

Tinjauan pustaka

ASPEK PULMONOLOGIS INFEKSI OPORTUNISTIK PADA INFEKSI HIV/AIDS

Ommy Agustriadi, Ida Bagus Sutha

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: ommy_agustriadi@yahoo.com.sg

ABSTRACT

PULMONOLOGY ASPECT OF OPPORTUNISTIC INFECTION ON HIV HIV/AIDS PATIENT

Human Immunodeficiency Virus (HIV) known as etiologic agent for AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*), in which followed or accompanied by certain opportunistic infections and malignancies. Perhaps the most important reason for the frequent development of diverse pulmonary complications in HIV/AIDS relates to the fact that the lung is chronically exposed to both infectious or non-infectious airborne agents (exogenously) and hematogenously spread agents (endogenously) through an expansive surface area consisting of millions of units called alveoli, that infected alveolar macrophages and lymphocytes.

The mechanisms that may play role of defected lung defend mechanisms were direct effect of HIV that infected and kill cells cause damaged to the effector cells and shifted cells function from immunostimulative to immunosuppressive, then impaired migration capacity of lymphocytes, monocytes or neutrophils to lung. In turn, the opportunistic infections easily developed.

In almost 65% AIDS patients also accompanied with opportunistic infections in the lung. *Pneumocystis carinii* pneumoniae was the most often, followed by *M. tuberculosis* infection, bacterial and fungal pneumoniae respectively. Whereas, viral pneumoniae was rare.

Keywords: opportunistic infections, PCP, HIV, AIDS

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus penyebab AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) dimana penyakit ini ditandai oleh infeksi oportunistik dan atau beberapa jenis keganasan tertentu yang diakibatkan oleh keadaan berkurangnya fungsi imun penderita akibat infeksi HIV.¹ Alasan terpenting mengapa sering terjadi komplikasi pulmonologis pada infeksi HIV adalah konsekuensi anatomis paru sehingga terpapar secara kronis terhadap bahan-bahan infeksius maupun noninfeksius dari luar (eksogen), di sisi lain juga terjadi paparan secara hematogen terhadap virus

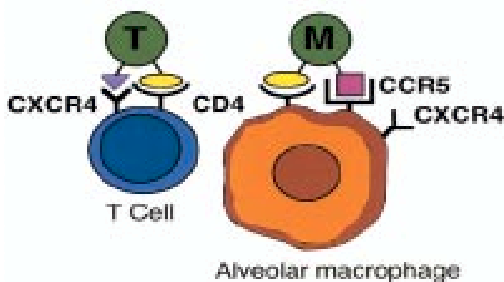
HIV (endogen) yang melemahkan sistem imun.² Komplikasi pulmonologis, terutama akibat infeksi oportunistik merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama serta bisa terjadi pada semua stadium dengan berbagai manifestasi.^{3,4}

Hingga saat ini walaupun manajemen infeksi HIV/AIDS berkembang pesat namun komplikasi pulmonologis masih menjadi komplikasi yang utama (penyebab 30 – 40% masuk rumah sakit).⁵ Hampir 65% penderita AIDS mengalami komplikasi pulmonologis dimana pneumonia karena *P. carinii* merupakan infeksi oportunistik tersering, diikuti oleh infeksi *M. tuberculosis*, pneumonia bakterial dan jamur, sedangkan pneumonia viral lebih jarang terjadi.^{3,6,7}

Berbagai infeksi oportunistik yang ditemukan pada infeksi HIV/AIDS menunjukkan bahwa HIV melumpuhkan mekanisme pertahanan paru secara signifikan. Walaupun banyak penelitian terfokus pada efek sistemik infeksi HIV namun penelitian dan literatur tentang mekanisme imun paru pada infeksi HIV masih sedikit jumlahnya. Pada beberapa keadaan defek imun yang terjadi di perifer juga terjadi di paru dan pada situasi lainnya efek infeksi HIV di sel paru berbeda dengan perifer.^{8,9}

EFEK INFEKSI HIV PADA PARU

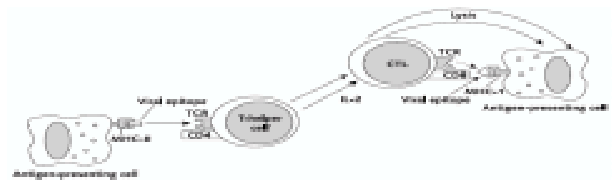
Makrofag dan limfosit alveoler yang terdapat di permukaan epitel alveoli adalah sel *defender* utama parenkim paru.² Terinfeksi makrofag dan limfosit alveoler oleh HIV (paparan endogen) merupakan proses krusial pada patogenesis penyakit paru pada AIDS. Molekul CD4 pada permukaan sel merupakan receptor untuk masuknya HIV dan untuk masuknya virus ke dalam sel diperlukan kerjasama dengan ko-reseptor kemokin. CCR5 adalah ko-reseptor yang digunakan untuk menginfeksi makrofag oleh strain *monocyte-tropic* (*M-tropic*), namun tidak untuk menginfeksi limfosit dan sebaliknya CXCR4 atau fusin untuk strain *lymphocyte-tropic* (*L-tropic*) (gambar 1).^{2,8,9}



Gambar 1. Strain *T-tropic* menginfeksi sel T, melalui CD4 sebagai reseptor utama dan CXCR4 sebagai ko-reseptor. Strain *M-tropic* menginfeksi makrofag alveoler dengan menggunakan CCR5 sebagai ko-reseptor, walaupun mengekspresikan pula CXCR4⁸

Makrofag alveoler merupakan reservoir HIV yang utama. Hal ini dibuktikan dengan terdeteksinya *HIV reverse transcriptase* dari hasil *Bronchoalveolar Lavage* (BAL). Pada paru, CD4 ini terdapat pada permukaan makrofag alveoler dan ko-reseptor yang paling berperan adalah CCR5 walaupun terdapat pula ekspresi CXCR4.¹⁰ Infeksi oleh strain *M-tropic* dapat diblokir oleh CC *chemokines* RANTES, *macrophage inflammatory protein-1α* dan β yang berperan sebagai *ligand* CCR5. Seiring dengan perkembangan infeksi HIV, maka peran strain *M-tropic* digantikan oleh *T-tropic*, disertai penurunan yang cepat status imunologik penderita.^{8,11}

Sebagai reaksi defensif lokal paru terhadap masuknya virus: dengan bantuan limfosit CD4 (*T-helper*), maka limfosit CD8 yang merupakan efektor sistem imunitas seluler, membunuh sel yang terinfeksi HIV melalui *cytotoxic T-cell lymphocyte* (CTL) CD8. Sel limfosit sitotoksik CD8 ini akan aktif dan berproliferasi sebagai respon terhadap adanya epitope virus HIV, sehingga menekan replikasi virus secara langsung (gambar 2). Walaupun telah ada mekanisme penekanan ini, namun replikasi virus tetap berlangsung (mekanismenya masih belum jelas) sehingga terjadi destruksi dan penurunan jumlah dan kualitas CD4, selanjutnya menyebabkan respon CTL CD8 menjadi suboptimal (secara *in vitro*, tidak dapat melakukan lisis sel target dengan baik)



Gambar 2. Interaksi diantara CTL CD8, sel *T-helper* dan *antigen-presenting cell*¹²

Pada suatu studi, didapatkan terjadinya penurunan jumlah limfosit CD4 (dari hasil BAL) disertai dengan peningkatan limfosit CD8 pada paru, sehingga rasio

CD4/CD8 pada paru lebih kecil dibandingkan darah perifer. Pada beberapa penderita menunjukkan simptom pulmonologis sebagai akibat influks limfosit CD8 ke sel paru (*lymphoid interstitial pneumonitis*), dimana hal ini berkorelasi dengan tingginya *viral load*. Namun pada tahap lanjut jumlah limfosit CD8 ini juga mengalami penurunan.^{8,13}

Pada studi lainnya, didapatkan bahwa abnormalitas sel B terjadi pada masa-masa awal infeksi (sebelum terpengaruhnya fungsi sel T) dengan gangguan pembentukan antibodi sebagai respon terhadap mitogen dan gangguan inisiasi sistesis antibodi secara normal sebagai respon terhadap antigen. Penurunan konsentrasi IgG pada paru kemungkinan akibat gangguan kemampuan makrofag alveoler dalam merangsang sekresi IgG dari sel B.¹⁴ Mekanisme defensif lainnya adalah surfaktan paru (disekresi oleh sel epitel alveoler tipe II) yang secara fisiologis berguna untuk menurunkan tegangan permukaan sehingga memudahkan reinflasi pada setiap akhir ekspirasi. Surfaktan tersusun atas kompleks fosfolipid dan protein spesifik, sel-sel bronkoalveoler juga terdapat didalamnya. Surfaktan menekan proses oksidatif dan produksi beberapa jenis sitokin seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α (sitokin-sitokin yang merangsang replikasi virus HIV), menghambat aktivasi limfosit sehingga menghambat replikasi virus HIV.² Paparan terhadap infeksi mikroorganisme tertentu, misalnya *P carinii* akan merangsang produksi TNF- α oleh makrofag alveoler, berikutnya TNF- α akan mengaktifkan replikasi virus HIV sekaligus mengganggu sistesis protein surfaktan, dan akhirnya terjadi depleksi *natural antiviral factor* pada paru.^{2,15}

PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA

Pneumocystis carinii diklasifikasikan sebagai jamur. PCP merupakan infeksi oportunistik tersering pada infeksi HIV/AIDS.^{3,16} Lebih dari separuh (70 – 80%) penderita AIDS mendapatkan paling sedikit satu

episode PCP pada perjalanan klinis penyakitnya, dengan mortalitas berkisar antara 10 – 40%.^{17,18} Wolff *et al.*¹⁹ mendapatkan bahwa HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*) merupakan suatu proteksi terhadap PCP sehingga menurunkan risiko terjadinya PCP. Cara penularan/transmisi pada manusia diduga melalui rute respirasi, dan *reservoir*nya diduga bersumber dari lingkungan atau manusia lainnya.³ Setelah terpapar, *P carinii* menempel pada sel epitel alveoler dan merupakan tahap yang penting untuk terjadinya respon imun. Untuk maksimalisasi kemampuan makrofag alveoler dalam mendeteksi dan *clearance* patogen, maka diperlukan sitokin-sitokin tertentu, seperti: *interferon gamma* (IFN- γ), TNF- α dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Pada infeksi HIV terjadi depleksi sel efektor imun seperti limfosit T, sehingga mengurangi jumlah sumber sitokin yang mengaktifasi makrofag alveoler tersebut. Hasil akhirnya, *clearance P carinii* menjadi jauh menurun dan terjadi survival serta replikasi *P carinii* di ruang alveoler dan terjadilah pneumonia.^{15,20,21}

Presentasi klinis PCP biasanya terjadi pada penderita tanpa profilaksis kotrimoksazol sebelumnya, CD4 < 200 sel/ μ l atau persentase sel CD4 < 14% (pada sekitar 90% kasus) dengan onset sub akut berupa demam, batuk non produktif, rasa berat di dada dan sesak yang progresif dalam beberapa hari sampai dengan minggu.^{16,17} Pada kasus ringan pemeriksaan fisik biasanya normal, namun dengan *exercise* didapatkan *early oxygen desaturation*, sesak, hipoksia, takipnea, takikardi dan rales kering (*cellophane*) pada auskultasi paru.^{6,18} Karakter lain PCP pada infeksi HIV/AIDS adalah banyaknya jumlah patogen di paru dengan jumlah netrofil yang lebih sedikit (dibandingkan tanpa infeksi HIV/AIDS). Limper *et al.*²² mendapatkan bahwa umlah sel radang yang lebih sedikit ini berhubungan dengan oksigenasi yang lebih baik, jika dibandingkan dengan penderita PCP tanpa infeksi HIV/AIDS. Peningkatan *lactate dehydrogenase* (LDH) menjadi >500 mg/dL

cukup sensitif untuk diagnosis PCP, namun tidak spesifik karena penyakit paru lain juga dapat mengakibatkan peningkatan tersebut.¹⁷ Pada pemeriksaan rontgenologis dada pada kasus ringan kemungkinan menunjukkan hasil yang normal, seiring memberatnya penyakit secara tipikal didapatkan infiltrat interstisial yang simetris dan difus, yang bermula dari hilus dan membentuk gambaran seperti kupu-kupu. Namun presentasi atipikal berupa nodul, bleb, serta kista dapat pula dijumpai. Jika didapatkan gambaran pneumothorax dan efusi pleura yang merupakan komplikasi PCP, perlu dipikirkan penyakit penyerta atau diagnosis banding lainnya (kira-kira 13 – 18% penderita PCP juga menderita penyakit lainnya, seperti: TBC paru, sarkoma Kaposi atau pneumonia bakterial).^{6,18} Ketika hasil rontgenologis thorax normal, pemeriksaan dengan *CT scan* resolusi tinggi, dapat menunjukkan gambaran *ground glass* yang tipis atau suatu lesi kistik²³ atau pada *gallium scan* tampak gambaran penyakit paru yang difus dan bilateral.⁵

Diagnosis definitif PCP dibuat berdasarkan bukti histopatologi, bronkoskopi dengan BAL atau *induced sputum* kemudian dilakukan analisis imunofluoresensi. Sedangkan diagnosis dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) masih dalam penelitian.¹⁸ Studi oleh Huang *et al.*²⁴ mendapatkan bahwa dengan suatu algoritme klinis, rontgenologis dan pengukuran kapasitas difusi karbondioksida paru dapat mengetahui probabilitas diagnosis PCP. Namun algoritme ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Secara praktis untuk keperluan terapi, dapat digunakan diagnosis presumtif sebelum didapatkan hasil untuk diagnosis pastinya. Diagnosis presumtif dengan *guideline* sebagai berikut:^{16,17}

- Riwayat sesak pada *exercise* atau batuk non produktif, dengan onset dalam 3 bulan terakhir ini; DAN
- Rontgenologis thorax nampak infiltrat interstisial yang bilateral dan difus atau *gallium scan* tampak gambaran penyakit paru yang difus dan bilateral; DAN

- Analisis gas darah menunjukkan hipoksia dengan $pO_2 < 70$ mmHg atau gradien arterial-alveoler > 35 ; DAN
- Tidak terbukti adanya pneumonia bakterial.

Manajemen PCP tergantung dari derajat berat – ringannya pneumonia yang terjadi. Pada pneumonia yang sedang – berat atau berat, penderita harus di MRS-kan karena mungkin memerlukan bantuan *ventilator* (sekitar 40% kasus).¹⁸ Obat pilihan adalah kotrimoksazol intravena dosis tinggi. Terapi antibiotika ini diberikan selama 21 hari. Penderita yang berespon baik dengan antibiotika intravena, dapat melanjutkan terapi dengan antibiotika per oral untuk jika sudah memungkinkan. Hipoksemia yang signifikan ($PaO_2 < 70$ mmHg atau gradien arterial-alveoler > 35), memerlukan kortikosteroid dan diberikan sesegera mungkin (dalam 72 jam) belum terapi antibiotika untuk menekan risiko komplikasi dan memperbaiki prognosis.^{16,18} Pada kasus-kasus ringan – sedang dapat diberikan kotrimoksazol oral dengan dosis 2 x 960 mg selama 21 hari. Alternatif terapi lainnya untuk PCP berat adalah pentamidin intravena (pilihan kedua) dan klindamisin *plus* primakuin (pilihan ketiga), sedangkan PCP ringan-sedang dapat diberikan dapson *plus* trimetoprim, klindamisin *plus* primakuin, *atovaquone* atau *trimetrexate plus leucovorin* (lampiran 1).^{16,18}

Karena adanya efek toksisitas aditif atau sinergistik yang berhubungan dengan terapi PCP dan antiretroviral (ARV), beberapa pusat kesehatan tertentu menunda ART sampai selesainya terapi PCP. Secara klinis, kegagalan terapi adalah tidak terdapat perbaikan atau terjadinya perburukan fungsi paru (pemeriksaan AGD) setelah minimal 4 – 8 hari sejak dimulainya terapi anti-PCP, tanpa bukti adanya infeksi lain yang menyertai (*concomitant infection*). Sekitar 33% dari jumlah kegagalan ini disebabkan oleh toksisitas obat dan sekitar 10% karena kurangnya efikasi obat. Terapi tambahan atau pengalihan ke terapi alternatif dapat dilakukan untuk manajemen toksisitas obat terkait terapi (*therapy related toxicity*).¹⁸

Profilaksis primer terhadap PCP direkomendasikan pada penderita dengan CD4 < 200 sel/ μ L atau limfosit < 14%, adanya candidiasis oral atau demam yang tidak dapat dijelaskan sebabnya selama >14 hari. Obat pilihannya adalah kotrimoksazol dengan alternatif dapson, pentamidin atau *atovaquone*. Profilaksis sekunder dilakukan pada penderita dengan riwayat PCP sebelumnya. Profilaksis primer dan sekunder ini dapat dihentikan jika terjadi *immune reconstitution* dengan pemberian HAART, dimana terjadi peningkatan CD4 menjadi > 200 sel/ μ L dan limfosit > 14% selama minimal 3 bulan.¹⁶ Namun profilaksis dapat kembali dilakukan jika terjadi perburukan, ditandai dengan menurunnya kembali CD4 < 200 sel/ μ L atau PCP timbul kembali walaupun CD4 > 200 sel/ μ L.¹⁸

TUBERKULOSIS PARU

Tuberkulosis paru (TB paru) masih merupakan problem penting pada infeksi HIV/AIDS dan menjadi penyebab kematian pada sekitar 11% penderita. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), pada akhir tahun 2000 kira-kira 11,5 juta orang penderita infeksi HIV di dunia mengalami ko-infeksi *M tuberculosis* dan meningkatkan risiko kematian sebesar 2 kali lipat dibandingkan tanpa tuberkulosis, dan seiring dengan derajat beratnya immunosupresi yang terjadi.^{18,25} Suseptibilitas terhadap tuberkulosis, baik untuk terjadinya tuberkulosis primer, reaktivasi ataupun reinfeksi berhubungan dengan pola sitokin yang diproduksi oleh limfosit T, dalam hal ini limfosit T1 melalui produksi interferon- γ yang berperan defensif terhadap mikobakterium. Pada infeksi HIV, deplesi limfosit inilah yang menyebabkan suseptibilitas terhadap tuberkulosis meningkat. Di lain pihak, infeksi *M tuberculosis* itu sendiri merangsang makrofag memproduksi TNF- α , IL-1 dan IL-6 yang menyebabkan peningkatan replikasi virus HIV. Jadi antara infeksi HIV dan tuberkulosis terjadi interaksi patogenik 2 arah

(*bidirectional pathogenic interactions*) yang memperburuk prognosis penderita.^{26,27}

Pada umumnya presentasi klinis dan radiologis TB paru pada penderita infeksi HIV dengan CD4 > 350 sel/ μ L sama dengan penderita tanpa infeksi HIV, dimana tuberkulosis terbatas pada paru saja dan gambaran radiologis umumnya menunjukkan adanya fibroinfiltrat pada lobus atas paru dengan atau tanpa kavitas. Penurunan CD4 < 50 sel/ μ L sering disertai tuberkulosis ekstrapulmoner. Gambaran radiologis pada kondisi infeksi HIV yang berat sangat berbeda, dimana infiltrat dapat terlihat di lobus tengah atau bawah paru, dapat berupa infiltrat milier (TB milier), namun kavitas lebih jarang didapatkan.^{5,25,28} Derajat imunodefisiensi ini juga berpengaruh pada gambaran laboratoris (BTA pada sputum) dan histopatologis. Pada penderita dengan fungsi imun yang masih *intact* lebih mudah didapatkan adanya BTA pada sputum dan gambaran granulomatus secara histopatologi. Seiring dengan menurunnya sistem imun maka kemungkinan untuk didapatkan BTA pada sputum semakin kecil dan secara histopatologi gambaran granuloma juga sulit ditemukan karena semakin sulit terbentuk atau bahkan tidak terbentuk sama sekali.^{25,29}

Pendekatan diagnosis TB paru pada penderita dengan infeksi HIV menggunakan kriteria yang sama dengan tanpa infeksi HIV. Namun pada sekitar 10% penderita infeksi HIV dengan tuberkulosis menunjukkan gambaran radiologis dan mikroskopis yang normal, sehingga diperlukan pemeriksaan lain non-rutin untuk menentukan diagnosis misalnya dengan pemeriksaan BACTEC® (metode radiometrik dengan mengukur kadar karbondioksida yang dihasilkan dari metabolisme asam lemak oleh *M tuberculosis*) dan *polymerase chain reaction* (PCR).^{26,30} Pada daerah endemis tuberkulosis atau adanya riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis maka kultur dan pengecatan BTA rutin dikerjakan pada semua penderita HIV/AIDS dengan infiltrat pada paru, untuk keperluan klinis dan kontrol infeksi.¹⁸

Penatalaksanaan TB paru dengan infeksi HIV

pada dasarnya sama dengan tanpa infeksi HIV.^{28,30} Saat pemberian obat pada koinfeksi TBC-HIV harus memperhatikan jumlah CD4 dan sesuai dengan rekomendasi yang ada (tabel 1).³⁰ Namun pada beberapa studi mendapatkan tingginya angka kekambuhan pada penderita yang menerima Obat Anti Tuberkulosis (OAT) selama 6 bulan dibandingkan dengan 9 – 12 bulan.^{31,32}

Terdapat interaksi antara obat ARV dengan OAT, terutama rifampicin karena rangsangannya terhadap aktivitas sistem enzim liver sitokrom P450 yang memetabolisme *protease inhibitor* (PI) dan *non-nucleosidase reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), sehingga terjadi penurunan kadar PI dan NNRTI dalam darah sampai kadar sub-terapeutik yang berakibat *incomplete viral suppression* dan timbulnya resistensi obat. *Protease inhibitor* dan NNRTI dapat pula mempertinggi atau menghambat sistem enzim ini dan berakibat terganggunya kadar rifampicin dalam darah. Interaksi obat-obat ini akhirnya berakibat tidak efektifnya sehingga terjadi penurunan kadar PI dan NNRTI dalam darah sampai kadar sub-terapeutik yang berakibat *incomplete viral suppression* dan timbulnya resistensi obat. *Protease inhibitor* dan NNRTI dapat pula mempertinggi atau menghambat sistem enzim ini dan berakibat terganggunya kadar rifampicin dalam darah. Interaksi obat-obat ini akhirnya berakibat tidak efektifnya obat ARV dan terapi tuberkulosis serta meningkatnya risiko toksisitas obat, sehingga pemakaian bersama obat-obat tersebut tidak direkomendasikan.^{26,28}

Tabel 1. Pengobatan koinfeksi TBC-HIV³⁰

Jumlah sel CD4 (per mm ³)	Regimen yang dianjurkan	Keterangan
< 200	Mulai terapi TBC Mulai ARV segera setelah terapi TBC dapat ditoleransi (antara 2 minggu – 2 bulan) Paduan yang mengandung EFV ^d	Dianjurkan ARV: EFV adalah kontraindikasi untuk ibu hamil atau perempuan usia subur tanpa kontrasepsi, sehingga EFV dapat diganti ^b

200 – 350	Mulai terapi TBC	Pertimbangan ARV: Mulai salah satu paduan di bawah ini setelah fase intensif: <ul style="list-style-type: none"> • Paduan yang mengandung EFV^d • Paduan yang mengandung NVP jika paduan TBC fase lanjutan tidak menggunakan rifampisin^e
> 350	Mulai terapi TBC	Tunda ARV
CD4 tidak memungkinkan untuk diperiksa	Mulai terapi TBC	Pertimbangan ARV

Keterangan:

- Saat mengawali ARV harus didasarkan atas pertimbangan klinis sehubungan dengan adanya tanda lain dari imunodefisiensi. Untuk TBC ekstraparu, ARV harus diberikan secepatnya setelah terapi TBC dapat ditoleransi, tanpa memandang CD4.
- Sebagai alternatif EFV adalah SQV/r (400/400 mg 2x sehari atau *soft gel* 1600/200 1x sehari), LPV/r (400/400 mg 2x sehari) atau ABC 300 mg 2x sehari.
- NVP (200 mg sehari selama 2 minggu diikuti 200 mg 2x sehari). Regimen yang mengandung NVP adalah d4T/3TC/NVP atau ZDV/3TC/NVP.
- Paduan yang mengandung EFV adalah d4T/3TC/EFV atau ZDV/3TC/EFV.
- Kecuali HIV stadium IV, mulai ARV setelah terapi TBC selesai.
- Bila tak ada tanda lain dari imunodefisiensi dan penderita menunjukkan perbaikan setelah pemberian terapi TBC, ARV diberikan setelah terapi TBC diselesaikan.

Singkatan :

EFV: Efavirenz, SQV: Squinavir, R: Ritonavir, LPV: Lopinavir, ABC: Abacavir, NVP: Nevirapine, d4T: Stavudin, 3TC: Lamivudin, ZDV: Zidovudin

Pada sekitar 36% penderita tuberkulosis aktif yang mendapatkan OAT dan ARV secara simultan, terjadi reaksi paradoks (kemungkinan akibat terjadinya *immune restitution*) dengan tanda dan gejala seperti demam

tinggi, limfadenopati dan memburuknya gambaran radiologis thoraks. Untuk mendiagnosis suatu reaksi paradoksal, etiologi lainnya harus disingkirkan terlebih dahulu. Reaksi ini bersifat *self limiting* (umumnya 10 – 40 hari), namun pada reaksi yang berat dapat diberikan terapi prednison 1-2 mg/kg berat badan selama 1 – 2 minggu, lalu dosis di *tapering off*. Isoniazid dan NRTI sama-sama berefek samping neuropati perifer. Pemakaian simultan kedua obat tersebut meningkatkan toksisitas isoniazid dan memperberat gejala neuropati perifer. Sehingga pada manajemen tuberkulosis pada infeksi HIV/AIDS prinsipnya adalah terapi diprioritaskan pada tuberkulosisnya.^{28,33,34}

Masalah lainnya pada terapi tuberkulosis pada infeksi HIV/AIDS adalah sering terjadi monoresistensi terhadap rifampisin tapi masih *susceptible* terhadap isoniazid. Monoresistensi ini diduga terjadi karena mutasi strain *M tuberculosis* yang *drug-susceptible*, bukan karena transmisi penularan oleh strain yang memang resisten rifampisin.³⁵

Tindakan profilaksis terhadap infeksi patogen lainnya menurunkan morbiditas dan mortalitas penderita tuberkulosis dengan infeksi HIV/AIDS. WHO merekomendasikan profilaksis kotrimoksazol dengan dosis harian 960 mg. Namun diperlukan studi lebih lanjut untuk mengevaluasi keuntungan terapi, durasi, *feasibility* dan efektifitas regimen ini.²⁸ Profilaksis terhadap tuberkulosis diberikan jika telah terbukti tidak ada tuberkulosis aktif pada penderita dengan tes tuberkulin positif saat ini, atau pernah tes tuberkulin positif dan belum mendapat terapi profilaksis sebelumnya, atau adanya riwayat kontak dekat (*close contact*) dengan penderita tuberkulosis.²⁶ Obat yang diberikan profilaksis adalah isoniazid selama 9 bulan dengan dosis harian atau 2 kali seminggu, atau salah satu dari pirazinamid, rifampisin atau rifabutin selama 2 bulan dengan dosis harian.³⁶

MIKOSIS PARU

Mikosis paru pada penderita infeksi HIV/AIDS kemungkinan merupakan suatu progresi infeksi primer atau reaktivasi dari kondisi laten yang akhirnya bermanifestasi karena kondisi imun yang menurun. Saat ini, di era penggunaan HAART, belum diketahui pengaruhnya terhadap insiden mikosis paru, karena diagnosis mikosis paru masih merupakan problem tersendiri.⁹ Beberapa spesies jamur yang sering menjadi etiologi mikosis paru pada penderita infeksi HIV/AIDS adalah *Cryptococcus neoformans*, *Apergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum* dan *Nocardia asteroides*. Diantara spesies jamur tersebut, *C neoformans* yang paling sering menyebabkan pneumonia (sekitar 15% episode) dibandingkan yang lainnya⁵ dan biasanya terjadi pada fase lanjut infeksi HIV.³⁷ Infeksi yang terjadi diduga setelah terhirup udara yang mengandung *yeast* yang tidak berkapsul, namun mekanisme sesungguhnya masih belum jelas.

Tanda dan gejala pneumonia tidak spesifik, umumnya berupa demam, berkeringat, rasa lelah dan sakit kepala, 20 – 30% penderita mengeluh batuk dan sesak, 40% mengeluh nyeri dada.^{17,37} Gambaran radiologis thoraks umumnya berupa pneumonia interstitial yang difus dengan infiltrat interstitial, namun gambaran lain seperti konsolidasi fokal atau keseluruhan paru, bayangan *ground-glass*, nodul-nodul milier, kavitas, efusi pleura dan limfadenopati hilus dapat pula ditemukan.⁵ Karena gejala dan tanda serta gambaran radiologis thoraks yang tidak spesifik tersebut, diagnosis infeksi kriptokokal pada paru sangat sulit dibuat. Diagnosis pasti dibuat berdasarkan hasil biopsi, dan secara mikroskopis ditemukan adanya kriptokokus pada jaringan atau granuloma.^{17,37} Namun secara klinis dan laboratoris, diagnosis dapat ditentukan dengan *cryptococcal antigen tes* yang sensitif dan spesifik.¹⁷

Terapi antijamur pada infeksi HIV/AIDS dengan kriptokokus adalah amfoterisin B intravena dengan dosis

0,7 mg/kgBB/hari selama minimal 2 minggu dan kondisi klinisnya stabil, kemudian diikuti pemberian flukonazol per oral 400 mg/hari. Setelah infeksi terkontrol, dilanjutkan dengan terapi *maintenance* dengan flukonazol 200 mg/hari. Penghentian terapi *maintenance* ini dapat dipertimbangkan jika penderita tetap asimtomatis, dengan CD4 >100 – 200 sel/ μ L selama 6 bulan.¹⁸

PNEUMONIA BAKTERIAL

Walaupun beberapa studi menunjukkan bahwa PCP adalah infeksi oportunistik tersering pada paru, namun Afesa *et al.*³⁸ mendapatkan bahwa pneumonia bakterial adalah yang tersering (34%). Insiden pneumonia bakterial adalah sekitar 100 kasus per 1000 penderita infeksi HIV per tahun. Risiko untuk terjadinya pneumonia bakterial pada infeksi HIV adalah 7,8 kali lipat dibandingkan tanpa infeksi HIV. Mudah-mudahan terjadi pneumonia bakterial ini adalah akibat berbagai faktor termasuk defek kualitatif sel B sehingga mengurangi kemampuan pembentukan antibodi yang *pathogen-specific*, mengganggu fungsi dan/atau jumlah netrofil serta faktor non-HIV lainnya seperti *Intravena Drug User* (IVDU), merokok, alkoholisme dan penyakit penyerta lainnya. Prediktor infeksi yang paling konsisten adalah jumlah CD4.¹⁸ Hirschtick *et al.*³⁹ mendapatkan bahwa kejadian pneumonia bakterial lebih tinggi pada penderita infeksi HIV dibanding tanpa infeksi HIV, dan risiko tertinggi pada penderita dengan CD4 < 200 sel/ μ L. Janoff *et al.*⁵ mendapatkan bahwa penyakit pneumokokal termasuk pneumonia, lebih besar 10 kali lipat dan perburukannya menjadi sepsis 100 kali lebih banyak dibandingkan dengan populasi umum.

Secara klinis dan etiologis, pneumonia bakterial pada penderita HIV/AIDS hampir sama dengan tanpa infeksi HIV/AIDS, walaupun peran beberapa patogen atipikal belum banyak diteliti.⁹ Diantara patogen tersebut, etiologi tersering adalah *Streptococcus*

pneumoniae, diikuti oleh *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*, dimana dua patogen terakhir tersebut paling sering menyebabkan pneumonia yang agresif-invasif serta sepsis pada stadium lanjut dari infeksi HIV. Manifestasi klinis pada umumnya hampir sama dengan penderita pneumonia bakterial tanpa infeksi HIV, hanya saja terjadi onset yang lebih akut dari demam (pada 96% penderita), batuk (pada 90% penderita) dan sesaknya (pada 72% penderita). Durasi simptom biasanya < 1 minggu. Pada pemeriksaan fisik didapatkan febris, takipnea, takikardi, ronki dan tanda-tanda konsolidasi paru lainnya. Secara laboratoris dapat ditemukan adanya leukositosis dengan *shift to the left* dan hipoksemia.^{3,18}

Pemeriksaan radiologis thoraks didapatkan konsolidasi lobaris atau segmental, yang umumnya digunakan sebagai prediktor pneumonia bakterial. Namun presentasi yang tidak spesifik juga bisa ditemukan, seperti infiltrat interstitial yang difus (sekitar 40% kasus), noduler, retikulonoduler atau multilobaris bahkan kavitas dan empiema.^{3,5}

Diagnosis pneumonia bakterial pada penderita HIV/AIDS sama dengan tanpa infeksi HIV dengan dasar klinis, laboratoris dan radiologis untuk terapi empiris. Kultur sputum rutin dilakukan untuk mengetahui etiologi dan kepekaan kuman terhadap antibiotik. Pneumonia pneumokokal yang rekuren, baik dengan serotipe yang sama ataupun berbeda merupakan hal yang sering terjadi pada penderita HIV/AIDS, dengan *rate* 8 – 25% dalam 6 bulan.¹⁸ Pneumonia yang rekuren dapat terdiagnosis secara presumptif sebagai berikut:¹⁷

- Rekuren (lebih dari 1 kali dalam 1 tahun),
- Pneumonia akut secara klinis dan radiologis (tanda dan gejala baru serta radiologis thorax menunjukkan gambaran yang baru, yang berbeda dengan infeksi sebelumnya).

Penatalaksanaan pada dasarnya membidik pada patogen yang tersering menjadi etiologi terutama *S pneumoniae* dan *H influenzae* (lampiran 1). Respon klinis

biasanya terjadi dalam 48 – 72 jam dari awal terapi. Bila tidak terjadi respon terhadap terapi atau terjadi perburukan maka diperlukan tindakan diagnostik lebih lanjut dengan BAL atau biopsi transbronkial untuk mencari kausa infeksius (ataupun non-infeksius) lainnya dan spektrum antibiotik harus diperluas. Strategi pencegahan yang paling efektif adalah optimalisasi terapi ART, namun saat ini beberapa pusat kesehatan merekomendasikan vaksin pneumokokal *23-valent polysaccharide* (untuk CD4 \geq 200 sel/ μ L) dan vaksin influenza untuk pencegahan superinfeksi pneumokokal influenza (lampiran 1).¹⁸

PNEUMONIA VIRAL

Selain *cytomegalovirus* (CMV), infeksi virus lainnya sangat jarang terdiagnosis. Infeksi CMV pada paru bervariasi dari hanya temuan yang tidak signifikan ataupun kebetulan sampai dengan pneumonia yang berat disertai *inclusion bodies*. Infeksi CMV tidak selalu dapat terdiagnosis pre mortem karena adanya masa inkubasi yang panjang dan laten tanpa perubahan morfologi yang khusus serta sulitnya mendapatkan sampel biopsi atau sitologi yang tepat. Temuan CMV pada BAL atau sputum tidak mengindikasikan adanya pneumonia saat itu.^{40,41} Studi oleh Waxman *et al.*⁴¹ mendapatkan bahwa pada penderita HIV/AIDS dengan pneumonia karena CMV, level rerata CD4-nya adalah 29 sel/ μ L. Studi lainnya mendapatkan peningkatan prevalensi pneumonia karena CMV pada pemakaian kortikosteroid pada penderita HIV/AIDS, survival yang lebih lama pada penderita dengan kondisi *immunocompromised* berat dan peningkatan pemakaian profilaksis PCP.⁵ Walaupun CMV adalah virus tersering yang menyebabkan infeksi paru pada AIDS, tapi biasanya timbul bersama-sama dengan infeksi patogen lainnya ataupun dengan infeksi CMV di tempat lain (pada 50% kasus) dan sangat jarang sebagai infeksi tunggal.¹⁷

Gejala klinis yang sering timbul adalah panas,

sesak dan batuk yang non produktif. Gambaran radiologis thoraks bervariasi dan tidak spesifik berupa infiltrat noduler atau interstisial di perihiler dan dapat meluas sampai basal paru (seperti gambaran PCP). Jika didapatkan adanya CMV pada biopsi jaringan tanpa adanya patogen lainnya disertai gejala klinis dan infiltrat interstisial yang difus pada pemeriksaan radiologis, maka terapi dengan *ganciclovir* dapat segera diberikan. Hipoksemia menunjukkan prognosis yang buruk dengan mortalitas sekitar 40%. Sampai saat ini blm ada terapi *maintenance* yang direkomendasikan.^{17,18}

RINGKASAN

Alasan terpenting mengapa sering terjadi komplikasi pulmonologis pada infeksi HIV adalah konsekuensi anatomis paru sehingga terpapar secara kronis terhadap bahan-bahan infeksius maupun noninfeksius dari luar (eksogen), di sisi lain juga terjadi paparan secara hematogen terhadap virus HIV (endogen) yang melemahkan sistem imun. Beberapa mekanisme yang diduga menyebabkan gangguan pada mekanisme pertahanan paru tersebut adalah efek langsung HIV yang menginfeksi dan membunuh sel yang berfungsi melawan patogen, menyebabkan defek pada sel efektor, menyebabkan *shift* fungsi sel dari imunostimulatif menjadi immunosupresif dan yang terakhir, mempengaruhi kapasitas migrasi limfosit, monosit atau neutrofil di sirkulasi ke paru untuk melawan patogen. Sehingga hasil akhirnya adalah memudahkan terjadinya infeksi oportunistik pada penderita HIV/AIDS. Hampir 65% penderita AIDS mengalami komplikasi pulmonologis dimana pneumonia karena *P carinii* merupakan infeksi oportunistik tersering, diikuti oleh infeksi *M tuberculosis*, pneumonia bakterial dan jamur, sedangkan pneumonia viral lebih jarang terjadi

DAFTAR RUJUKAN

1. Suega K, Bakta IM. Aspek hematologik infeksi HIV-AIDS. *Udayana Journal of Internal Medicine* 2000;1(3):149-59.
2. Rich EA. Activation-inactivation of HIV-1 in the lung. *J Biomed Sci* 1998;5:1-10.
3. Segreti J. Pulmonary complications of HIV disease. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 39th ed. Connecticut: Prentice-Hall International; 2006.p.414-23.
4. O'neil KM. The changing landscape of HIV-related lung disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2002;122:768-71.
5. King LJ, Padley SPG. Imaging of the thorax in AIDS. *Imaging* 2002;14(1):60-76.
6. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
7. Taylor IK, et al. Pulmonary complications of HIV disease: 10 years retrospective evaluation of yields from bronchoalveolar lavage, 1983-93. *Thorax* 1995;50:1240-5.
8. Beck J. The immunocompromised host. *Proc Am Thorax Soc* 2005;2:423-7.
9. Beck J, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection: report of the fourth NHLBI workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2120-6.
10. Park IW, et al. CD4 receptor-dependent entry of human immunodeficiency virus type-1 env-pseudotypes into CCR5-, CCR3-, and CXCR-4 expressing human alveolar macrophage is preferentially mediated by the CCR5 coreceptor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:864-71.
11. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part 2: genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics. *Ann Intern Med* 2001;134:978-96.
12. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part 1: cellular and humoral immune response. *Ann Intern Med* 2001;134:761-76.
13. Twig HL, et al. Lymphocytic alveolitis, bronchoalveolar lavage viral load, and outcome in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;59:1439-44.
14. Twig HL, et al. Impaired IgG production in the lungs of HIV-infected individuals. *Cell Immunol* 1996;170:127-33.
15. Benfield TL, et al. Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1997;111:1193-99.
16. Post JJ. Key opportunistic infections. In: Lewin S, Hoy J, editors. *HIV management in Australasia*. New South Wales: Australasian Society for HIV Medicine Inc; 2004.p.131-6.
17. Klatt EC. Respiratory tract pathology in AIDS. In: Klatt EC, editor. *Pathology of AIDS*. 14th version. Florida: Florida State University College of Medicine; 2004.p.101-14.
18. Benson CA, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/treatment/index.htm>.
19. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001;120:1888-93.
20. Martin WJ, Pasula R. Role of alveolar macrophage in host defense against *Pneumocystis carinii*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:434-5.
21. Wright TW. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Invest* 1999;104:1307-17.

22. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ II. Pneumocystis carinii pneumonia: differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1204-9.
23. Gruden JF, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR* 1997;169:967-75.
24. Huang L, et al. Performance of an algorithm to detect Pneumocystis carinii pneumonia in symptomatic HIV-infected persons. *Chest* 1999;115:1025-32.
25. Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
26. Havlir MD, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340(5):367-73.
27. Soewandoyo E. The management of HIV/AIDS in pulmonary TB. In: Palilngan JF, Maranatha D, Winariani, editors. TB update 2002 Global management of tuberculosis to reach an Indonesian health for all in the year of 2010. Surabaya: 2002.p.74-89.
28. Anonim. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2003.
29. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
30. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan tuberkulosis di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2006.
31. Perriens JH, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332:779-84.
32. Pulido F, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1997;157:227-32.
33. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
34. Colebunders R, Lambert ML. Management of coinfection with HIV and TB. *BMJ* 2002;324:802-3.
35. Lutfey M, et al. Independent origin of monorifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:837-40.
36. Anonim. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-20):1-58.
37. Bennett JE. Cryptococcosis. In: Fauci A S, Braunwald E, Isselbacher K J, Wilson J D, Martin J B, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. Volume 1. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.604-8.
38. Affesa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest* 2004;113:1225-29.
39. Hirschtick RE, et al. Bacterial pneumonia in person infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
40. Uberti-Foppa C, Lillo F, Terreni MR, Puglisi A, Guffanti M, Gianotti N, Lazzarin A. Cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients: value of cytomegalovirus culture from BAL fluid and correlation with lung disease. *Chest* 1998;113:919-23.
41. Waxman AB, Goldie SJ, Brett-Smith H, Matthay RA. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest* 1997;111:128-34. Lampiran 1. Terapi infeksi oportunistik paru pada penderita HIV/AIDS dewasa.¹⁸

Lampiran 1. Terapi infeksi oportunistik paru pada penderita HIV/AIDS dewasa¹⁸

Opportunistic Infections	Preferred therapy and duration	Alternative therapy	Other options/issues
Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PCP)	<p>Acute therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP/SMX): [15–20 mg TMP and 75–100 mg SMX]/kg body weight/day IV administered q8h or q6h (AI); or Same daily dose of TMP/SMX PO in 3 divided doses (AI); or TMP-SMX DS 2 tablets 3 times a day (AI) <p>Total duration = 21 days (AI)</p> <p>Chronic maintenance therapy (Secondary prophylaxis)</p> <p>First choice:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 1 double-strength tablet (DS) PO QD (AI); or TMP-SMX 1 single-strength tablet (SS) PO QD (AI) <p>Alternatives</p> <ul style="list-style-type: none"> Dapsone 50 mg PO twice daily or 100 mg PO daily (BI); or Dapsone 50 mg PO daily plus pyrimethamine 50 mg PO weekly plus leucovorin 25 mg PO weekly (BI); or Dapsone 200 mg PO plus pyrimethamine 75 mg PO plus leucovorin 25 mg PO weekly (BI); aerosolized pentamidine 300 mg every month via Respigard nebulizer (manufactured by Marquest, Englewood, Colorado) (BI); or Atovaquone 1,500 mg PO QD (BI); or TMP-SMX 1 DS PO TID (CI) 	<p>For severe PCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pentamidine 4 mg/kg IV QD infused over at least 60 minutes (AI), some specialists reduce dose to 3 mg/kg IV QD because of toxicities (BI) <p>For mild-to-moderate PCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dapsone 100mg PO QD and TMP 15 mg/kg/day PO (3 divided dose) (BI); or Primaquine 15–30mg (base) PO QD and Clindamycin 600–900 mg IV q6h to q8h or Clindamycin 300–450 mg PO q6h to q8h (BI); or Atovaquone 750 mg PO BID with food (BI); or Trimethopate 45mg/m² or 1.2 mg/kg IV QD with leucovorin 20 mg/m² or 0.5 mg/kg IV or PO q6h (leucovorin must be continued for 3 days after the last trimethopate dose) (BI); addition of dapsone or sulfamethoxazole or sulfadiazine might improve efficacy (CIII) 	<p>Indications for corticosteroids (AI): PaO₂ <70 mmHg at room air; or alveolar-arterial O₂ gradient >35 mmHg</p> <p>Prednisone doses (beginning as early as possible and within 72 hours of PCP therapy) (AI): 40 mg BID days 1–5, 40mg QD days 6–10, then 20 mg QD days 11–21</p> <p>IV methylprednisolone can be administered as 75% of prednisone dose</p> <p>Chronic Maintenance Therapy (Secondary prophylaxis) should be discontinued if CD4⁺ T lymphocyte count increases in response to ART from <200 to >300 cells/μL for ≥3 months (AI)</p>
Bacterial Pneumonia	<p>Empiric therapy targeting towards Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae:</p> <ul style="list-style-type: none"> Extended spectrum cephalosporin (e.g., ceftriaxone, or cefixime) (AII); or Fluoroquinolone with enhanced activity against pneumococcus (e.g., gatifloxacin, levofloxacin, or moxifloxacin) (AIII) <p>Empiric therapy in patients with severe illness</p> <ul style="list-style-type: none"> Extended-spectrum cephalosporin and a macrolide or quinolone (AII) 	<p>For high-level penicillin-resistant isolates (MIC ≥4.0 μg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> Consider adding vancomycin or a fluoroquinolone (CIII); therapy should be guided by susceptibility results <p>Empiric therapy in patients with severe immunodeficiency (CD4⁺ T-cell count <100 cells/μL), a known history of previous pneumococcal infection, bronchiectasis, or relative or absolute neutropenia (BIII). Broaden empiric coverage to include antimicrobials with activities against <i>P. aeruginosa</i> and other gram-negative bacilli (e.g., ceftazidime, ceftipime, piperacillin-tazobactam, a carbapenem, or high-dose ciprofloxacin or levofloxacin)</p> <ul style="list-style-type: none"> If ceftazidime or ciprofloxacin is used, addition of another antibacterial with optimal coverage for gram-positive infection is recommended 	<p>Patients with CD4⁺ T-cell count of ≥200 cells/μL should receive a single dose of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (if not received during the preceding 5 years) (BII)</p> <p>Yearly influenza vaccine might be useful in preventing pneumococcal superinfection after influenza respiratory infection (BI)</p> <p>Antibiotic prophylaxis may be considered among patients with frequent recurrences (CIII); caution should be taken for the risks for developing drug resistance and drug toxicities</p>