



# Meningitis Kriptokokus pada Penderita HIV

Meiliyana Wijaya

Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Meningitis kriptokokus (MK) merupakan salah satu bentuk infeksi oportunistik pada penderita HIV yang memiliki tingkat mortalitas tinggi. Infeksi jamur ini didapat dari inhalasi spora *Cryptococcus* yang ada di alam dan selanjutnya berkolonisasi di paru. Pada individu yang mengalami penurunan imunitas seluler seperti penderita HIV, jamur ini dapat berdiseminasi secara hematogen terutama ke sistem saraf pusat. Saat ini, diagnosis pasti kriptokokosis dapat mengandalkan hasil tes antigen *Cryptococcus* dari cairan serebrospinal dan darah. Prinsip pemberian antijamur pada pasien MK dengan HIV terdiri dari 3 fase, yakni: induksi, konsolidasi, dan pemeliharaan. Selain itu, perlu penundaan pemberian obat antiretroviral saat pemberian terapi antijamur MK.

**Kata kunci:** HIV, meningitis kriptokokus

## ABSTRACT

Cryptococcal meningitis (CM) is an opportunistic infection in people with HIV, with a high mortality rate. This fungus infection is acquired from inhalation of *Cryptococcus* spores that exist in nature and then colonizes in the lungs. In individuals with decreased cellular immunity such as HIV, this fungus can cause hematogenous dissemination primarily to the central nervous system. Currently, definitive diagnosis of cryptococcosis can rely on the results of the *Cryptococcus* antigens test from cerebrospinal fluid and blood. The principle of antifungal administration in CM patients with HIV consists of 3 phases: induction, consolidation, and maintenance. It is also necessary to delay the administration of antiretroviral drugs while administering CM antifungal therapy. **Meiliyana Wijaya. Cryptococcal Meningitis in HIV Patients**

**Keywords:** Cryptococcal meningitis, HIV,

## Pendahuluan

Meningitis kriptokokus (MK) merupakan radang meninges (selaput otak dan sumsum tulang belakang) akibat infeksi jamur *Cryptococcus*. Jamur ini menyerang sistem saraf pusat (SSP) terutama pada pasien terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) stadium lanjut, sehingga oleh *The Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dimasukkan sebagai penyakit oportunistik terkait *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS).<sup>1</sup> Mortalitas penyakit ini tinggi, berkisar 20-30%, meskipun dengan pemberian antifungal.<sup>2</sup> Diagnosis meningitis kriptokokus pada tahap awal sering terlewatkan karena gambaran klinis dan radiologis yang tidak spesifik.

## Etiologi

*Cryptococcus* penyebab penyakit pada manusia sampai saat ini terdiri dari 2 spesies, yakni *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) dan *Cryptococcus gattii* (*C. gattii*).<sup>3</sup> Namun, berdasarkan studi analisis filogenetik,

*Cryptococcus* dapat dibagi menjadi 7 spesies, yaitu: *C. neoformans* var. *grubii* (serotipe A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipe D), dan 5 spesies kriptik dari *C. gattii* (*C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuteroattii*, *C. tetragattii*, dan *C. decagattii* yang merupakan serotipe B/C).<sup>4</sup> Sebagian besar kasus MK terkait HIV disebabkan oleh *C. neoformans* var. *grubii* (serotipe A) dan *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipe D).<sup>5</sup> Sedangkan, *C. gattii* hanya menyumbang sejumlah kecil kejadian MK pada penderita HIV karena lebih sering menginfeksi pejamu imunokompeten.<sup>3</sup>

## Epidemiologi

Angka kejadian MK meningkat signifikan pada pertengahan tahun 1980 saat pandemi HIV/AIDS dan menyumbang lebih dari 80% kasus kriptokokosis di seluruh dunia.<sup>3</sup> Penyakit ini lebih sering terjadi pada orang dengan gangguan imunitas seluler dan merupakan infeksi oportunistik terkait AIDS dengan jumlah sel T CD4<sup>+</sup> <100 sel/ $\mu$ L. Namun, semenjak era pemberian *kombinasi tiga* atau

lebih obat antiretroviral (ARV), insidens MK menurun terutama di negara maju tapi belum terlalu berpengaruh di negara berkembang.<sup>3</sup> Insidens MK global diperkirakan 223.100 kasus per tahun dengan tingkat kematian per tahun mencapai 70% untuk negara berpendapatan rendah dan 40% berpendapatan menengah.<sup>6</sup> Penyakit ini tersebar di seluruh dunia, dengan angka kejadian tertinggi di benua Afrika. Menurut CDC, insidens MK di Sub-Sahara Afrika diperkirakan satu juta kasus per tahun dengan setidaknya 100.000-500.000 kematian per tahun.<sup>2</sup> Angka insidens kedua tertinggi MK terjadi di negara Asia-Pasifik.<sup>6</sup> Di Indonesia, prevalensi MK makin meningkat seiring dengan bertambahnya pasien HIV. *Rajasingham, dkk. memperkirakan insidens MK terkait HIV sebesar 6600 kasus per tahun di Indonesia.*<sup>6</sup> Prevalensi MK pada penderita HIV tahun 2018 dilaporkan sebesar 7,1% di Bandung dan 7,32% di Surabaya.<sup>7,8</sup>

Jamur *Cryptococcus* dapat ditemukan di alam dan bersifat saprofit. *Cryptococcus neoformans*

**Alamat Korespondensi** email: [meiliyana.wijaya@atmajaya.ac.id](mailto:meiliyana.wijaya@atmajaya.ac.id)



ditemukan terutama di tanah yang tercemar kotoran unggas seperti: burung merpati dan ayam.<sup>3</sup> *C. neoformans* var. *grubii* (serotipe A) terdistribusi luas di seluruh dunia, sementara *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipe D) lebih dominan dilaporkan di Eropa Barat.<sup>5</sup> Sedangkan, *C. gattii* lebih sering ditemukan di pohon eukaliptus lapuk sehingga awalnya dianggap hanya terdistribusi terbatas di daerah tropis dan subtropis. Namun, semenjak tahun 1999, *C. gattii* telah berhasil diisolasi di Pulau Vancouver, Kanada, dan negara lain yang beriklim sedang.<sup>5</sup>

**Patogenesis**

Infeksi MK berawal dari inhalasi sel ragi kering atau basidiospora *Cryptococcus*. Jamur yang terhirup akan masuk ke alveoli paru kemudian berkolonisasi. Keberadaan jamur di paru tersebut dapat mengakibatkan respons yang berbeda pada masing-masing individu. Jika *Cryptococcus* berhasil dieliminasi oleh sistem imun pejamu, jamur tidak menyebabkan penyakit. Namun, pada beberapa pejamu yang tidak seluruhnya berhasil dieliminasi, jamur akan menjadi bentuk dorman atau infeksi laten tanpa gejala signifikan. Saat imunitas pejamu menurun, bentuk dorman tersebut dapat mengalami reaktivasi bahkan proliferasi, kemudian menyebar secara hematogen menjadi infeksi sistemik yang salah satunya MK.<sup>3</sup>

Sistem pertahanan pejamu terhadap infeksi *Cryptococcus* adalah kombinasi respons imun bawaan, seluler, dan humoral (antibodi). Lini pertahanan pertama pejamu adalah makrofag alveolar dengan fungsi fagositosis yang diperantarai komplemen dan opsonin. Makrofag alveolar mengenali *Cryptococcus* melalui beberapa reseptor seperti manosa, dektin-1, CD14, dan *Toll-like receptor 4* (TLR4).<sup>9</sup> Setelah sel ragi *Cryptococcus* diinternalisasi oleh fagosom selanjutnya akan berfusi dengan lisosom dan akan dibunuh secara intraseluler. Mekanisme ini dapat terjadi di bawah pengaruh interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) yang diproduksi oleh sel natural killer (NK) dan sel T CD4<sup>+</sup>.<sup>9</sup> Faktor lain yang berperan antara lain: sel T CD8<sup>+</sup>, sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , dan beberapa interleukin (IL). Kombinasi respons imun ini dapat menimbulkan peradangan granulomatosa di paru, yang berisi sel ragi *Cryptococcus* viabel dalam makrofag. Bentuk ini merupakan infeksi laten yang umumnya asimtomatik.<sup>3</sup>

Pada pejamu dengan gangguan imunitas seluler berat seperti penderita HIV stadium lanjut yang memiliki jumlah sel T CD4<sup>+</sup> rendah, ekspresi sitokin proinflamasi oleh sel Th1 menurun. Hal ini menurunkan kemampuan makrofag sebagai fungisidal, sehingga jamur tersebut dapat bertahan hidup dan bahkan bereplikasi di dalam fagolisosom. *Cryptococcus* sendiri juga memperkuat diri di dalam makrofag, salah satunya melalui penebalan kapsul. *Cryptococcus* kemudian dapat keluar dari makrofag melalui proses lisis sel, eksositosis non-litik/ vomositosis.<sup>9</sup>

Faktor virulensi klasik yang berperan dalam infeksi *Cryptococcus* meliputi: pembentukan kapsul, produksi pigmen melanin, dan toleransi terhadap suhu tubuh pejamu. Kapsul *Cryptococcus* mengandung polisakarida *glucuronoxylomannan* (GXM) yang memiliki efek antifagositosis dan dapat membesar ukurannya saat kontak dengan cairan tubuh ataupun jaringan tubuh pejamu. Faktor virulensi lain yang berperan antara lain: produksi fosfolipase, urease, dan beberapa enzim lain yang bersama melanin berfungsi sebagai pelindung *Cryptococcus* terhadap stres oksidatif.<sup>3</sup>

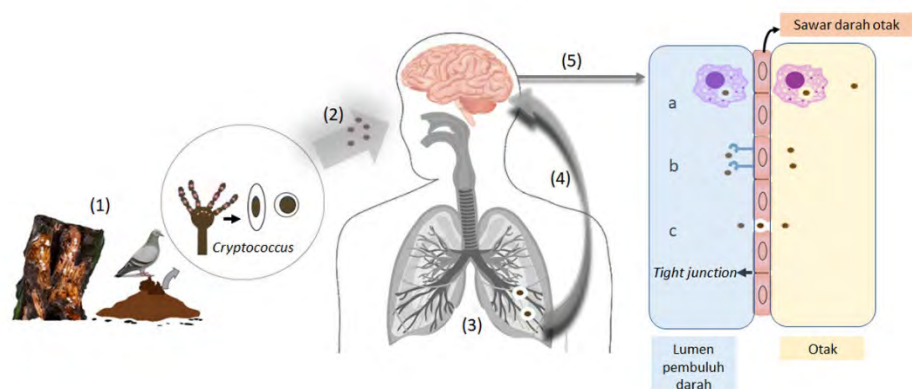
Jamur *Cryptococcus* dapat mengalami diseminasi hampir ke semua organ pejamu terutama susunan saraf pusat (SSP). *Cryptococcus* melalui aliran darah dapat menembus sawar darah otak (SDO), yang kemudian bereplikasi dengan cepat sehingga

terjadi peradangan di meninges dan parenkim otak (meningoensefalitis). *Cryptococcus neoformans* bisa menembus SDO dengan tiga cara, pertama adalah dengan mekanisme kuda Trojan, jamur dapat melewati SDO dengan bersembunyi dan bahkan bereplikasi di dalam makrofag.<sup>10</sup> Yang kedua adalah mekanisme transseluler yaitu sel jamur berikatan dengan reseptor di sel endotel, yang kemudian memicu endositosis seluler. Hal ini menyebabkan *Cryptococcus* dapat melewati sel endotel mikrovaskular otak tanpa merusak tautan antar sel yang ketat (*tight junction*).<sup>10</sup> Yang ketiga dengan mekanisme paraseluler yakni *Cryptococcus* dapat masuk dengan memperlemah atau merusak tautan antar sel endotel (**Gambar 1**).<sup>10</sup>

**Klinis**

Gambaran klinis penyakit kriptokokus pada penderita HIV dapat sangat bervariasi dengan diseminasi paling sering ke SSP. Spektrum klinis MK umumnya karena hipertensi intrakranial akibat obstruksi aliran cairan serebrospinal (CSS). Mekanisme hipertensi intrakranial pada MK belum sepenuhnya dimengerti, salah satunya diduga akibat deposisi sel ragi *Cryptococcus* beserta kapsul polisakaridanya di *vilus arachnoidalis* yang berakibat blokade aliran CSS.<sup>11</sup>

Pasien MK biasanya datang dengan gejala klinis subakut atau kronis (lebih dari seminggu hingga berbulan-bulan). Gejala klinis umumnya antara lain: nyeri kepala



**Gambar 1.** Patogenesis meningitis kriptokokus: (1) Jamur *Cryptococcus* dapat ditemukan di tanah yang tercemar kotoran unggas atau pohon lapuk. (2) Sel ragi kering atau basidiospora *Cryptococcus* terinhalasi oleh manusia. (3) Sel jamur masuk ke alveoli paru dan berkolonisasi, pada beberapa pejamu yang tidak seluruh jamur berhasil dibersihkan, akan menjadi bentuk dorman. Saat imunitas menurun, bentuk dorman tersebut dapat mengalami reaktivasi, proliferasi, dan diseminasi. (4) *Cryptococcus* dapat mengalami diseminasi hampir ke semua organ pejamu terutama otak. (5) *Cryptococcus* aliran darah dapat menembus sawar darah otak dengan tiga mekanisme: a. kuda Trojan, b. transseluler, dan c. paraseluler (Sumber: dokumentasi penulis)



subakut, demam, mual, muntah, kejang, gangguan penglihatan (diplopia, penurunan visus) dan pendengaran. Perubahan status mental kadang juga dapat ditemui dan biasanya berkaitan dengan prognosis lebih buruk. Beberapa penderita dapat mengalami gejala dan tanda defisit neurologis fokal akibat keterlibatan parenkim otak.<sup>11</sup> Tanda iritasi meningeal seperti kaku kuduk dapat ditemukan pada seperempat hingga sepertiga pasien MK.<sup>12</sup>

**Diagnosis**

Penderita HIV yang diduga menderita MK dapat menjalani pemeriksaan penunjang baik laboratorium maupun radiologi. Jika tidak ada kontraindikasi, tindakan pungsi lumbal sangat direkomendasikan.<sup>13,14</sup> Tindakan ini selain untuk pemeriksaan laboratorium CSS juga untuk mengurangi tekanan intrakranial yang biasanya meningkat pada pasien MK. Pencitraan otak perlu dilakukan sebelum prosedur pungsi lumbal, terutama pada pasien yang memiliki defisit neurologis fokal atau gangguan kesadaran. Pada CSS dapat dilakukan pemeriksaan seperti: parameter CSS, kultur, tinta India, deteksi antigen *Cryptococcus*, ataupun molekuler. Parameter CSS pasien MK dengan HIV biasanya menunjukkan pleositosis ringan atau bahkan normal, kadar protein sedikit meningkat, dan kadar glukosa rendah/ normal.<sup>13</sup> Kultur CSS di medium *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) atau *Bird Seed Agar* (BSA) masih merupakan salah satu baku emas diagnosis MK, namun perlu sekitar 7 hari untuk identifikasi dan hingga 10 hari untuk memperoleh jumlah kuantitatif.<sup>15</sup> Pemeriksaan mikroskopis CSS menggunakan

tinta India adalah metode paling sederhana tetapi sensitivitasnya agak rendah (< 86%), dan bahkan menurun 42% jika beban jamur kurang dari 1.000 *colony forming unit* (CFU)/mL pada kultur CSS kuantitatif.<sup>15</sup>

Saat ini, hasil deteksi antigen *Cryptococcus* (AgCr) positif di CSS ataupun darah sudah bisa menjadi kriteria diagnosis pasti kriptokokosis.<sup>16</sup> Selain itu, pemeriksaan ini juga dapat mengeluarkan hasil semikuantitatif (titer) dengan metode dilusi serial. Uji AgCr dengan *lateral flow assay* (LFA) lebih direkomendasikan daripada *latex agglutination* karena memiliki kelebihan seperti: stabil pada suhu ruang, tidak memerlukan rantai pendingin ataupun laboratorium terpusat, biaya lebih terjangkau, dan memberikan hasil cepat ( $\pm$  10 menit). Uji LFA AgCr merupakan teknik imunokromatografi yang memiliki sensitivitas 99,3% dengan spesifisitas 99,1% pada sampel CSS, dan sensitivitasnya bisa mencapai  $\geq$  99% pada serum yang hasil CSS juga positif. Hingga tahun 2018 terdapat lima produsen uji LFA AgCr; namun, yang saat ini sudah disetujui penggunaannya oleh Amerika Serikat dan Eropa adalah LFA AgCr (IMMY, USA).<sup>17</sup>

Antigen *Cryptococcus* (AgCr) dapat terdeteksi di darah dalam kurun waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan sebelum timbul gejala MK.<sup>17</sup> Ganiem, dkk. melaporkan prevalensi antigenemia kriptokokus asimtomatik di Indonesia sebesar 7,1% pada penderita HIV stadium lanjut.<sup>7</sup> Skrining AgCr dari serum dapat dilakukan terutama pada pasien HIV dengan jumlah sel T CD4<sup>+</sup> <100 sel/ $\mu$ L sebelum terapi antiretroviral (ARV) dan

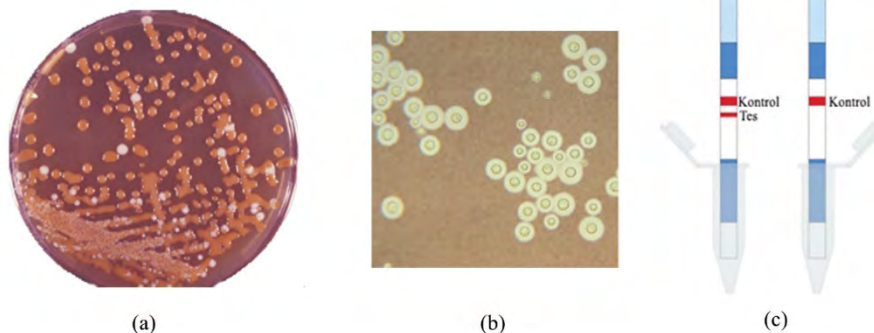
telah direkomendasikan oleh WHO.<sup>14</sup> Hal ini berguna untuk identifikasi pasien yang harus menerima terapi awal antijamur (flukonazol) sehingga mortalitas akibat infeksi *Cryptococcus* dapat ditekan.<sup>17</sup>

Metode deteksi molekuler dengan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk diagnosis MK bisa menggunakan panel meningitis/ ensefalitis FilmArray (Biofire, Utah). Panel ini merupakan uji PCR multipel yang dapat mendeteksi 14 patogen penyebab meningitis (bakteri, virus, dan jamur), termasuk *Cryptococcus* dengan sensitivitas 96% dan spesifisitas 100%. Namun, metode ini kurang cocok untuk negara berkembang karena biayanya mahal.<sup>6</sup>

Pemeriksaan pencitraan otak pasien MK baik dengan *Computerized Tomography* (CT) scan atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), tidak semuanya menghasilkan temuan positif. Pencitraan otak normal ditemukan pada 47% CT scan dan 8% MRI, sehingga tidak dapat *mengeksklusi* MK. Sekitar 21-27% kasus MK menunjukkan gambaran tipikal pada MRI. Gambaran pencitraan MK yang khas meliputi: pelebaran ruang perivaskuler, pseudokista, *cryptococcomas*, penyangatan leptomeningeal, dan hidrosefalus.<sup>18</sup>

**Terapi**

Inisiasi pemberian ARV pada penderita HIV dengan MK perlu dipahami karena berisiko perburukan klinis yang dapat membahayakan nyawa. Hal ini berkaitan dengan terjadinya sindrom pulih imun (SPI) atau *immune reactivation inflammatory syndrome* (IRIS). Mekanisme SPI belum sepenuhnya dimengerti. Namun kemungkinannya adalah karena pemulihan sebagian sistem imun yang berakibat respons imunologis berlebihan terhadap rangsangan antigen tertentu. SPI pada penderita HIV dengan MK dapat dibagi dua, yakni paradoksikal dan *unmasking*. Perbedaan utama kedua SPI ini adalah apakah infeksi MK didiagnosis dan diterapi sebelum atau setelah dimulainya ARV. Sindrom pulih imun paradoksikal terjadi pada pasien HIV yang didiagnosis MK dan berespons terhadap pemberian antijamur sebelum pemberian ARV, namun setelah memulai ARV terjadi perburukan gejala relaps MK. Sedangkan SPI *unmasking* yakni pasien asimtomatis sebelum pemberian ARV dan baru menunjukkan klinis jelas MK setelah ARV dimulai.<sup>2</sup> Oleh karena itu, pada pasien HIV dengan MK sebaiknya obat



Gambar 2. Metode pemeriksaan *Cryptococcus*: (a) Kultur di *Bird Seed Agar*, (b) Tinta India, (c) Uji antigen *Cryptococcus* dengan *lateral flow assay*.<sup>19,20</sup>



ARV ditunda dahulu saat pemberian antijamur dan inisiasi ARV diberikan 4-6 minggu setelahnya.<sup>2,14</sup> Terdapat tiga tahapan/ fase untuk terapi antijamur MK pada penderita HIV yaitu: induksi, konsolidasi, dan pemeliharaan (Tabel).<sup>14</sup>

### Prognosis

Studi Rajasingham R, dkk. memperkirakan secara global, infeksi MK bertanggung jawab atas 15% kematian terkait AIDS. Namun, tingkat mortalitas ini bervariasi antar negara yang dipengaruhi oleh tingkat pendapatan. Di negara berpenghasilan rendah diperkirakan tingkat kematian satu tahun dapat mencapai sekitar 70% pada pasien yang mendapat perawatan dan 100% bagi yang tidak. Sedangkan pada negara berpenghasilan menengah tingkat mortalitasnya cenderung lebih rendah, yakni 40%-60%. Perbedaan ini

**Tabel.** Pemberian antijamur pada penderita HIV dengan meningitis kriptokokus.<sup>14</sup>

Fase	Regimen antijamur
Induksi	Pilihan utama: Amfoterisin B deoksikolat (1 mg/kgBB/hari) dan Flusitosin (100 mg/kgBB/hari dibagi 4 dosis) selama 1 minggu, dilanjutkan dengan flukonazol (1200 mg/hari untuk dewasa dan 12 mg/kg/BB/hari atau maks 800 mg/hari untuk anak-anak/remaja) selama 1 minggu
	Pilihan alternatif: (dosis sama dengan pilihan utama) Flukonazol dan flucytosine selama 2 minggu Amfoterisin B deoksikolat dan flukonazol selama 2 minggu
Konsolidasi	Flukonazol (800mg/hari untuk dewasa dan 6-12 mg/kgBB/hari atau maks 800mg/hari untuk anak-anak/remaja) selama 8 minggu
Pemeliharaan	Flukonazol (200mg/hari untuk dewasa dan 6 mg/kgBB/hari untuk anak-anak/remaja)

terkait dengan akses obat ARV dan antijamur yang sesuai.<sup>6</sup>

### Simpulan

Meningitis kriptokokus merupakan infeksi oportunistik pada penderita HIV/ AIDS dengan tingkat mortalitas tinggi. Infeksi ini umumnya berawal dari inhalasi sel ragi kering atau basidiospora jamur *Cryptococcus*. Selain itu,

antigen *Cryptococcus* dapat terdeteksi di darah sebelum timbulnya gejala MK. Pemahaman patogenesis ataupun pendekatan diagnosis dan skrining yang tepat sangat dibutuhkan. Hal tersebut akan sangat berguna untuk identifikasi pasien yang harus menerima terapi awal antijamur, sehingga mortalitas dapat ditekan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Thakur R, Sarma S, Kushwaha S. Prevalence of HIV-associated cryptococcal meningitis and utility of microbiological determinants for its diagnosis in a tertiary care center. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008;51(2):212.
- Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):13.
- Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin.* 2016;30(1):179-206.
- Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polachek I, Sionov E, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015;78:16-48.
- Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *Isrn Aids.* 2013;2013: 471363.
- 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(8):873-81.
- Aditya A, Indrati AR, Ganiem AR. Pemeriksaan cryptococcal antigen antara metode sistem aglutinasi lateks antigen kriptokokus dan lateral flow assay di pasien AIDS (Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System). *Indon J Clin Pathol Med Lab.* 2018;21(1):45-9.
- Widjaja S, Triyono EA, Kawilarang AP, Rohiman A. Cryptococcal antigenemia in HIV/AIDS patients using lateral flow immunoassay detection at dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *Indon J Trop Infecti Dis.* 2018;7(1):11-4.
- Tenforde MW, Scriven JE, Harrison TS, Jarvis JN. Immune correlates of HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS pathogens.* 2017;13(3):e1006207.
- Yang CL, Wang J, Zou LL. Innate immune evasion strategies against Cryptococcal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans*. *Experiment Therapeut Med.* 2017;14(6):5243-50.
- Franco-Paredes C, Chastain DB, Rodriguez-Morales AJ, Marcos LA. Cryptococcal meningoencephalitis in HIV/AIDS: When to start antiretroviral therapy? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16:9.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents [Internet]. 2018 [cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/prevention-and-treatment-of-opportunistic-infections-among-adults-and-adolescents>.
- Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis. *AIDS Res Ther.* 2016;13(1):42.
- World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children, March 2018. Geneva: World Health Organization. License: CC BY-NC-SA3.0 IGO; 2018.
- Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: Diagnosis and management update. *Current tropical medicine reports.* 2015;2(2):90-9.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. *Clin Infect Dis.* 2019 [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz1008/5645434>
- Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. *J Clin Microbiol.* 2019;57(1):e01238-18.
- Xia S, Li X, Li H. Imaging characterization of cryptococcal meningoencephalitis. *Radiol Infect Dis.* 2016;3(4):187-91.
- Cryptococcus | Mycology online [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/yeasts/cryptococcus/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Cryptococcal screening program training manual for Healthcare Providers. US; 2013.