

Hubungan *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia dan Peningkatan Kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Pasien HIV

Elizabeth Vania, Tutik Kusmiati

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

Abstrak

Latar belakang: *Pneumocystis pneumonia* (PCP) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada individu dengan imunokompromis yang disebabkan oleh *Pneumocystis jirovecii*. Diagnosis PCP mengalami kesulitan karena organisme penyebabnya tidak dapat dibiakkan sehingga penegakan diagnosis didasarkan pada kecurigaan klinis dan penilaian antara pengecatan Gomori methenamine silver dengan nilai laktat dehidrogenase (LDH) serum.

Metode: Selama bulan Oktober 2015 hingga Februari 2016, 13 subjek penelitian diuji kadar LDH serum dan menjalani prosedur bronchoalveolar lavage fluid (BAL) dengan pengecatan Gomori methenamine silver di ruang rawat inap UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Hasil: Terdapat peningkatan kadar LDH serum >220 U / l pada semua subjek penelitian dengan rerata $554,62 \pm 376,707$ U / l dan hasil pengecatan Gomori methenamine silver negatif.

Kesimpulan: Tidak ada hubungan yang bermakna antara hasil pengecatan Gomori methenamine silver dengan nilai LDH serum. (*J Respir Indo. 2017; 37: 96-101*)

Kata kunci: PCP, HIV, *Pneumocystis jirovecii*, LDH, Gomori methenamine silver

Correlation Between *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and Elevated Serum Levels of Lactate Dehydrogenase in HIV

Abstract

Background: *Pneumocystis pneumonia* (PCP) is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised individuals caused by *Pneumocystis jirovecii*. The diagnosis of PCP is difficult since causative organism can not be cultured, and the diagnosis is based on clinical suspicion and investigation among others Gomori methenamine silver staining and levels of serum lactate dehydrogenase (LDH).

Methods: Between October 2015 to February 2016. In this study 13 HIV subjects with suspected PCP underwent bronchoscopy procedures and broncho- alveolar lavage fluid (BAL) was stained with Gomori methenamine silver in UPIPI room Dr. Soetomo hospital, Surabaya. Serum LDH level was also evaluated.

Results: We found elevated levels of serum LDH >220 U/l in all subjects with a mean of 554.62 ± 376.707 U/l and negative results for Gomori methenamine silver staining.

Conclusion: No significant association in Gomori methenamine silver staining results and elevated serum levels of LDH in PCP suspect HIV patients. (*J Respir Indo. 2017; 37: 96-101*)

Keywords: PCP, HIV, *Pneumocystis jirovecii*, LDH, Gomori methenamine silver

Korespondensi: Elizabeth Vania

Email: evpalilingan@yahoo.com; Hp: 081330580456

PENDAHULUAN

Pneumocystis pneumonia (PCP) merupakan patogen jamur oportunistik penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada individu dengan imunokompromis dan merupakan infeksi oportunistik terbanyak pada pasien *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) di dunia.^{1,2} *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 42 juta orang menderita *human immunodeficiency virus* (HIV) pada akhir tahun 2002 dan sebanyak 95% hidup di negara berkembang. Beberapa penelitian di Thailand menunjukkan prevalens pasien HIV yang mendapat terapi di rumah sakit pendidikan sebesar 27% hingga 40%. Sebuah penelitian di Brazil menemukan bahwa 55% pasien (HIV) dengan keluhan respirasi didiagnosis dengan PCP. Penelitian lainnya melaporkan prevalens PCP sebesar 24% hingga 29%.³ Terdapat kesulitan dalam menegakkan diagnosis PCP karena organisme penyebabnya tidak dapat dibiakkan. Salah satu alat diagnostik yang penting pada infeksi PCP adalah kecurigaan pada tanda dan gejala klinis. Pada *setting* klinis yang tepat, seorang pasien imunokompromis dengan sesak akut atau gejala pneumonia dengan atau tanpa temuan radiologis harus dievaluasi lebih lanjut terdapatnya PCP khususnya bila tidak mendapatkan kemoprofilaksis. Diagnosis PCP membutuhkan pemeriksaan mikroskopis untuk mengidentifikasi *Pneumocystis* dari sumber yang sesuai.²

Gambaran klinis PCP pada pasien HIV berbeda dengan individu imunokompromis lainnya. Secara umum pasien HIV menunjukkan onset subakut dan durasi gejala yang lebih lama bila dibandingkan dengan kondisi imunokompromis lain. Penelitian yang membandingkan kedua kelompok ini menyatakan bahwa pada pasien HIV didapatkan tekanan oksigen arteri yang lebih tinggi dengan gradien *alveolar arteriol O₂ difference* (AaDO₂) yang lebih rendah serta ditemukan banyak organisme *Pneumocystis* pada spesimen cairan *broncho-alveolar lavage* (BAL).⁴ Cairan BAL yang didapatkan dari pemeriksaan bronkoskopi merupakan prosedur diagnostik yang disarankan untuk PCP dengan sensitivitas 89% hingga 98%. Beberapa institusi menggunakan induksi

sputum sebagai prosedur diagnostik awal dengan sensitivitas 74% hingga 83%.¹ Cairan BAL yang diperoleh digunakan untuk pemeriksaan mikroskopis. Bentuk tropik dapat terdeteksi dengan pengecatan Papanicolaou, Wright-Giemsa, dan Gram-Weigert. Sedangkan bentuk kista dapat dideteksi dengan pengecatan Gomori *methenamine silver*, *cresyl echt violet*, *toluidine blue O* dan *calcofluor white*.⁴

Laktat dehidrogenase (LDH) merupakan enzim sitoplasmik yang terdapat pada semua organ mayor. Terdapatnya LDH di ekstraseluler menandakan kerusakan atau kematian sel. Beberapa penelitian yang dilakukan pada tahun 1980an menyatakan bahwa LDH serum meningkat pada pasien yang menderita PCP.⁵ Sampai saat ini belum ada penelitian yang dapat menjelaskan hubungan kadar LDH serum dan hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* pada cairan BAL dalam penegakan diagnosis PCP pasien HIV. Pada penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan kadar LDH serum pasien PCP serta dilakukan pengecatan *Gomori methenamine silver* cairan BAL sehingga dapat diketahui berapa nilai kadar LDH serum pada hasil pengecatan yang positif. Nilai LDH diharapkan dapat digunakan sebagai alternatif untuk penegakan diagnosis PCP.

METODE

Penelitian ini bersifat analitik potong lintang yang dilakukan di ruang UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Oktober 2015 hingga Februari 2016. Sampel penelitian merupakan pasien HIV rawat inap di ruang UPIPI RSUD Dr. Soetomo yang didiagnosis PCP secara klinis dan radiologis. Pasien diambil dengan teknik *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi dimasukkan sebagai subjek penelitian. Kriteria inklusi adalah pasien laki-laki atau perempuan berusia 16-65 tahun, dengan diagnosis PCP, bersedia ikut dalam penelitian untuk menjalani prosedur tindakan BAL dengan mengisi formulir *informed consent* dan memenuhi syarat untuk dilakukan prosedur tindakan BAL. Subjek penelitian menjalani tindakan bronkoskopi dan

pemeriksaan kadar LDH serum. Spesimen BAL yang didapat dari bronkoskopi dilakukan pengecatan *Gomori methenamine silver*. Data yang diperoleh dianalisis secara manual dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak komputer. Untuk mengetahui korelasi antar variabel digunakan rumus korelasi *chi square* dan untuk mengetahui kekuatan korelasi digunakan koefisien *phi*.

HASIL

Penelitian ini mengikut sertakan 13 subjek penelitian, 11 (84,6%) laki-laki dan 2 (15,4%) perempuan. Rentang usia subjek 30-63 tahun dengan rerata 40,9 tahun. Semua subjek mengeluhkan sesak napas (100%) dan didapatkan infiltrat interstisial bilateral pada foto toraks (100%). Riwayat terapi *antiretroviral* (ARV) didapatkan pada 6 (46,2%) subjek, sedang 7 (53,8%) subjek belum pernah mendapatkan terapi ARV. Penyakit lain yang diderita adalah kandidiasis oral (100%), pneumonia bakterial (53,8%), tuberkulosis (TB) paru (38,4%), pneumotoraks (15,4%) dan diare kronik (7,7%). Rerata nilai AaDO₂ dari pemeriksaan analisis gas darah (AGD) adalah 186,23±88,635. Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan pada Tabel 1. Hasil pemeriksaan kadar LDH serum subjek penelitian menunjukkan rerata kadar LDH serum adalah 554,62 ± 376,707 U/l dengan median 438 U/l (325-1724). Hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* yang dilakukan pada cairan BAL mendapatkan hasil negatif. Pada penelitian ini subjek penelitian mendapatkan terapi kotrimoksazol sesuai berat badan, kecuali pada 1 subjek yang timbul reaksi alergi pada saat mendapatkan terapi kotrimoksazol. Rerata dan median durasi terapi kotrimoksazol sebelum dilakukan FOB adalah 3,92 ± 2,109 hari dan 3,50 hari (1-7) yang ditunjukkan pada tabel 2.

Hasil biakan aerob cairan BAL pada subjek penelitian didapatkan pertumbuhan kuman pada 8 subjek (61,5%) dengan jenis kuman *Acinetobacter spp* 1 subjek (7,7%), *Eschericia coli* 1 subjek (7,7%), *Klebsiella pneumonia* 4 subjek (30,8%) dan *Streptococcus viridians* 2 subjek (15,4%). Hasil biakan jamur cairan BAL subjek penelitian didapatkan

pertumbuhan jamur pada 10 subjek (76,9%) dengan hasil jamur *Candida spp* pada 10 (76,9%) subjek penelitian yang ditunjukkan pada Tabel 3. Pada penelitian ini rerata kadar LDH serum pada diagnosis PCP, PCP dengan pneumonia bakterial, PCP dengan TB paru dan PCP dengan pneumonia bakterial dan TB paru berturut-turut adalah 573,00 ± 172,534 U/l, 427,67 ± 172,940 U/l, 443,50 ± 55,884 U/l dan 1724,00 U/l.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian (n=13)

Subjek penelitian	
Jenis kelamin	
Laki-laki	11 (84,6%)
Perempuan	2 (15,4%)
Usia	40±9,20
Terapi ARV	
Pernah	6 (46,2%)
Tidak pernah	7 (53,8%)
Penyakit lain	
Pneumonia bakterial	7 (53,8%)
TB Paru	5 (38,4%)
Candidiasis oris	13 (100%)
Pneumotoraks	2 (15,4%)
Diare kronis	1 (7,7%)
Sesak napas	13 (100%)
Leukosit	6,380±2,126
Granulosit	81,26±7,58%
pO ₂	108,48±52,488
SaO ₂	96,5±3,69%
AaDO ₂	186,23±88,635
Infiltrat interstitial bilateral pada foto toraks	13 (100%)

Tabel 2. Data terapi kotrimoxazol

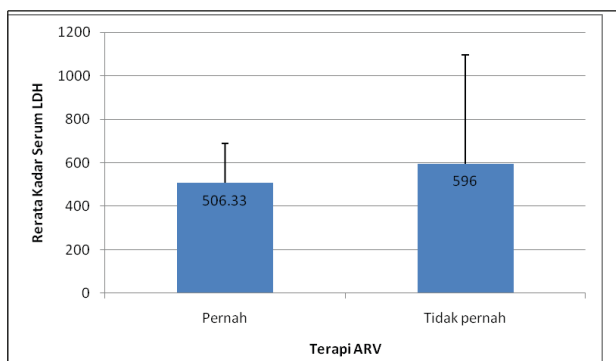
	n	Mean ± Simpangan Baku	Median (Min – Maks)
Terapi kotrimoxazol	12	3,92 ± 2,109	3,50 (1-7)

Tabel 3. Hasil biakan jamur

Biakan jamur	n	%
Hasil biakan jamur		
Tumbuh	10	76,9
Tidak tumbuh	3	23,1
Total	13	100
Jenis jamur		
<i>Candida spp</i>	10	76,9
Tidak tumbuh	3	23,1
Total	13	100

Pada penelitian ini rerata dan median kadar LDH serum pada subjek penelitian yang pernah mendapatkan terapi ARV adalah 506,33 ± 183,292 U/l dan 454,50 U/l (325-766) sementara pada subjek penelitian yang tidak pernah mendapatkan terapi ARV rerata dan

median kadar LDH serum adalah $596,00 \pm 501,488$ U/l dan $423,00$ U/l (336-1724). Grafik kadar LDH serum berdasarkan terapi ARV ditunjukkan pada gambar 1. Hasil uji distribusi normal data kadar LDH serum dan AaDO₂ menggunakan *One Sample Kolmogorov Smirnov Test* didapatkan nilai kemaknaan (p) sebesar $0,182$ dan $0,634$. Karena $p > \alpha$ berarti data kadar LDH serum dan AaDO₂ berdistribusi normal. Oleh karena itu korelasi antara kadar LDH serum dan AaDO₂ dianalisis menggunakan korelasi Pearson. Pada hasil analisis korelasi Pearson didapatkan nilai kemaknaan sebesar $0,017$ ($p < \alpha$) berarti terdapat hubungan yang bermakna antara kadar LDH serum dan AaDO₂ dengan kekuatan hubungan sedang ($0,646$).



Gambar 1. Grafik kadar LDH serum berdasarkan terapi ARV

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* yang positif pada seluruh subjek penelitian. Hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* negatif dapat disebabkan oleh sedikitnya jumlah kista pada spesimen. Hal ini diungkapkan oleh Nowaseb dkk⁶ yang meneliti *P. jirovecii* pada sputum pasien HIV dan TB di Namibia menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) dan pengecatan *Gomori methenamine silver*. *Pneumocystis jirovecii* terdeteksi pada 25 pasien dari 475 pasien menggunakan PCR dan 17 pasien menggunakan pengecatan *Gomori methenamine silver*. Kualitas spesimen yang buruk juga dapat menyebabkan sulitnya mendeteksi *P. jirovecii*.⁶

Lautenschlager dkk⁷ mengungkapkan hal yang sama dengan membandingkan deteksi *Pneumocystis carinii* menggunakan imunofluoresens

dan pengecatan *Gomori methenamine silver* pada 553 cairan BAL. *Pneumocystis carinii* ditemukan pada 84 spesimen (15%) menggunakan kedua metode.⁷ Pada penelitian ini sebanyak 68 spesimen positif pada pengecatan *Gomori methenamine silver* dan 72 spesimen positif pada pemeriksaan imunofluoresens. Lautenschlager dkk⁷ mengatakan angka kepositifan sedikit lebih tinggi pada pemeriksaan imunofluoresens tetapi hal ini tidak bermakna.⁷ Pada beberapa spesimen yang hanya mengandung beberapa kista, lebih mudah untuk mendeteksi *P. carinii* menggunakan pemeriksaan imunofluoresens. Hal ini dapat disebabkan oleh terangnya pengecatan fluoresens pada latar belakang gelap sehingga bila hanya terdapat satu kista pada sediaan apus tersebut tetap terlihat jelas. Pada pengecatan *Gomori methenamine silver*, deteksi *P. carinii* didasarkan pada morfologi kista sehingga hasil negatif palsu dapat disebabkan oleh sedikitnya jumlah kista pada spesimen.⁷

Pada penelitian ini rerata kadar LDH serum pada diagnosis PCP, PCP dengan pneumonia bakterial, PCP dengan TB paru dan PCP dengan pneumonia bakterial dan TB paru adalah $573,00 \pm 172,534$ U/l, $427,67 \pm 172,940$ U/l, $443,50 \pm 55,884$ U/l dan $1724,00$ U/l. Penelitian oleh Quist dkk⁸ mengenai kadar LDH serum pada tiga penyakit paru yang sering diderita oleh pasien HIV, PCP, pneumonia bakterial dan TB.⁸ Kadar LDH serum meningkat pada pasien dengan infeksi yang menyerupai PCP. Quist dkk⁸ menyatakan pemeriksaan LDH serum sangat sensitif untuk PCP tetapi spesivitasnya kurang.⁸ Enzim LDH merupakan enzim yang terdapat pada banyak tempat (*ubiquitous*) sehingga kadarnya meningkat pada berbagai penyakit termasuk pada kelainan hati, hematologi dan neoplastik. Pada kondisi pneumonia bakterial, sumber LDH serum dapat berasal dari jaringan paru yang terkena selain itu dapat pula disebabkan oleh disfungsi hepar terkait sepsis. Penelitian pada pasien TB paru mendapatkan kadar LDH serum normal atau sedikit meningkat tidak melebihi 400 U/l. Pada pasien TB diseminata didapatkan kadar LDH serum yang tinggi melebihi

500 U/l. Tingginya kadar LDH serum menunjukkan luasnya lesi TB pada tubuh. Quist dkk⁸ mendapatkan kadar serum LDH melebihi 1000 U/l pada beberapa pasien dengan TB diseminata dan menunjukkan prognosis yang buruk.⁸ Enam dari sebelas pasien TB diseminata meninggal. Peningkatan kadar LDH serum yang ekstrim ini dapat disebabkan luasnya lesi nekrosis pada kondisi miliar.⁸

Pada penelitian ini, rerata dan median kadar LDH serum pada subjek penelitian yang pernah mendapatkan terapi ARV adalah 506,33±183,292 U/l dan 454,50 U/l (325-766). Rerata dan median kadar LDH serum pada subjek penelitian yang tidak pernah mendapatkan terapi ARV adalah 596,00 ± 501,488 U/l dan 423,00 U/l (336-1724). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Ramana dkk⁹ dengan membandingkan kadar LDH serum pada pasien HIV belum mendapatkan ARV, pasien HIV yang mendapatkan ARV dan pada orang normal.⁹ Rerata kadar LDH serum didapatkan berturut-turut 220,42±79,04 U/l, 188,76±42,91 U/l dan 160,13±47,11 U/l. Aktivitas LDH lebih rendah pada pasien yang mendapatkan terapi ARV. Inisiasi dini pemberian ARV dinyatakan dapat menurunkan aktivitas LDH dan merupakan prognosis yang baik.⁹

Pada penelitian ini hubungan kadar LDH serum dan nilai AaDO₂ diuji dengan korelasi Pearson dan didapatkan nilai p adalah 0,017. Hasil uji korelasi Pearson didapatkan p <0,05 berarti terdapat hubungan yang bermakna antara kadar LDH serum dan AaDO₂ dengan kekuatan hubungan sedang (0,646). Penelitian oleh Kagawa dkk⁵ yang membandingkan kadar serum LDH dan AaDO₂ pada pasien PCP-HIV dan pasien non PCP mendapatkan hasil peningkatan kadar serum LDH 509 ± 35 U/l pada pasien PCP-HIV.⁵ Peningkatan kadar LDH serum dinyatakan disebabkan oleh hipereaktivitas limfosit atau infiltrasi limfosit ke parenkim paru. Smith dkk¹⁰ melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan hitung jenis limfosit cairan BAL dan kadar LDH serum. Hasil penelitian Smith dkk¹⁰ mendapatkan tidak ada korelasi antara hitung jenis limfosit dan kadar LDH serum.¹⁰ Kagawa dkk⁵ mendapatkan peningkatan

AaDO₂ pada pasien PCP dengan rerata 48±3 dan korelasi positif yang bermakna antara kadar LDH serum dan AaDO₂ (r=0,51, p=0,01).⁵ Peningkatan kadar LDH serum pada kelainan parenkim paru berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit dan peningkatan AaDO₂.^{5,10}

Hal yang sama didapatkan pada penelitian oleh Fei dkk¹¹ yang meneliti mengenai derajat keparahan dan luaran PCP pada pasien yang baru didiagnosis HIV.¹¹ Pada median kadar LDH serum yang lebih tinggi yaitu 357 U/l (263-509), didapatkan nilai AaDO₂ yang lebih tinggi dengan median 51 (40-68). Penelitian ini tidak dapat menganalisis hubungan hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* dan peningkatan kadar LDH serum karena tidak didapatkan hasil positif pada pengecatan. Hal ini dapat disebabkan oleh besar sampel penelitian (n=13), sedikitnya jumlah kista *P. jirovecii* pada sediaan dan terapi kotrimoksazol yang telah diberikan kepada subjek dengan rerata 4 hari. Penyakit penyerta terbanyak pada penelitian ini adalah pneumonia bakterial namun nilai CD4, *C-reactive protein* (CRP) dan prokalsitonin tidak diperiksa sehingga tidak dapat dipastikan apakah subjek menderita PCP atau pneumonia bakterial.¹¹

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* yang positif sehingga diagnosis PCP ditegakkan berdasarkan klinis, radiologis dan pemeriksaan analisis gas darah sehingga tidak dapat diambil kesimpulan. Hasil penelitian ini mendapatkan rerata dan median nilai LDH serum pasien PCP-HIV di ruang UPIPI RSUD Dr. Soetomo yaitu 554,62 ± 376,707 U/l dan 438 U/l (325-1724). Hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* cairan BAL pasien PCP-HIV di ruang UPIPI RSUD Dr. Soetomo didapatkan negatif. Nilai LDH serum pasien PCP-HIV dengan pengecatan *Gomori methenamine silver* tidak diketahui karena tidak didapatkan hasil pengecatan yang positif. Hubungan antara kadar LDH serum dan hasil pengecatan *Gomori methenamine silver* cairan BAL pada pasien PCP-HIV tidak dapat dianalisis. Pada penelitian ini

didapatkan pertumbuhan kuman sebesar 61,5% pada pemeriksaan biakan aerob cairan BAL dengan jenis kuman *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus viridians*, *Eschericia coli* dan *Acinetobacter spp.* Hasil penelitian ini mendapatkan pertumbuhan jamur sebesar 76,9% pada pemeriksaan biakan jamur cairan BAL dengan jenis jamur *Candida spp.*

DAFTAR PUSTAKA

1. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia* (PCP). *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:655-64.
2. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:41-59.
3. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1713-20.
4. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
5. Kagawa FT, Kirsch CM, Yenokida GG, Levine ML. Serum lactate dehydrogenase activity in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii pneumonia*. *Chest.* 1988;94:1031-3.
6. Nowaseb V, Gaeb E, Fraczek MG, Richardson MD, Denning DW. Frequency of *Pneumocystis jirovecii* in sputum from HIV and TB patients in Namibia. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8:349-357.
7. Lautenschlager I, Lyytikainen O, Jokipii L, Jokipii A, Maiche A, Ruutu T, et al. Immunodetection of *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage specimens compared with methenamine silver stain. *J Clin Microbiol.* 1996;34:728-30.
8. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii pneumonia*, tuberculosis dan bacterial pneumonia. *Chest.* 1995;108:415-8.
9. Ramana KV, Rao R, Kandi S, Singh PA, Kumar VB. Elevated activities of serum lactate dehydrogenase in human immunodeficiency virus sero-positive patients in highly active antiretroviral therapy era. *J NTR Univ Health Sci.* 2013;2:162-6.
10. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis.* 2002;6:178-81.
11. Fei MW, Sant CA, Kim EJ, et al. Severity and outcomes of *Pneumocystis pneumonia* in patients newly diagnosed with HIV infection: an observational cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2009;41:672-8.