

Cryptococcus neoformans Menenjitisi: Beş Olgu Bildirisi

A. Atahan Çağatay, Serkan Öncü, Halit Özsüt, Haluk Eraksoy, Semra Çalangu

Özet: Kriptokok infeksiyonları, daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmektedir. Bu yazıda kliniğimizde tanısı konulup izlenen, altta yatan hastalık olarak dördünde HIV infeksiyonu, birinde sarkoidoz olan toplam beş kriptokokoz olgusu sunuldu. Olguların tümünde beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın çini mürekkebi preparatıyla, kimileri tomurcuklanan kapsüllü maya hücreleri görülürken; dört olgunun BOS kültüründe *Cryptococcus neoformans* üretilirdi. Birer hastada tek başına flukonazol ve amfoterisin B kullanılırken, öteki üç hastada flukonazol kullanımı sonrası amfoterisin B tedavisine geçmek gerekti. Bir hastanın tedavisinde amfoterisin B'ye flusitozin de eklendi. Hastaların üçü tedavinin başlangıcında kaybedilirken; biri tedavinin ikinci ayında, diğeri ise üçüncü ayında kaybedildi.

Anahtar Sözcükler: *Cryptococcus neoformans*, AIDS, amfoterisin B, flukonazol, HAART.

Summary: *Cryptococcus neoformans meningitis: a report of five cases.* Cryptococcal infections are mostly seen in immunosuppressed patients. Five cases diagnosed in our department, four with HIV infection and one with sarcoidosis were presented. Encapsulated yeasts including some budding forms were detected in India-ink preparation of cerebrospinal fluid (CSF) of all patients, and *Cryptococcus neoformans* was isolated in CSF cultures of four cases. While either fluconazole or amphotericin B was administered in two patients, fluconazole was changed to amphotericin B in other three patients because of intolerance or insufficient clinical response. Flucytosin was added to amphotericin B in one patient. While three patients died early after beginning the therapy, one died in second months, and one died in third months of therapy.

Key Words: *Cryptococcus neoformans*, AIDS, amphotericin B, fluconazole, HAART.

Giriş

Kriptokok infeksiyonları, kapsüllü bir maya olan *Cryptococcus neoformans*'ın neden olduğu infeksiyonlardır. *C. neoformans*, 1-30 µm kalınlığında polisakarid bir kapsülle çevrili, 4-6 µm büyüklüğünde oval bir mayadır (1). Normal insanlarda da hastalık nedeni olabilir, ancak daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda infeksiyon yapar. Kriptokok infeksiyonlarına 1980'li yıllara kadar kanser, organ transplantı alıcısı ve kortikosteroid tedavisi gören hastalarda sporadik olarak rastlanmaktaydı. Son zamanlarda ise edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalardaki en sık ölüm nedenleri arasında bildirilmektedir (2-5).

Bu yazıda, kliniğimiz tarafından izlenen dördü insan immün yetmezlik virusu (HIV) infeksiyonu, biri sarkoidoz zemininde gelişen ve değişik klinik seyir gösteren beş olgu sunulmuştur. HIV infeksiyonu olan dört olgunun ikisi yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi ("highly active antiretroviral therapy", HAART)'nin klinik uygulamaya girmesinden önceki dönemde, diğer ikisi ise HAART döneminde görülmüş olgulardır.

Olgular

Olgu 1. 27 yaşında, intravenöz ilaç bağımlılığı ve alkolle bağlı kronik karaciğer hastalığı olan erkek hasta, konfüzyon, oryantasyon kusuru, baş ağrısı, kusma ve sarılık nede-

niyle yatırıldı. Bir yıl öncesine değin yurt dışında yaşayan hastanın yakınmaları, bir hafta önce başlamıştı. Hepatik ensefalopati tanısı konularak başlanan tedavisi sırasında meningeal bulgular ortaya çıktı. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda lenfositler bir menenjitte uyumlu bulgular saptandı ve çini mürekkebi preparatıyla çok sayıda maya hücreleri görüldü. BOS kültüründe *C. neoformans* izole edildi. Yapılan serolojik incelemede HIV-pozitif olduğu anlaşılan hastanın CD₄ lenfosit sayısı 101/µl idi. Akciğer grafisinde özellik yoktu; kranyal bilgisayarlı tomografisinde (BT) saptanan yaygın kortikal atrofi, HIV infeksiyonunun serebral tutulumuna bağlandı. Hastaya flukonazol, 400 mg/gün İV yükleme dozu verildikten sonra 200 mg/gün olarak sürdürüldü. Tedavinin yedinci gününde BOS steril hale geldi. Mantar yönünden yinelenen kan, idrar ve dışkı kültürlerinde üreme olmadı. Altı hafta parenteral tedavi sonrası 100 mg/gün oral flukonazol, kronik süpresif tedavi olarak sürdürüldü. Ancak hasta bu idame tedavisinin birinci haftasında nakledildiği bir hastanede önceden gelişmiş olan dekübitus ülserinden kaynaklanan ağır bir sepsis sonucu öldü (6).

Olgu 2. 20 yıldır astım tanısı ile izlenen, 11 aydır sarkoidoz tanısı ile kortikosteroid tedavisi alan 64 yaşındaki kadın hasta, iki ay öncesine dek antitüberküloz tedavi de kullanılmaktaydı. Hastanın son üç aydır zaman zaman 38°C'ye yükselen ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir ateşinin olduğu öğrenildi. Bir hafta önce gelip geçici sol hemiparezi ve konuşmada peltekleşme ortaya çıkmıştı. Bilinci giderek bozulan, uykuya eğilimi artan hastada ense ileri

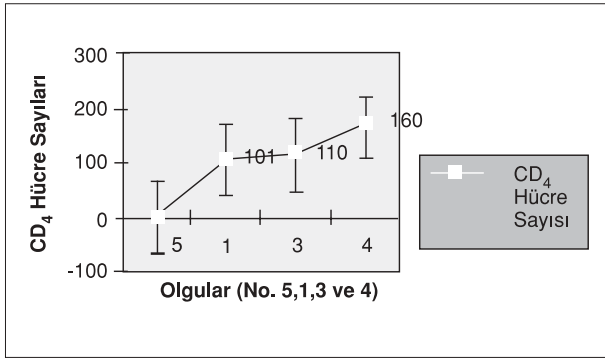
fleksiyona dirençliydi ve bilateral nervus abducens felci saptandı. Kranyal BT'si normaldi. Elektroensefalogramda ağır, yaygın organizasyon bozukluğu görüldü. Renksiz ve berrak görünümdeki BOS örneğinde lenfosit 80/µl, polimorf nüveli lökosit 15/µl, glikoz 21 mg/dl (kan glikozu 68 mg/dl) ve protein 328 mg/dl olarak saptandı. Hastaya iki gün antitüberküloz tedavi verildikten sonra BOS kültüründe üreyen maya hücreleri morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre *C. neoformans* olarak tanımlandı. 400 mg/gün İV flukonazol olarak başlanan antifungal tedavinin beşinci gününde BOS kültürü negatifleşti. Ancak tedavinin beşinci gününde derin koma tablosu gelişti ve flukonazol kesilerek 1 mg/kg (75 mg/gün) İV amfoterisin B tedavisine geçildi. Ertesi gün 4 gr/gün flusitozin de eklendi. Ancak hasta bu tedavinin dördüncü gününde kardiyojenik şok tablosunda kaybedildi (7).

Olgu 3. Otuz dört yaşında, heteroseksüel, HIV-pozitif erkek hasta, iki gün öncesine kadar bir yakınması yokken birden başlayan ve giderek artan baş ağrısı, bulantı ve kusma yakınmaları ile polikliniğimize getirildi. İki yıl önce HIV-pozitif olduğu saptanan hasta, zidovudin (ZDV) ve zalsitabin (ddC)'den oluşan ikili antiretroviral tedavi kullanmaktaydı. Fizik muayenede, bilinci açık, vücut sıcaklığı 37°C idi. Ense sertliği olan hastanın başka bir meningeal iritasyon bulgusu yoktu. Lökosit 5 700/µl, lenfosit 780/µl, trombosit 250 000/µl, hemoglobin 12 gr/dl (MCV 100 fl), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 80 mm/saat, CD4 lenfosit sayısı 110/µl (%14) olarak saptandı. Göz dibi muayenesinde papilla sınırları net olarak seçiliyordu. Kranyal BT'de yer kaplayan bir kitle saptanmadı. Lomber ponksiyonla elde edilen renksiz ve berrak görünümdeki BOS'un basıncı artmıştı. BOS'ta protein 320 mg/dl, glikoz 30 mg/dl (eşzamanlı kan şekeri 98 mg/dl), hücre sayısı 11 lenfosit/µl olarak saptandı. Çini mürekkebi preparatında kimileri tomurcuklanma da gösteren kapsüllü maya hücreleri saptanmasına karşın Sabouraud besiyerinde üreme olmadı. *C. neoformans* menenjitisi tanısı konan hastaya flukonazol 2x400 mg/gün İV olarak başlandı. Beşinci gün genel durumunun tam olarak düzelmemesi ve BOS'ta hâlâ maya hücrelerinin görülmesi üzerine, hastaya flukonazol yerine amfoterisin B başlandı. Konvansiyonel amfoterisin B'ye karşı allerjik reaksiyon geliştiği için tedavi, lipozomal amfoterisin B (3 mg/dl) ile sürdürüldü. Tedavisi dört haftaya (yaklaşık 4.5 gr amfoterisin B) tamamlandıktan sonra hasta oral flukonazol profilaksisi altında taburcu edildi. Taburcu olduktan üç ay sonra benzer yakınmalarla gelen ve verilen flukonazolu almadığı öğrenilen hastada BOS'ta yeniden kapsüllü maya hücreleri saptandı. Hemen lipozomal amfoterisin B tedavisine başlanan hasta, uygulanan destek tedavisine karşın septik şok tablosunda kaybedildi. Daha sonra BOS kültüründe *C. neoformans* üredi.

Olgu 4. Kırk üç yaşında, heteroseksüel, HIV-pozitif kadın hasta, sağ koltukaltında şişlik ve ağrı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve karın ağrısı yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Üç ay önce halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı yakınmaları ile başvurduğu polikliniğimizde yapılan incelemelerde hastanın HIV-pozitif olduğu saptanmış ve o zaman yapılan incelemeler sonucunda viral yük 20 000 kopya/µl, CD₄ hücre sayısı 400/µl (%11) bulunmuştu. Hastanın öne-

rilen ilaçlarını kullanmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde bilinci açık, aktif ve koopere, vücut sıcaklığı 37.4°C idi. Karın muayenesinde sağ üst kadrant palpasyonla ağrılıydı. Periferik lenfadenomegali ve hepatosplenomegali yoktu. Traube alanı açıktı. Son hemogramında hemoglobin 8 gr/dl, lökosit 6 600/µl, lenfosit 1 600/µl, CD4 160/µl (%10), ESH 65 mm/saat, CRP 96 mg/dl idi. İkili antiretroviral (ZDV ve didanozin) tedavi başlandı. Takibi sırasında abdominal BT'de sağ sürrenalinde kitle olduğu saptandı. Yapılan endokrinolojik testler ile kitlenin hormonal aktiviteye sahip olmadığı ve sürrenal yetersizliğine yol açmadığı saptandı. BT altında sürrenalden yapılan iğne biyopsisinin patolojik incelemesinde büyük B hücreli Hodgkin dışı lenfoma saptandı. Hastaya CHOP (siklofosamid, Adriablantina®, vinkristin, metilprednizolon) protokolünün birinci kürü uygulandı. Hastanın bu tedavisi sırasında sağ maksiller bölgesinde ağrı, kızamıklık ve şişlik gelişti. Paranasal sinüs BT'sinde solda anterior etmoidin laminalarını, orbitanın medyal duvarını harap eden, sol maksiller sinüs ostiumunu genişleterek maksiller sinüs aerosyonunu kapatan, deri-derialtı dokuya uzanım gösteren, septum nasi'de sağa deviasyona neden olan yumuşak doku görünümü saptandı. Biyopsi bulguları ileri derecede nekrotik değişiklikler göstermekte olup büyük B hücreli Hodgkin dışı lenfoma ile uyumlu idi. Hastanın üçüncü kemoterapi kürü sırasında ateşi 39°C'ye kadar yükseldi ve şiddetli baş ağrısı oldu. Mental konfüzyonu gelişen hastanın fizik muayenesinde ense sertliği saptandı. Kranyal BT'de bir özellik saptanmazken yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı yüksek, renksiz ve görünümü berrak, 15 lenfosit/µl, protein 300 mg/dl, glikoz 20 mg/dl (eşzamanlı kan şekeri 110 mg/dl) olarak bulundu. Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında aside dirençli basil (ARB) görülmedi. Yapılan çini mürekkebi preparatında kapsüllü maya hücreleri görüldü. Tedaviye flukonazol (800 mg/gün, İV) eklendi. 48 saat içinde hastanın bilinci kapanınca flukonazol yerine konvansiyonel amfoterisin B (1 mg/kg/gün) tedavisine geçildi. Ancak hasta bu tedavinin üçüncü gününde kaybedildi.

Olgu 5. Elli dört yaşında, heteroseksüel, HIV-pozitif erkek hasta, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Bir yıl öncesine kadar yurt dışında yaşayan hastanın iki yıl önce HIV-pozitif olduğu saptanmıştı. Son altı ay içinde antiretroviral ilaç almamıştı. Fizik muayenede, her iki bacağına 0.5-1 cm boyutlarında birkaç makülopapüler kahverengi lezyon görüldü. Nörolojik muayenede ense sertliği ve meninks iritasyon bulguları vardı. Göz dibi muayenesinde papilla sınırları net olarak seçilemedi. Laboratuvar bulgularında lökosit sayısı 4 330/µl, lenfosit 320/µl, trombosit 72 000/µl, hemoglobin 13.1 gr/dl (MCV 94 fl), ESR 67 mm/saat idi. HIV1-RNA 28 000 kopya/µl idi. Hiç CD₄ lenfosit yoktu. Tüm biyokimyasal değerler normal sınırlar içinde bulundu. Akciğer PA filminde, sağ paratrakeal ve apikal bölgede homojen olmayan dansite artışı vardı. BOS basıncı artmış, renksiz ve berrak görünümdeydi; protein 432 mg/dl, glikoz 46 mg/dl (eşzamanlı kan şekeri 98 mg/dl), hücre sayısı olarak 7/µl ve tümü lenfositti. ARB görülmedi. Çini mürekkebi preparatı ile kapsüllü maya hücreleri görüldü. Sabouraud besiyerinde gri renkli maya hücre kolonileri *C. neoformans* olarak tanımlandı. Antiretroviral



Şekil 1. Olguların CD₄ hücre sayıları.

tedavi [ZDV, lamivudin, indinavir] ile birlikte hemen amfoterisin B (1 mg/kg) başlandı. Hasta konvansiyonel amfoterisin B'yi tolere edemeyince lipozomal amfoterisin B tedavisine geçildi. Tedavinin 2. ve 4. haftalarında BOS'ta kapsüllü maya hücrelerinin saptanması sürdü. Trombosit sayısının çok düşük olması (20 000/µl) nedeniyle bronkoskopi yapılmadı. Hastanın öksürmeyle çıkardığı solid kitle incelendi. Mantar topu olduğu anlaşılan bu örnekte de kapsüllü maya hücreleri görüldü ve *C. neoformans* üretildi. Etkin bir tedavi uygulanmasına karşın hasta tedavinin ikinci ayında sepsis tablosunda kaybedildi (8).

İrdeleme

Normal insanların %30'unda *C. neoformans* inhalasyonu sonrası semptom gelişmez ve infeksiyon diğer organlara yayılana değin tanınmaz. Radyolojik olarak iyi sınırlı, kalifiye olmayan, tek ya da çok sayıda nodüler lezyonlar en sık görülen bulgulardır. Daha nadiren kitlesel infiltrat, hiler ve mediastinal lenfadenomegali, plevral epanşman ve kavitasyonlar da görülmektedir (2,9,10).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, normal bireylerin aksine belirtiler daha çok olabilir; en sık ateş, kırıklık, göğüs ağrısı, kilo kaybı, dispne, gece terlemesi ve öksürük görülmektedir. AIDS'li ve akciğer kriptokokozu olan hastaların çoğunda (%60-70), akciğerin yanında meninks tutulumu da vardır (2).

Sunulan olguların tümünde altta yatan bir hastalık vardı; dördü HIV-pozitif, biri immünoşüpresif tedavi alan bir sarkoidoz hastasıydı (Tablo 1). Bildirilen olguların %20-30'unda altta yatan bir hastalık ya da predispozan bir faktör bulunamamıştır (11). AIDS'in görülmediği dönemlerde bu oran %40'lara dek çıkmaktadır (12). Yurdumuzda saptanan ilk kriptokokoz Soysal, Unat ve Tahsinoğlu tarafından 1953'te yayımlanmıştır (13). İlk kültür-pozitif kriptokok infeksiyonu, AIDS öncesi dönemde 1973'te Anğ ve arkadaşları (14)'nce bildirilmiştir. Pankreas kanseri olan bu olgunun balgam örneğinden *C. neoformans* üretilmiştir. Ayrıca 1980'de Meço ve arkadaşları (15), 1985'te Baykal ve arkadaşları (16), 1988'de Artürk ve arkadaşları (17) olgularında BOS'tan *C. neoformans* izole ettiklerini bildirmiştir. Türkiye'de HIV infeksiyonunun görülmeye başladığı dönemde kriptokok infeksiyonu saptanan ilk olgular ise 1991'de Eraksoy ve arkadaşları (6)'nce (bu serideki Olgu 1) ve Akova ve arkadaşları (18)'nce bildirilen birer olgudur. Daha yakınlardaki Gedik ve arkadaşları (3)'nün olgu sunumunda kriptokok menenjit, immünokompetan bir hastada görüldürken; Özgüneş ve arkadaşları (19)'nın kriptokok menenjit tanısı konulan olgusunda predispozan bir faktör bulunamamıştır. Ayrıca Erbay ve arkadaşları (20) da HIV-pozitif bir hastada gelişen bir başka kriptokok infeksiyonunu bildirmişlerdir.

Akciğer, hastalığın ilk tutulduğu organdır. Hastaların çoğunda akciğer infeksiyonu gelişirse de hastalık, yayılmadan önce, haftalar ya da aylar içinde geriler. Çoğu kriptokok infeksiyonuna menenjit belirtileri ortaya çıkana değin tanı konulamaz. *C. neoformans*'in meninklere ve diğer organlara yayılımı akciğerlerden olmaktadır. Olgularımızdan biri (Olgu 5), menenjit klinik tablosunda izlenmekteyken akciğer tutulumunun da olduğu dikkati çekmiştir. Solunum sistemine ilişkin bir belirti göstermemekle birlikte, sağ apikal ve paratrakeal bölgede homojen olmayan bir akciğer infiltratı saptanmıştır.

Meninks infeksiyonu, kriptokok infeksiyonunun en yaygın görülen klinik tablosu olup aynı zamanda en sık ölüm nedenidir. AIDS olmayan hastalarda, baş ağrısı en sık semptomdur; ağrı hafif şiddette, iki taraflı ve yaygındır. Ateş, infeksiyon seyrinin geç dönemine değin sıklıkla hafif-

Tablo 1. Olguların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Yaş ve Cinsiyet	Yakınmalar ve Fizik Muayene Bulguları	Altta Yatan Hastalık	CD4 Hücre Sayısı/µl	Viral Yük (kopya/µl)
27, ♂	Ateş, baş ağrısı, meninks iritasyon bulguları, bilinç değişikliği	HIV, kronik karaciğer hastalığı, İV ilaç bağımlılığı	101	-
64, ♀	Ateş, meninks iritasyon bulguları, bilinç değişikliği, n. abducens felci, sol hemiparezi	Sarkoidoz, asthma bronchiale, geçirilmiş tüberküloz	-	-
34, ♂	Baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği	HIV	110	-
43, ♀	Ateş, baş ağrısı, ense sertliği, bilinç değişikliği	HIV, büyük hücreli Hodgkin dışı lenfoma	160	20 000
54, ♂	Baş ağrısı, baş dönmesi, meninks iritasyon bulguları	HIV	0	28 000

çe yüksek veya normaldir. Uyku hali, konfüzyon gibi bilinç değişiklikleri olabilir. Hidrosefali ağır bir komplikasyon olarak görülür, fakat fokal nörolojik lezyonlar nadirdir. BT'de tek veya çok sayıda nodüler lezyon görülebilir (2,20). Hastaların %90'ında BOS basıncında ve protein düzeyinde artma, hipoglikorasi ve lenfositler pleositoz vardır (2). Bizim AIDS olmayan olgumuz (Olgu 2) ise 20 yıldır bronşiyal astım tanısı ile izlenen ve 11 aydır sarkoidoz tanısı ile kortikosteroid tedavisi alan bir hastadır. Bu hastada ateş, bilinç bulanıklığı, uykuya eğilim, ense sertliği ve bilateral nervus abducens felci gelişmiştir.

AIDS'li hastalarda, kriptokok menenjitinin klinik seyri sıklıkla sinsiştir. Baş ağrısı ve ateş, sık görülen semptomlardır; ancak meninks bulguları sık görülmez. Kriptokok menenjitli AIDS hastalarında, baş ağrısının artması, bilincin kapanması ve görme kaybı gibi kafa içi basıncının artmasına bağlı semptomlar gelişebilir. Dört olgumuz incelendiğinde, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç değişikliği sık görülen semptomlar olarak dikkati çekmiştir. Diğer meninks iritasyon bulguları, bulantı ve kusma ise her olguda saptanmamıştır.

BOS'ta çini mürekkebiyle yapılan incelemelerde kriptokok menenjitli olgularının %50-90'ında mikroorganizma görülmektedir. Primer hastalıkta BOS kültürleri daima pozitifdir. Relaps durumlarında BOS kültürü negatif olabilir (20). Beş olgumuzda kapsüllü maya hücreleri görülürken, *C. neoformans* bunların dördünde üretilmiştir.

C. neoformans infeksiyonları, HIV infeksiyonlarının her döneminde görülebilir, fakat çoğunlukla geç dönemde ortaya çıkar. Kriptokok menenjitli olan hastaların %94'ünde CD₄ hücre sayısının 100/µl'ün altında saptandığı bildirilmiştir. Bizim olgularımızın CD₄ hücre sayıları 0-160/µl (ortalama±sd: 92.7±67.05, ortanca: 105.5) arasındaydı (Şekil 1). Bir hastamızda altta yatan hastalığı AIDS dışı bir hastalık olduğu için CD₄ hücre sayısı ve viral yük bakılmamıştı. İki hastamızda ise viral yük, o yıllarda henüz saptanamıyordu. Yalnızca iki hastada ölçülmüş olan viral yük, sırasıyla 20 000 ve 28 000 kopya/µl idi.

İki hasta antiretroviral tedavisini düzenli alırken, diğer iki hasta ilaçlarını düzensiz kullanmıştır. Tedavisini düzenli almayan iki hastanın altta yatan başka hastalıkları da vardı. Bir hastada kronik karaciğer hastalığının klinik tablosu varken, diğer hastada yaygın bir tutulum gösteren büyük hücreli Hodgkin lenfoması nedeniyle CHOP kemoterapisi uygulanmıştır. Son iki hastanın tanıları HAART döneminde konulmuş ve tedavi başlanmışsa da hastalar tedaviye uyum göstermemişlerdir.

Kriptokok menenjitinde bilinç değişiklikleri, BOS anti-jen titresinin >1/1024 olması, BOS'ta beyaz küre sayısının <20/µl olması, genç yaş (<35), hiponatremi, merkezi sinir sistemi dışında pozitif *C. neoformans* kültürü, lomber ponksiyonda BOS basıncının yüksek olması kötü prognostik faktörlerdir (20-23). Olgularımızdan üçünün BOS'taki hücre sayısı <20/µl idi. Tüm olgularda BOS'taki hücreler çoğunlukla lenfosit karakterindeydi. Yine tümünde çok derin olmasa da hipoglikorasi vardı.

Tanı, steril vücut bölgelerinden kriptokokların üretilmesi, histopatolojik inceleme veya kriptokok kapsül antijeninin araştırılması ile konulur (24). BOS'ta kriptokok antijeni, kriptokok menenjitinde çoğu zaman pozitifdir ve tedavi-

ye yanıtın izlenmesinde yararlıdır. Kriptokok infeksiyonlarında serumda da (%95) kriptokok antijeni saptanabilir; ancak izlemde önemi yoktur (25).

Yapılan bazı çalışmalarda, HAART ile fırsatçı infeksiyonların sıklığının azaldığı gösterilmiştir (26-28). Bu çalışmalarda antiretroviral tedavinin kriptokok infeksiyonu görülme sıklığına etkisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, AIDS'li hastalardaki kriptokok infeksiyonunun kontrol altına alınmasında HAART kullanımının yetersiz olduğunu gösteren kuramsal bir zemin de yoktur (22). AIDS'li hastalardaki kriptokok menenjitinin kötüleşmesini önlemek için iki önemli nokta vurgulanmaktadır: [1] HAART ile HIV replikasyonunun kontrolü, [2] mikrobik relapsı önlemek için kronik antifungal tedavinin kullanılması (22,26-28).

AIDS'li kriptokok menenjitli olan hastalar için önerilen birincil tedavi, amfoterisin B ve flusitozin kombine tedavidir. Bu kombine tedavinin, amfoterisin B ve flukonazol monoterapilerinden üstün olduğu iki klinik çalışma ile gösterilmiştir (23,29). Bununla birlikte bilinci açık olan hastaların başlangıç tedavisi için flukonazolün de seçilebileceği bildirilmiştir (25). Ancak başarılı bir şekilde tedavi edilmiş kriptokok menenjitli olan AIDS'li hastalara idame tedavisi yapılmazsa, hastalığın yinelenme oranı oldukça yüksektir. Kontrollü, çift kör randomize bir çalışmada, amfoterisin B veya amfoterisin B + flusitozin ile başarılı bir şekilde tedavi olan hastalarda, flukonazol idame tedavisi etkili bulunmuştur. AIDS'li kriptokok menenjitli olan hastalarda antiretroviral tedaviye eş olarak antifungal idame tedavisi önerilmektedir. Randomize bir çalışmada flukonazol (200 mg/gün), idame tedavisinde amfoterisin B'den üstün bulunmuştur (30). Yinelenme hızı flukonazol ile tedavide %2 bulunurken, amfoterisin B ile %17 bulunmuştur. Amfoterisin B idame tedavisinin yeri, azol tedavisi alıp relaps gelişen veya azol grubundan ajanları tolere edemeyen hastalarla sınırlıdır (22). En az 6 ay boyunca CD₄ hücre sayısı 200/µl üzerinde bulunduğunda, idame tedavisi sonlandırılabilir (31).

AIDS'li kriptokok menenjitli olan hastalarda üç antifungal ajanın etkinliği kanıtlanmıştır: amfoterisin B, flukonazol ve flusitozin. İtrakonazol, flukonazolden daha az etkili görünmektedir (32,33). Hızlı direnç gelişimi nedeniyle flusitozin tek başına kullanılamaz; bu yüzden ya amfoterisin B ya da flukonazol ile kombine edilebilir. İki klinik çalışmada, amfoterisin B ile flusitozinin birlikte kullanımı, amfoterisin B veya flukonazol monoterapilerine karşı üstün bulunmuştur. Benzer şekilde, flukonazol ve flusitozin kombinasyonu, flukonazol monoterapisine üstün bulunmuştur (22). Flusitozin, tedavinin ilk iki haftasında önerilmektedir (21).

Hafif-orta dereceli semptomları olan veya asemptomatik olan ve balgam kültüründe *C. neoformans* üretilen HIV ile infekte hastalar için ömür boyu flukonazol (200-400 mg/gün) uygulanması önerilmektedir (34,35). Ağır olan hastalar için önerilen tedavi ise amfoterisin B'dir. Kriptokok pnömonisi saptanan hastalarda, eşlik eden bir santral sinir sistem infeksiyonunun olmadığını göstermek amacıyla lomber ponksiyon indikasyonu vardır (22).

Birer hastada flukonazol ve amfoterisin B tedavisi tek başına kullanılırken diğer üç hastada flukonazol kullanımı sonrası amfoterisin B tedavisine geçilmek zorunda kalın-

mıştır. Bir hastada amfoterisin B tedavisine flusitozin eklendi. Bir hasta nozokomiyal bir infeksiyon nedeniyle kaybedilirken, diğer hastaların tümü kriptokoksemi ve buna bağlı septik şok klinik tablosu ile kaybedilmiştir. Hastaların üçü, tedavinin başlangıcında kaybedilirken; biri tedavinin ikinci ayında, bir başkası ise tedavinin üçüncü ayında kaybedilmiştir.

“HAART” ile CD₄ hücre sayıları 100/ml’nin üzerine yükselen ve kriptokok infeksiyonu için ikincil profilaksi alan hastalarda sistemik mantar infeksiyonunun yineleme riskinin olmamasına karşın profilaksinin kesilmemesi önerilmektedir (36). Ancak Mussuni ve arkadaşları (37)’nin çalışmasında, HAART alan ve önceden kriptokok menenjitini geçiren 16 hastanın ikincil profilaksisi sonlandırılmış ve 24 ayın sonunda hastaların hiçbirinde kriptokok menenjitinin gelişmediğini saptanmıştır.

Kriptokok infeksiyonu, özellikle immün yetmezliği olan konakta oldukça ölümcül bir seyir göstermektedir. AIDS’li hastalarda kriptokok infeksiyonu saptandığında, etkili bir antiretroviral tedavi yanında erken antifungal tedavi başlanmalıdır. Bilinen bir altta yatan hastalığı olmayan lenfositler menenjit ve hipoglikorazi saptanan hastalarda mutlaka kriptokok aranmalıdır. Sunulan hastalardaki mortalitenin yüksek olması, hastaneden çıktıktan sonraki idame tedavilerini düzenli bir şekilde uygulamalarına bağlı olabileceğinden, başlangıç tedavisinden sonraki izlemlerin daha sık aralarla yapılması yerinde olacaktır.

Kaynaklar

1. Aberg JA, Powderly WG. Cryptococcosis. *Adv Pharmacol* 1997;37:215-51
2. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*. Second ed. Oxford: Blackwell Science, 1997:149-59
3. Gedik H, Kiraz N, Şahin SK, Özer S. İmmünokompetan bir hastada kriptokok menenjitini: bir olgu sunumu. *Klimik Derg* 1997; 10(3):144-5
4. Mitchell TG, Sorrell TC, Allworth AM, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20:611-6
5. Shahid H, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3):375-81
6. Eraksoy H, Moral E, Karagül E, Özyürek S, Selçuk S, Yılmaz G, Badur S, Altuğ T, Dilmener M, Çalangu S. Cryptococcal meningitis and AIDS: early response to fluconazole treatment [Abstract]. In: *5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (September 9-11, 1991, Oslo, Norway) Abstracts. Taufkirchen, Germany: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1991:133
7. Türkyılmaz M, Shehij M, Uzun M, Özsüt H, Eraksoy H, Çoban O, Koçyiğit E, Dilmener M. Uzun süreli yüksek doz steroid kullanan bir hastada kriptokok menenjitini: bir vaka bildirişi [Özet]. In: Ağaçfidan A, Badur S, Külekçi G, eds. *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ve Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996:236
8. Çağatay AA, Öncü S, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. AIDS’li bir hastada diseminan kriptokokoz [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 257-8
9. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115(3):734-40
10. Warkentine F, Hinthorn D, Pantazis C, Luchi M. Primary pulmonary cryptococcosis presenting as a solitary nodule in a patient with AIDS. *Infect Med* 2000; 17(12):802-5
11. Dismukes WE. Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17(Suppl 2):507-12
12. Pappas PG. Therapy of cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3:365-70
13. Soysal ŞS, Unat EK, Tahsinoğlu M. Bir cryptococcosis vakası. *Türk Tıp Encümeni Arşivi* 1953; 4:115
14. Anğ Ö, Tümbay E, Güvener Z. Balgamdan izole edilen *Cryptococcus neoformans* suşu. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1973; 36:850
15. Meço O, Bayraktar M, Ekmen H, Onul B, Yurttaşen M, Ata H, Özyurt B. Bir subakut *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis. *Mikrobiyol Bül* 1980;14:309-17
16. Baykal M, Zileli I, Akalın E. Bir *Cryptococcus neoformans* menenjitini vakası. *Mikrobiyol Bül* 1985;19:158-60
17. Kasınoğlu Ö. *Cryptococcus neoformans*’ın ekolojisi, dağılımı ve kriptokokkoz epidemiyolojisi. In: Tümbay E, ed. *Cryptococcus neoformans ve Kriptokokkoz*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No. 12, 1988:1-8
18. Akova M, Uzun Ö, Kocagöz T, Akalın HE, Kansu E. HIV infeksiyonlu bir hastada gelişen kriptokok menenjitini ve flukonazol ile tedavisi [Özet]. *Ankem Derg* 1991; 5(2):209
19. Özgüneş N, Dinç E, Ağaç E, Aydın İ, Çetmeli G, Konuksal C. Bir kriptokok menenjitini olgusu. *Klimik Derg* 1996; 9(3): 158-9
20. Erbay A, Baykam N, Çolpan A, Sayın S, Dokuzoğuz B. AIDS olgusunda *Cryptococcus neoformans* infeksiyonu. *HIV/AIDS Derg* 2000; 3(2):72-6
21. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, et al. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 91:267-
22. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guideline for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-8
23. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337:15-21
24. Davis LE. Fungal infections of the central nervous system. *Neurol Clin* 1999; 17(4):761-81
25. Bartlett JG. *The John Hopkins Hospital 2000-2001 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection*. Ninth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:119-68
26. CAESAR Coordinating Committee. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997; 349:1413-21
27. Hammer S, Squires K, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD₄ cell counts of 200 cells per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33
28. Palella FJ, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60
29. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113:183-7
30. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:793-8

31. Sax PE. HIV infection. In: Cunha BA, ed. *Antibiotic Essentials*. Royal Oak, MI: Physicians' Press, 2002: 195-231
32. Saag MS, Cloud GC, Graybill JR, *et al*. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:291-6
33. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, *et al*. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992; 6:185-90
34. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, *et al*. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; 317:334-41
35. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, *et al*. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22:154-60
36. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1999; 44(RR-10): 1
37. Mussuni C, Pini R, Borghi R, Casolari S, Cossarizza A, Esposito R. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in AIDS patients receiving HAART [Abstract]. In: *Program and Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Toronto, Ontario, Canada, 2000). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000: 1912