



# Yeni Tanı Koyulan HIV Pozitif Bireylerde *Cryptococcus* Antijen Pozitifliği: Lateral Flow Yöntemi ile Retrospektif Bir Değerlendirme

## *Cryptococcus* Antigen Positivity in Newly Diagnosed HIV-Positive Individuals: A Retrospective Evaluation Using the Lateral Flow Assay Method

Ferit KUŞCU<sup>1</sup>([iD](#)), Ahmet Çağrı BIKMAZ<sup>2</sup>([iD](#)), Macit İLKİT<sup>2</sup>([iD](#)), Ayşe Sultan KARAKOYUN<sup>2</sup>([iD](#)), Aslıhan CANDEVİR<sup>1</sup>([iD](#)), Süheyla KÖMÜR<sup>1</sup>([iD](#)), Behice KURTARAN<sup>1</sup>([iD](#)), Ayşe Seza İNAL<sup>1</sup>([iD](#)), Damla ERTÜRK<sup>1</sup>([iD](#)), Yeşim TAŞOVA<sup>1</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

**Makale atfı:** Kuşcu F, Bikmaz AÇ, İkit M, Karakoyun AS, Candevir A, Kömür S ve ark. Yeni tanı koyulan HIV pozitif bireylerde *Cryptococcus* antijen pozitifliği: Lateral flow yöntemi ile retrospektif bir değerlendirme. FLORA 2024;29(4):526-533.

### ÖZ

**Giriş:** İnsan immün yetmezlik virüsü/Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (HIV/AIDS) hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle kriptokokkoz, ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii* türlerinin yol açtığı bu enfeksiyon, düşük CD4 hücre sayısına sahip ileri evre HIV hastalarında yaygın olup, yüksek mortalite riskine sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa AIDS Klinik Derneği gibi uluslararası otoriteler, CD4 < 100 hücre/mm<sup>3</sup> olan HIV pozitif bireylerde, asemptomatik kriptokok enfeksiyonlarının erken tanısı için *Cryptococcus* antijen (CrAg) testiyle tarama yapılmasını önermektedir. Bu çalışmada, Türkiye’de yeni tanı koyulmuş HIV pozitif bireylerde CrAg pozitifliğinin prevalansı değerlendirilmiştir.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışma, Ocak 2023 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirildi. Yeni tanı almış, 18 yaş üstü HIV pozitif bireylerin kan örneklerinden elde edilen serumları, IMMY CrAg LFA testiyle analiz edildi. Hastaların demografik verileri, CD4 sayıları ve HIV-RNA düzeyleri elektronik sağlık kayıtlarından retrospektif olarak toplandı. İstatistiksel analizler için Jamovi yazılımı kullanıldı ve p < 0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 122 hastanın %93.4’ü erkek olup yaş ortalaması 38 ± 12 yıl olarak belirlendi. *Cryptococcus* antijen pozitifliği, tüm hastaların %3.3 (n= 4)’ünde saptandı. CD4 < 100 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda CrAg pozitifliği %8.6 iken, CD4 101-200 hücre/mm<sup>3</sup> aralığında bu oran %5.9 olarak tespit edildi. *Cryptococcus* antijen pozitif hastalardan ikisi eksitus oldu ve mortalite oranı CrAg negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0.008).

**Sonuç:** Bu çalışma, yeni tanı almış HIV pozitif bireylerde CrAg pozitifliğinin düşük CD4 sayısı ve yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgular, ileri evre HIV hastalarında CrAg taramasının önemini vurgulamaktadır. Türkiye’de CrAg tarama programlarının uygulanması, kriptokok enfeksiyonlarının erken tanısını sağlayarak mortalite oranlarını düşürebilir ve HIV pozitif bireylerin sağlığını artırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan immün yetmezlik virüsü/Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (HIV/AIDS); Kriptokok antijeni; CD4 lenfosit; Fırsatçı enfeksiyon

Geliş Tarihi/Received: 12/11/2024 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 04/12/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine [www.floradergisi.org](http://www.floradergisi.org) web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 26.12.2024

## ABSTRACT

### ***Cryptococcus* Antigen Positivity in Newly Diagnosed HIV-Positive Individuals: A Retrospective Evaluation Using the Lateral Flow Assay Method**

Ferit KUŞÇU<sup>1</sup>, Ahmet Çağrı BIKMAZ<sup>2</sup>, Macit İLKİT<sup>2</sup>, Ayşe Sultan KARAKOYUN<sup>2</sup>, Aslıhan CANDEVİR<sup>1</sup>, Süheyla KÖMÜR<sup>1</sup>, Behice KURTARAN<sup>1</sup>, Ayşe Seza İNAL<sup>1</sup>, Damla ERTÜRK<sup>1</sup>, Yeşim TAŞOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çukurova Üniversitesi Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Division of Medical Mycology, Department of Medical Microbiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

**Introduction:** Opportunistic infections, particularly cryptococcosis, pose a significant health risk among individuals living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS). *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the pathogens responsible for this infection, are prevalent in advanced-stage HIV patients with low CD4 cell counts and are associated with a high risk of mortality. International guidelines, including those from the World Health Organization and the European AIDS Clinical Society, recommend screening for *Cryptococcus antigen* (CrAg) in HIV-positive individuals with CD4 counts below 100 cells/mm<sup>3</sup> to facilitate early diagnosis of asymptomatic cryptococcal infections. This study aims to evaluate the prevalence of CrAg positivity among newly diagnosed HIV-positive individuals in Türkiye.

**Materials and Methods:** This retrospective study was conducted at Çukurova University Faculty of Medicine between January 2023 and August 2024. Serum samples from newly diagnosed HIV-positive individuals over the age of 18 were analyzed using the IMMY CrAg LFA test. Demographic data, CD4 counts, and HIV RNA levels were collected retrospectively from electronic medical records. Statistical analyses were performed using Jamovi software, with significance set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Among the 122 patients included in the study, 93.4% were male, with an average age of  $38 \pm 12$  years. CrAg positivity was detected in 3.3% ( $n = 4$ ) of all patients. Among patients with CD4 counts below 100 cells/mm<sup>3</sup>, CrAg positivity was 8.6%, compared to 5.9% in those with CD4 counts between 101 and 200 cells/mm<sup>3</sup>. Two of the CrAg-positive patients died, and the mortality rate was significantly higher among CrAg-positive patients compared to CrAg-negative patients ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** This study demonstrates that CrAg positivity in newly diagnosed HIV-positive individuals is associated with low CD4 counts and an increased risk of mortality. These findings underscore the importance of CrAg screening in advanced-stage HIV patients. Implementing CrAg screening programs in Türkiye could facilitate early detection of cryptococcal infections, reduce mortality rates, and improve survival among HIV-positive individuals.

**Key Words:** Human immunodeficiency virus/Acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS); *Cryptococcus antigen*; CD4 lymphocyte; Opportunistic infection

## GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü/Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (HIV/AIDS) ile yaşayan bireylerde fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle kriptokokkoz, dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii* türlerinin neden olduğu bu enfeksiyon, özellikle ileri evre HIV hastalarında yaygın olup, düşük CD4 sayısına sahip bireylerde sıklıkla görülmektedir<sup>[1]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa AIDS Klinik Derneği (EACS) ve ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı (DHHS) gibi uluslararası otoriteler, ileri evre HIV hastalığı olan bireylerde serum *Cryptococcus* antijen (CrAg) testi ile tarama yapılmasını önermektedir; bu tarama, belirti vermeyen kriptokokkoz vakalarının erken tanısı için önemli bir adımdır

ve kriptokokkal menenjit (CM) gelişimini önleyebilme potansiyeline sahiptir<sup>[2-4]</sup>.

Kriptokokkozun yüksek prevalansı, HIV/AIDS hastalarında antijen tarama testlerinin hızla yaygınlaşmasına neden olmuştur. Lateral flow assay (LFA) gibi testler, düşük maliyetli, hızlı ve oldukça hassas olup serum veya beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde antijen saptamak için idealdir. Kriptokok antijeni LFA gibi testlerin uygulanması, laboratuvar altyapısının sınırlı olduğu bölgelerde dahi tarama yapılmasına imkan tanımaktadır ve HIV-pozitif bireylerdeki asemptomatik kriptokok antijenemisi vakalarını hızla tespit etme konusunda değerlidir<sup>[5-8]</sup>.

Bu testlerin doğruluğu, HIV hastalarında hem belirti vermeyen kriptokok antijenemisi hem de CM gibi ileri enfeksiyon durumlarını erken tanılamada son derece yüksektir<sup>[9-11]</sup>. Kriptokok

antijenemisi varlığının erken tespiti, flukonazol ile yapılan pre-emptive tedavi yaklaşımıyla hastalığın ilerlemesini engelleyebilir ve mortaliteyi azaltabilir. Uganda'da yapılan bir çalışmada, klinik bazlı LFA testleri ile tarama yapılarak antifungal tedavinin CD4 sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup>'ten düşük olan bireylerde başlanmasının ölüm oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir<sup>[12]</sup>.

Son yıllarda Türkiye, Hindistan ve Brezilya gibi ülkelerde yapılan araştırmalar, HIV ile yaşayan bireylerde kriptokok antijenemi prevalansını ve CrAg LFA testlerinin doğruluğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, CrAg pozitif hastaların erken tedaviye alınmasının kriptokokkal menenjit gelişimini önleme ve genel sağkalımı artırma konusunda olumlu etkiler sunduğunu göstermiştir<sup>[7-8,11]</sup>. Bu çalışmada, CrAg LFA testi kullanılarak yeni tanı almış HIV-pozitif bireylerde kriptokok antijen varlığının belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu kapsamda, testlerin doğruluğu, tarama etkinliği ve olası klinik sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

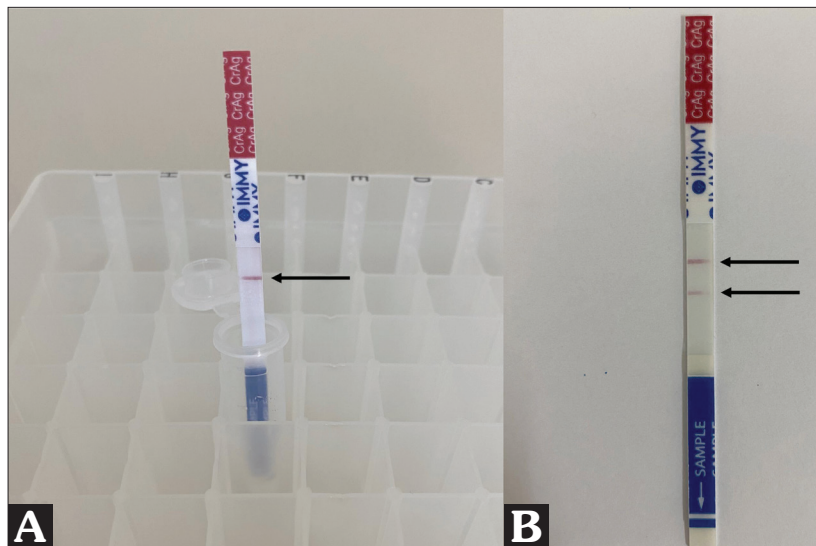
Bu retrospektif çalışma, Ocak 2023 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve yeni tanı koyulan HIV pozitif bireylerde CrAg pozitifliğinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına, ilk başvurularında HIV tanısı koyulan, 18 yaş üstü bireyler dahil edildi. Eksik ya da hatalı veri kaydı olan bireyler çalışma dışında bırakıldı.

### Cryptococcus Antijen Taraması

Yeni tanı almış HIV hastalarından alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri mümkün olduğunca hemen, mümkün değilse de aynı gün içinde test edilene kadar 4 °C'de saklandı. Kriptokok antijeninin tespiti için IMMY CrAg LFA test kiti (IMMY Inc., Norman, OK, ABD) kullanılarak test işlemi başlatıldı. Hasta serum örneğinden 40 µL alınıp bir ependorf tüpüne aktarıldı. Kitle birlikte gelen reaktif, kullanım kılavuzuna uygun şekilde örneğe bir damla eklendi ve hafifçe karıştırıldı. IMMY CrAg LFA test stribinden bir tanesi alt ucundan, serum ve reaktif karışımı bulunan test tüpü içine batırılarak oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Süre sonunda sonuç penceresi incelenerek değerlendirme yapıldı. Test kitinin üzerindeki kontrol çizgisi (C), testin doğru çalıştığını doğrulamak için gözlemlenirken, test çizgisi (T) *Cryptococcus* antijeninin varlığını gösterdi. Kontrol çizgisi ile birlikte T çizgisi de görünüyorsa test pozitif olarak değerlendirilirken, yalnızca C çizgisi görüldüğünde test negatif kabul edildi (Şekil 1). Sonuçlar, hastaların dosyalarına kaydedildi ve pozitif sonuç varlığında ileri değerlendirme için lomber ponksiyon gibi ek tanısal işlemler önerildi.

### Veri Toplama ve Değerlendirme

Çalışmada, hastaların demografik bilgileri, HIV tanı anındaki CD4 hücre sayıları, HIV-RNA düzeyleri, CrAg testi sonuçları ve diğer laboratuvar bulguları, hasta dosyaları ve elektronik sağlık kayıtlarından retrospektif olarak toplandı.



Şekil 1. A. Negatif sonuç. B. Pozitif sonuç.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde, tanımlayıcı istatistikler kullanılarak katılımcıların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu. *Cryptococcus* antijen pozitifliği ile ilişkili olabilecek faktörlerin analizinde, CD4 hücre sayıları gibi sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizi içinse ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Tüm analizler Jamovi (sürüm 2.6.2, The Jamovi Project, 2023) istatistik yazılımı ile gerçekleştirildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Etik Onay

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüş olup etik kurallar çerçevesinde tasarlanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif olarak toplanması ve değerlendirilmesi amacıyla Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay No: 24). Ayrıca, hasta mahremiyeti ve gizliliğini sağlamak amacıyla tüm veriler anonim hale getirilerek analiz edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 122 hasta dahil edildi. Hastaların 113'ü erkek (%93.4) sekizi ise kadındı (%6.6) ve ortalama yaş  $38 \pm 12$  (19-74) yılı. Hastaların demografik verileri, CD4 sayısı, HIV-RNA değerleri ve komorbiditeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Dört hasta tanı sonrası tedavi başlanma aşamasında takipten çıkmıştır, iki hasta ise ART başlamadan eksitus olmuştur. Tedavi başlanan hastaların ART rejimleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, CrAg pozitifliği dört kişide (%3.3) tespit edildi. CD4 sayısı 101-200 hücre/mm<sup>3</sup> arasında olan 17 kişi arasında prevalans %5.9; CD4 < 100 hücre/mm<sup>3</sup> olan 35 kişide ise %8.6 olarak bulundu.

Kriptokok antijeni pozitif olan hastalar ile negatif olanlar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0.890$ ,  $p = 0.588$ ). CD4 sayıları açısından hastalar değerlendirildiğinde, CrAg negatif hastalarda ortalama CD4 sayısı ile pozitif hastalardaki sayı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi

**Tablo 1. Hastaların özellikleri**

Yaş, yıl (Ort $\pm$ SS)	38 $\pm$ 12
Cinsiyet	
Erkek (n, %)	113 (%93.4)
Kadın (n, %)	8 (%6.6)
CD4 sayısı, hücre/ $\mu$ L (Ort $\pm$ SS)	306 $\pm$ 269
CD4 sayısı, hücre/ $\mu$ L (n, %)	
<100	35 (%29.7)
$\geq$ 100	83 (%70.3)
HIV-RNA, kopya/mL (Ort $\pm$ SS)	715273 $\pm$ 2010000
Komorbiditeler (n, %)	
Diyabetes mellitus (n= 121)	6 (%5)
Kalp hastalığı (n= 115)	5 (%4.3)
Sifiliz (n= 121)	17 (%14.0)
HBV (n= 122)	3 (%2.5)
HCV (n= 122)	3 (%2.5)
CMV enfeksiyonu (n= 121)	2 (%1.6)
Tüberküloz (n= 121)	2 (%1.6)
Malignite (n= 121)	1 (%0.8)

**Tablo 2. Tedavi başlanan hastalara verilen ART rejimleri**

ART	Sayı	%
BIC/FTC/TAF	57	49.1
DTG+FTC/TDF	29	25.0
DTG+3TC	26	22.4
DTG/ABC/3TC	2	1.7
DTG+DRV/r	1	0.9
RAL+FTC/TDF	1	0.9
<b>Toplam</b>	<b>116</b>	<b>100</b>

BIC: Biktegravir, FTC: Emtrisitabin, TAF: Tenofovir Alafenamid, DTG: Dolutegravir, TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat, 3TC: Lamivudin, ABC: Abakavir, DRV/r: Darunavir/ritonavir, RAL: Raltegravir.

( $p = 0.064$ ). Kriptokok antijeni pozitif ve negatif bireylerde HIV-RNA düzeyi de istatistiksel olarak farklı değildi ( $p = 0.107$ ). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan beşi (%4.1) eksitus oldu. Eksitus olan hastaların ikisinde (%40) CrAg pozitifliği varken, sağ kalan hastaların ise sadece iki tanesinde (%1.7) pozitiflik tespit edilmiştir (Tablo 3).

Kriptokok antijeni pozitif olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar parametreleri ve sonlanımları Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 3. Kriptokok antijeni pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması**

	CrAg Negatif (n= 118)	CrAg Pozitif (n= 4)	p
Yaş, yıl (Ort ± SS)	38 ± 12	37 ± 14	0.890
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			
Erkek	109 (%96.5)	4 (%3.5)	0.588
Kadın	8 (%100)	0 (0)	
<b>CD4 Sayısı</b>			
CD4< 100 (n,%)	32 (%91.4)	3 (%8.6)	0.066
101< CD4< 200 (n,%)	16 (%94.1)	1 (%5.9)	
CD4≥ 200 (n,%)	65 (%100)	0 (0)	
<b>CD4, hücre/μL (Ort ± SS)</b>	313 ± 271	83 ± 48	0.064
<b>HIV-RNA (kopya/mL) (Ort ± SS)</b>	686651 ± 2020000	1760000 ± 1700000	0.107
<b>Mortalite</b>			
<b>Sağ</b>	115 (%98.3)	2 (%1.7)	<b>0.008</b>
<b>Eksitus</b>	3 (%60.0)	2 (%40.0)	

**Tablo 4. Kriptokok antijeni pozitif hastaların özellikleri**

Hasta	Cinsiyet/ Yaş	CD4 (hücre/ mm <sup>3</sup> )	HIV-RNA (kopya/ mL)	SSS Bulguları	Kültür Sonucu	Kriptokok Tedavisi	Antiretroviral Tedavi	Sonlanım
1	39/E	27	-	Var	<i>C. neoformans</i>	L-AMB + Flukonazol	Başlanamadı	Eksitus
2	22/E	68	3.448.500	Var	<i>C. neoformans</i>	L-AMB + Flukonazol	BIC/FTC/TAF	Sağ
3	54/E	96	55.100	Var	<i>C. laurentii</i>	L-AMB + Flukonazol	BIC/FTC/TAF	Sağ
4	32/E	140	176.2000	Var	Üreme Yok	L-AMB + Flukonazol	DTG+FTC/TDF	Eksitus

L-AMB: Liposomal Amfoterisin B.

## TARTIŞMA

Literatürde, CrAg pozitifliğinin, HIV pozitif bireylerde mortaliteyi anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, yeni tanı almış HIV pozitif bireylerde CrAg pozitifliğinin prevalansı ve bunun klinik sonuçlarla olan ilişkisinin incelenmesi amaçlandı<sup>[1]</sup>.

Yapılan araştırmalar, düşük CD4 sayısına sahip HIV/AIDS hastalarında kriptokok antijenemi prevalansının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin, Acharya ve arkadaşlarının Mumbai'de gerçekleştirdiği çalışmada, tedavi naif ve CD4 sayısı 100 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olan hastalarda CrAg pozitifliği %3.6 olarak bulunmuştur<sup>[6]</sup>. Altmış çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde CD4 sayısı 100 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olan hastalarda, CrAg pozitiflik prevalansı %6.5'tir. CD4 sayısı 101-200 hücre/mm<sup>3</sup> arasında olanlarda ise prevalans %2 bulunmuştur ve tüm CrAg pozitif hastaların %18.6'sını bu grubun

oluşturduğu belirtilmektedir<sup>[13]</sup>. Bu çalışmada ise CD4< 100 hücre/mm<sup>3</sup> olan bireylerde CrAg prevalansı %8.9 iken CD4 sayısı 101-200 hücre/mm<sup>3</sup> arasında olanlarda %5.9 olarak bulunmuştur ve bahsi geçen meta analizde bulunan havuzlanmış prevalanslara göre bir miktar yüksektir. Kliniğimiz hastalarında daha önce yapılan benzer bir çalışmada da CD4 sayısından bağımsız tüm hastalarda CrAg prevalansı %11 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir<sup>[7]</sup>. Bu durum, özellikle ileri evre HIV hastalığı olan bireylerde düzenli CrAg taraması yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve EACS rehberleri her ne kadar CD4 sayısı 100'ün altında olan HIV hastalarında CrAg taramasının yapılmasını önerse de bahsi geçen meta analiz verileri ve bu veriler ışığında, CD4 sayısı 100-200 hücre/mm<sup>3</sup> arasında olan hastaların da CrAg taraması açısından göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir<sup>[2,4]</sup>.

Çalışmada CrAg pozitif hastalarımızın yaş ortalaması  $37 \pm 14$  yıl olarak saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında, Letang ve arkadaşlarının Tanzanya'da yaptığı çalışmada hastaların medyan yaşı 36.7 yıldır ve bu da çalışmadaki popülasyona yakın bir yaş grubu ile benzer özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır<sup>[14]</sup>. Acharya ve arkadaşlarının çalışmasında ise hasta yaş medyanı 45 yıldır<sup>[6]</sup>. Yaşın HIV ve kriptokok infeksiyonu üzerindeki etkisi karmaşık olsa da genel olarak daha genç yaşlarda tanı almanın tedaviye yanıt açısından daha olumlu sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. Ancak ileri evre HIV hastalığı olan bireylerde yaşın, özellikle düşük CD4 sayısının etkisini tam anlamıyla dengelemediği de bilinmektedir.

Çalışmada bütün hastalarda erkeklerin oranı %93.4'tü ve CrAg pozitif hastaların hepsi erkekti. Literatürdeki pek çok çalışmada da CrAg pozitif hastalarda erkeklerin oranı daha fazladır. Örneğin, Boyd ve arkadaşlarının Afrika'da yaptığı bir çalışmada, CrAg pozitif HIV pozitif bireylerin %60.6'sı; Acharya ve arkadaşlarının çalışmasında %80'i; Letang ve arkadaşlarının çalışmasında ise %57'si erkek hastalardan oluşmaktadır<sup>[6,8,14]</sup>. Bu yüksek erkek oranı, HIV'in erkeklerde daha sık görülmesi ve aynı zamanda sağlık hizmetlerine ulaşım farklılıklarından kaynaklanabilir. Bu durum, HIV pozitif bireylerde cinsiyete dayalı farkların kriptokok infeksiyonu açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmada CrAg pozitifliği tespit edilen dört hastadan ikisi (%50) eksitus olmuştur ve mortalite oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Meya ve arkadaşlarının, kriptokok antijen taramasının ve tedavinin ileri evre HIV hastalarındaki mortalite üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada, CrAg pozitif olan hastalarda mortalite oranı %42 olarak bulunmuştur<sup>[12]</sup>. Letang ve arkadaşlarının Tanzanya'da yaptığı çalışmada bu oran %75'tir<sup>[14]</sup>. Rajasingham ve arkadaşları ise HIV ile ilişkili kriptokokal menenjit yükünü inceledikleri modelleme çalışmasında düşük gelir düzeyli ülkelerde bir yıllık mortalite oranını %75, orta gelir düzeyli ülkelerde %40, Kuzey Amerika'da %20, Avrupa'da ise %30 olarak hesaplamışlardır<sup>[15]</sup>. Bu yüksek mortalite oranları, CrAg taramasının ve pozitif bulunan hastaların erken dönemde antifungal tedaviye alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

Kriptokok antijeni LFA testi (IMMY, Norman, Oklahoma) ilk kez 2011 yılında, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Bu hızlı tanı testi, serum ve BOS'ta %99.3 duyarlılık ve %99.1 özgüllükle doğrulanmıştır<sup>[16]</sup>. Bu çalışmada kullandığımız IMMY CrAg LFA testi, CrAg pozitifliğini hızlı ve doğru bir şekilde tespit etmede etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. LFA testleri, düşük maliyetleri ve kullanım kolaylıkları sayesinde özellikle kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde ideal bir tarama aracı olarak önerilmektedir<sup>[5]</sup>. Negri ve arkadaşlarının çalışması, LFA testlerinin kullanımı sayesinde, CD4 sayısı düşük olan HIV pozitif bireylerde kriptokok infeksiyonunun erken tanısı ve önleyici tedaviye başlamasının sağlandığını belirtmektedir<sup>[5]</sup>. Türkiye gibi kriptokok infeksiyonunun nadir görüldüğü ülkelerde bile, ileri evre HIV hastalarında LFA ile tarama yapılması, infeksiyon gelişimini önleme ve mortaliteyi azaltma potansiyeline sahiptir.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, HIV pozitif bireylerde CrAg pozitifliği ile ilişkili demografik ve klinik verilerin detaylı bir şekilde incelenmiş olmasıdır. Ancak çalışmanın sınırlamalarından biri hasta sayısının nispeten az ve tek bir merkez sonuçlarının olmasıdır, bu da sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı parametrelerin değerlendirilmesinde eksiklikler olmuştur. Ülkemizde de prospektif, çok merkezli ve geniş örneklem grupları ile yapılacak çalışmalar, kriptokok infeksiyonunun HIV pozitif bireylerdeki sonuçlarını daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır.

## SONUÇ

Sonuç olarak çalışma, yeni tanı almış HIV pozitif bireylerde CrAg pozitifliğinin düşük CD4 sayısı ve yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, HIV pozitif bireylerde CrAg taramasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır. İleri evre HIV hastalarında CrAg taraması yapılması ve pozitif vakaların profilaktik tedaviye alınması, kriptokok menenjit gelişimini önleyerek mortalite oranlarını düşürebilir. Türkiye'de CrAg tarama programlarının başlatılması ve CrAg pozitif vakaların erken tedaviye alınması, HIV pozitif bireylerin sağlığını arttırmaya yönelik önemli bir halk sağlığı stratejisi olabilir.

## TEŞEKKÜR

Çalışma verilerinin toplanması aşamasındaki destekleri için Havva Özkılıç ve Ayhan Işık'a teşekkür ederiz. Hastalarda kullanılan CrAg test stripleri Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenen TDK-2020-13088 nolu projeden temin edilmiştir.

## ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 24, Tarih: 08.11.2024).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FK, Mİ

Analiz/Yorum: FK, Mİ, YT

Veri Sağlama: AÇB, ASK, SK, ASİ, BK, DE

Yazım: FK, AC

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Mİ, YT, BK, AC

Onaylama: Mİ, YT, BK, ASİ, DE

## KAYNAKLAR

- Wake RM, Molloy SF, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Cryptococcal antigenemia in advanced human immunodeficiency virus disease: Pathophysiology, epidemiology, and clinical implications. *Clin Infect Dis* 2023;76:764-70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac675>
- European AIDS Clinical Society. Guidelines version 12.0. European AIDS clinical society; 2023. Erişim adresi: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> (Erişim tarihi: 09.11.2024).
- Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. National Institutes of Health, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection> (Erişim tarihi: 09.11.2024).
- Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Negri ACG, Nunes MO, Lima GME, Venturini J, de Oliveira SMVL, Lazera MS, et al. Prevalence of cryptococcal antigenemia and lateral flow assay accuracy in severely immunosuppressed AIDS patients. *J Fungi* 2024;10:490. <https://doi.org/10.3390/jof10070490>
- Acharya S, Allam RR, Karanjkar VK, Rathod D, Mahajan R, Deshpande P, et al. Implementation of point-of-care testing and prevalence of cryptococcal antigenaemia among patients with advanced HIV disease in Mumbai, India. *BMJ Open* 2023;13:e070500. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070500>
- Karaman E, Ilkit M, Kuşçu F. Identification of Cryptococcus antigen in human immunodeficiency virus-positive Turkish patients by using the Dynamiker® lateral flow assay. *Mycoses* 2019;62:961-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12969>
- Boyd K, Kouamou V, Hlupeni A, Tangwena Z, Ndhlovu CE, Makadzange AT. Diagnostic accuracy of point-of-care cryptococcal antigen lateral flow assay in fingerprick whole blood and urine samples for the detection of asymptomatic cryptococcal disease in patients with advanced HIV disease. *Microbiol Spectr* 2022;10:e01075-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01075-22>
- Jarvis JN, Tenforde MW, Lechiile K, Milton T, Boose A, Leeme TB, et al. Evaluation of a Novel Semiquantitative Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in Patients with Advanced HIV Disease. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00441-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00441-20>
- Tadeo KK, Nimwesiga A, Kwizera R, Apeduno L, Martyn E, Okirwoth M, et al. Evaluation of the diagnostic performance of a semiquantitative cryptococcal antigen point-of-care assay among HIV-infected persons with cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 2021;59:e00860-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.00860-21>
- Macrae C, Ellis J, Keddie SH, Falconer J, Bradley J, Keogh R, et al. Diagnostic performance of the IMMY cryptococcal antigen lateral flow assay on serum and cerebrospinal fluid for diagnosis of cryptococcosis in HIV-negative patients: A systematic review. *BMC Infect Dis* 2023;23:209. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08135-w>
- Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* 2010;51:448-55. <https://doi.org/10.1086/655143>
- Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, Chiller T, Greene G, Migone C, et al. CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;66:152-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1143>
- Letang E, Muller MC, Ntamatungiro AJ, Kimera N, Faini D, Mwaigomole EG, et al. Cryptococcal antigenemia in immunocompromised HIV patients in rural Tanzania: A preventable cause of early mortality. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv046. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv046>

15. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:873-81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
16. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* 2014;20:45-53. <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Dr. Ferit KUŞCU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Adana, Türkiye

E-posta: feritkuscu@gmail.com