

MODALITAS PEMERIKSAAN PENUNJANG PADA PENEGAKAN DIAGNOSTIK PNEUMOCYTIS PNEUMONIA (PCP) PADA HIV/AIDS**Anita Nur Charisma^{1,2*}, Kristin Purnama Dewi^{1,2}, Erika Marfiani^{1,3}**¹Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya²Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya**ABSTRACT**

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) is an opportunistic fungal infection in respiratory system caused by fungal organisms that cause pneumonia. The incidence of PCP is relatively low. Appropriate investigations are needed to establish diagnostics for suspected PCP infection in HIV / AIDS patients. Detection of PCP cases should be done as early as possible, so that prophylaxis and PCP treatment are not delayed and can reduce mortality.

Keywords: Investigation diagnostics, pneumocystis pneumonia, HIV/AIDS

ABSTRAK

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) merupakan infeksi jamur oportunistik sistem respirasi yang disebabkan oleh organisme jamur penyebab pneumonia. Angka kejadian PCP masih relatif rendah. Pemeriksaan penunjang yang tepat diperlukan untuk menegakkan diagnosis untuk kecurigaan suatu infeksi PCP pada penderita HIV/AIDS. Deteksi kasus PCP harus dilakukan sedini mungkin, sehingga pemberian profilaksis dan pengobatan PCP tidak tertunda dan dapat menurunkan angka mortalitas.

Kata kunci: Pemeriksaan penunjang diagnosis, pneumocystis pneumonia, HIV/AIDS

Address for correspondance :**Anita Nur Charisma**

1Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

2Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi,
Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya

3Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya

Email : anitachrsm@yahoo.co.id

How to cite this article :**MODALITAS PEMERIKSAAN PENUNJANG
PADA PENEGAKAN DIAGNOSTIK PNEUMO-
CYTIS PNEUMONIA (PCP) PADA HIV/AIDS**

PENDAHULUAN

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP), sebelumnya dikenal sebagai *Pneumocystis carinii pneumonia* yang merupakan infeksi jamur oportunistik sistem respirasi oleh jamur penyebab pneumonia. Infeksi PCP merupakan infeksi paling umum pada orang dengan infeksi *human immunodeficiency virus/acquired immuno deficiency syndrome* (HIV/AIDS). Infeksi PCP merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV/AIDS di seluruh dunia.^{1,2}

Prevalensi PCP pasien terinfeksi HIV menurun di negara maju, namun tetap tinggi dan kurang terkontrol di negara berkembang. Infeksi PCP menjadi infeksi jamur paling sering ketiga di seluruh dunia > 400.000 kasus mengancam jiwa per tahun dengan angka mortalitas 20-80%. Data Dinas Kesehatan Provinsi dan Sistem Informasi HIV/AIDS & IMS (SIHA) tahun 2017 melaporkan jumlah AIDS dengan PCP pada tahun 1987-2017 sebanyak 338 orang dari 10.376 penderita HIV dan 87.453 penderita AIDS.²⁻⁴

Penegakan diagnosis PCP sangat sulit karena gejala, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan radiologi toraks tidak spesifik untuk PCP. Kultur PCP rutin tidak dapat dilakukan sehingga diagnosis pasti memerlukan pemeriksaan histopatologi atau sitologi. Deteksi kasus PCP harus dilakukan sedini mungkin, sehingga pemberian profilaksis dan pengobatan PCP tidak tertunda dan dapat menurunkan angka mortalitas.^{5,6}

Insiden PCP meningkat dijumpai pada populasi berisiko *immunocompromised* seperti pada HIV positif maupun negatif, pasien yang menerima terapi kortikosteroid dosis tinggi untuk penyakit inflamasi atau *autoimmune*, transplantasi organ dan keganasan.^{2,7} Berdasarkan *The Global Action Fund for Fungal Infections* (GAFFI) tahun 2018, terdapat

sebanyak 500.000 kasus PCP pada HIV/AIDS. Insiden kasus PCP dianggap rendah karena pemberian profilaksis PCP, namun pada pasien yang tidak diketahui mengenai status infeksi HIV nya, kasus PCP masih sering terjadi. *The Global Action Fund for Fungal Infections* merekomendasikan diagnosis awal yang akurat untuk mempercepat pemberian anti-mikosis sehingga mengurangi perburukan penyakit.^{9,10}

DIAGNOSIS

Diagnosis klinis PCP ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang foto toraks. Diagnosis definitif PCP ditegakkan berdasarkan visualisasi mikroskopis organisme dalam sputum, cairan BAL, dan biopsi jaringan paru. Kolonisasi dapat bersifat asimtomatik terutama yang terjadi pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang baik, serta dapat menjadi *carrier reservoir* kepada penderita *immunocompromised*.¹⁴

Gejala PCP sangat bervariasi dan sebesar 7% tanpa gejala. Gejala umum dapat berupa demam, batuk non-produktif, dan sesak, yang ditemukan beberapa bulan sebelum munculnya gejala klinis PCP. Pasien dapat mengalami gejala gagal napas seperti takipneu, takikardia, dan sianosis hingga membutuhkan ventilasi mekanis dan *vasopressor*. Ronki basah kasar atau krepitasi saat inspirasi dapat ditemukan pada auskultasi paru. Pada kasus ringan, jarang ditemukan adanya kelainan paru. Pada kasus berat ditandai dengan penurunan tekanan *partial artery oxygen* (PaO₂) dan risiko gagal napas. Analisa gas darah menunjukkan peningkatan gradien antara alveolus dengan arteri (aADO₂). Trias klasik PCP pada pasien HIV/AIDS yaitu sesak napas saat aktivitas berat, batuk non-produktif, dan subfebris atau febris. Keparahan PCP dapat dikelompokkan menjadi penyakit ringan, sedang, dan berat tergantung pada gejala klinis, saturasi oksigen, dan pemeriksaan radiologi (Tabel 1).^{5,7}

Tabel 1. Klasifikasi Tingkat Keparahan Pneumocystis Pneumonia⁷

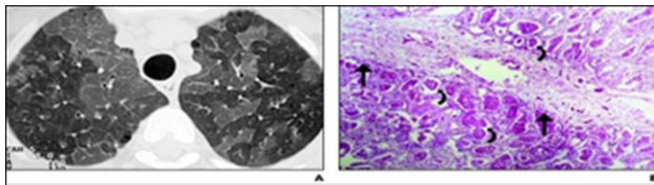
Tanda Klinis	Klasifikasi Penyakit		
	Ringan	Sedang	Berat
Sesak napas	Aktivitas berat	Aktivitas minimal/ saat istirahat	Saat istirahat
Tekanan arteri	PaO ₂ > 11,0 kPa > 82 mmHg	PaO ₂ 8,1-11,0 kPa 60-82 mmHg	PaO ₂ < 8,0 kPa < 60 mmHg
Saturasi oksigen	SaO ₂ > 96%	SaO ₂ 91-96%	SaO ₂ < 91%
Gradien alveolus – arteri (AaDO ₂)	< 35 mmHg	35-45 mmHg	> 45 mmHg
Radiologi	Foto toraks normal/abnormal minimal	Foto toraks interstitial luas	Foto toraks interstitial ekstensif dengan potensi melas ke alveolus
Lain-lain		Demam kadang – kadang	Takipnea saat istirahat, demam, batuk

Pemeriksaan analisis gas darah dilakukan untuk menentukan derajat berat ringannya hipoksemia dan adanya gagal nafas yang akan menentukan pemberian kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid diberikan pada pasien dengan hipoksemia sedang-berat.^{5,7}

Pada umumnya, PCP dengan HIV positif menunjukkan penurunan kondisi progresif akut dalam jangka waktu 3-4 minggu. Pasien PCP dengan HIV negatif menunjukkan gejala akut dalam beberapa hari. Foto toraks dapat digunakan sebagai deteksi dini infeksi PCP. Foto toraks menunjukkan infiltrat interstitial perihilar, bilateral, konsolidasi, dan nodul lobaris. Namun, pada pemeriksaan foto toraks sulit ditegakkan karena tidak spesifik. Pemeriksaan foto toraks memiliki peranan dalam diagnosis awal pada kecurigaan PCP, meskipun tidak ada gambaran radiologis khusus pada PCP dan dapat menunjukkan normal (10%), walaupun terdapat adanya bukti penyakit paru yang menyertai pasien, derajat *immunocompromised* dan lama infeksi. Dibandingkan foto toraks, pemeriksaan *computed tomography* (CT)-*scan* lebih sensitif dalam mendeteksi PCP, terutama pada pasien dengan HIV/AIDS.^{5,6}

Manifestasi gambaran CT-*scan* pada stadium awal PCP dapat berupa infiltrat difus, halus, bilateral, daerah perihilar yang dapat memburuk menjadi

infiltrat interstitial alveolar dengan pola kupu-kupu, mulai dari hilus yang menyebar ke daerah apeks dan basal atau disebut sebagai gambaran *patchy/ geographic ground glass opacity* (GGO) dengan penebalan septa (*crazy paving*) yang sering ditemukan pada infeksi PCP subakut, dengan distribusi yang tidak merata, luas, mozaik. GGO lebih dominan di daerah perihilar. Keadaan yang lebih lanjut akan ditemukan *septal lines* dengan atau tanpa *intra-lobular lines superimposed* pada GGO. Konsolidasi dominan ditemukan pada tahap lanjut penyakit. Meskipun bukan merupakan gambaran umum pada infeksi jamur secara keseluruhan, GGO dan konsolidasi menggambarkan adanya eksudat (terdiri dari surfaktan, fibrin dan debris selular) yang mengisi alveoli. Penebalan septum interlobular berupa garis *opaque*, berasal dari edema interstitial atau infiltrasi selular. Nodul menggambarkan adanya inflamasi granulomatik yang terdiri dari susunan histiosit epiteloid dan multinuclear *giant cell* (Gambar 1). Gambaran konsolidasi berkembang dalam 3-5 hari dengan *air-bronchogram* dan dapat menjadi opasitas penuh seluruh lapangan paru. Ada juga ditemukan berupa infiltrat nodular, unilateral, atau konsolidasi lobaris dan dapat disertai efusi pleura minimal. Pasien kronis dapat ditemukan gambaran kista kecil, *honeycomb* dengan distribusi kista difus. Gambaran kavitas jarang ditemukan, namun dapat merupakan superinfeksi dengan *Mycobacterium*.^{16,23}



Gambar 1. CT-scan toraks dan gambaran histologis pasien usia 32 tahun dengan AIDS dan PCP. **A)** Pada CT-scan tampak GGO pada paru bilateral dan *crazy paving*. **B)** Gambaran histologis, tampak penebalan septa oleh edema dan sel inflamasi pada interlobular (panah) dan infiltrasi dari sel inflamasi (panah melengkung) membuat gambaran GGO pada CT-scan.¹⁶

Gambaran lain dapat berupa fibrosis interstitial ringan sampai berat, pada gambaran CT-scan berupa garis *opaque* irregular, bronkiektasis dan kerusakan dari struktur

parenkim lain. Kerusakan ini dapat bersifat reversibel pada pasien HIV negatif dengan pemberian kortikosteroid. Limfadenopati mediastinum atau hilus juga dapat ditemukan pada PCP. Efusi pleura ditemukan pada 5% kasus.^{16,17,22}

Pada fase kronis infeksi PCP, dapat ditemukan gambaran kistik irregular pada area yang sebelumnya terdapat gambaran GGO. Kista memiliki dinding tebal dan kista dapat bersepta sehingga ukuran membesar. Gambaran kistik ditemukan pada 10-30% pasien HIV/AIDS dengan PCP berupa bulla, kista intraparenkimal, dan granuloma nekrotik. Adanya keadaan kistik, dapat meningkatkan risiko terjadinya pneumotoraks.^{15,12} Secara umum, gambaran perbandingan infeksi PCP pada pasien HIV dan non-HIV dapat dilihat pada tabel 2.¹⁰

Tabel 2. Perbandingan Infeksi PCP pada Pasien HIV dan Non-HIV¹⁰

	PCP pada HIV	PCP pada non-HIV
Pola CT (CT pattern)	Predominan GGO dan konsolidasi yang kurang, <i>crazy paving</i> (GGO disertai penebalan <i>septal line</i>), distorsi articular dan formasi kista pada infeksi subakut dan kronis	Menunjukkan konsolidasi lebih sering dibandingkan HIV terinfeksi, jarang lesi kistik
Distribusi CT	GGO Bilateral dengan <i>mosaic pattern</i> , distribusi paling sering di <i>central</i> dan <i>upper</i>	Hampir serupa dengan HIV terinfeksi tetapi atipikal
Diagnosis berdasarkan PCR	Sensitifitas dan spesifitas tinggi namun dengan keterbatasan untuk membedakan infeksi yang sebenarnya dan kolonisasi	Sensitifitas kurang diantara infeksi non-HIV

Pemeriksaan penunjang lain seperti mikroskopis, kultur, antigen, antibodi, dan deteksi DNA digunakan untuk membedakan infeksi PCP dengan jamur lainnya. Pemeriksaan diagnostik mikroskopis *Pneumocystis jirovecii* diperoleh dari induksi dahak, BAL, atau biopsi jaringan paru dengan pewarnaan dengan *Methenamine Grocott-*

Gomori (GMS) dan pemeriksaan DNA dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Teknik diagnostik terbaik PCP pada HIV/AIDS adalah induksi sputum dan jarang didapatkan komplikasi. Teknik diagnostik untuk mengidentifikasi *Pneumocystis jirovecii* (Tabel 3).^{1,23}

Tabel 3. Teknik diagnostik *Pneumocystis jirovecii*¹

Teknik	Cakupan	Komplikasi	Keterangan
- Sputum rutin	Rendah	Jarang	Kultur rutin diperlukan
- Induksi sputum	30-75%	Jarang	Pilihan pertama, baik pada HIV/AIDS
- Aspirasi transtrakeal	Perlu pengalaman	Perdarahan, emfisema	Sangat jarang
- <i>Broncho alveolar lavage</i> (BAL)	> 50% (> 95% pada HIV/AIDS)	Perdarahan, demam, bronkospasme	Hasil baik dengan <i>immunofluorescent</i>
- BAL/bilasan	> 50% (> 95% pada HIV/AIDS)	Perdarahan, demam, bronkospasme	Tidak bermanfaat untuk <i>Pneumocystis jirovecii</i>
- BAL/transbronkial biopsi	> 90% (semua pasien)	Pneumotoraks	Pewarnaan, kultur
- Biopsi paru	> 95% (semua pasien)	Anastesia, penurunan respirasi, infeksi luka, pneumotoraks	<i>Gold standard</i> non infeksi/infeksi
- Aspirasi jarum	< 60%	Perdarahan, pneumotoraks	Baik untuk pathogen yang terisolasi

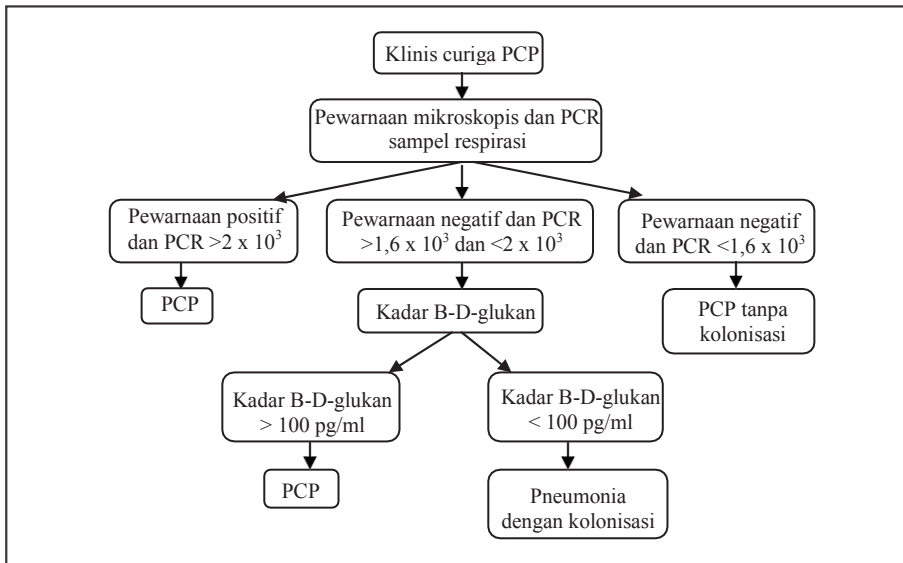
Biopsi paru merupakan *gold standard* untuk proses infeksi maupun non infeksi. Biopsi paru untuk mendiagnosis PCP hanya diperuntukkan bagi pasien dengan pewarnaan BAL negatif tetapi dengan kecurigaan klinis tinggi untuk PCP. Tidak dapat dilakukan kultur rutin *pneumocystis jirovecii* pada media standar sehingga pewarnaan GMS harus dilakukan.^{12,27}

Metode pewarnaan paling sensitif dengan *imunofluorescent* (IF) monoklonal antibodi. Namun, metode GMS menjadi pilihan paling sensitif jika IF tidak tersedia. Hasil diagnostik PCP pada pasien yang terinfeksi HIV dengan pewarnaan GMS pada BAL sebesar > 90%.^{1,27}

Sensitivitas mikroskopis lebih rendah pada orang yang tidak terinfeksi HIV dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi HIV. Penegakkan diagnosis secara molekuler sebagian besar berdasarkan spesimen BAL. Pemeriksaan PCR pada sampel BAL memiliki sensitivitas 94%-99% dan spesifisitas 89%-91%. Uji IF langsung atau tidak langsung merupakan metode mikroskopik yang paling sensitif dan lebih unggul dibandingkan pewarnaan konvensional seperti GMS. Uji IF tidak langsung mendeteksi antibodi anti kista. Sensitivitas uji IF sebesar 67%, mikroskop sitokimia sebesar 43% dengan sampel induksi sputum.^{4,6,26}

Pneumocystis jirovecii tidak dapat dikultur.

Temuan mikroskopis dari spesimen saluran napas seperti cairan BAL atau sampel induksi sputum merupakan *gold standard* diagnosis PCP. Selain itu deteksi DNA *Pneumocystis* dengan metode PCR menggunakan specimen BAL juga dapat membantu menegakkan diagnosis PCP. Karena prosedur BAL bersifat invasif, pemeriksaan β -D-glucan (BDG) dikembangkan sebagai pendekatan diagnosis PCP non-invasif (Gambar 2).^{23,24}



Gambar 3. Diagram alur diagnosis infeksi *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia dengan kolonisasi, pneumonia tanpa kolonisasi, dan PCP.¹³

Uji serum BDG mendukung diagnosis PCP sebagai *biomarker* serologi dengan mendeteksi BDG yang merupakan komponen dinding sel dari jamur, termasuk *Candida*, *Aspergillus*, dan *Pneumocystis*. Kadar BDG positif palsu dapat terjadi pada pasien yang terinfeksi jamur lain sehingga pertimbangan klinis sangat penting. Uji BDG merupakan tes akurat untuk membedakan antara infeksi dan kolonisasi.^{6,13}

Pemeriksaan laboratorium non-mikologi yang bermanfaat yaitu *lactate dehydrogenase* (LDH), prokalsitonin, dan *C-reactive protein* (CRP). Nilai LDH > 500 mg/dL dikaitkan dengan kerusakan paru. Kadar LDH meningkat pada kebanyakan (> 300 mg/dL), dengan kadar yang tinggi (> 600 mg/dL) pada pasien HIV yang mengindikasikan penyakit berat. Kadar LDH meningkat 90% pada PCP yang terinfeksi HIV. Sensitivitas LDH sebesar 78%-100% dan tingkat spesifisitas lebih rendah karena proses penyakit lain dapat meningkatkan kadar LDH. Kadar LDH turun jika pengobatan berhasil. Peningkatan kadar LDH yang konsisten selama pengobatan mengindikasikan kegagalan terapi dan prognosis buruk. Kadar LDH dan aADO₂ akan kembali normal dengan

keberhasilan terapi. Kadar LDH (batas atas normal <250 mg/dL) memberikan sensitivitas 100% dan spesifisitas 47% pada pasien HIV positif, sedangkan pada pasien HIV negatif memberikan sensitivitas 63% dan spesifisitas 43%. Sehingga pemeriksaan LDH untuk infeksi *Pneumocystis* pada pasien non HIV kurang dianjurkan.^{6,20} Kadar prokalsitonin meningkat pada PCP, namun lebih

rendah bila dibandingkan dengan pneumonia oleh patogen lain. Pemeriksaan CRP dapat normal pada PCP sehingga tidak dapat digunakan untuk menyingkirkan infeksi.^{4,7}

KESIMPULAN

Pneumocystis jirovecii pneumonia merupakan infeksi oportunistik yang berakibat fatal pada kondisi *immunosuppressed* seperti HIV/AIDS dengan CD4⁺ < 200 sel/μL. Penegakan diagnosis PCP sangat sulit dilakukan karena tanda dan gejala tidak spesifik untuk PCP. Pemeriksaan penunjang dilakukan dengan pewarnaan histopatologi sederhana, IF, dan PCR dari sputum, BAL, dan biopsi jaringan. Pemeriksaan non-mikologi seperti laboratorium darah LDH dan analisa gas darah dapat menentukan berat ringannya infeksi PCP dan mengetahui komplikasi gagal napas. Pemeriksaan penunjang berupa radiologis dapat memberikan hasil yang bervariasi, dimana hasil pemeriksaan foto toraks normal pada 10% kasus PCP. Pada pasien HIV dengan kecurigaan PCP dan hasil pemeriksaan foto toraks non spesifik, dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan CT-scan toraks untuk membedakan infeksi PCP dengan yang lain dan mengeksklusi adanya PCP. Diagnostik pasti PCP ditegakkan dengan menemukan kista atau trofozoit *Pneumocystis* dalam BAL, biopsi paru dan sputum induksi. Pemeriksaan PCR dengan sediaan sputum induksi dan BAL dapat mempermudah diagnostik PCP.

DAFTAR PUSTAKA

1. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al, editors. Fishman's pulmonary disease and disorders. 5th ed. Pennsylvania: Mc-Graw-Hill Companies, Inc; 2015. p. 2093-110.
2. Kaur R, Wadhwa A, Bhalla P, Dhakad MS. Pneumocystis pneumonia in HIV patients: A diagnostic challenge till date. *Med Mycol.* 2015;53(6):587-92.
3. Subuh M. Perkembangan HIV/AIDS dan PIMS di Indonesia Januari-Maret 2017. In: Subuh M, editor. Laporan Ditjen P2P Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. p. 1-402.
4. Rath MP. Clinical syndromes: pneumocystis. In: Presterl E, editor. Clinically relevant mycoses. 1st ed. Essen: Springer International Publishing; 2019. p. 137-44.
5. Mangunkusumo RC. Diagnosis dan tata laksana pneumocystis carinii pneumonia (PCP)/ pneumocystis jirovecii pneumonia pada pasien HIV. *Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.* 2017;4(4):209-13.
6. Salzer HJ, Schäfer G, Hoenigl M, Gunther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV infected and non HIV infected immunocompromised patients with pneumocystis jirovecii pneumonia. *Respiration.* 2018;96(1):52-65.
7. White P, Price J, Backx M. Therapy and management of pneumocystis jirovecii Infection. *J Fungi.* 2018;4(4):127.
8. Andrew B. HIV/AIDS. WHO. 2017;11(1):1.
9. Richardson M, Cole D. Special issue "Fungal burden in different countries". *J Fungi.* 2018;4(3):80.
10. Datta S, Mahal S, Ravat V, Saroha B, Isidhome EE, Patel P. Hospitalization outcomes in pneumocystis pneumonia inpatient population: a comparison between HIV and non HIV patients. *Cureus.* 2018;10(8):e3082.
11. Berger S. Pneumocystis pneumonia. In: Berger S, editor. Pneumocystis pneumonia: global status. 1st ed. Los Angeles: Gideon Informatics Inc; 2019. p. 3-33.
12. Sabbagh W, Darwich NS. Pneumocystis jirovecii pneumonia and newly diagnosed human immunodeficiency virus (AIDS) in a 63-year-old woman. *Am J Case Rep.* 2018;19(1):927-31.
13. El-naggar TA, Raafat RH, Mohamed SA. Validity of three scoring systems in assessing the severity and outcome in Al-Abbassia chest hospital respiratory intensive care unit patients. *Egypt J Bronchol.* 2018;12(2):208-17.
14. Truong J, Ashurst JV. Pneumocystis (carinii) jirovecii pneumonia. In: Truong J, Ashurst JV, editors. Pneumocystis (carinii) jirovecii pneumonia. 1st ed. Rockville: StatPearls Publishing; 2019. p. 1-15.
15. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of pneumocystis pneumonia: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res.* 2015;15(6):1-12.
16. Mikulak J, Di Vito C, Zaghi E, Mavilio D. Host immune responses in HIV infection: the emerging pathogenic role of siglecs and their clinical correlates. *Front Immunol.* 2017;8(9):314.
17. Hoving JC, Kolls JK. New advances in understanding the host immune response to pneumocystis. *Curr Opin Microbiol.* 2017;40(22):65-71.
18. Hoving JC. Pneumocystis and interactions with host immune receptors. *PLOS Pathog.* 2018;14(2):e1006807.
19. Lee MP. HIV and the respiratory system. *AIDS Gov Hk.* 2019;4(18):1.
20. Merino KM, Allers C, Didier ES, Kuroda MJ. Role of monocyte/macrophages during HIV/SIV infection in adult and pediatric acquired immune deficiency syndrome. *Front Immunol.* 2017;8(12):1-16.

21. James K. Opportunistic mycoses. In: Broaddus V, Mason RJ, Ernst JD, King T, Lazarus S, Murray J, editors. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2016. p. 661-81.
22. Orłowski HLP, McWilliams S, Mallnick VM, Bhalla S, Lubner MG, Pickhardt PJ, Menias CO. 2017. *Imaging Spectrum of Invasive Fungal and Fungal-like Infections*. Radiographics Vol. 37 No. 4.
23. Unnewehr M, Friederichs H, Bartsch P, Schaaf B. High diagnostic value of a new real time pneumocystis PCR from bronchoalveolar lavage in a real life clinical setting. *Respiration*. 2016;92(3):144-9.
24. Lee YT, Chuang ML. Pneumocystis jirovecii pneumonia in AIDS and non-AIDS immunocompromised patients – an update. *J Infect Dev Ctries*. 2018; 12(10): 824-3