- Tam kan
- Geniş biyokimya
- HIV RNA, CD4, CD8, VDRL/TPHA, CMV PCR,
- Kriptokok hızlı antijen testi
- Serolojik testler

Radyoloji

- Serebral ve spinal MR
- Torako Abdominal BT
- **Santral görüntülemeler yapıldıktan sonra lomber ponksiyon planlandı.**

Konsultasyon

- Nöroloji
- Göz hastalıkları

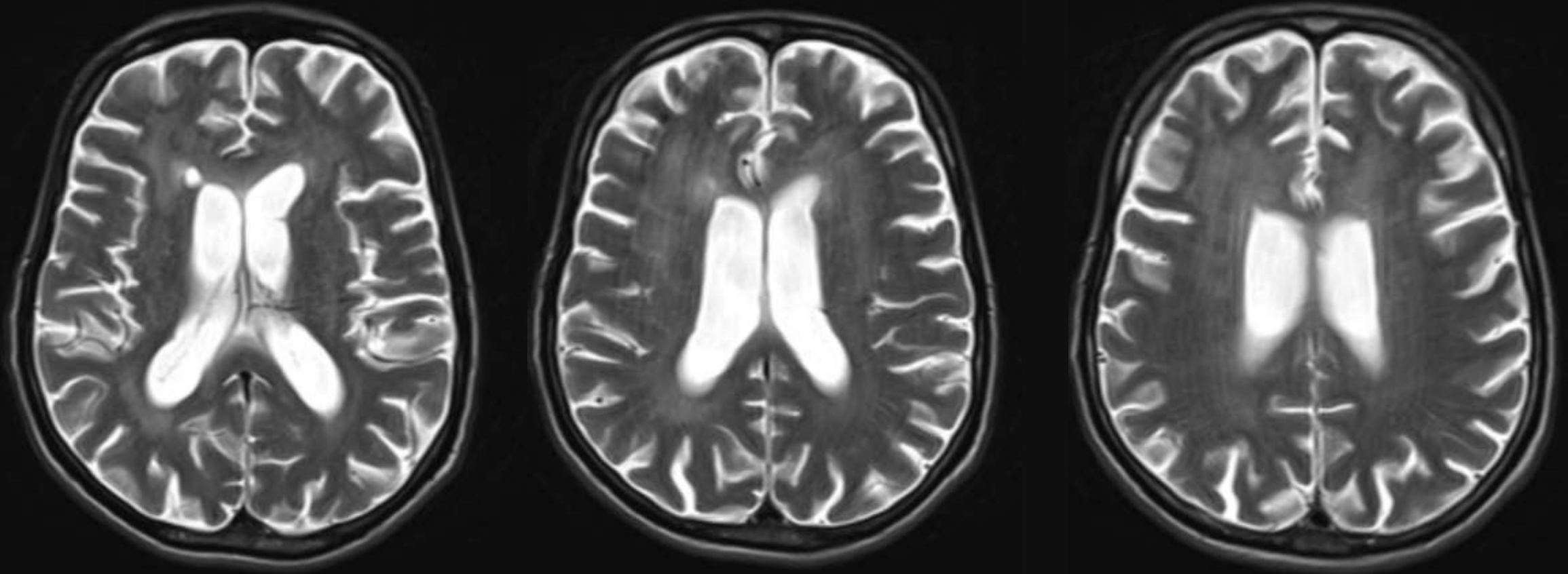
20.02.2025 Laboratuvar Değerleri

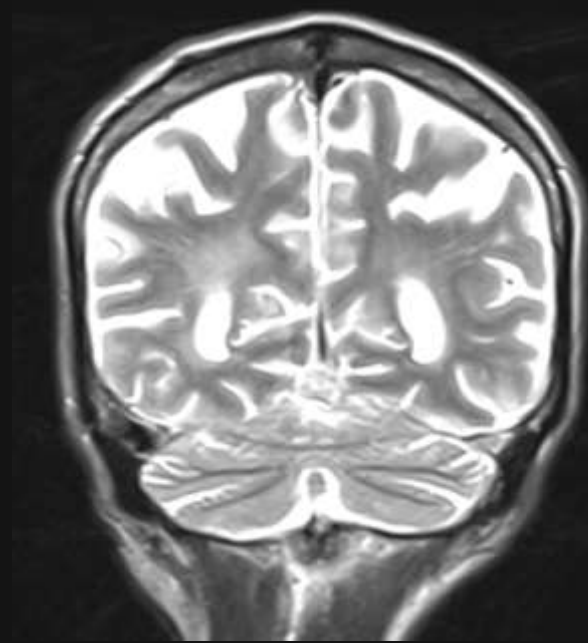
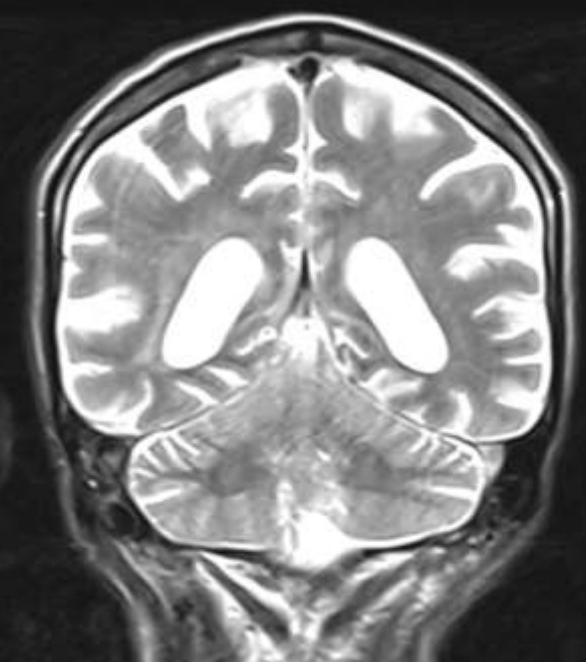
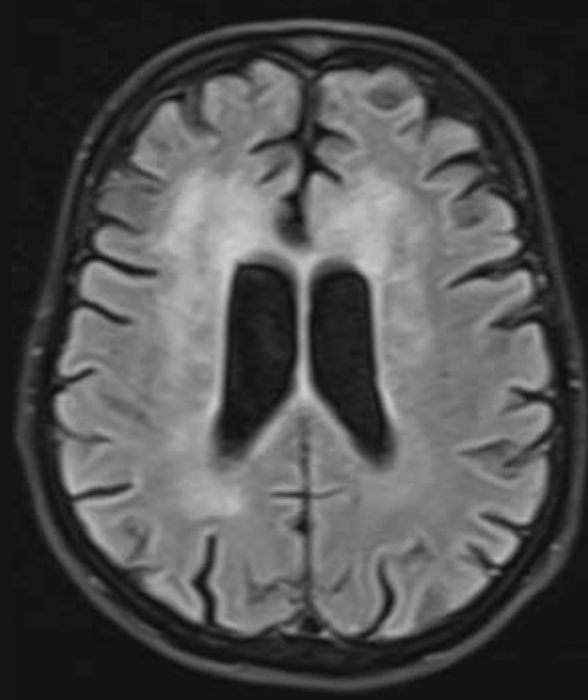
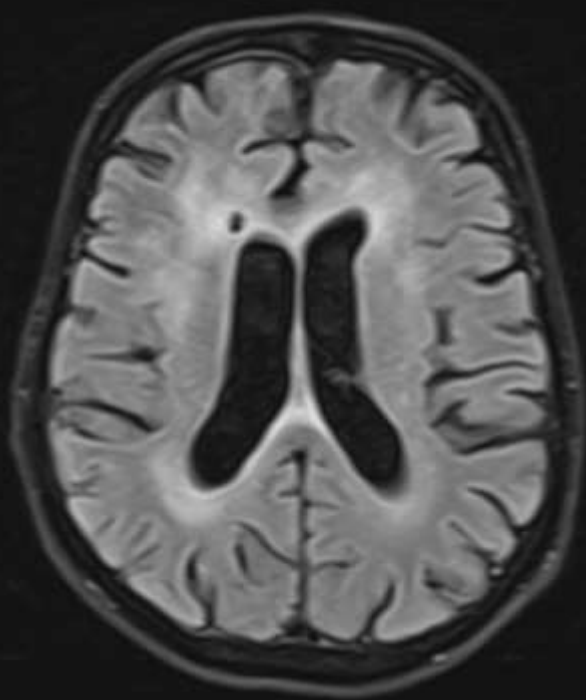
BK:5940 mm ³	AST/ALT: 22/19 U/L	CD4 (%/#): 13,5/ 135 HS/ml
Hgb: 11,5 g/dL	GFR: 106 mL/dk/1,73 m ²	CD8 (%/#): 77,9/ 779 HS/ml
PLT: 213.000 /mm ³	Kre: 0,65 mg/dL	HIV RNA: 93700 cp/ml
NE: 4530 /mm ³	LDL: 178 mg/dL	VDRL: Direkte (+)
CRP: 21 mg/dL	HDL: 53 mg/dL	TPHA: 1/640 (+)
Anti-HIV: Reaktif (766 COI)	Trigliserit: 241 mg/dL	IGRA: Negatif
HBs Ag: -	Brucella: Negatif	Anti-CMV-IGG: +
Anti-HBs: -	Anti-HCV: -	Anti-Toxo-IGG/M: -
Anti-HBc: -	HAV-AB Total: +	Anti-Rubella-IGG: +

- **Nöroloji** → Spinal ve serebral kontrastlı MR çekilmesi, EEG planlanması, sonuçları ile tekrar konsulte edilmesi önerilir.
- **Göz Hastalıkları** → Retinit odağı yok, papil staz bulgusu yok.
- Yatışının 3.gününde MR ve BT çekildi.



23.02.2025 Serebral MR





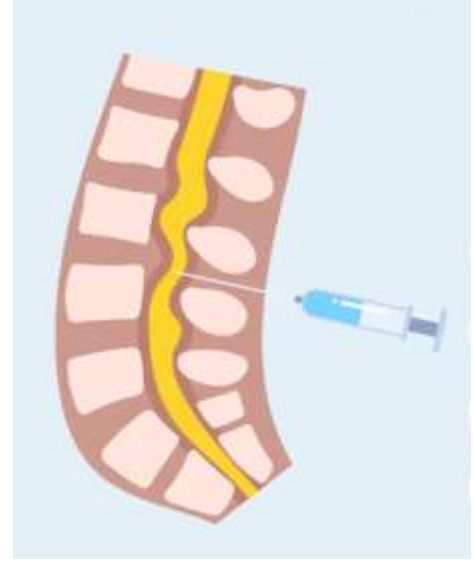
- Beyin MR sözel yorum → Ön planda HIV ensefaliti düşünüldü.
- MR resmi rapor → Bilateral hemisferlerde atrofik görünüm, periventriküler beyaz cevherde gliosis alanları izlenmiştir.
- **Bilateral periventriküler yerleşimli corpus callosuma uzanan silik sınırlı T2 hiperintense odaklar izlenmiş olup HIV ensefalopatisi ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.**
- Sağ lateral ventrikül anterior komşuluğunda subsantimetrik boyutta laküner enfarkt ile uyumlu alan izlenmiştir.

23.02.2025 EEG

- Uyanıklık: Zemin ritmi düzensiz iyi gelişmemiş, her iki hemisferde, 30-50 mvolt amplitüdlü 4-5 cps teta aktivitelerinden oluşmuştur. Alfa aktivitesi görülmemiştir.
 - Uyku Dönemi: Yok
 - Hiperventilasyon: Etki yok
 - Fotik stimülasyona uyum: yok
- **Sonuç: Yavaş aktivitenin yer aldığı diffüz zemin ritmi düzensizliği gösteren EEG incelemesi**

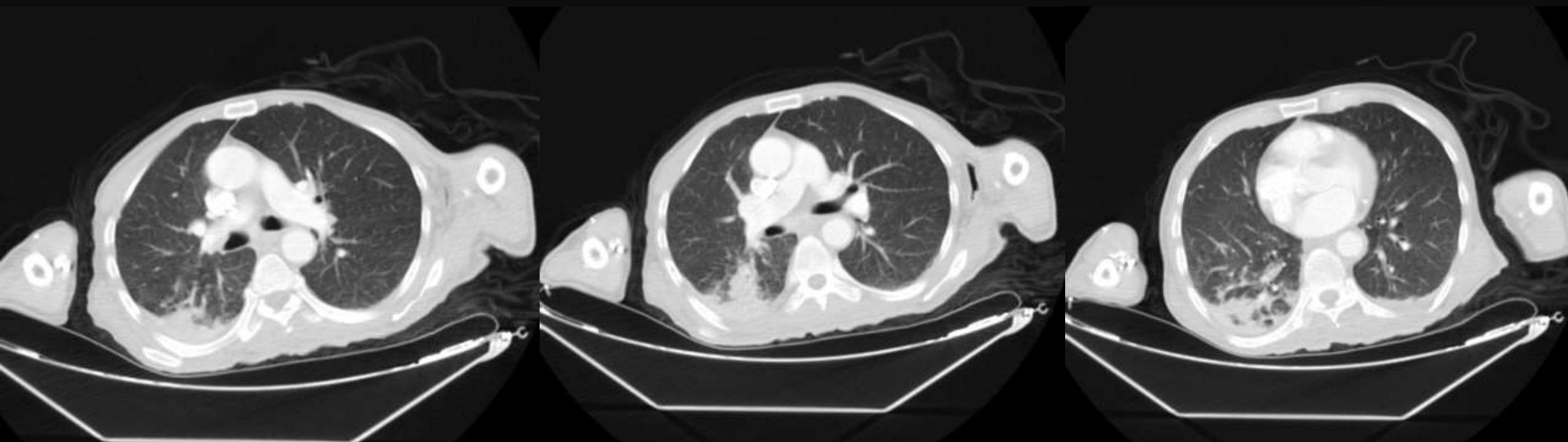
- MR sonrası lomber ponksiyon yapıldı.

Direk Bakı: 30 BK	Total Protein: 79	BOS ARB: Görülmedi
Gram Boyama: Özellik saptanmadı	Viral Ensefalit PCR Paneli: Negatif	BOS Kültür: Üreme olmadı
Giemsa Boyama: %70 lenfosit hakimiyeti gözlemlendi.	JC Virüs: Negatif	BOS HIV RNA: 584700 cp/ml
Laktat: 2 mmol/L	TBC PCR: Negatif	BOS CMV PCR: Negatif
Glukoz: 57 (eş zamanlı kan glukozu: 100)	BOS Kriptokok Hızlı Antijen Testi: Negatif	BOS Basıncı: 12 cm/H²O



- Nöroloji → Hastanın mevcut tablosu altta yatan enfeksiyöz nedene sekonder düşünülmüştür. Viral etiyolojiye yönelik tedavi planlanması önerilir.

23.02.2025 Torakoabdominal BT

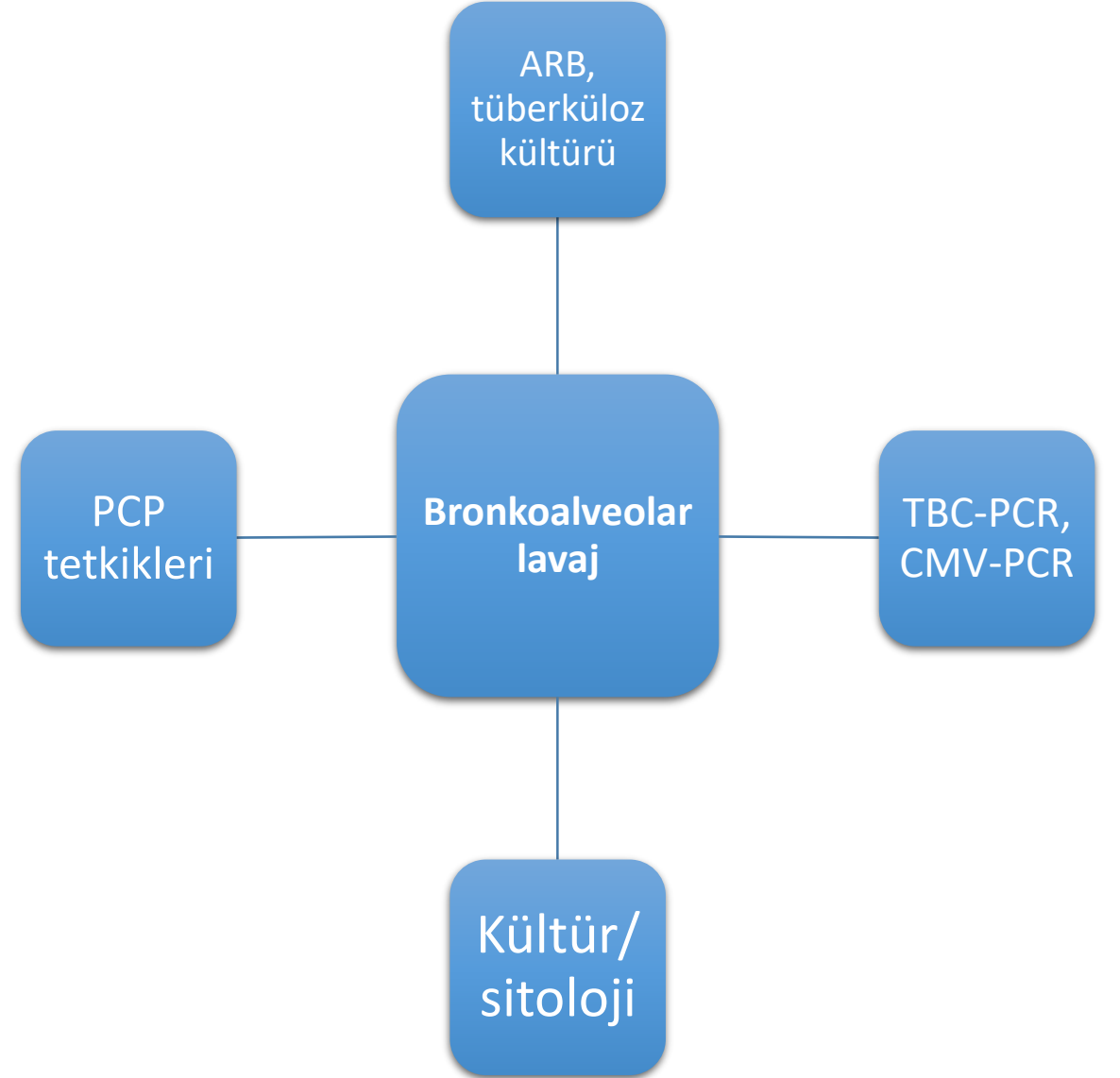


BT Rapor

- Bilateral servikal zincirlerde, axilla ve mediastende patolojik boyutta lenf nodu izlenmemiştir.
- **Sağ akciğer üst lob posterior, alt lob süperiorda fokal buzlu cam ve konsolidasyon alanları mevcut olup bilateral alt loblarda sıvama tarzı plevra effüzyon komşuluğunda konsolide odaklar dikkat çekmektedir. Fırsatçı akciğer enfeksiyonu? Aspirasyon pnömonisi? Açısından klinik ile birlikte değerlendirme önerilir.**
- Abdominopelvik incelemede patolojik bulgu izlenmemiştir.

24.02.2025

- Hasta, bronkoskopi yapılması açısından göğüs hastalıklarına konsulte edildi. Ertesi gün bronkoskopi yapıldı.
- Bronkoskopi raporu ön tanıları: Orofarengeal kandidiyazis, tüberküloz, fırsatçı akciğer enfeksiyonları



Mevcut Bulgular ile Ne Yapalım?

- Tüberküloz → Dışlamaya çalıştığımız en muhtemel fırsatçı enfeksiyon.

BOS	Akciğer
ARB'leri negatif	Bronkoalveolar lavaj ARB'leri negatif
TBC PCR negatif	Bronkoalveolar lavaj TBC PCR negatif
MR'da tipik tutulum mevcut değil	IGRA testi negatif
BOS incelemesi uyumsuz	

- Kriptokok → Periferik kan ve BOS da negatif hızlı antijen testi, akciğer tutulumu öncelikle kriptokok düşündürmedi.



- **CMV** → Periferik kandan, BOS'tan ve bronkoalveolar lavajdan gönderilen CMV PCR negatif. Santral ve akciğer tutulumları CMV hastalığı ile ilgili düşünülmedi.
- **PCP** → Akciğer tutulumu PCP ile uyumlu değildi, bronkoalveolar lavajdan giden PCP tetkikleri negatif sonuçlandı.
- **Toxoplasma** → Yapılan santral görüntülemele değerlendirildiğinde toxoplasma tutulumu düşünülmedi.
- **Malignite** → Muayenesinde HSM, palpabl lenf nodu yoktu. Çekilen kontrastlı boyun, torakal, abdominal BT' de malignite lehine lezyon saptanmadı. Periferik kan tablosu da malignite düşündürmedi.

- Hastanın semptomları ve mevcut klinik, laboratuvar bulguları ön planda değerlendirildiğinde tarafımızca ön planda **HIV ensefalopatisi** düşünüldü.
- Zaman kaybetmeden antiretroviral tedavi (ART) başlanmak istendi ancak immün yeniden yapılanma infeksiyonu endişesi nedeniyle diğer fırsatçı enfeksiyonlar da tedavi istendi.
- Muhtemel fırsatçı enfeksiyonları bir nebze de olsa tedavi ettikten sonra Meropenem 3*1 gr, Flukonazol 1*400 mg ve ART başlandı.

ART tercihiniz ne olurdu?

ART Rejimlerinin SSS' ye Geçişi

- ART rejimlerinin santrale geçişi **CNS Penetration-Effectiveness (CPE) skoru** ile derecelendirilmiştir.
- Bu derecelendirme ilk olarak 2008 yılında yapılmış olup 2010 yılında güncellenmiştir.
- Her antiretroviral ilaç için 1-4 arasında bir değer verilir; **4** en iyi (yüksek CNS penetrasyonu) anlamına gelir.
- Kombinasyon tedavisinde her ilacın skoru toplanarak rejimin toplam CPE değeri hesaplanır.

- Yapılan bir çalışmada yazarlar 2010 CPE sıralamasında **minimum puanı 7 olan rejimlerin** viral baskılanmada en başarılı sonuçları elde ettiklerini bildirdiler ¹.
- Bununla birlikte, nörokognitif işlevlerdeki iyileşmeyle ilişki her zaman güçlü değil; bazı çalışmalar CPE skoru yüksek rejimlerin sadece sınırlı bir avantaj sağladığını gösteriyor ².
- Rehberlerde CPE skoru, özellikle sinir sistemi belirtileri olan, nörokognitif bozukluk ya da BOS viral kaçış (“CSF viral escape”) düşünüldüğünde ART rejiminin optimize edilmesinde bir faktör olarak ele alınıyor ³.

1: Cusini, A.; Vernazza, P.L.; Yerly, S.; Decosterd, L.A.; Ledergerber, B.; Fux, C.A.; Rohrbach, J.; Widmer, N.; Hirschel, B.; Gaudenz, R.; et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013, 62, 28–35.

2: Arentoft, A., Troxell, K., Alvarez, K., Aghvinian, M., Rivera Mindt, M., Cherner, M., Van Dyk, K., Razani, J., Roxas, M., & Gavilanes, M. (2022). HIV Antiretroviral Medication Neuropenetrance and Neurocognitive Outcomes in HIV+ Adults: A Review of the Literature Examining the Central Nervous System Penetration Effectiveness Score. *Viruses*, 14(6), 1151.

3: Kelly, S. H., Nightingale, S., Gupta, R. K., & Collier, D. A. (2025). HIV Cerebrospinal Fluid Escape: Interventions for the Management, Current Evidence and Future Perspectives. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 10(2), 45.

İlaç (kısaltma)	Sınıf	CPE (Letendre 2010 ve literatür)	Kısa not
Zidovudin (AZT)	NRTI	4. ¹	NRTI içinde en yüksek CPE'lerden biri.
Nevirapin (NVP)	NNRTI	4. ¹	BOS penetrasyonu yüksektir.
Raltegravir (RAL)	INSTI	3. ¹	İyi BOS düzeyleri bildirilmiştir.
Emtrisitabin (FTC)	NRTI	3. ¹	Orta-yüksek.
Abakavir (ABC)	NRTI	3. ¹	İyi düzeyde geçiş.
Efavirenz (EFV)	NNRTI	3. ¹	Orta-yüksek; nöropsikiyatrik yan etkiler önemli.
Lamivudin (3TC)	NRTI	2. ¹	Orta.
Darunavir (boosted DRV/r)	PI	2. ¹	Proteaz inhibitörleri genel olarak sınırlı geçiş gösterir.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	PI	2. ¹	Düşük.
Atazanavir (ATV/r)	PI	1. ¹	Düşük.
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) / TAF	NRTI	1. ¹	Tenofovir grubu genelde düşük.
Maravirok (MVC)	CCR5	3. ¹	Göreceli olarak iyi BOS geçişi raporları var.
Dolutegravir (DTG)	INSTI	3. ^{2, 3}	Modern INSTI'ler içinde klinik olarak SSS etkin kabul edilir.

İlaç (kısaltma)	Sınıf	CPE (Letendre 2010 ve literatür)	Kısa not
Bictegravir (BIC)	INSTI	Resmi CPE puanı yok / belirsiz ⁴	Klinik veriler kısıtlı; bazı kombinasyonlarda FTC =3, TAF=1 etkisiyle rejim puanı hesaplanır.
Elvitegravir (EVG, boosted)	INSTI	Resmi CPE puanı yok	Orta-düşük etkili.
Doravirine (DOR)	NNRTI	Resmi CPE puanı yok.	Yeni olan bu ilaç için veri sınırlı ⁵ .
Cabotegravir (CAB)	INSTI	CPE olarak sınıflandırma zayıf/yerleşmemiş ⁵ .	Sistemik ve lokal dağılım farkı nedeniyle CPE klasik hesaplamaya tam uymayabilir.

1: Letendre SL, FitzSimons C, Ellis RJ, Clifford D, Collier AC, Gelman B, Marra C, McArthur J, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Vaida F, Heaton R, Grant I, and the CHARTER Group. (2010). [Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort.](#)

2: Avedissian, S. N., Dyavar, S. R., Fox, H. S., & Fletcher, C. V. (2020). Pharmacologic approaches to HIV-associated neurocognitive disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, 54, 102–108.

3: Brkic, S., Vereš, B., Thurnher, M. M., Boban, J., Radovanovic, B., Tomić, S., & Kozic, D. (2023). CNS efficacy parameters of combination antiretroviral therapy in chronic HIV infection: A multi-voxel magnetic resonance spectroscopy study. *Frontiers in Neurology*, 14.

4: https://www.askgileadmedical.com/docs/biktarvy/biktarvy-central-nervous-system-penetration?utm_source Erişim tarihi 21.09.2025

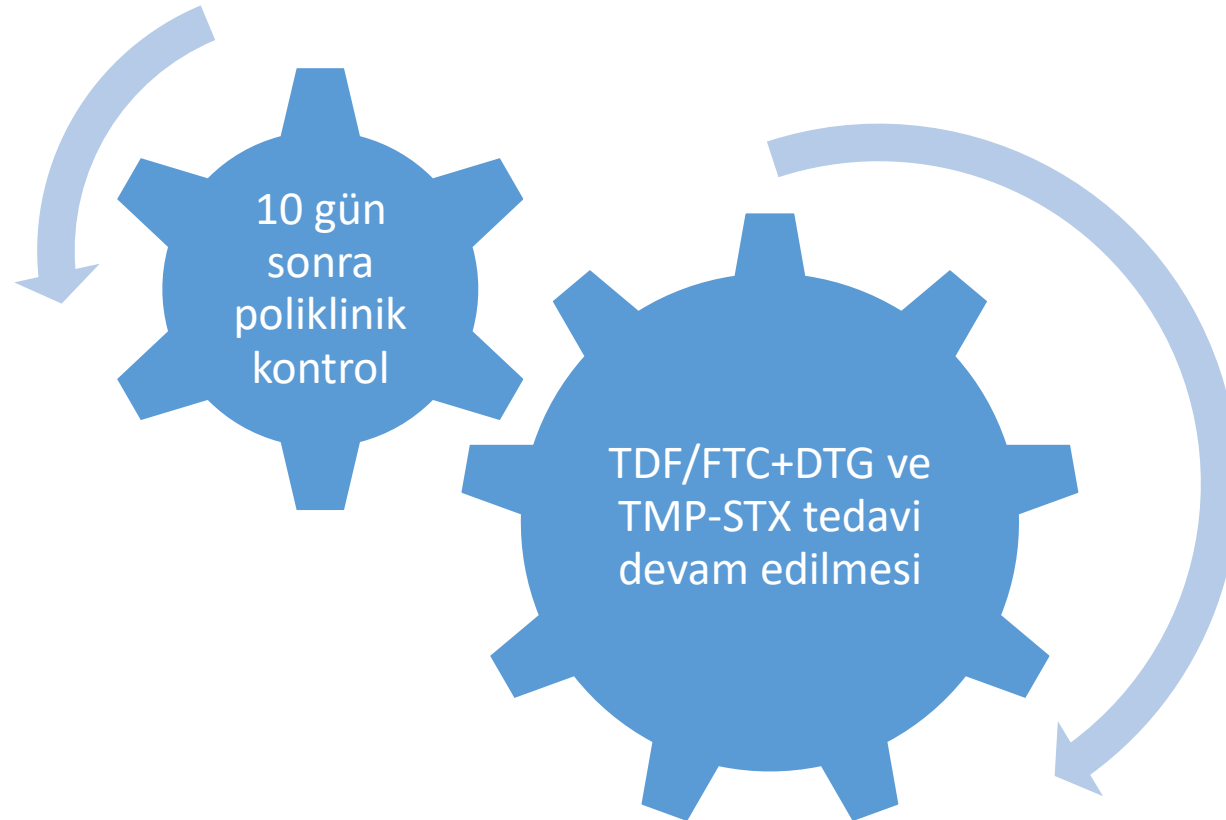
5: Chou, C. H., Chiou, J.-S., Ho, M.-W., Tien, N.-K., Li, T., Chiu, M. L., Tsai, F.-J., Wu, Y. C., Chou, I.-C., Lu, H. F., Lin, T. H., Liao, C.-C., Huang, S., Liang, W. M., & Lin, Y. J. (2023). Association of combination antiretroviral therapy with risk of neurological diseases in patients with HIV/AIDS in Taiwan: a nested case-control study. *Frontiers in Pharmacology*, 14.

Tedavi Düzenlemeleri

- Hastaya bařlanan ART rejimi TDF/FTC+DTG olarak tercih edildi.
- Pnömonisi için bařlanan Meropenem 3*1 gr ve orofarengeal kandidiyazis için bařlanan Flukonazol 1*400 mg tedavisi devam edildi.
- Sifiliz için Benzatin Penisilin G 2.400.000 IU tedavisi planlandı.
- CD4 sayısı <200 HS/ml olan hastaya TMP-STX profilaksisi başlandı.



- Meropenem tedavisi 12.günde, Flukonazol tedavisi 14.günde kesildi.
- ART ile belirgin bir klinik iyileşme gözlemlendi.
- Yatış süresince rehabilitasyon sürecine de dahil edilen hasta 30 günlük yatışının ardından önerilerde bulunularak ve reçetesi düzenlenerek taburcu edildi (20.03.2025).



Poliklinik Kontrolü (10.04.2025)

BK: 6660 /mm ³	GFR: 95 mL/dk/1,73 m ²	HIV RNA: 59 cp/ml
Hgb: 11,2 g/dL	Kre: 0,76 mg/dL	CD4 (%/#): 16,6/365 HS/ml
NE: 3670 /mm ³	ALT/AST: 14/22 U/L	CD8 (%/#): 74,3/1634 HS/ml

Hastanın;

- Genel durumu daha iyi, bilinci açık, oryante koopere.
- Oral alımı düzelmiş.
- Haftada birkaç gün yürüme egzersizi yapabiliyor.
- İlacını düzenli kullanmış
- Yeni başlangıçlı şikayeti yok.

- Ancak hasta 24.09.2025 tarihinde

- Oral alımda bozulma
- Uygunsuz ve şiddet içeren davranış
- Yer-zaman kooperasyon kaybı
- Yürüyememe, idrar kaçırma

Şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

- ❖ İlaç kullanımı sorgulandığında birkaç gün dışında aksatmadığını ifade ettiler
- ❖ Mevcut şikayetlerinin yaklaşık 2 haftadır olduğunu söylediler
- ❖ Son 3-4 gündür de ateş yüksekliği olmuş ancak hiç ölçülmemiş.
- ❖ Hastanın servis yatışı yapıldı, tetkikleri istendi



24.09.2025 Laboratuvar Tetkikleri

BK: 5460 /mm ³	CRP: 8 mg/dL	CD4 (%/#): 10/180 HS/ml
Hgb: 9,3 g/dL	Kre: 0,8 mg/dL	CD8 (%/#): 77/1386 HS/ml
PLT: 194.000 /mm ³	ALT/AST: 6/18 U/L	HIV RNA:

24.09.2025 alınan 2 set kan kültürü → Gram (+) kok üredi. İşlem devam ediyor.

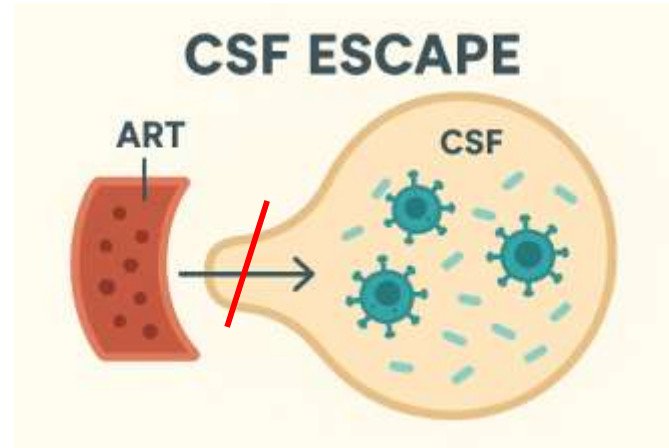
- Hasta oldukça uyumsuz ve ajite olduğu için
 - MR ve BT çekilemedi
 - LP yapılamadı
 - Düzenli kanları alınamadı



Ön Tanılarınız Nedir ?
Mevcut Bulgular ile Yaklaşımınız Ne
Olurdu?

Bos Viral Kaçışı (CSF Escape)

- Bazı HIV hastalarında, plazma viral baskılanması sağlanmış olsa bile, HIV RNA'sı BOS'ta tespit edilebilir ve bu durum “BOS viral kaçışı” olarak adlandırılır. ¹
- Temel mekanizma, **santral sinir sisteminin ayrı bir viral rezervuar** olmasıdır. ²



1: Mukerji, S.S.; Misra, V.; Lorenz, D.R.; Uno, H.; Morgello, S.; Franklin, D.; Ellis, R.J.; Letendre, S.; Gabuzda, D. Impact of antiretroviral regimens on cerebrospinal fluid viral escape in a prospective multicohort study of antiretroviral therapy-experienced humanimmunodeficiency virus-1-infected adults in the United States. Clin. Infect. Dis. 2018, 67, 1182–1190.

2: Mastrangelo, A., Turrini, F., De Zan, V., Caccia, R., Gerevini, S., & Cinque, P. (2019). Symptomatic cerebrospinal fluid escape. AIDS, 33.

Nedenleri

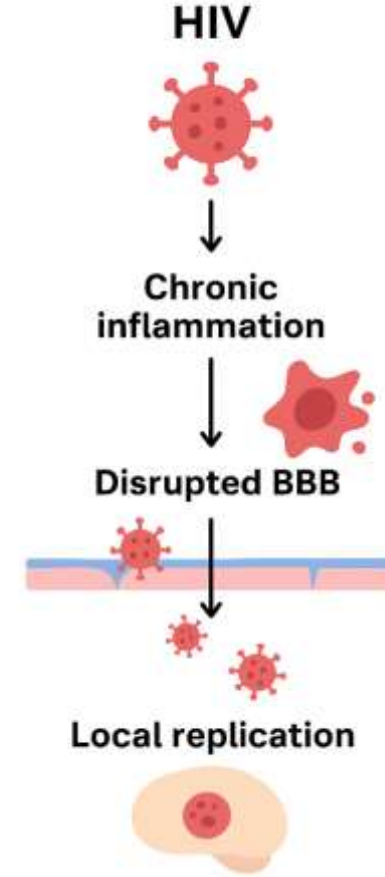
- 1) Kan-beyin bariyerini iyi aşamayan antiretroviraller**
- 2) Lokal viral replikasyon** → özellikle monosit/makrofajlar içinde latent veya aktif HIV replikasyonu.¹
- 3) İlaç direnci mutasyonları** → BOS'ta farklı direnç paternleri gelişebilir (plazmadan bağımsız).²

1: Kincer, L. P., Dravid, A., Trunfio, M., Calcagno, A., Zhou, S., Vercesi, R., Spudich, S., Gisslén, M., Price, R. W., Cinque, P., & Joseph, S. (2024). Neurosymptomatic HIV-1 CSF escape is associated with replication in CNS T cells and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 134(19).

2: Mukerji SS, Misra V, Lorenz D, Cervantes-Arslanian AM, Lyons J, Chalkias S, Wurcel A, Burke D, Venna N, Morgello S, Koralknik IJ, Gabuzda D. Temporal Patterns and Drug Resistance in CSF Viral Escape Among ART-Experienced HIV-1 Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jun 1;75(2):246-255.

4) İnflamasyon / immün aktivasyon → merkezi sinir sistemi HIV replikasyonu için uygun mikroçevre saęlar.³

- İnflamasyon ile bozulan kan beyin bariyeri
- ↓
- **Aktive olmuş enfekte monositler ve CD4+ T hücreleri**, BOS'a geçebiliyor.
 - BOS'a geçen hücreler ve sitokinler, **lokal inflamasyon** oluşturuyor
- ↓
- Bu, HIV replikasyonu için daha elverişli bir mikroçevre sağlıyor.



Direnç?

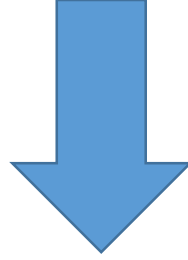


- Plazma ve BOS viral yük konsantrasyonları arasındaki farklar, HIV kompartmanlaşmasının meydana gelebileceğini göstermektedir.¹
- Viral sekanslar, SSS ve periferideki doku kompartmanları arasında genetik olarak farklılaşabilir ve SSS'deki ARV ilaçların konsantrasyonu ve hareketindeki farklılıklar ele alınması gereken önemli konular olabilir.
- ARV ilaçları belirli sekansları ve/veya kompartmanları yeterince hedefleyemeyebilir ve düşük CPE ilaçları bunu daha fazla yapabilir, ancak bu konu daha fazla araştırılmalıdır.²

1: Soulie, C.; Fourati, S.; Lambert-Niclot, S.; Tubiana, R.; Canestri, A.; Girard, P.M.; Katlama, C.; Morand-Joubert, L.; Calvez, V.; Marcelin, A.G. HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis. *AIDS* 2010, 24, 2412–2414.

2: Arentoft A, Troxell K, Alvarez K, Aghvinian M, Rivera Mindt M, Cherner M, Van Dyk K, Razani J, Roxas M, Gavilanes M. HIV Antiretroviral Medication Neuropenetrance and Neurocognitive Outcomes in HIV+ Adults: A Review of the Literature Examining the Central Nervous System Penetration Effectiveness Score. *Viruses*. 2022 May 26;14(6):1151.

**Hastanın antiretroviral
tedavisini düzenli
kullandığını ve direncin
söz konusu olmadığını
düşündüğümüzde**



- **ART değişikliği önerir misiniz?**
- **Değişiklik olur ise hangi ART rejimine geçmeyi düşünürsünüz?**

Teşekkür ederim