

# HIV-Pozitif Hastada Renal Tutulumla Giden *Cryptococcus neoformans* Menenjit: Bir Olgu Sunumu

## *Cryptococcus neoformans* Meningitis With Renal Involvement in an HIV-Positive Patient: A Case Report

Figen Sarıgöl, Ülkü Üser, Nefise Öztoprak

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

### Özet

Bu yazıda, akut başlangıçlı ve çoklu organ tutulumlu bir *Cryptococcus neoformans* menenjit olgusu sunuldu. 44 yaşında erkek hasta, HIV enfeksiyonu tanısıyla antiretroviral tedavi (ART) başlandıktan bir ay sonra bulantı, kusma, baş ağrısı ve genel durumunda bozulma şikayetleriyle yatırıldı. Klinik bulgular ve inceleme sonuçlarıyla pnömoni, retinit ve menenjit saptanan hastaya ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın çini mürekkebi preparatında tomurcuklanmış kapsüllü maya hücreleri görüldü. BOS'ta kriptokok antijeni pozitif ve BOS kültüründe *C. neoformans* üredi. Hastanın tedavisine lipozomal amfoterisin B ve flukonazol eklendi. Renal biyopsiyle alınan böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde yaygın parenkimal kriptokok tutulumu saptandı. Antifungal tedavi 40. günden sonra oral flukonazole sürdürüldü. 12 ay sonra CD4+ T hücresi sayısı 100/mm<sup>3</sup>'ün üstüne çıkınca flukonazol kesildi. ART altında ve antifungal tedavi almaksızın izlenen hastanın yüksek kreatinin düzeyleri devam etti. Bir yıllık izlemin ardından son kreatinin değeri 2.4 mg/dl idi. Özellikle yeni tanı almış HIV-pozitif olgularda CD4+ T hücresi sayısı <100/mm<sup>3</sup> ve serum kriptokok antijeni pozitif ise, rehberlerin de belirttiği gibi BOS'ta kriptokok antijeni araştırılmalıdır. Ayrıca renal fonksiyon bozukluğu olan HIV-pozitif hastalarda ayırıcı tanıda kriptokok enfeksiyonu da düşünülmeli ve en kısa zamanda böbrek biyopsileri yapılmalıdır. HIV ile infekte olgularda kriptokok enfeksiyonlarının çoklu organ tutulumuyla seyredebileceği akıld tutulmalıdır. Tanının erken konulması mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir.

*Klimik Dergisi* 2018; 31(2): 153-6.

**Anahtar Sözcükler:** *Cryptococcus neoformans*, menenjit, HIV, böbrek hastalıkları, akut renal hasar.

### Abstract

In this report, we present a case of cryptococcal meningitis with acute onset and multiple organ involvement. A 44-year-old male was hospitalized with complaints of nausea, vomiting, headache and deterioration in general condition one month after the initiation of antiretroviral therapy (ART) for HIV infection. Empirical antibiotic treatment was started for the diagnosis of pneumonia, retinitis and meningitis according to the clinical findings and examination results. India ink preparation of cerebrospinal fluid (CSF) revealed budding capsulated yeast cells. Cryptococcal antigen test was positive in CSF and *C. neoformans* was isolated from CSF culture. Liposomal amphotericin B and fluconazol was added to the treatment schedule. Histopathologic examination of the tissue obtained with renal biopsy revealed extensive parenchymal cryptococcal involvement. Antifungal therapy was continued as oral fluconazole after 40 days. Fluconazol was discontinued when CD4+ T cell count increased over 100/mm<sup>3</sup> after 12 months. The patient had persistently elevated creatinin levels under ART without antifungal therapy. Last creatinin value was 2.4 mg/dL after a one-year follow-up. Especially in newly diagnosed HIV-positive cases, cryptococcal antigen test should be performed in CSF as stated in the guidelines, if the CD4+ T cell count is <100/mm<sup>3</sup> and the serum cryptococcal antigen is positive. In addition, cryptococcal infection should be considered in differential diagnosis of HIV-positive patients with impaired renal function and kidney biopsies should be performed as soon as possible. Early diagnosis will help to reduce mortality and morbidity. It should be kept in mind that cryptococcal infections in HIV-infected patients may be present with multiple organ involvement.

*Klimik Dergisi* 2018; 31(2): 153-6.

**Key Words:** *Cryptococcus neoformans*, meningitis, HIV, kidney diseases, acute kidney injury.

**Cite this article as:** Sarıgöl F, Üser Ü, Öztoprak N. [Cryptococcus neoformans meningitis with renal involvement in an HIV-positive patient: A case report]. *Klimik Derg.* 2018; 31(2): 153-6. Turkish.

#### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Figen Sarıgöl, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muratpaşa, Antalya, Türkiye

E-posta/E-mail: drfigensarigol@yahoo.com.tr

(Geliş / Received: 25 Eylül / September 2017; Kabul / Accepted: 28 Şubat / February 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.36



## Giriş

*Cryptococcus neoformans*, dünyanın her yerinde bulunabilen kapsüllü bir maya mantarıdır. Güvercin başta olmak üzere papağan ve kanarya gibi kuş dışkılarıyla kirlenmiş toprak en önemli kaynaktır (1). Etken genellikle solunum yoluyla alınır. Önce akciğerde yerleşir, sonrasında kan yoluyla vücuda yayılır ve diğer sistemleri tutar. Kriptokok infeksiyonları daha çok bağışıklığı baskılanmış konakta sistemik mantar infeksiyonu olarak görülür. Özellikle edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında en sık görülen fırsatçı infeksiyonların içinde üçüncü sırada yer alır. Klinik olarak en sık menenjit ve meningoensefalit şeklinde görülür. Ancak etkili tedaviye rağmen bu hastalarda ölüm oranı yüksektir (2). Bu yazıda HIV infeksiyonunda kriptokoka bağlı ispatlanmış santral sinir sistemi ve böbrek tutulumu, kuvvetle muhtemel akciğer ve göz tutulumuyla seyreden bir olgu sunuldu.

## Olgu

44 yaşında HIV infeksiyonu olduğu bilinen erkek hasta, kliniğimizde antiretroviral tedavi (ART) başlanmasından bir ay sonra kilo kaybı, yutma güçlüğü, ağızda yaralar ve aralıklı baş ağrısı şikayetleriyle yatırıldı. Bir ay önce pozitif bulunan HIV doğrulama testi sonucuyla polikliniğimize başvurmuştu. Beş ay önce halsizlik, yorgunluk ve beş ayda 20 kg kilo kaybı şikayetleriyle başvurduğu başka bir hastanede HBsAg ve HBeAg pozitif, HBV DNA  $1.8 \times 10^9$  IU/ml ve karaciğer biyopsisinde Ishak skorlama sistemine göre kronik hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu (hepatik aktivite indeksi 8, fibroz 3) tanısıyla tenofovir disoproksil fumarat 245 mg/gün başlanmış; üç ay önce de hastanemizin Dahiliye Servisinde kilo kaybı ve kaşeksi nedeniyle malignite araştırılmak üzere yatırıldıktan sonra, anti-HIV pozitif bulununca istenen Western-Blot testinin sonucuyla kliniğimize başvurmak üzere taburcu edilmişti. Polikliniğimizde 15 gün sonraki fizik muayenede farinkste beyaz plakları mevcuttu; göz dibi muayenesi ve diğer sistem muayeneleri normal bulunmuştu. Lökosit  $5690/\text{mm}^3$ , hemoglobin 14.3 gr/dl, hematokrit %43.7, trombosit  $197\ 000/\text{mm}^3$ , aspartat aminotransferaz (AST) 120 Ü/lt, alanin aminotransferaz (ALT) 89 Ü/lt ve alfa-fetoprotein (AFP) 5.48 ng/ml idi. Diğer biyokimyasal değerleri ve akciğer grafisi normaldi.  $\text{CD4}^+$  T hücreleri sayısı  $50/\text{mm}^3$  (%4), HIV RNA  $4.25 \times 10^5$  kopya/ml idi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde pangastrit ve duodenal ülser saptanmıştı.. Başka bir fırsatçı infeksiyon saptanmayan hastaya orofaringeal *Candida* infeksiyonu için oral flukonazol  $1 \times 200$  mg/gün; HIV ve HBV infeksiyonu için tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin ve dolutegravir başlanmıştı. Profilaktik olarak da trimetoprim/sülfametoksazol (TMT/SXT) fort tablet/gün ve azitromisin  $1 \times 1250$  mg/hafta başlanmıştı. ART başlanmadan önce istenen direnç testi sonuçları arasında nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI) için timidin analoğu mutasyonu T215C pozitif; abakavir ve lamuvidine orta düzeyde direnç, tenofovir ve embtrisitabine ise duyarlılık söz konusuydu. Bu sonuçlardan sonra da başlanmış olan ART'de değişiklik yapılmamıştı.

Hastanın son gelişindeki fizik muayenesinde şuuru açıktı; arteriyel tansiyon 110/70 mmHg, nabız 80/dakika, aksiller vücut sıcaklığı 37.4°C idi; solunum, dolaşım ve sindirim sistemi muayenesinde özellik yoktu. Sinir sistemi muayenesinde ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları, taban derisi refleksi negatif ve herhangi bir motor defisiti yoktu. Eritrosit sediman-

tasyon hızı 120 mm/saat, C-reaktif protein 52 mg/lt, hemoglobin 8.7 gr/dl, lökosit  $2200/\text{mm}^3$ , trombosit  $37\ 000/\text{mm}^3$ , ALT 27 Ü/lt, AST 25 Ü/lt ve kreatinin 2.3 mg/dl, idi; akciğer grafisinde bir özellik yoktu.  $\text{CD4}^+$  T hücreleri sayısı  $65/\text{mm}^3$  (%5), HIV RNA  $2 \times 10^3$  kopya/ml bulundu. Akut böbrek hasarı nedeniyle hastanın ilaç dozları ayarlandı. İki gün sonra bulanık görme tanımlayan hastada göz dibi muayenesinde bilateral retinit saptandı. Hastada ön tanı olarak sitomegalovirus (CMV) retiniti düşünüldü ve tedavisine IV gansiklovir  $2 \times 5$  mg/kg/gün eklendi. Bir gün sonra solunum zorluğu başlayan hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğerde yaygın buzlu cam görünümü ve plevral efüzyon saptandı. Bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) incelemesinde aside dirençli bakteri görülmemesi, *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'nin negatif olması, BAL'da CMV DNA'nın negatif olması nedeniyle ön planda *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), kriptokok pnömonisi ve immün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendromu (IRIS) düşünüldü. Hastaya ampirik olarak prednizolon  $2 \times 40$  mg/gün (PCP dozunda), TMT/SXT  $3 \times 15$  mg/kg, seftriakson  $1 \times 2$  gr ve klaritromisin  $2 \times 500$  mg IV başlandı.

Kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normaldi. Lomber ponksiyon (LP) ile alınan beyin-omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı normaldi; BOS incelemesinde 10 lökosit/ $\text{mm}^3$  (%58 nötrofil, %31 lenfosit, %11 monosit), glukoz 20 mg/dl (eşzamanlı kan glukozu 120 mg/dl), protein 61 mg/dl bulundu. BOS HIV RNA  $1.08 \times 10^2$  kopya/ml idi. BOS'un çini mükrekebi preparatında tomurcuklanmış kapsüllü maya hücreleri görüldü (Resim 1). BOS kriptokok antijeni testi pozitif olarak sonuçlandı. BOS kültüründe üreyen maya hücreleri *C. neoformans* olarak idantifiye edildi (Resim 2).

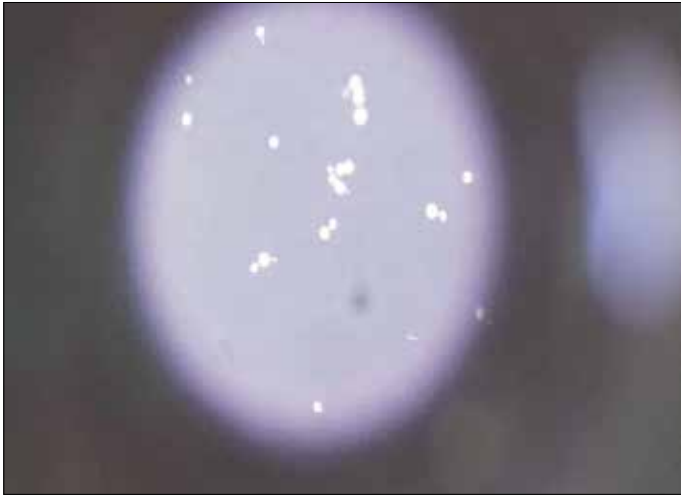
Hastanın tedavisine kriptokok menenjit tanısıyla flukonazol  $1 \times 800$  mg IV ve lipozomal amfoterisin B  $1 \times 3$  mg/kg IV eklendi. Antifungal tedavinin 14. ve 21. gününde tekrarlanan LP'de elde edilen BOS'ta lökosit ve maya hücreleri görülme-ye devam etti.

Renal fonksiyonları da düzelmeyen hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede proksimal ve distal tubuluslar içinde müsin boyasıyla boyanan bir kapsülle çevrilmiş 6 µm çapında maya hücrelerinin görüldüğü; glomerüllerde yine maya hücreleriyle birlikte mezangial proliferasyon olduğu ve dokuda maya hücrelerinden oluşan nodüler agregatların dikkati çektiği bildirildi.

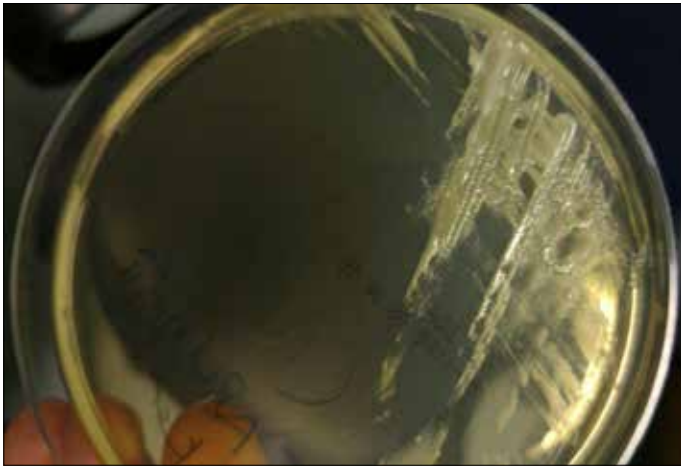
Tedavinin 40. gününde BOS'ta lökosit ve mantar hücreleri görülmedi; BOS kültüründe üreme olmadı. Antifungal tedavi oral flukonazol  $1 \times 400$  mg/gün olarak sürdürüldü. 12 ay sonra  $\text{CD4}^+$  T hücreleri sayısı  $100/\text{mm}^3$ 'ün üstüne çıkınca flukonazol kesildi. ART altında ve antifungal tedavi almaksızın izlenirken yüksek kreatinin düzeyleri devam etti. Bir yıllık izlemin ardından son kreatinin değeri 2.4 mg/dl idi. Hastanın HIV infeksiyonu tanısı konulmadan önceki hastane yatışları sırasındaki kreatinin değerleri geriye dönük olarak gözden geçirildiğinde normal sınırlar içinde olduğu tespit edildi.

## İrdeleme

Kriptokok pnömonisi bağışıklığı baskılanmamış kişilerde %30'unda *C. neoformans* inhalasyonu sonrasında gelişir ancak akciğerde semptom oluşturmadığı için diğer organlara yayılana kadar da tanınmayabilir. Akciğer tutulumu olan



**Resim 1.** BOS'un çini mürekkebi preparatında tomurcuklanmış kapsüllü maya hücreleri.



**Resim 2.** Sabouraud dekstroz agarında üreyen maya kolonileri.

hastalarda, radyolojik olarak iyi sınırlı, kalsifiye olmayan, tek ya da çok sayıda nodüler lezyonlar, en sık görülen bulgudur. Bağışıklığı baskılanmış, özellikle HIV-pozitif hastalarda ise kriptokokun akciğer tutulumu çoğunlukla PCP'ye benzer şekilde difüz bilateral interstisyel infiltrasyon şeklinde görülür (3). Kriptokok saptanan AIDS hastalarında gelişen akut solunum yetmezliği kriptokok hastalığıyla ilişkilidir. Bu klinik görünümün PCP ile benzer olduğu ve tanının ölümden önce çoğunlukla gözden kaçtığı belirtilmiştir (4,5). HIV-pozitif hastalarda tanı konulamayan fırsatçı infeksiyonların varlığında ART başlandıktan 2-4 hafta sonra IRIS gelişme sıklığının fazla olduğu gösterilmiştir (6). Olgumuzda da yatışının ikinci gününde akciğer grafisi normal olmasına rağmen gelişen akut solunum güçlüğü ve toraks tomografisinde her iki akciğerde buzlu cam görünümü nedeniyle PCP, kriptokokoz veya maskesi düşmüş IRIS olabileceği düşünülerek ampirik tedavi başlanmıştır.

Bağışıklığı baskılanmış akciğer kriptokokozu olan hastaların çoğunda (%60-70) meninks tutulumu da vardır. AIDS hastalarının ancak %7-10'unda akciğer ve santral sinir sistemi tutulumu birlikteliği görülür (7). Kriptokokun santral sinir sistemine yerleşme nedenleri, BOS'ta globulin yapısında an-

tikriptokokal maddenin, komplemanın, kemotaktik ve opsonik faktörlerin bulunmaması ve BOS'un iyi bir besiyeri olmasıdır (8,9). AIDS'te görülen kriptokok infeksiyonlarının %50'sini kriptokok menenjitisi oluşturur ve CD4<sup>+</sup> T hücre sayısı <100/mm<sup>3</sup> olanlarda daha sık görülür (7,10-12). AIDS hastalarında kriptokok menenjitisi sıklıkla sinsi başlar. En sık görülen ve ilk ortaya çıkan belirti yaygın künt baş ağrısıdır. Bulantı, kusma, baş dönmesi, uyku hali, bellek ve davranış bozuklukları diğer belirtilerdir. Olgumuz ART başlandıktan bir ay sonra benzer şikayetlerle yatırılmıştı ve künt bir baş ağrısı vardı.

Kriptokok menenjitisi olgularının %50-90'ında BOS'ta çini mürekkebiyle kriptokok görülmektedir. BOS kültürleri çoğunlukla pozitif ancak relaps durumlarında BOS kültürleri negatif olabilir. BOS'ta kriptokok antijeni, kriptokok menenjitinde çoğu zaman pozitif ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlıdır. Kriptokok infeksiyonlarında serumda kriptokok antijeni (%95) saptanabilir; ama izlemde önemi yoktur (13). Kriptokok menenjitisi tanısında kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG inceleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Ancak gerek HIV-pozitif gerekse HIV-negatif kriptokok menenjitisi olgularının yarısında BT ve MRG normal olarak değerlendirilebilir. Ancak hidrosefali ve kriptokokoma tarzı kitle lezyonları görülebilir (14). Olgumuzda da kraniyal MRG normaldi, menenjit tanısı BOS incelemesinde çini mürekkebi boyamasında kriptokok görülmesi, antijen testinin pozitif olması ve kültürde kriptokok üremesiyle konuldu.

Serumda kriptokok antijeni klinik semptomların başlamasından haftalar ve hatta aylar önce pozitif olabildiği için (15); CD4<sup>+</sup> T hücre sayısı <100/mm<sup>3</sup> olan yeni tanı almış HIV-pozitif hastalarda serumda kriptokok antijen testinin yapılması ve pozitif çıkarsa BOS örneğinde de kriptokok antijen testinin değerlendirilmesi; menenjit dışlanırsa flukonazolle 800 mg/gün preemtif tedavinin ART'nin başlanmasından iki hafta önce verilmesi önerilmektedir (16). ART tedavisinin tek başına kriptokok antijeni pozitif HIV ile infekte bireylerde semptomatik kriptokok infeksiyonu gelişmesini veya kriptokoka bağlı ölümleri engellemediği gösterilmiştir (17). Bu nedenle AIDS'e bağlı kriptokok menenjitinde mortalite ve morbiditeyi düşüren faktörler arasında flukonazolle preemtif tedaviden bahsedilmiştir (18).

AIDS'li hastalarda kriptokok menenjitisi tedavisinde başlangıçta en az iki hafta kombine amfoterisin B ve flusitozin tedavisi önerilmekte olup flusitozinin kullanılmadığı durumlarda tek başına amfoterisin B de kullanılmaktadır. Amfoterisin B'nin kullanılmadığı olgularda tek başına flusitozine direnç gelişme riski yüksek olduğu için önerilmemekte, ama flukonazol yüksek dozda (1x1200 mg/gün) tek başına önerilmektedir. Beyene ve arkadaşları (19)'nın yaptığı bir çalışmada tek başına yüksek doz flukonazolün serum kriptokok antijeni titresi 1/1280'den yüksek olan hastalarda kullanımın mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. European AIDS Clinical Society Guidelines, flusitozine ulaşılamayan ülkelerde amfoterisin B ve flukonazolün birlikte kullanımını önermektedir (16,20). AIDS'li hastalarda ART'nin HIV replikasyonunu kontrol ettiği fakat mikrobiyolojik relapsı önlemek için idame antifungal tedavinin gerektiği vurgulanmaktadır (21). Olgumuzda da erken dönemde amfoterisin B ve flukonazol birlikte kullanılarak kriptokok menenjitinin sekelsiz iyileşmesi sağlanmıştır.



AIDS hastalarında retinitin sıklıkla CMV'ye, nadiren de kriptokoka bağlı olabileceği bildirilmiştir (22). CMV retinitinde tanı için, vitröz veya aköz hüner örneğinde CMV PCR yapılması yararlı olabilir ve pozitif sonuç CMV hastalığını düşündürür (23). Olgumuzda saptanan retinitin tanısı netleştirilememiştir. Retinitin ayırıcı tanısında CMV, *Toxoplasma*, kriptokok enfeksiyonu ya da IRIS olabileceği düşünülerek, CMV için tedavi başlandı fakat göz anjiyografisinin CMV retinitini görünümüyle uyumsuz olması ve vitröz sıvıda CMV DNA'nın negatif bulunması sonrasında gansiklovir tedavisi kesildi.

HIV enfeksiyonuna bağlı böbrek parenkimini tutan fırsatçı enfeksiyonlar, CMV, parvovirus, herpes simpleks virüsü gibi viral etkenlere bağlı olabileceği gibi, fungal enfeksiyonlar, tipik ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, *Mycoplasma*'ya ve diğer bakterilere bağlı pyelonefrit de olabilir (24). Kriptokoka bağlı renal tutulum oldukça nadir görülmektedir; klinik ve laboratuvar olarak spesifik bir bulgusu yoktur (25). Renal tutulum tanısı ancak histopatolojik olarak konulabilmektedir. Kriptokokun HIV ile infekte hastaların idrar örneklerinden izole edilmesi böbrek tropizminin bir göstergesidir (26). Böbrek tutulumu olan olgularda klinik hızlı ilerler ve ölümcül seyredir. Olgumuzda kriptokoka bağlı böbrek tutulumu tanısı kreatinin yüksekliği ve histopatolojik incelemede kriptokok görülmesiyle konuldu.

Sonuç olarak, kriptokokoz AIDS'te sıklıkla görülen sistemik bir mantar hastalığıdır ve ölümcül seyretmektedir. Özellikle CD4<sup>+</sup> T hücresi sayısı <100/mm<sup>3</sup> olan hastalarda serum kriptokok antijeni pozitif saptandığı takdirde BOS'ta da antijen testi yapılmalıdır. AIDS döneminde olan ve renal fonksiyon bozukluğuyla seyreden hastalarda ayırıcı tanıda kriptokok enfeksiyonu da düşünülerek renal biyopsilerinin hızlıca yapılarak tanının konulması mortalite ve morbiditeyi azaltmada yardımcı olacaktır. Bu olgu HIV enfeksiyonuyla birlikte kriptokoka bağlı ispatlanmış santral sinir sistemi ve böbrek tutulumunun yanı sıra, kriptokoka bağlı akciğer ve göz tutulumunun kuvvetle muhtemel olduğu ülkemizden bildirilen ilk olgudur.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

- Maziarz E, Perfect J. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1): 179-206. [CrossRef]
- Martin-Blondel G, Ysebaert L. Images in clinical medicine. Disseminated cryptococcosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(18): 1741. [CrossRef]
- Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009; 14(4): 474-85. [CrossRef]
- Orsini J, Blaak C, Tam E, Rajayer S, Morante J. Disseminated cryptococcal infection resulting in acute respiratory distress syndrome (ARDS) as the initial clinical presentation of AIDS. *Intern Med*. 2016; 55(8): 995-8. [CrossRef]
- Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009; 14(4): 474-85. [CrossRef]
- Riveiro-Barciela M, Falcó V, Burgos J, et al. Neurological opportunistic infections and neurological immune reconstitution syndrome: impact of one decade of highly active antiretroviral treatment in a tertiary hospital. *HIV Med*. 2013; 14(1): 21-30. [CrossRef]
- Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(6): 783-9. [CrossRef]
- Vecchiarelli A, Monari C. Capsular material of Cryptococcus neoformans: virulence and much more. *Mycopathologia*. 2012; 173(1): 375-86. [CrossRef]
- Miyazato A. Mechanism of Cryptococcus meningoencephalitis. *Med Mycol J*. 2016; 57(1): 27-32. [CrossRef]
- Çağatay AA, Öncü S, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Cryptococcus neoformans menenjitisi: beş olgu bildirisi. *Klimik Derg*. 2003; 16(2): 85-90.
- Ersöz-Arat M, Yıldırım T, Şimşek F, Efe-Iris N, Hakyemez İN, Çetmeli G. Bir AIDS olgusunda diseminan kriptokok enfeksiyonu ve HIV/AIDS hastalarında Türkiye'den bildirilen diğer kriptokokoz olgularının değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2013; 21(3): 126-7.
- Acar M, Sütçü M, Aktürk H, et al. Yaygın kriptokok enfeksiyonu ile tanı konulan pediatrik bir HIV olgusu. *Mikrobiyol Bül*. 2016; 50(3): 471-7. [CrossRef]
- Kaur R, Mehra B, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Fungal opportunistic pneumonias in HIV/AIDS patients: an Indian tertiary care experience. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(2): 14-9. [CrossRef]
- Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, et al. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India*. 2007; 55(3): 226-32. [CrossRef]
- French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002; 16(7): 1031-8. [CrossRef]
- Guidelines Version 8.2 January 2017 [Internet]. Brussels, Belgium: European AIDS Clinical Society [erişim 20 Şubat 2018]. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.2-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf).
- Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4<sup>+</sup> cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(4): 448-55. [CrossRef]
- Vidal J, Boulware D. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57(Suppl. 19): 38-45.
- Beyene T, Zewde AG, Balcha A, et al. Inadequacy of high-dose fluconazole monotherapy among cerebrospinal fluid cryptococcal antigen (CrAg)-positive human immunodeficiency virus-infected persons in an Ethiopian CrAg screening program. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(12): 2126-9. [CrossRef]
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3): 291-322. [CrossRef]
- Lofgren S, Abassi M, Rhein J, Boulware DR. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15(4): 331-40. [CrossRef]
- Mao F, Sun H, Li D. Ophthalmic manifestations in acquired immune deficiency syndrome patients with cryptococcal meningitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2015; 51(5): 364-8.
- Port AD, Orliin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus retinitis: a review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017; 33(4): 224-34. [CrossRef]
- Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med*. 2017; 377(24): 2363-74. [CrossRef]
- Daher Ede F, Nasseralla JC, Silva Junior GB, Oliveira AR, Medeiros Neto JU, Sousa AQ. Fatal disseminated cryptococcosis with renal involvement in an HIV-infected patient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57(4): 365-7. [CrossRef]
- Bollée G, Touzot M, Mechai F, et al. Plasma exchange for disseminated cryptococcosis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(4): 673-6. [CrossRef]