
Pneumonia Pneumocystis

I Wayan Gustawan, BNP Arhana, Putu Siadi Purniti, IB Subanada, K Dewi Kumara Wati
Bag/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RS Sanglah Denpasar

Pneumonia pnemosistis merupakan penyebab kesakitan yang serius dan kematian pada kasus gangguan sistem imun. Pneumonia pnemosistis merupakan infeksi oportunistik tersering pada kasus yang terinfeksi HIV, leukemia dan anak yang menerima transplantasi organ. Organisme penyebab adalah *Pneumocystis carinii*. Manifestasi klinis berupa gangguan pernapasan disertai penyakit dasarnya. Diagnosis pasti ditegakkan dengan ditemukannya organisme dalam pemeriksaan mikroskopis. Pengobatan secara umum terdiri dari tata laksana suportif dan spesifik. Trimetoprim-sulfametoksazol masih merupakan pilihan pertama baik untuk terapi maupun profilaksis. Angka kematian masih tinggi, terutama yang terlambat mendapat terapi. (**Sari Pediatri** 2008; 9(5):328-34).

Kata kunci: pneumonia, *Pneumocystis carinii*, HIV

Pneumonia pnemosistis (PNP) merupakan jenis infeksi oportunistik yang disebabkan oleh *Pneumocystis carinii*, terjadi pada kasus yang mendapat terapi immunosupresi kronik atau yang mengalami gangguan sistem imun. Pada individu dengan status imun baik, tidak tampak gejala (asintomatik).¹ Pneumonia pnemosistis merupakan kejadian umum pada penderita AIDS di negara-negara maju. Di negara berkembang insidennya tidak diketahui dengan pasti karena data belum tersedia. Sebelum penggunaan obat-obat profilaksis, hampir 80% kasus AIDS menderita PNP.² Pada saat awal epidemi HIV, kejadian PNP pada anak HIV adalah

1,3 kasus per 100 anak-tahun dari bayi sampai remaja dan meningkat menjadi 9,3 kasus per 100 anak-tahun pada tahun pertama kehidupan. Namun terjadi penurunan insiden PNP dari tahun 1992-1997, khususnya setelah penggunaan terapi anti retrovirus aktif.^{3,4} Hallett, dkk⁵ melaporkan PNP dijumpai pada kasus leukemia limfoblastik akut, transplantasi ginjal, penyakit lupus, dan neuroblastoma.

Etiologi

Pneumonia pnemosistis adalah pneumonia yang disebabkan oleh jamur *Pneumocystis carinii*. Beberapa kepustakaan menyebutkan penyebab PNP adalah *Pneumocystis jiroveci*.⁶⁻⁸ *Pneumocystis jiroveci* merupakan varian dari *Pneumocystis carinii* yang ditemukan pada manusia.^{2,8} Analisis terhadap ribosom RNA pada tahun 1988 dilaporkan dari *pneumocystis* menunjukkan

Alamat korespondensi

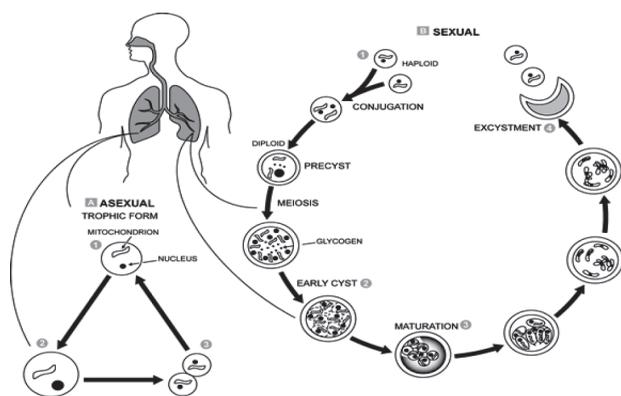
Dr. I. Wayan Gustawan, Bag/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar Jln. Pulau Nias Denpasar Bali. Telepon/Fax: 0361-244038 atau 0361-257387 E-mail: yanawantara@yahoo.com

adanya *phylogenetic-linkage* terhadap kelompok fungi dan berdasarkan informasi genomik organisme ini dikelompokkan dalam famili jamur *ascomycetous*.⁸⁻¹¹

Organisme pneumosis telah teridentifikasi dari semua mamalia. *P. carinii* yang menginfeksi manusia, diberi nama *P. jiroveci*.^{2,8,11} Organisme *P. carinii* mempunyai sifat khas yaitu pneumosis yang menginfeksi hewan tidak dapat menginfeksi manusia, namun jika ditularkan pada hewan yang sejenis akan meningkatkan virulensi.⁸ Secara morfologi ini terdiri dari dua bentuk yaitu trophozoit dengan dinding tipis dan bentuk kista yang mempunyai dinding tebal. Bentuk trophozoit (trofik) berukuran 1-4 μm , sedangkan bentuk kista mempunyai dinding tebal dengan ukuran 5-8 μm , mengandung 4-8 inti.^{11,12} Siklus hidup *P. carinii* terdiri dari 2 siklus yaitu siklus aseksual dan seksual. Siklus aseksual melibatkan bentuk trofik (trophozoit) dan siklus seksual melibatkan bentuk kista, akhir dari siklus adalah terbentuknya kista-kista yang baru.¹¹ Gambar 1 memperlihatkan siklus hidup dari *P. carinii*.¹³

Patogenesis

Jamur *P. carinii* merupakan organisme yang jarang menyebabkan penyakit pada individu yang mempunyai limfosit T normal, infeksi terjadi pada individu yang mengalami defek pada sistem imun.^{12,14} *Port'entree* *P. carinii* masuk secara inhalasi, menetap di alveoli, kemudian hidup di lapisan surfaktan di permukaan epitel alveoli tipe I, sehingga dikatakan sebagai patogen



Gambar 1. Siklus hidup *Pneumocystis carinii*
Dikutip dari Collier L, 1998.¹³

ekstraselular.¹¹ Pada keadaan tertentu organisme ini menetap di lapisan tersebut dan mengalami reaktivasi saat terjadi gangguan sistem imun. Pada keadaan ini *P. carinii* bertambah jumlahnya dan mengisi alveoli. Dengan mekanisme yang belum diketahui secara jelas, terjadi peningkatan permeabilitas kapiler alveoli dan kerusakan sel alveoli tipe I.¹² Gambaran histologi yang dijumpai adalah alveoli terisi oleh sel-sel epitel alveoli yang mengalami deskuamasi, monosit, organisme dan cairan, menimbulkan gambaran berbusa, tampak seperti gambaran sarang tawon.^{14,15}

Patofisiologi

Untuk mengontrol PNP terjadi respon inflamasi yang efektif pada pejamu. Namun demikian inflamasi yang berlebihan juga dapat menyebabkan jejas paru selama infeksi. Pneumonia pneumosis yang berat ditandai dengan infiltrasi neutrofil pada paru yang menyebabkan kerusakan alveolar difus, gangguan pertukaran gas dan gagal napas. Jadi sesungguhnya, gangguan napas dan kematian lebih berkorelasi dengan beratnya inflamasi dibandingkan dengan organisme yang masuk.⁹

Respon imun melawan *P. carinii* melibatkan interaksi kompleks antara limfosit T CD4+, makrofag alveolar, neutrofil dan mediator terlarut yang memfasilitasi pembersihan kuman. Makrofag alveolar berperan sebagai alat pertahanan paru dengan memakan dan menghancurkan organisme yang masuk ke dalam paru. Jika tidak ada opsonin pada cairan di permukaan epitel, maka makrofag berperan memakan *P. carinii* ini. Setelah dimakan makrofag, organisme dimasukkan dalam fagolisosom dan akhirnya dihancurkan.^{9,12}

Fungsi makrofag terganggu pada kasus AIDS, keganasan atau keduanya, sehingga pembersihan *P. carinii* menjadi berkurang. Pada binatang dengan penurunan makrofag, resolusi *P. carinii* menjadi terganggu. Makrofag memproduksi berbagai ragam sitokin proinflamasi, kemokin dan metabolit *eicosanoid* sebagai respon untuk memfagositosis *P. carinii*. Mediator proinflamasi berperan dalam eradikasi *P. carinii*, namun juga menyebabkan kerusakan jaringan paru.⁹

Pada infeksi *P. carinii*, peran sel T CD4+ paling penting, baik pada manusia maupun binatang. Risiko terjadinya infeksi meningkat jika jumlah sel T CD4+ di bawah 200 sel/mm³. Sel CD4+ berfungsi sebagai

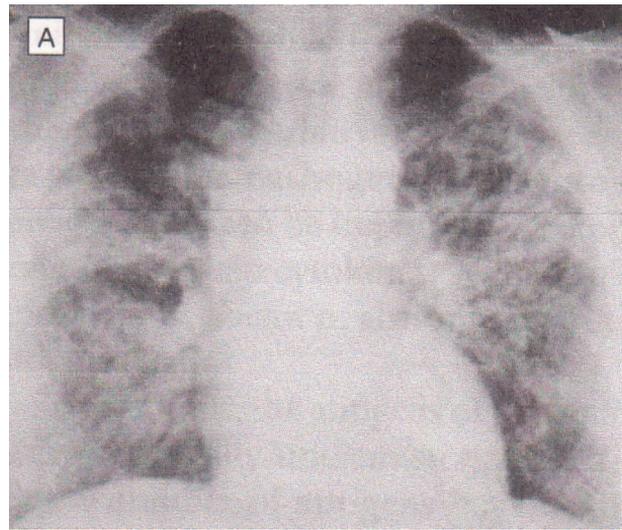
sel memori untuk menumbuhkan respon inflamasi pada pejamu dengan cara menarik dan mengaktivasi sel-sel imun efektor, seperti monosit dan makrofag.^{9,12,14} Bagaimana mekanisme sel T CD4+ sebagai respon terhadap infeksi *P. carinii* baru dipelajari dalam beberapa tahun terakhir. Mediator proinflamasi TNF α dan IL-1 yang dilepaskan makrofag diduga memegang peran penting mengenali respon imun yang dimediasi oleh sel T CD4+. Sel ini berproliferasi sebagai respon terhadap antigen *P. carinii* kemudian melepaskan mediator sitokin, seperti limfotaktin dan interferon gamma (INF γ). Limfotaktin adalah suatu kemokin yang berfungsi sebagai penarik sel-sel limfosit pada PNP. Diikuti oleh INF γ merangsang makrofag melepaskan TNF α , superoksida dan spesies nitrogen reaktif yang semuanya berperan untuk menghancurkan organisme.^{9,12}

Manifestasi Klinis

Proses transmisi PNP belum diketahui dengan jelas, demikian pula tentang peran faktor lingkungan. Teori awal yang dianut adalah terjadi reaktivasi *P. carinii* laten akibat sistem imun yang menurun. Dewasa ini terdapat bukti bahwa transmisi orang ke orang merupakan cara tersering mendapatkan infeksi baru, walaupun kemungkinan lingkungan sebagai reservoir juga bisa terjadi. Orang-orang yang tampak sehat dapat berperan sebagai karier.⁹

Terdapat dua gambaran klinis PNP. Pertama, tipe infantil dominan dijumpai pada bayi dengan kondisi lemah dan bayi prematur. Kejadian cenderung pada umur 3-6 bulan awitan lambat, gejala tidak spesifik seperti minum dan aktifitas menurun. Takipne merupakan gejala awal dan sering terdengar ronki. Gejala memberat dalam 1-2 minggu, ditandai dengan takipne, napas cuping hidung, retraksi sternal dan sianosis, namun demam dan batuk jarang ditemui. Jika tidak diobati 25%-50% pasien akan meninggal. Kedua, pada anak dengan status immunosupresi. Awitan terjadi tiba-tiba dan demam merupakan gejala khas untuk tipe ini. Gejala lain yang dijumpai takipne, batuk, sianosis, napas cuping hidung, *coryza*, diare. Gejala berjalan progresif dan sering berakhir fatal.^{16,17}

Pneumonia pneumosisis merupakan salah satu tanda bahwa seorang yang terinfeksi HIV telah masuk stadium AIDS. Jumlah sel T CD4+ pada pasien ini umumnya <200/mm³. Gejalanya sesak progresif



Gambar 2. Gambaran radiologi kasus Pneumonia pneumosisis
Dikutip dari Kovacs JA dkk, 2001.¹⁰

dengan awitan ringan, batuk tidak produktif serta subfebril. Sesak napas akut disertai nyeri dada pleuritik mengindikasikan terjadinya pneumotoraks. Pada pemeriksaan fisik dijumpai takipne, takikardi, namun auskultasi paru sering dalam batas normal.^{6,9,16}

Pada anak dengan AIDS, keadaan lain sering timbul mendahului timbulnya PNP. Keadaan tersebut adalah gagal tumbuh (70%), kandidiasis mukosa mulut (67%), kelainan neurologis (52%), diare (7%) dan pneumonia *cytomegalovirus* (4%).¹⁶ Pasien PNP tanpa AIDS umumnya ditandai dengan insufisiensi nafas dengan awitan yang tidak jelas, yang mungkin berkorelasi dengan penurunan dan peningkatan dosis immunosupresan. Angka kematian 30%-60%, tergantung faktor risiko. Risiko kematian lebih tinggi pada kasus kanker dibandingkan dengan kasus yang menjalani transplantasi atau menderita penyakit kolagen.^{6,9,16}

Gambaran radiologik yang tipikal untuk PNP yaitu infiltrat interstitial parahiler bilateral, yang menjadi lebih homogen dan difus bila penyakit bertambah progresif. Gambaran lain yang bisa terjadi yaitu nodul soliter atau multipel, infiltrat pada lobus atas, pneumatokel dan pneumotoraks. Efusi pleura dan limfadenopati toraks sangat jarang terjadi. Jika gambaran radiologik dalam batas normal, maka dengan *CT-scan* beresolusi tinggi dapat ditemukan bayangan *ground glass* (kaca susu) atau lesi kistik.^{9,18}

Gambaran laboratorium tidak spesifik untuk infeksi ini dan pada umumnya menggambarkan keadaan penyakit dasar. Kadar laktat dehidrogenase (LDH) serum biasanya meningkat sebagai akibat kerusakan paru. Pada pemeriksaan analisa gas darah dijumpai PaO₂ kurang dari 70 mmHg pada kasus yang berat.¹⁹

Diagnosis

Pneumonia pnemosistis mungkin sulit didiagnosis oleh karena gejala tidak spesifik, dan disebabkan penggunaan obat profilaksis HIV atau karena infeksi simultan oleh banyak organisme pada pasien gangguan sistem imun. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopis untuk mengidentifikasi *P. carinii* pada spesimen yang relevan seperti sputum, cairan bronkoalveolar atau jaringan paru, mengingat organisme tidak dapat dibiakkan.^{16,19,20} Jika hasil pemeriksaan sputum negatif, sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan bronkoskopi dan bilasan bronkoalveolar. Biopsi transbronkogenik atau biopsi paru jarang dilakukan. Bentuk trofik fungi *P. carinii* dapat diidentifikasi dengan pengecatan *papanicolaou* yang dimodifikasi, Wright-Giemsa atau Gram-Weigert. Sementara bentuk kista dapat diwarnai dengan *Gomeri methenamine silver*, *cresyl echt violet*, *toluidine blue O* atau *colcofluor white*. Pemeriksaan dengan antibodi monoklonal untuk *pneumocystis* pada sputum induksi memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan dengan pengecatan

konvensional. Keuntungan pemeriksaan antibodi monoklonal, mampu mendeteksi baik bentuk trofik maupun kista sekaligus, ini penting karena pada PNP lebih banyak ditemukan bentuk trofik.^{9,20,21} Penggunaan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk diagnostik banyak diteliti saat ini. Sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan PCR lebih tinggi dibandingkan dengan pengecatan konvensional, baik untuk bahan sputum maupun cucian bronkoalveolar. Namun pemeriksaan PCR pada serum tampaknya belum bermanfaat untuk menegakkan diagnosis.^{7,9}

Diagnosis banding

Gambaran klinis sering tidak spesifik sehingga menyulitkan para klinisi untuk mengetahui diagnosis spesifik. Gambaran klinis sangat bervariasi tergantung status imun pasien.¹⁶ Diagnosis banding PNP adalah influenza, infeksi virus RSV, *cytomegalovirus*, adenovirus, pneumonia bakteri dan jamur.¹⁹ Berbagai organisme patogen dapat menyerang paru pasien dengan gangguan status imun, seperti virus, bakteri, jamur dan protozoa.¹⁶

Untuk membedakan penyebab pneumonia selain dengan menemukan organisme penyebab, gambaran radiologi mungkin dapat membantu mengarahkan ke organisme penyebab seperti terlihat dalam Tabel 1. Gambaran radiologi yang sering ditemukan adalah pneumonia interstisial difus atau abses alveoli, gambaran lobar atau lobular (bronkopneumonia), noduler, kavitas, dan abses paru.¹⁶

Tabel 1. Gambaran radiologi paru sesuai organisme penyebab pada pasien gangguan sistem imun¹⁶

Pneumonia interstisial difus/abses alveoli	Lobar atau lobular (bronkopneumonia)	Noduler, kavitas, abses paru
<i>Pneumocystis carinii</i>	Bakteri (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , gram negatif)	bakteri (<i>Staphylococcus aureus</i> , gram negatif)
<i>Cytomegalovirus</i>	Nocardia	<i>C. neoformans</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i>	Nocardia
Aspergillus sp.	Aspergillus sp.	Aspergillus sp
<i>Candida albicans</i>	Mucor	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Respiratory syncytial virus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Varicella-zoster virus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Adenovirus</i>	Adenovirus	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>		

Dikutip dari Hughes WT.¹⁶

Tata laksana

Tata laksana kasus PNP sama dengan tata laksana penyakit lain, terdiri dari tata laksana umum dan spesifik.^{16,19} Penyakit ringan dapat menjalani rawat jalan, diberikan terapi oral dan dilakukan observasi. Pasien yang mengalami hipoksemia signifikan harus rawat inap untuk mendapat terapi intravena dan bila memburuk dengan gejala gagal napas diindikasikan untuk dirawat ruang terapi intensif.⁹

Tata laksana umum berupa pemberian terapi suportif seperti pemberian oksigen dan makanan. Oksigen diberikan untuk menjaga tekanan oksigen arteri (PaO₂) di atas 70 mmHg. Ventilator diperlukan bila PaO₂ kurang dari 60 mmHg. Pemberian bronkodilator dapat dicoba walaupun tidak banyak membantu. Pasien harus dirawat dalam kamar terisolasi.^{16,19}

Penanganan spesifik adalah pemberian obat-obatan seperti tampak pada Tabel 2.⁹ Trimetoprim-sulfametoksazol merupakan terapi yang paling efektif untuk PNP. Cara kerja trimetoprim belum diketahui secara pasti, sedangkan sulfametoksazol dapat menghambat sintesis folat pada pembentukan enzim *dihydropteroate synthase* (DHPS).¹⁰ Dosis pemberian 15-20 mg/kg/hari untuk trimetoprim dan 75-100 mg/kg/hari untuk sulfametoksazol, terbagi dalam 4 dosis, secara oral. Lama pengobatan 3 minggu untuk kasus AIDS dan 2 minggu untuk kasus bukan AIDS.^{1,19}

Pemberian kortikosteroid sebagai tambahan terapi dipercaya dapat meningkatkan harapan hidup pada pasien dengan PNP derajat sedang dan berat. Kortikosteroid bermanfaat untuk pasien PNP dengan HIV yang mengalami hipoksemia (PaO₂ arteri <70 mmHg atau gradien alveolar-arteri >35). Pada keadaan ini, pasien harus diberikan prednison 60 mg/hari 2 kali sehari selama 5 hari, selanjutnya 40 mg/hari pada

hari ke-6 sampai hari ke-11, lalu 20 mg/hari pada hari ke-13 sampai hari ke-21. Pada pasien tanpa AIDS, namun dengan PNP yang berat, pemberian prednison 60 mg/lebih per hari memberikan hasil lebih baik dibandingkan pemberian dosis rendah.^{1,9,13,22-24}

Profilaksis

Profilaksis primer pada orang dewasa yang terinfeksi HIV, termasuk pada wanita hamil dan pasien yang mendapat terapi anti retrovirus aktif, harus dimulai jika jumlah sel T CD4+ <200/mm³ atau jika ada riwayat kandidiasis orofaringeal.⁹ Anak yang dilahirkan dari ibu HIV harus diberikan profilaksis dengan trimetoprim-sulfametoksazol dimulai pada umur 4-6 minggu. Profilaksis pada anak dihentikan bila pada pemeriksaan selanjutnya tidak terbukti terinfeksi HIV. Anak yang menderita HIV dan anak dengan status infeksi belum jelas, profilaksis harus terus diberikan untuk 1 tahun pertama hidupnya.^{25,26} Tabel 3 memperlihatkan indikasi pemberian profilaksis pada anak.

Pasien HIV yang sebelumnya pernah menderita PNP harus mendapat profilaksis sekunder jangka panjang, kecuali telah terjadi rekonstitusi dari sistem imun sebagai hasil pemberian terapi anti retrovirus aktif, yaitu dengan jumlah sel CD4+ > 200/mm³. Profilaksis diberikan kembali jika jumlah sel CD4+ kembali menurun di bawah 200/mm³.^{9,25,27}

Profilaksis juga diberikan pada kasus sindrom defisiensi imun berat, mendapat transplantasi organ, atau mendapat terapi immunosupresif untuk penyakit kanker. Dalam suatu studi retrospektif, pemberian kortikosteroid yang setara dengan 16 mg prednison atau lebih selama periode 8 bulan pada kasus tanpa AIDS memiliki risiko signifikan mendapat PNP.

Tabel 2. Daftar dan dosis obat untuk Pneumonia pneumosis⁹

Nama obat	Dosis	Cara Pemberian	Komentar
Trimetoprim- Sulfametoksazol	15-20 mg/kg 75-100 mg/kg Sehari dibagi dalam 4 dosis	Oral atau intravena	Pilihan pertama
Pentamidin	4 mg/kg perhari/ 600 mg per hari	intravena/ aerosol	Pilihan alternatif

Dikutip dari Thomas CF dkk, 2004.⁹

Tabel 3. Rekomendasi profilaksis PNP dan CD4+ monitoring untuk bayi yang terpapar HIV dan anak yang terinfeksi HIV, berdasarkan umur dan status infeksi²⁶

Umur/status infeksi HIV	Profilaksis PNP	Monitoring CD4+
Lahir – 4-6 minggu, terpapar HIV	Tidak diberikan	1 bulan
4-6 minggu sampai 4 bulan, terpapar HIV	Diberikan	3 bulan
4-12 bulan		
Infeksi HIV atau <i>indeterminate</i>	Diberikan	6,9, dan 12 bulan
Infeksi HIV dapat disingkirkan	Tidak diberikan	Tidak perlu
1-5 tahun, terinfeksi HIV	Diberikan bila : Jumlah CD4+ <500 sel/ul CD4+ persentase <15%	Setiap 3-4 bulan
6-12 tahun, terinfeksi HIV	Diberikan bila: Jumlah CD4+ <200 sel/ul CD4+ persentase < 15%	

Dikutip dari *Centers for disease control and prevention*.²⁶

Pengamatan yang sama dijumpai pada pasien kanker atau pasien penyakit kolagen yang mendapat terapi kortikosteroid.^{9,22,23,25,27}

Obat yang dianjurkan untuk profilaksis PNP adalah trimetoprim-sulfametoksazol dengan dosis 5 mg/kgBB/hari untuk trimetoprim dan 25 mg/kgBB/hari untuk sulfametoksazol, satu kali sehari, diberikan 3 kali dalam seminggu atau boleh setiap hari. Alternatif lain untuk profilaksis adalah dapson (2 mg/kgBB/hari; maksimal 100 mg/dosis) setiap hari per oral atau 4 mg/kgBB/hari setiap minggu; maksimum 200 mg, atovaquone (30 mg/kgBB/hari), setiap hari selama 1-3 bulan dan anak yang berumur lebih dari 24 bulan (45 mg/kgBB/hari) selama 4-23 bulan. Profilaksis diberikan selama status imun belum membaik.¹

Prognosis

Angka kematian masih tinggi pada kasus gangguan sistem imun yang terlambat mendapat terapi,¹⁹ kematian terjadi dalam 3-4 minggu setelah awitan penyakit.¹ Dengan perbaikan manajemen penanganan, terjadi penurunan angka kematian sampai 15% pada kasus terinfeksi HIV, namun masih tetap tinggi (40%) pada kasus bukan HIV. Faktor-faktor yang mungkin berpengaruh adalah jumlah neutrofil dan kadar IL-8 pada cairan bronkoalveolar, abnormalitas foto toraks, kadar LDH dan albumin serum dan pengalaman rumah sakit dalam merawat kasus HIV.¹²

Kesimpulan

Pneumonia pnemosistis merupakan jenis infeksi oportunistik yang disebabkan oleh *Pneumocystis carinii*, terjadi pada kasus dengan terapi immunosupresi kronik atau gangguan sistem imun. Infeksi yang berat ditandai dengan infiltrasi neutrofil pada paru yang menyebabkan kerusakan alveolar difus, gangguan pertukaran gas dan gagal napas. Manifestasi klinis berupa gangguan pernapasan disertai penyakit dasar. Gangguan napas dan kematian disebabkan karena beratnya inflamasi. Diagnosis pasti ditegakkan dengan ditemukannya organisme dalam pemeriksaan mikroskopis. Tata laksana terdiri dari tata laksana secara suportif dan spesifik. Trimetoprim-sulfametoksazol masih merupakan pilihan pertama baik untuk terapi maupun profilaksis. Angka kematian masih tinggi, terutama yang terlambat mendapat terapi.

Daftar Pustaka

1. Hughes WT. *Pneumocystis carinii*. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson text-book of pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia: Saunders; 2004. h. 1154-5.
2. Bellamy R. *Pneumocystis pneumonia* in people with HIV. *Clin Evid* 2005; 13:1-16.
3. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, dkk. *Current epidemiology of pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1713-20.

4. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, dkk. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30:S5-14.
5. Hallett JJ, Fickenscher LG, Ablin AR. *Pneumocystis carinii* pneumonia in children. *Western J Med* 1977; 126:441-4.
6. Schreibman TS. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Emedicine*. 2004 (diakses tanggal 5 Januari 2006). Diproleh dari: [URL:http://www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).
7. Miller RF, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* genotypes and severity of pneumonia. *Lancet* 1999; 353:2039-40.
8. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for pneumocystis from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:891-6.
9. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *New Engl J Med* 2004; 350:2487-98.
10. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insight into transmission, diagnosis, and drug treatment of pneumocystis carinii pneumonia. *JAMA* 2001; 286:2450-60.
11. Brooks GF, Butel JS, Morse, SA. *Medical microbiology*. Edisi ke-23. Boston: McGraw Hill; 2004. h. 650-1.
12. Walzer PD. *Pneumocystis carinii* infection. Dalam: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, penyunting. *Principles of internal medicine*. Edisi ke-16. Boston: McGraw Hill; 2001. h. 1182-5.
13. Collier L, Balows A, Sussman M. *Topley and Wilson's microbiology and microbial Infections*. Edisi ke-9. New York: Arnold Publishing; 1998. h. 674
14. Ryan KJ. *Pneumocystis carinii*. Dalam: Ryan KJ, Ray CG, penyunting. *Medical microbiology*. Edisi ke-4. New York: McGraw Hill; 2004. h. 685-9.
15. Rubin E. *Essential pathology*. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. h. 318.
16. Hughes WT. *Pneumocystis carinii* pneumonitis. Dalam: Chernick V, Boat TF, Kendig EL, penyunting. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Edisi ke 6. Philadelphia: Saunders; 1998. h. 503-11.
17. Sattler F, Nichols L, Hirano L, Hiti A, Hofman F, Hughlett C, dkk. Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:912-7.
18. Chow C, Templeton PA, White CS. Lung cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia: radiographic characteristics, natural history, and complications. *AJR* 1993; 161:527-31.
19. Hay WW, Levin MJ, Hayward AR, Sondheimer JM. *Current pediatric diagnosis & treatment*. Edisi ke-16. Boston: McGraw Hill; 2003. h. 1249-51.
20. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20:982-9.
21. Teisa A, Tabaczka P. The use of polarization microscopy in the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:363-4.
22. Ioannidis J, Wilkinson D. HIV: prevention of opportunistic infections. *Clin Evid* 2005; 13:832-51.
23. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, dkk. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *New Engl J Med* 2001; 344:168-74.
24. Hocker B, Wendt C, Nahimana A, Tonshoff B, Hauser PM. Molecular evidence of *Pneumocystis* transmission in pediatric transplant unit. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:330-2.
25. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002 Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med*. 2002; 137:435-77.
26. Centers for Disease Control and Prevention: 1995 Revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR* 1995; 44(RR-4):1-18.
27. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, dkk. Discontinuation of primary prophylaxis against *pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 240:1301-6.