



Journal Profile



### Jurnal Respirasi

eISSN : 26218372 | pISSN :

Universitas Airlangga



S2

Sinta Score

4

H-index

4

HS-Index

61

Citations

61

5 Year Citations

2019

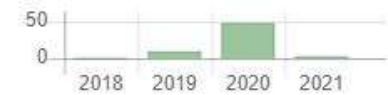
2020

2021



Sinta Accreditations

#### Citation Statistics



Search...



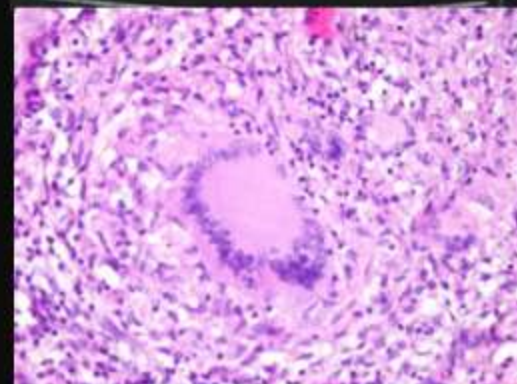
Page 1 of 8 | Total Records : 72

#### Publications

#### Citation

Peran Masker/Respirator dalam Pencegahan Dampak Kesehatan Paru Akibat Polusi Udara  
HD Faisal, AD Susanto  
Jurnal Respirasi 3 (1), 18-25

7



## DAFTAR ISI

Perbandingan Pola Kuman dan Kadar Biomarker Inflamasi Penderita Severe Pneumonia dengan Penderita Non-severe Pneumonia

Perbaikan Kualitas Hidup pada Pasien *Solitary Fibrous Tumor* Mediastinum: Perspektif Kemoterapi Paliatif

*Drug Induced Hepatitis* pada Tuberkulosis Paru dengan *Multisite* Tuberkulosis Ekstraparu

Penggunaan *Extrafine* Beclometason Dipropionat/Formoterol Fumarat pada PPOK

Peran Steroid Pada *Pneumocystis Pneumonia* Ditinjau Berdasarkan Immunopatogenesis

# JURNAL RESPIRASI

# JR

---

## SUSUNAN PENGURUS JURNAL RESPIRASI

### **Pelindung:**

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Direktur RSUD Dr. Soetomo

### **Penasihat:**

Wakil Dekan I, Wakil Dekan II, Wakil Dekan III  
Ketua Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi

### **Ketua Redaksi/Penanggung Jawab:**

Winariani Koesoemoprodjo

### **Wakil Redaksi I:**

Isnin Anang Marhana

### **Wakil Redaksi II:**

Alfian Nur Rosyid

### **Penyunting Ahli**

Muhammad Amin (Divisi Asma-PPOK FK Universitas Airlangga); Daniel Maranatha (Divisi Asma-PPOK FK Universitas Airlangga); Winariani Koesoemoprodjo (Divisi Paru Kerja FK Universitas Airlangga); Helmia Hasan (Divisi Alergi & Imunologi Paru FK Universitas Airlangga); Soedarsono (Divisi Infeksi Paru FK Universitas Airlangga); Isnu Pradjoko (Divisi Intervensi & Gawat Napas FK Universitas Airlangga); Laksmi Wulandari (Divisi Onkologi Paru FK Universitas Airlangga); Isnin Anang Marhana (Divisi Intervensi & Gawat Napas FK Universitas Airlangga); Resti Yudhawati (Divisi Alergi & Imunologi Paru FK Universitas Airlangga); Tutik Kusmiati (Divisi Infeksi Paru FK Universitas Airlangga)

### **Reviewer**

Isnin Anang Marhana (Divisi Intervensi & Gawat Napas FK Universitas Airlangga); Arief Bakhtiar (Divisi Asma-PPOK FK Universitas Airlangga); Resti Yudhawati (Divisi Alergi & Imunologi Paru FK Universitas Airlangga); Tutik Kusmiati (Divisi Infeksi Paru FK Universitas Airlangga); Anna Febriani (Divisi Onkologi Paru FK Universitas Airlangga); Ariani Permatasari (Divisi Paru Kerja FK Universitas Airlangga); Irmis Syafa'ah (Divisi Intervensi & Gawat Napas FK Universitas Airlangga); Alfian Nur Rosyid (Divisi Asma-PPOK FK Universitas Airlangga); Farah Fatmawati (Divisi Onkologi Paru FK Universitas Airlangga)

### **Penyunting Pelaksana:**

Laila Maulida Hidayah & Norma Dyanti Aisyah  
(Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi-FK Universitas Airlangga)

### **Alamat Redaksi c/o:**

Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo  
Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286  
Telp. (031) 5501661, Fax (031) 5501746  
Website: <https://e-journal.unair.ac.id/JR>  
E-mail: [respirasi@journal.unair.ac.id](mailto:respirasi@journal.unair.ac.id)  
CP: +6281249340825

# JURNAL RESPIRASI

# JR

---

## DAFTAR ISI

|   | <i>Page</i> |
|---|-------------|
| 1. Perbandingan Pola Kuman dan Kadar Biomarker Inflamasi Penderita Severe Pneumonia dengan Penderita Non-severe Pneumonia<br><b>Daniel Maranatha, Mawardi Mawardi</b> ..... | 29-33       |
| 2. Perbaikan Kualitas Hidup pada Pasien Solitary Fibrous Tumor Mediastinum: Perspektif Kemoterapi Paliatif<br><b>Made Agustya Darma Putra Wesnawa, Tutik Kusmiati</b> ..... | 34-40       |
| 3. <i>Drug Induced Hepatitis</i> pada Tuberkulosis Paru dengan Multisite Tuberkulosis Ekstraparu<br><b>Aryo Dirgantara Putra, Winarinani Koesoemoprodjo</b> .....           | 41-46       |
| 4. Penggunaan <i>Extrafine</i> Beclometason Dipropionat/Formoterol Fumarat pada PPOK<br><b>Sakinatus Syarifah, Muhammad Amin</b> .....                                      | 47-56       |
| 5. Peran Steroid Pada Pneumocystis Pneumonia Ditinjau Berdasarkan Imunopatogenesis<br><b>Resti Yudhawati, Whendy Wijaksono</b> .....  | 57-64       |

## Peran Steroid pada *Pneumocystis Pneumonia* Ditinjau Berdasarkan Immunopatogenesis

Resti Yudhawati\*, Whendy Wijaksono

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

### ABSTRACT

*Pneumocystis Pneumonia (PCP) is a potentially life-threatening infection that can occur in individuals who are immunocompromised. In PCP steroid use is still recommended especially in patients with moderate and severe severity. Corticosteroids are given along with anti-pneumocystis therapy and are known to reduce the incidence of mortality and respiratory failure associated with PCP. Innate immunity and adaptive immunity are symbiotic relationships to provide optimal defense for the lungs and other organs and tissues from infection PCP. The corticosteroid mechanism in PCP is based on an anti-inflammatory mechanism especially its role in inhibiting neutrophils. Many clinicians believe the administration of anti-pneumocystis causes the acceleration of inflammation. Because the inflammatory process increases when anti-pneumocystis therapy is started, corticosteroid therapy is useful before inflammation occurs which causes extensive damage to the lungs.*

**Keywords:** *Pneumocystis, immunopathogenesis, steroid*

*Correspondence:* Resti Yudhawati, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: restiyudhawati@gmail.com

### PENDAHULUAN

*Pneumocystis Pneumonia (PCP)* adalah infeksi yang berpotensi mengancam jiwa yang dapat terjadi pada individu dengan *immunocompromised*. Beberapa penelitian menyebutkan PCP merupakan infeksi oportunistik tersering pada pasien *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immuno Deficiency Syndrome (HIV/AIDS)* di Amerika Serikat dan Kanada selama tahun 2008-2010. Jumlah pastinya sulit diketahui dikarenakan tidak ada surveilans skala nasional untuk penyakit tersebut. Lebih dari separuh (70-80%) penderita AIDS mendapatkan paling sedikit satu-dua episode PCP pada perjalanan klinis penyakitnya, dengan mortalitas sekitar 10-40%. Insiden PCP berdasarkan *Center for Disease Control (CDC)* meningkat di tahun 1970-1974. Beberapa cluster *P. carinii* juga ditemukan pada kelompok pasien onkologi dan yang menjalani transplantasi organ. Pada tahun 1980an *P. carinii* menjadi penyakit pertama yang dikaitkan dengan AIDS. Insiden PCP terus menurun dengan berkembangnya *guideline* dan implementasi profilaksis PCP yakni *pyrimethamine* dan *sulfadoxine* dan *trimethoprim (TMP)* dan *sulfamethoxazole (SMX)* pada awal 1990an. Insiden infeksi oportunistik sendiri menurun dengan

dikenalkannya HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*).<sup>1-3</sup>

Nomenklatur spesies *Pneumocystis* yang menginfeksi manusia telah mengalami perubahan dari *Pneumocystis carinii* ke *Pneumocystis jirovecii*. *Pneumocystis carinii* diklasifikasikan sebagai jamur. Terdapat perbedaan DNA antara *Pneumocystis jirovecii* (derivat manusia) dan *Pneumocystis carinii* (derivat tikus percobaan) sehingga untuk manusia dinamakan *Pneumocystis jirovecii* pada tahun 2002. Saat para ilmuwan merubah nomenklatur *Pneumocystis carinii* ke *Pneumocystis jirovecii*, beberapa orang memakai singkatan PJP, namun untuk menghindari kebingungan, *Pneumocystis jirovecii pneumonia* masih disingkat sebagai PCP.<sup>3,4</sup>

Peran steroid sudah digunakan pada banyak kondisi yang mengenai paru dan berperan dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas. Penggunaan steroid belum terbukti efektif pada kondisi dimana proses inflamasi diketahui sebagai penyebab dasarnya dan banyak kondisi dimana steroid digunakan tanpa adanya bukti empiris yang kuat. Pada PCP penggunaan steroid masih dianjurkan terutama pada pasien dengan

keparahan sedang dan berat. Kortikosteroid diberikan bersama dengan terapi anti *Pneumocystis* dan diketahui dapat mengurangi insiden mortalitas dan gagal napas yang berhubungan dengan PCP.<sup>5,6</sup>

### Pneumocystis Pneumonia

PCP merupakan koinfeksi yang sering dijumpai pada penderita HIV dan jarang terjadi pada penderita HIV dengan CD4+ lebih 200 sel/mm<sup>3</sup> atau 14% dari hitung limfosit total. Sistem imun yang buruk pada penderita HIV, *Pneumocystis* dapat berkembang menjadi pneumonia berat. Paru merupakan tempat infeksi primer. *Pneumocystis jirovecii* juga ditemukan pada organ ekstrapulmonal yaitu hati, limpa, kelenjar getah bening, dan sumsum tulang. Organisme umumnya masuk melalui inhalasi dan melekat pada sel alveolar tipe I. *Pneumocystis jirovecii* hanya tumbuh pada permukaan surfaktan di atas epitel alveolar.<sup>2,7</sup>

Manifestasi klinis biasanya didapatkan sesak napas, demam dan batuk yang tidak produktif dimana pada pemeriksaan fisis hanya didapatkan takipneu, takikardi namun tidak didapatkan ronki pada auskultasi. Takipneu biasanya memberat sehingga penderita mengalami kesulitan bicara. Pada pemeriksaan foto toraks memperlihatkan infiltrat bilateral yang dapat meningkat menjadi homogen. Pada pemeriksaan histopatologis memperlihatkan gambaran eksudat eosinofil aseluler yang mengisi alveoli.<sup>8</sup>

*Pneumocystis* sulit didiagnosis karena gejala dan tanda yang tidak spesifik serta *Pneumocystis jirovecii* tidak dapat dikultur. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopis. Bahan pemeriksaan antara lain berasal dari sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL) dan jaringan paru. Induksi sputum menggunakan larutan salin hipertonik merupakan prosedur diagnosis utama yang mampu mendeteksi sekitar 50-90% kasus. Apabila tidak ditemukan hasil positif pada pemeriksaan tersebut, maka dapat menggunakan pemeriksaan BAL.<sup>9</sup>

### Morfologi dan Siklus Hidup

*Pneumocystis jirovecii* terbagi menjadi 3 stadium yakni:<sup>10</sup>

- a. Stadium trophozoit
 

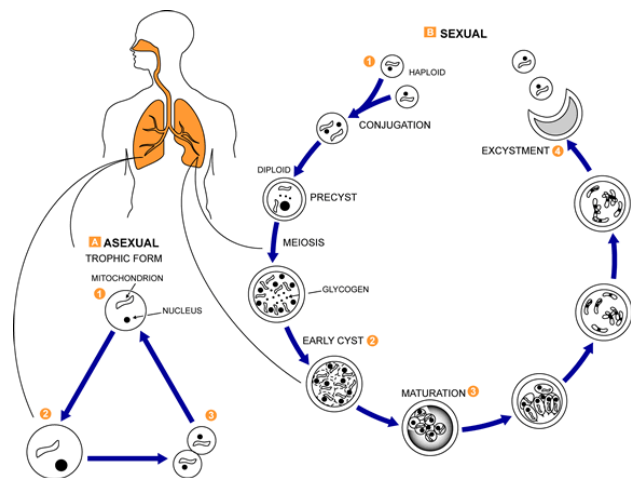
Bentuk pleomorfik dan uniseluler, berukuran 1-5  $\mu$  dan memperbanyak diri secara mitosis. Pada pewarnaan Giemsa, inti berwarna ungu gelap dan sitoplasma biru terang tetapi tidak ada ciri lain yang khas.
- b. Stadium prakista
 

Merupakan bentuk *intermediate* antara trophozoit dan kista. Bentuk oval, ukuran 3 -5 $\mu$  dan dindingnya lebih tebal (berkisar 40-120 $\mu$ ) dengan jumlah inti 1-8. Secara mikroskop, bentuk ini sukar dibedakan dari stadium lainnya tetapi dinding yang lebih tebal dari stadium prakista dapat diwarnai dengan "methamine silver".

### c. Stadium kista

Stadium ini merupakan bentuk diagnostik untuk PCP, yang diduga sebagai bentuk infeksi pada manusia. Sporozoit tersebut dapat berbentuk seperti buah pear, bulan sabit atau kadang-kadang terlihat kista berdinding tipis dengan sebuah massa di tengah yang homogen atau bervakuol. Kista dapat ditemukan dengan pewarnaan *Gomori-Silver*.

Secara umum siklus hidup berbagai variasi spesies *Pneumocystis* dapat dilihat pada Gambar 1. Siklus hidup *Pneumocystis* terdiri dari dua bagian yaitu fase aseksual dan fase seksual. Fase aseksual bentuk trophozoit bereplikasi secara mitosis ke fase seksual dimana bentuk trophozoit yang haploid berkonjugasi dan menghasilkan zigot (kista muda) yang diploid. Zigot membelah diri secara meiosis dan dilanjutkan dengan membelah diri secara mitosis untuk menghasilkan 8 nukleus yang haploid (*late phase cyst*, kista stadium lanjut). Kista stadium lanjut mengandung 8 sporozoit berisi spora yang kemudian akan keluar setelah terjadi ekskistasi. Pelepasan spora terjadi saat pembelahan pada dinding sel. *Pneumocystis* ditemukan pada paru mamalia tempat pneumocystis ini tinggal tanpa menimbulkan gejala infeksi sampai sistem imun *host* melemah.<sup>10,11</sup>



Gambar 1. Siklus hidup *Pneumocystis*<sup>11</sup>

### Imunopatogenesis *Pneumocystis*

Konsep tentang sistem imun secara umum menjelaskan bahwa ada dua sistem imun yang terpisah namun memiliki keterkaitan. Sistem imun yang **pertama** adalah *innate immunity* (imunitas alami) yang merupakan sistem primitif dan berfungsi sebagai pertahanan pertama melawan virus, fungi dan bakteri. Prinsip dasar dari imunitas alami adalah sistem untuk mendeteksi patogen melalui *recognition* (pengenalan) terhadap *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang berupa kompleks lipid, karbohidrat, *unmethylated CpG DNA sequences* dan *double-stranded RNAs*. PAMPs dideteksi atau dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) yang berada di permukaan sel maupun intrasel serta yang disekresikan (*secreted*

PRRs). Pengenalan oleh PRRs akan menyebabkan fagositosis dan eliminasi banyak mikroba. Pengenalan PAMPs oleh PRRs juga akan menginisiasi inflamasi yang selanjutnya akan memicu rekrutmen fagosit yang akan memusnahkan dan mendegradasi mikroba, memicu perbaikan jaringan yang rusak dan membantu restorasi fungsi jaringan. Sistem imun yang **kedua** adalah *adaptive immunity* (Imunitas adaptif). Imunitas adaptif dibedakan dengan imunitas alami karena kemampuannya dalam mengenal antigen secara spesifik (*antigenic specificity*). Imunitas adaptif memiliki memori imunologik, sehingga dapat memberikan respons yang lebih cepat terhadap antigen atau mikroba yang pernah terpapar sebelumnya. Inisiasi dan eksekusi dari mekanisme efektor imunitas adaptif tergantung pada imunitas alami sehingga keberadaan imunitas alami dan imunitas adaptif merupakan hubungan simbiosis untuk memberikan pertahanan yang optimal bagi paru dan organ serta jaringan lainnya.<sup>12</sup>

#### a. Imunitas alami

##### Makrofag alveolar

Makrofag alveolar adalah pertahanan tubuh pertama dalam mengendalikan mikroorganisme dan mencegah infeksi. Makrofag alveolar mempunyai kemampuan dalam membunuh trophozoit dan kista secara langsung dan ada banyak penelitian menunjukkan jumlah makrofag alveolar yang menurun berhubungan dengan keparahan PCP. Makrofag alveolar mengenali pola-pola molekuler yang terkait patogen melalui *pattern recognition receptors* (PRRs). Hasilnya makrofag yang teraktivasi memfagosit mikroorganisme tersebut dan selanjutnya mencetuskan fagolisosom untuk mendegradasi organisme asing. Makrofag alveolar yang teraktivasi juga mengaktifkan sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> yang mengarah kepada respon imun adaptif.<sup>13</sup>

Aspek lain dari makrofag alveolar dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi PCP adalah peran protein surfaktan paru.<sup>13</sup> Surfaktan paru yang menyelimuti permukaan alveolar memainkan peranan penting dalam homeostasis lingkungan alveolar dan pertahanan paru. Surfaktan paru terbuat dari sel alveolar tipe II dimana merupakan kompleks material yang mengandung lipid dan protein kemudian disintesis secara reguler dalam paru fetal dan dipercepat oleh glukokortikoid dan hormon-hormon lain. Lipid adalah komponen utama (90%) dari surfaktan paru. SP-A adalah protein surfaktan utama sekitar 50% dari total protein.<sup>12,14</sup>

SP-A mengikat gp120, glikoprotein permukaan *Pneumocystis jirovecii* yang utama, tetapi tidak *clearance* infeksi. Meskipun SP-A mengikat dan merangsang pengikatan sepenuhnya *Pneumocystis jirovecii* dengan makrofag, SP-A tidak meningkatkan fagositosis oleh makrofag. *Pneumocystis jirovecii* dapat bertahan ekstrasel dalam ruang alveolar untuk waktu yang lama dalam tingkat fisiologis SP-A.<sup>3</sup>

#### Neutrofil dan Sitokin

Konsentrasi neutrofil dan interleukin-8 adalah prediktor penting dalam keparahan penyakit pada penderita PCP dengan AIDS dan immunosupresi lain. Semakin tinggi neutrofil dan konsentrasi IL-8 maka semakin parah penyakitnya.<sup>15</sup> Meskipun fungsi neutrofil terganggu atau berkurang pada paru namun parameter fisiologis dari cedera pada paru sama dengan *host* yang mempunyai fungsi neutrofil normal. Neutrofil terakumulasi di paru selama PCP dan tidak berperan langsung pada cedera paru atau kontrol kuman.<sup>7,16</sup>

Neutrofil berhubungan dengan inflamasi dan berdampak pada keparahan penyakit dibandingkan dengan resolusi infeksi. Inflamasi dan penurunan fungsi paru yang disebabkan oleh infeksi *pneumocystis* pada individu dengan HIV berhubungan dengan jumlah neutrofil. Penelitian yang dilakukan Swain *et al* menunjukkan neutrofil menjadi indikator marker yang valid kerusakan paru dan keluaran selama infeksi meskipun neutrofil sendiri tidak berperan penting dalam eliminasi *Pneumocystis*.<sup>13</sup>

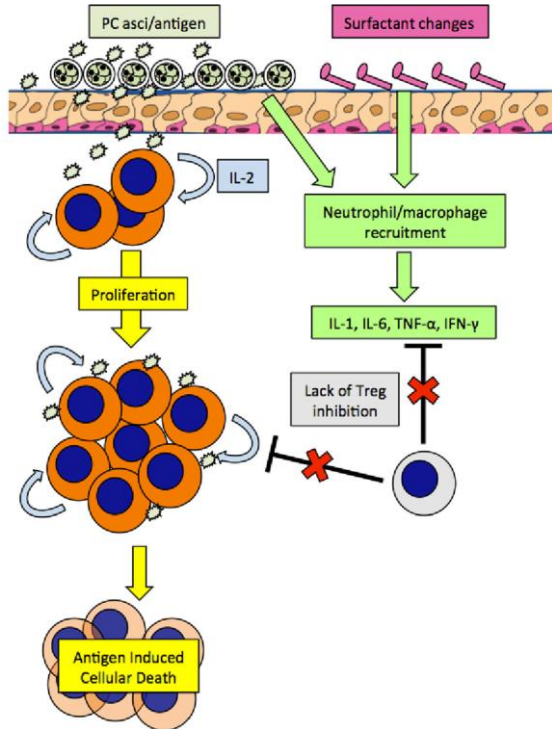
Beberapa sitokin dan kemokin juga berperan dalam kontrol infeksi *Pneumocystis jirovecii*. Tiga sitokin yang berperan dalam perlindungan melawan PCP adalah IL-1, TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$ . Deplesi dari IL-1 dan *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) hampir secara sempurna memblokir kemampuan dari *Pneumocystis jirovecii*, namun tidak begitu pada interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  meningkatkan fungsi dari makrofag yakni kemampuan fagositosis dan membunuh *Pneumocystis jirovecii*.<sup>7,16</sup> Pada gambar 2 dapat dilihat kista *pneumocystis* (PC Asc) atau antigen yang menginfeksi paru mencetuskan aktivasi sel T melalui IL-2. Apabila T regulator inhibisi (*T Reg Inhibition*) berkurang maka perekrutan sel pro inflamasi meningkat. Akibatnya terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi pada sistemik. Sitokin juga menunjukkan peranan dalam perlindungan dengan mengatur respons inflamasi sebagai respons dari *Pneumocystis jirovecii*. Blokade dari tiga sitokin yakni IL-6, IL-10 atau IFN- $\gamma$  menunjukkan respon eksaserbasi inflamasi selama PCP tanpa adanya hubungan dalam eliminasi kuman. IL-6 menurunkan produksi TNF- $\alpha$  yang berperan juga dalam meningkatkan respons inflamasi lain. IL-10 dan IFN- $\gamma$  mempunyai peranan sebagai anti inflamasi.<sup>7,17</sup>

#### b. Imunitas adaptif

Respons *cell mediated immune* selama infeksi PCP dipengaruhi oleh sel T CD4<sup>+</sup> dengan melindungi paru. Sehingga apabila respon imun tidak efektif dapat menyebabkan akibat serius pada paru dalam mengeliminasi infeksi. Infeksi PCP pada *host* dengan deplesi sel T CD4<sup>+</sup> terjadi respons inflamasi, hipoksia dan penurunan *compliance* paru.<sup>7</sup>

Keparahan dari PCP berhubungan dengan inflamasi paru sehingga penting untuk mengetahui kejadian seluler yang menyebabkan inflamasi tersebut. Deplesi dari sel T CD4<sup>+</sup> membuat PCP berkembang dengan mudah. Kerusakan paru tersebut berhubungan

dengan TNF- $\alpha$  dan produksi kemokin serta masuknya sel T CD8+ yang teraktifasi dan neutrofil kedalam paru. Sel T CD8+ berkontribusi terhadap kerusakan paru pada infeksi PCP. Sehingga sel T CD8+ tidak mempunyai peranan penting dalam mengeliminasi PCP. Sebaliknya, stimulasi yang tidak teratur oleh IFN- $\gamma$  terhadap sel T CD8+ membuatnya berfungsi normal dan melindungi dari infeksi PCP.<sup>7,12</sup>



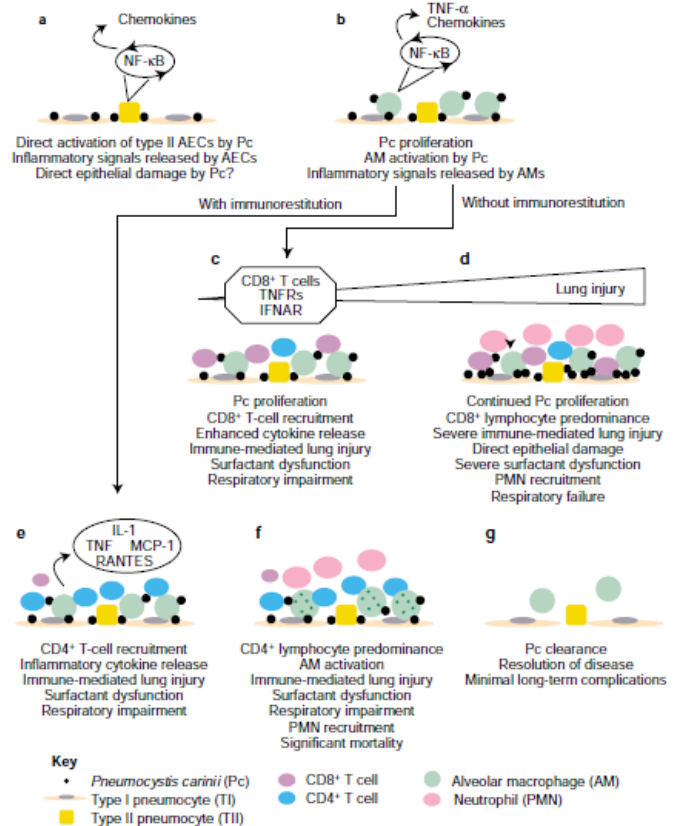
Gambar 2. Kista *Pneumocystis* (PC asci) atau antigen yang menginfeksi paru mencetuskan pelepasan sitokin pro inflamasi pada sistemik<sup>18</sup>

**Patogenesis PCP**

Hipotesa lama menyebutkan *pneumocystis* ditransmisikan melalui udara saat awal masa kanak-kanak. *Pneumocystis* masuk ke saluran napas bagian bawah, menyebabkan infeksi subklinis pada *host* dengan respons imunitas humoral dan selular yang normal. Pada imunitas yang baik organisme tersebut masih bisa menghindari dan menetap di paru sebagai saprofit. Pada kondisi disfungsi imun, infeksi laten teraktivasi kembali menyebabkan klinis pneumonia yang nyata.<sup>19</sup> Hal tersebut didasari penelitian sebelumnya yang menyebutkan hampir 80% anak-anak usia 4 tahun ditemukan antigen *pneumocystis*. Reaktivasi pada infeksi laten PCP menjadi kontroversi. Selama dua dekade hipotesa tersebut masih bertahan. Konsep terbaru menyebutkan *pneumocystis* menyebar dari orang ke orang dan PCP lebih disebabkan karena infeksi yang didapat daripada reaktivasi infeksi laten.<sup>20</sup>

Pajanan *Pneumocystis jirovecii* secara langsung pada *host* dengan kekebalan tubuh baik maupun terganggu, pada epitel alveolar tipe II menyebabkan

aktifasi NF- $\kappa$ B dan pelepasan sinyal proinflamasi. *Pneumocystis jirovecii* juga dapat menyebabkan cedera langsung pada paru namun dengan mekanisme yang belum diketahui. *Pneumocystis jirovecii* berkembang biak dan mengaktifkan makrofag alveolar yang kemudian melepaskan sinyal inflamasi. Pada pasien yang mengalami penurunan fungsi sel T CD4+ yang berkelanjutan seperti pada AIDS, *Pneumocystis jirovecii* terus berkembang dan terjadi respon sel T CD8+ secara dominan. Sel T CD8+, reseptor TNF dan reseptor IFN- $\alpha$  memegang peranan penting dalam progresifitas cedera paru. Neutrofil (PMN) terakumulasi sebagai respon dari cedera paru, bukan akibat dari paparan *Pneumocystis jirovecii*. Jika tidak ditangani maka dapat terjadi disfungsi surfaktan yang parah dan juga gagal napas. Jalur patologis lainnya dapat terjadi setelah pemulihan imun *host* yang terinfeksi. Sel T CD4+ direkrut pada paru dan timbul respons sitokin proinflamasi yang intens. Respons imun cedera pada paru, gangguan pernapasan, dan keparahan dari penyakit berkaitan dengan tingkat pemulihan dari sel T CD4+. Meskipun secara klinis PCP biasanya lebih parah, respons yang dimediasi oleh sel T CD4+ menyebabkan pembersihan infeksi pada *host* yang selamat. Penjelasan diatas dapat juga dilihat pada ilustrasi (gambar 3).<sup>7</sup>



Schematic representation of the progression of immune-mediated lung injury during *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP)  
 Expert Reviews in Molecular Medicine©2005 Cambridge University Press

Gambar 3. Skema ilustrasi yang mewakili perkembangan cedera paru yang dimediasi oleh respon imun selama PCP<sup>7</sup>



Pada kondisi CD4+ dan CD8+ seimbang maka respons setelah terinfeksi *Pneumocystis jirovecii* adalah ringan dengan eliminasi *Pneumocystis jirovecii* dan fungsi paru masih dalam batas normal. Saat CD8+ menginisiasi inflamasi pada orang dengan kekurangan CD4+ maka terjadi inflamasi yang tidak efektif. Hasilnya kerusakan pada paru tanpa adanya eliminasi dari *Pneumocystis jirovecii*. Selama *Pneumocystis jirovecii* tetap ada maka proses inflamasi terus berlangsung. Selain itu terjadi disfungsi surfaktan yang berat dan bila tidak ditangani akan berakibat fatal. Jika proses inflamasi diinisiasi oleh CD4+ pada orang yang kekurangan CD8+ seperti yang terjadi pada *Immune Reconstitution Disease* (IRD) maka terjadi respon inflamasi yang efektif namun berlebihan dan menghasilkan resolusi infeksi namun mengorbankan kerusakan pada paru.<sup>7,16,17</sup>

### Kortikosteroid

Hormon steroid diklasifikasikan berdasarkan jumlah atom carbon (C) pada molekul yang dibawa oleh nukleus dari pregnane (C-21), androstane (C-19), atau estrane (C-18). Hormon C-21 termasuk diantaranya progesteron, kortisol, kortikosteron, dan aldosteron. Hormon C-19 diantaranya testosteron, androstenedion dan dihidrotosteron. Dan hormon C-18 diantaranya estradiol, estron, dan estriol.<sup>21</sup>

Kortikosteroid merupakan kelompok hormon steroid yang dihasilkan di bagian korteks kelenjar adrenal sebagai tanggapan atas hormon *adrenokortikotropik* (ACTH) yang dilepaskan oleh kelenjar hipofisis. Kelenjar adrenal terdiri dari 2 bagian yaitu bagian korteks dan medulla, sedangkan bagian korteks terbagi lagi menjadi 2 zona yaitu fasikulata dan glomerulosa. Zona fasikulata menghasilkan 2 jenis hormon yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Golongan glukokortikoid adalah kortikosteroid yang efek utamanya terhadap penyimpanan glikogen hepar, namun pengaruhnya pada keseimbangan air dan elektrolit sangat kecil. Golongan mineralokortikoid adalah kortikosteroid yang efek utamanya terhadap keseimbangan air dan elektrolit menimbulkan efek *retensi* Na dan *depleksi* K, sedangkan pengaruhnya terhadap penyimpanan glikogen hepar sangat kecil. Oleh karena itu mineralokortikoid jarang digunakan dalam terapi.<sup>22</sup>

### Mekanisme Kerja Kortikosteroid

Mekanisme aksi kortikosteroid dimediasi oleh interaksi beberapa hormon dengan reseptor kortikosteroid, dimana berperan pada transkripsi gen. Kortikosteroid terus beraksi di dalam sel meskipun telah menghilang dalam sirkulasi, sehingga produk dari peristiwa tersebut (protein spesifik) tetap dihasilkan

meskipun kortikosteroid telah hilang dari sirkulasi. Secara garis besar mekanisme kerja kortikosteroid terbagi menjadi 2 bagian yakni golongan glukokortikoid dan golongan mineralokortikoid.<sup>23</sup>

#### 1. Golongan glukokortikoid.

Mekanisme kerja golongan glukokortikoid terdiri dari banyak hal seperti metabolisme karbohidrat, metabolisme protein, deposit lemak, menjaga tekanan darah, mekanisme anti-vitamin D, keseimbangan cairan dan elektrolit, ekskresi asam urat ginjal yang meningkat dan efek anti-inflamasi serta efek immunosupresif. Efek anti-inflamasi dan efek immunosupresif sendiri bekerja dengan cara glukokortikoid menurunkan rekrutmen dan fungsi sel-sel inflamasi dan permeabilitas pembuluh darah di lokasi inflamasi. Glukokortikoid juga menghambat sintesis prostaglandin dan leukotriene dengan menghambat pelepasan asam arakidonat dari fosfolipid. Dengan mekanisme ini, glukokortikoid melindungi tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh reaksi pertahanannya sendiri dan produk dari reaksi ini selama stres. Sehingga, glukokortikoid digunakan sebagai agen anti-inflamasi dan immunosupresif sesuai dengan fisiologisnya dalam terapi.

#### 2. Golongan mineralokortikoid

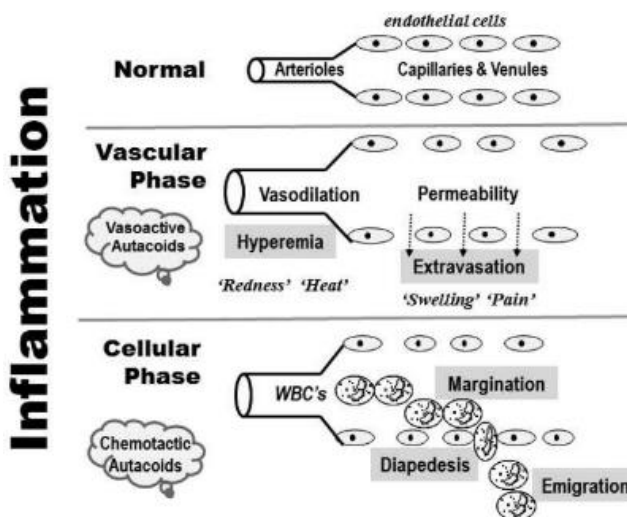
Mineralokortikoid bekerja pada tubulus distal dan terkumpul pada saluran ginjal, di samping mekanisme tersebut mineralokortikoid juga bekerja pada kelenjar usus, saliva dan keringat, dengan merangsang reabsorpsi natrium dan ekskresi ion kalium dan hidrogen sehingga terjadi keseimbangan elektrolit. Hiperaldosteronisme menyebabkan keseimbangan natrium positif dengan peningkatan volume ekstraseluler, konsentrasi natrium plasma meningkat sedikit atau normal, hipokalemia dan alkalosis. Sebaliknya, defisiensi mineralokortikoid menyebabkan pembuangan natrium, kontraksi volume ekstraseluler, hiponatremia, hiperkalemia, dan asidosis.

### Peran Kortikosteroid pada *Pneumocystis Pneumonia* Berdasarkan Immunopatogenesis

Berdasarkan immunopatogenesis yang telah disebutkan diatas, kortikosteroid lebih berperan dalam respon imun *innate* dalam hal ini adalah neutrofil. Neutrofil berhubungan dengan inflamasi dan berdampak pada keparahan penyakit dibandingkan dengan resolusi infeksi. Studi yang dilakukan *Swain et al* pada model tikus dengan PCP dengan berbagai macam defek pada neutrofil. Studi ini menyimpulkan masuknya neutrofil ke dalam paru menunjukkan neutrofil menjadi indikator marker yang valid terhadap kerusakan paru dan keluaran selama infeksi meskipun neutrofil sendiri tidak berperan penting dalam eliminasi *Pneumocystis*.<sup>13</sup>

Penggunaan kortikosteroid sebagai terapi anti inflamasi tambahan pada pasien PCP berfungsi untuk mengurangi cedera paru. Teorinya didasarkan pada penelitian yang menemukan neutrofil dan produk-produk neutrofil pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) pasien dengan PCP berat. Tingkat neutrofil tersebut berkorelasi dengan risiko keluaran yang buruk. Produk-produk neutrofil merupakan mediator yang penting dalam cedera paru pada *Respiratory Distress Syndrome* (RDS). Kortikosteroid mengurangi migrasi neutrofil menuju ke tempat inflamasi dan mengurangi kemampuan penghancuran oleh neutrofil dan makrofag. Kortikosteroid juga mengganggu pelepasan dan kerja dari banyak mediator inflamasi dan sekuelnya seperti *neutrophils chemotactic factor* yakni IL-8, metabolisme asam arakidonat, *platelet-activating factor* dan *tumor necrosis factor*. Dalam beberapa jam setelah pemberian kortikosteroid *single dose*, neutrofil yang normalnya tersimpan pada endotel kapiler paru maupun jaringan lain masuk kembali kedalam sirkulasi. Ilustrasi dapat dilihat pada Gambar 4.<sup>24,25</sup>

Proses inflamasi *Pneumocystis* menyebabkan kerusakan akut yang *reversible* dan terkadang juga menyebabkan kerusakan paru yang ireversibel pada beberapa pasien. Respons inflamasi mencakup invasi sel mononuklear pada interstisiel paru, dan juga akumulasi cairan protein dan organisme pada alveoli.<sup>26</sup> Mekanisme kortikosteroid pada PCP didasarkan pada mekanisme anti-inflamasi dan pengaruhnya terhadap immunosupresif. Kortikosteroid menekan proses inflamasi baik akut maupun kronik dengan menghambat beberapa komponen esensial dalam reaksi inflamasi.<sup>5,25</sup>



Gambar 4. Proses inflamasi pada pembuluh darah terdiri dari fase vaskuler dan fase seluler<sup>5</sup>

Klinisi meyakini pemberian anti pneumocystis menyebabkan percepatan inflamasi dan lebih jauh lagi desaturasi oksigen sering terjadi pada tiga hingga lima

hari awal terapi. Masih belum dapat dijelaskan mengapa terapi mencetuskan gangguan pada fungsi paru, namun hipotesanya obat anti pneumocystis mencetuskan eksaserbasi inflamasi pada paru. Pada PCP yang diberikan terapi anti *pneumocystis* terjadi mekanisme *a Jarisch-Herxheimer-like reaction*, yaitu fenomena imunologik yang muncul selama terapi antibiotik. Organisme *pneumocystis* yang mati akibat antibiotik mencetuskan fagositosis masif oleh sel mononuklear yang menghasilkan pelepasan dan peningkatan sementara sitokin pirogenik seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-8. Kortikosteroid dapat menyebabkan penurunan regulasi transkripsi dari TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-8.<sup>27</sup> Pada penelitian lainnya menyebutkan hipotesa bahwa respon terhadap anti pneumocystis berlangsung lambat, memerlukan waktu lima hingga sembilan hari untuk mencapai perbaikan gejala yang signifikan. Kortikosteroid bekerja pada fase awal dengan menekan gejala, sebelum efek anti-pneumocystis menggantikannya. Terapi kortikosteroid tidak begitu berguna pada pasien dengan kondisi ARDS meskipun ada beberapa data penelitian menunjukkan sebaliknya, namun dikarenakan proses inflamasi meningkat saat terapi anti *pneumocystis* dimulai maka terapi kortikosteroid bermanfaat sebelum terjadi inflamasi yang menyebabkan kerusakan luas pada paru.<sup>26,28</sup>

Secara teori diatas pemberian kortikosteroid pada pasien PCP dengan hipoksemia ringan (PaO<sub>2</sub> >70 mmHg) bermanfaat, namun penelitian yang dilakukan oleh *Bozzette et al* menunjukkan pemberian kortikosteroid pada kondisi tersebut tidak terbukti bermanfaat secara statistik. Hal ini bisa terjadi karena pasien PCP ringan jarang berakhir dengan intubasi maupun kematian.<sup>24,26</sup>

### Penggunaan Klinis Kortikosteroid pada PCP

Berdasarkan hipotesa tersebut maka dilakukan beberapa studi untuk menilai keuntungan penggunaan kortikosteroid pada pasien PCP dengan HIV. Studi dilakukan pada tahun 1990 di lima tempat yakni Vancouver, California, Miami, Eropa dan San Fransisco. Studi tersebut meneliti variabel penggunaan kortikosteroid, kriteria oksigenasi, waktu pemberian antara anti pneumocystis dan kortikosteroid, dosis, durasi, dan keluaran pasien. Studi tersebut kemudian dijadikan konsensus yang selama ini dipakai oleh klinisi dalam memberikan terapi tambahan kortikosteroid pada pasien PCP dengan HIV.<sup>26</sup>

Banyak klinisi kemudian melakukan studi-studi untuk menindaklanjuti konsensus tersebut. Studi *cochrane* merangkum studi-studi tersebut dengan melakukan *systematic review* seperti studi yang dilakukan oleh *Briel M et al* tahun 2006 yang kemudian dikuatkan kembali juga oleh *Ewald H et al* tahun 2015 menyimpulkan manfaat penggunaan kortikosteroid pada pasien PCP dengan HIV.<sup>29,30</sup>

Indikator prognostik terbaik untuk *survival rate* pada PCP adalah tingkat oksigenasi. Angka mortalitas meningkat seiring menurunnya tingkat oksigenasi (tekanan oksigen arteri). Mekanisme menurunnya tingkat oksigenasi pada PCP masih belum jelas diketahui. Beberapa penelitian menunjukkan terapi kortikosteroid tambahan dapat mengurangi angka kematian, kegagalan napas ataupun desaturasi oksigen pada pasien dengan PCP *moderate-severe*. Terapi kortikosteroid sebaiknya dilakukan saat memulai terapi antipneumocystis dalam 24 sampai 72 jam setelah diberikan. Pasien yang dicurigai dengan *AIDS-associated Pneumocystis pneumonia* dapat segera diberikan terapi kortikosteroid. Untuk meminimalisir penggunaan obat-obatan yang tidak perlu maka diagnosa HIV dan PCP harus segera ditegakkan. Regimen yang direkomendasikan *California Collaborative Treatment Group* dan juga *guideline AIDS tata laksana PCP moderate-severe CDC (Centre of Disease Control)* tahun 2013 yaitu pada hari pertama hingga kelima diberikan prednison 40 mg secara oral dua kali sehari. Pada hari keenam hingga hari kesepuluh diberikan prednison 40 mg secara oral tiap hari dan di hari kesebelas hingga hari keduapuluh satu diberikan 20 mg secara oral tiap hari. Apabila diberikan metil prednisolon intravena maka dosisnya adalah 75% dari dosis prednison. Kriteria dari pemberian kortikosteroid adalah  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg pada oksigen ruangan atau Alveolar-arterial  $\text{O}_2$  gradient  $\geq 35$  mmHg. *Systematic review* yang dilakukan oleh *Ewald et al* pada tahun 2015 tentang terapi *adjunctive* steroid pada pasien HIV mendukung konsensus tahun 1990 dan tata laksana PCP pada AIDS berdasarkan CDC 2013 dimana didapatkan pengurangan mortalitas signifikan pada PCP *moderate-severe*.<sup>26,29,31</sup>

Penelitian tentang pemberian terapi kortikosteroid pada pasien non-HIV jarang dilakukan sehingga rekomendasi untuk pemberian terapi kortikosteroid tersebut belum ada. Beberapa penelitian tidak merekomendasikan pemberian terapi kortikosteroid pada pasien non-HIV karena penggunaan kortikosteroid sendiri adalah salah satu faktor timbulnya PCP. Pemberian kortikosteroid tidak begitu berguna terlebih pada pasien yang telah menggunakan steroid dalam jangka waktu lama.<sup>28,32</sup> Karakteristik klinis PCP pada HIV berbeda pada PCP non HIV. Pasien non HIV yang terinfeksi PCP terdiri dari berbagai macam penyebab sehingga mempengaruhi hasil pengobatan. Hal ini menjadi salah satu alasan mengapa penelitian pemberian terapi kortikosteroid pada pasien non-HIV terbatas.<sup>33</sup>

## RINGKASAN

PCP adalah infeksi yang berpotensi mengancam jiwa yang dapat terjadi pada individu dengan *immunocompromised*. Insiden PCP terus menurun dengan berkembangnya *guideline* dan implementasi profilaksis PCP. Organisme umumnya masuk ke dalam tubuh melalui proses inhalasi kemudian melekat pada sel

alveolar tipe I. Pertumbuhan organisme hanya terbatas pada permukaan surfaktan di atas epitel alveolar.

Imunitas alami dan imunitas adaptif merupakan hubungan simbiosis untuk memberikan pertahanan yang optimal bagi paru dan organ serta jaringan lainnya. Pada imunitas alami yang berperan adalah makrofag alveolar, neutrofil dan sitokin. Pada imunitas adaptif respons imun dipengaruhi keseimbangan sel T CD4+ dan sel T CD8+. Respon inflamasi pada kondisi CD4+ dan CD8+ seimbang adalah ringan dengan eliminasi *Pneumocystis jirovecii* dan fungsi paru masih dalam batas normal.

Mekanisme kortikosteroid pada PCP didasarkan pada mekanisme anti-inflamasi terutama perannya dalam menghambat neutrofil. Banyak klinisi meyakini pemberian anti pneumocystis menyebabkan percepatan inflamasi. Dikarenakan proses inflamasi meningkat saat terapi anti *pneumocystis* dimulai maka terapi kortikosteroid bermanfaat sebelum terjadi inflamasi yang menyebabkan kerusakan luas pada paru. Hingga saat ini penelitian mengenai pemberian terapi kortikosteroid pada pasien non-HIV jarang dilakukan sehingga rekomendasi untuk pemberian terapi kortikosteroid tersebut belum ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Omny A, Bagus SI. Aspek Pulmonologis Infeksi Oportunistik pada Infeksi HIV/AIDS. *J Penyakit Dalam Indones*. 2017;134(4):635–46.
2. Taylor John Eddens. *Host-Pathogen Interactions in Pneumocystis Infection*. University of Pittsburgh; 2016.
3. Alferd F, J E, J F, M G, Robert SM, I PA. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. fourth ed. P FA, editor. Vol. 39, Animal Genetics. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008. 561-563.
4. Baxter R, Hastings N, Law A, Glass EJ. *Principles of Pulmonary Medicine*. 5th ed. Steven E. Weinberger, MD F, Barbara A. Cockrill M, Jess Mandel, MD F, editors. Vol. 39, Animal Genetics. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. 561-563.
5. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids. *Am Dent Soc Anesthesiol*. 2013;3006(13):25–32.
6. Sethi GR, Singhal KK. *Pulmonary Diseases and Corticosteroids*. *Indian J Pediatr*. 2008;75:1045–54.
7. Gigliotti F, Wright TW. Immunopathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(26):1–16.
8. Frunza-Stefan S, Acharya G, Kazlouskaya V, Vukasinov P, Chiou Y, Thet Z. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with secondary syphilis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(3):302–5.
9. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis Pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;2487–98.
10. Hutagalung SV. *Pneumocystis carinii* Pneumonia Suatu Infeksi Oportunistik. USU Repository. Universitas Sumatera Utara; 2008.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis* [Internet]. 2019. p. 2–4. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>
12. V. Courtney Broadus. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* [Internet]. sixth. V. Courtney

- Broaddus, editor. Philadelphia: Elsevier Inc; 2016. i-ii. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455733835001305>
13. Kelly MN. Current Understanding of Pneumocystis Immunology. *Futur Microbiol.* 2013;5(1):43–65.
  14. Prévost MC, Escamilla R, Aliouat EM, Ceré N, Coudert P, Dei-Cas E. XV. Pneumocystosis pathophysiology. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;22(1–2):123–8.
  15. Yudhawati R, Prasetyo YD. Immunopatogenesis Penyakit Paru Obstruktif Kronik. *Jurnal Respirasi.* 2018;4(1):19-25.
  16. Allister FM, Steele C, Zheng M, Shellito JE, Marrero L, Kolls JK, et al. T Cytotoxic-1 CD8 + T Cells Are Effector Cells against Pneumocystis in Mice. *J Immunol* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.jimmunol.org/content/172/2/1132.full#ref-list-1>
  17. Kolls JK, Habetz S, Shean MK, Vazquez C, Brown JA, Lei D, et al. IFN-  $\gamma$  and CD8 + T Cells Restore Host Defenses Against Pneumocystis carinii in Mice Depleted of CD4 + T Cells. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;4–9. Available from: [www.jimmunol.org/content/162/5/2890.full#ref-list-1](http://www.jimmunol.org/content/162/5/2890.full#ref-list-1)
  18. Eddens T, Kolls JK. Pathological and protective immunity to Pneumocystis infection. *Semin Immunopathol.* 2014;
  19. Su, M.D TH, Martin II, M.D WJ. Pathogenesis and Host Response in Pneumocystis carinii Pneumonia. *Annu Rev Med* [Internet]. 1994;45(1):261–72. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.m ed.45.1.261>
  20. Gigliotti F, Wright TW. Pneumocystis : Where Does It Live ? *PLoS Pathog.* 2012;8(11):8–11.
  21. Abduljabbar H. Steroid – Basic Science [Internet]. Rijeka: InTech; 2011. 3-35 p. Available from: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)
  22. Sulistia GG. *Farmakologi dan Terapi.* 5th ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran UI; 2008.
  23. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid Physiology and Principles of Therapy. *Indian J Pediatr.* 2008;75:1039–44.
  24. Bozzette SA. The Use of Corticosteroids in Pneumocystis carinii Pneumonia. *J Infect Dis.* 1990;162:1365–9.
  25. Coutinho AE, Chapman KE. Molecular and Cellular Endocrinology The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids , recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2011;335(1):2–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
  26. Pneumonia TNI of H-U of CEP for C as AT for P. Consensus Statement on the use of Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1990;323:1500. Available from: [NEJM.org](http://www.nejm.org)
  27. Butler T. Review Article The Jarisch – Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. 2017;96(1):46–52.
  28. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, Tosh PK, Dierkhising RA, et al. Early corticosteroids for Pneumocystis pneumonia in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.026>
  29. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Hc B, Briel M. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection ( Review ). *Cochrane Collab.* 2015;(4).
  30. Briel M, Bucher H, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV-infection ( Review ). 2009;(3).
  31. Wang LI, Liang HAO, Ye LI, Jiang J, Liang B, Huang J. Adjunctive corticosteroids for the treatment of Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV : A meta - analysis. *Exp Ther Med.* 2016;(March 2014):683–7.
  32. Moon SM, Kim T, Sung H, Kim M, Kim S, Choi S, et al. Outcomes of Moderate-to-Severe Pneumocystis Pneumonia Treated with Adjunctive Steroid in Non-HIV-Infected Patients. *Antimicrobial Agents Chemother* [Internet]. 2011;55(10):4613–8. Available from: <https://aac.asm.org/>
  33. Roux A, Gonzalez F, Roux M, Mehrad M, Menotti J, Zahar JR, et al. Update on pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect* [Internet]. 2014;44(5):185–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.01.007>