

Malaria u osoba zaraženih HIV-om

Friščić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:031535>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Friščić

Malaria u osoba zaraženih HIV-om

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom prof. dr. sc. Josipa Begovca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

AIDS – sindrom stečene

imunodeficijencije, prema engl. *acquired immunodeficiency syndrome*

ART – antiretrovirusna terapija

CSA – hondroitin sulfat A, prema engl. *chondroitin sulfate A*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina, prema engl. *deoxyribonucleic acid*

HIV – virus humane imunodeficijencije, prema engl. *human immunodeficiency virus*

HRP-2 – protein bogat histidinom 2, prema engl. *histidine rich protein 2*

IFN- γ – interferon gama

IL – interleukini

IRIS – imunorekonstruktivni sindrom, prema engl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*

LDH – laktat dehidrogenaza

MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima, prema engl. *men who have sex with men*

PCR – lančana reakcija polimeraze, prema engl. *polymerase chain reaction*

PfEMP-1 – *Plasmodium falciparum* eritrocitni membranski protein 1, prema engl. *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1*

RNA – ribonukleinska kiselina, prema engl. *ribonucleic acid*

SP – sulfadoksin-pirimetamin

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TNF- α - faktor tumorske nekroze alfa, prema engl. *tumor necrosis factor alpha*

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. MALARIJA	2
2.1. Epidemiologija malarije.....	2
2.2. Patofiziologija	3
2.3. Klinička slika	4
2.4. Dijagnoza	6
2.5. Terapija	7
3. HIV-VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE.....	8
3.1. Epidemiologija	8
3.2. Osobine virusa i patofiziologija	9
3.3. Klinička slika i dijagnoza.....	10
3.4. Terapija	13
4. RASPROSTRANJENOST HIV-MALARIJA KOINFEKCIJE	15
5. INTERAKCIJE MALARIJE I HIV-a.....	16
6. LABORATORIJSKI POKAZATELJI U KOINFEKCIJI	18
7. MALARIJA U TRUDNICA ZARAŽENIH HIV-om	19

8. UTJECAJ KOINFEKCIJE NA ANTIRETROVIRUSNU TERAPIJU I ANTIMALARIKE	20
9. PREVENCIJA MALARIJE U OSOBA ZARAŽENIH HIV-om	21
10. ZAKLJUČAK.....	22
11. ZAHVALE.....	23
12. LITERATURA.....	24
13. ŽIVOTOPIS.....	26

Malarija u osoba zaraženih HIV-om

Kristina Friščić

SAŽETAK

Malarija je bolest uzrokovana parazitom *Plasmodium spp.* koji pripada skupini protozoa. U većini slučajeva prezentira se kao akutna febrilna bolest koja se dijagnosticira gustom kapi i razmazom periferne krvi, a u terapiji se pretežito koriste klorokin i artemizinski derivati. Virus humane imunodeficijencije (HIV) humani je retrovirus roda *Lentivirus* koji se replicira u CD4+ limfocitima T te njihovim posljedičnim uništenjem dovodi do uznapredovale bolesti. U liječenju se koristi antiretrovirusna terapija koja zaraženim osobama omogućuje normalan životni vijek. Najveća prevalencija koinfekcije vidi se u afričkim državama s najvećom prevalencijom HIV-a koje se ujedno preklapaju s endemičnim područjima za malariju, a to je gotovo cijelo područje supsaharske Afrike. Poznato je da se u slučaju koinfekcije kompleksnim interakcijama pogoršava prognoza i jedne i druge bolesti. U osoba zaraženih HIV-om s niskim brojem CD4+ stanica dolazi do povišenja parazitemije plazmodija, komplicirane malarije i teže anemije te smanjenja djelotvornosti antimalarika. Malarija povećava replikaciju HIV-a u krvi, smanjuje broj CD4+ stanica te ubrzava napredovanje bolesti. Iznimno je važno spriječiti malariju u osoba zaraženih HIV-om, stoga se kao profilaksa koriste sulfadoksin s pirimetaminom (SP) i kotrimoksazol te mreže za spavanje tretirane insekticidima.

Ključne riječi: malarija, HIV, koinfekcija, interakcije, prevencija malarije

Malaria in HIV infected persons

Kristina Frišćić

SUMMARY

Malaria is an infectious disease caused by the protozoan parasite *Plasmodium spp.* It is typically characterized by an acute febrile illness. Malaria can be diagnosed either by thick or thin blood smear and is treated mostly with chloroquine and artemisinin derivatives. Human immunodeficiency virus (HIV) is a retrovirus of the genus *Lentivirus* that replicates in CD4+ T lymphocytes. Subsequent destruction of T lymphocytes is linked with disease progression. HIV infection is treated with antiretroviral therapy which allows patients to reach a normal life expectancy. The highest prevalence of coinfection can be seen in endemic African countries with the highest HIV prevalence. This includes most of Sub-Saharan Africa. It is widely known that prognosis of both diseases worsens in the case of coinfection considering a broad range of interactions. HIV infected persons with low CD4 count and malaria present with a higher parasitaemia, complicated or severe malaria, and reduced efficacy of antimalarials. Malaria acts on HIV by raising the viral load, lowering the CD4 count, and accelerating disease progression. It is extremely important to prevent malaria in HIV infected persons. Therefore, sulfadoxine-pyrimethamine (SP) and cotrimoxazole are used in chemoprophylaxis, as well as insecticide treated bed nets, as a mode of primary prevention.

Key words: malaria, HIV, coinfection, interactions, malaria prevention

1. UVOD

Malarija i zaraza HIV-om pripadaju epidemiološki najznačajnijim bolestima u svijetu. Unatoč tome što su ustanovljene brojne metode suzbijanja širenja malarije, u 2019. zabilježeno je 228 milijuna slučajeva zaraze (1). Uzročnik malarije je parazit *Plasmodium spp*, najčešće *Plasmodium falciparum* koji iz uboda zaraženog komarca dospijeva u krvotok čovjeka te nastavlja razmnožavanje u jetri i eritrocitima. Globalna epidemija HIV-a započela je 80-ih godina, ali usprkos brojnim preventivskim naporima i terapijskim mogućnostima traje i danas. Virus cilja domaćinov imunološki sustav, točnije limfocite T i time umanjuje mogućnost adekvatnog odgovora na infekcije uključujući i malariju (2). Posljedice interakcija ove dvije bolesti specifičan su javnozdravstveni problem na endemskim područjima malarije te mogu biti od iznimne važnosti pri povratku osoba zaraženih HIV-om s putovanja u endemska područja.

2. MALARIJA

2.1. Epidemiologija malarije

Malarija je bolest uzrokovana parazitom *Plasmodium spp.* koji pripada skupini protozoa. Pet je glavnih vrsta plazmodija koji inficiraju čovjeka: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* i *Plasmodium knowlesi*. Iako su sve vrste plazmodija potencijalno opasne, *Plasmodium falciparum* odgovoran je za većinu teških infekcija i smrti uzrokovanih malarijom. Glavni način zaraze je preko zaraženih ženki komaraca iz roda *Anopheles*. Međutim, malarija se može prenijeti i transplantacijom organa donora iz endemskih područja, transfuzijom krvi, zaraženim iglama među intravenskim korisnicima te s majke na dijete pri porodu. Kako bi se sasvim izbjegla mogućnost prijenosa transfuzijom, preporučuje se da putnici i prijašnji stanovnici endemskih područja ne doniraju krv 1 do 3 godine od povratka. Malarija je još u prošlom stoljeću bila endemska bolest mnogih krajeva svijeta, uključujući i Europu. Međutim, primjenjujući rigorozne eradikacijske mjere kao što su zaprašivanje insekticidima, isušivanje močvara i vodenih površina koje su glavni izvor razmnožavanja komaraca te otkriće i uporaba klorokina nakon Drugog svjetskog rata dovele su do uspješne eradikacije u većini područja. Danas malarija ostaje endemska bolest ponajprije supsaharske Afrike te jugoistočne Azije i Sjeverne i Južne Amerike (3). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) procijenjeno je da je u 2018. godini u svijetu bilo 228 milijuna slučajeva malarije te je bila uzrokom 405 tisuća smrti (1). Ponavljajuće epizode malarije ne rezultiraju potpunim imunitetom, već premunicijom („nesterilnim“ imunitetom) koja samo ublažava simptome i teške slučajeve, ali ne otklanja sposobnost razmnožavanja parazita u krvi. Premunicija jača s brojem ponovljenih epizoda bolesti u ljudi koji dugo obitavaju u

endemskom području. Za njeno održavanje ključna je stalna stimulacija različitim varijantama plazmodijskih antigena te su pojedinci koji isele iz endemskog područja i vrate se nakon nekog vremena pod rizikom od obolijevanja od težeg oblika malarije (3).

2.2. Patofiziologija

Sporozoit plazmodija nalaze se u žlijezdama slinovnicama komaraca iz roda *Anopheles* i tijekom hranjenja inokuliraju se kroz kožu čovjeka. Za nekoliko sati parazit preko krvotoka i limfnog sustava dopire do hepatocita te aktivnim transportom ulazi u stanicu. Nakon ulaska u hepatocit nastavlja se životni ciklus plazmodija sve do stadija merozoita. Po jednom inficiranom hepatocitu nastaje oko 10 do 30 tisuća merozoita. Vrijeme dovršenja jetrenog ciklusa varira ovisno o vrsti plazmodija, a kod najčešćeg, *P. falciparum*, to vrijeme iznosi 1 do 2 tjedna i obično je bez ikakvih simptoma. Merozoiti zatim izlaze u krvotok i vežu se za receptore na eritrocitima u koje bivaju prebačeni u vakuolama procesom invaginacije. U eritrocitima se većina razmnožava nespolnim putem u trofozoite, a zatim shizonte u pravilnim vremenskim razmacima do trenutka kada zbog enzimske razgradnje eritrocit puca. Pucanje eritrocita obilježeno je simptomima, najčešće napadajima temperature, zimice i tresavice. Merozoiti koji izađu u krvotok pucanjem eritrocita nastavljaju inficirati zdrave eritrocite. Manji dio merozoita nastavlja spolni ciklus iz kojeg nastanu gametociti koji će, usiše li ih nezaražena ženka komarca, biti ključni u daljnjem prijenosu malarije. U bolesnika s *P. vivax* ili *P. ovale* infekcijom moguć je nastanak hipnozoita, neaktivnih oblika plazmodija koji perzistiraju u jetri do 3 godine i mogu uzrokovati relaps bolesti (3,4).

2.3. Klinička slika

Malarija je akutna febrilna bolest koja se u većini slučajeva prezentira paroksizmalnim rastom tjelesne temperature do 40 °C, zimicom, tresavicom, glavoboljom, znojenjem i umorom. Moguće su i artralgije, mialgije i gastrointestinalni simptomi. Vrijeme inkubacije traje obično 8 do 25 dana, ovisno o vrsti parazita, dozi sporozoita i imunološkom statusu osobe. U slučaju zaraze s *P. vivax*, *P. ovale*, ili *P. malarie* vrijeme inkubacije može potrajati nekoliko mjeseci ili godina. Stoga, ključno je kod svake osobe koja je u zadnjih 3 mjeseca od pojave simptoma boravila na endemskom području isključiti malariju. Paroksizmalna vrućica vremenski korelira s rupturom eritrocita i izlaskom shizonta u krvotok i povezuje se s visokom razinom faktora tumorske nekroze- α (TNF- α). Kod zaraze s *P. falciparum* taj se proces odvija u različitim vremenskim razmacima i nisu svi eritrociti usklađeni pa vrućica može biti kontinuirana, no kod ostalih vrsta paroksizmi se pojavljuju u pravilnim vremenskim razmacima (24 h, 48 h, 72 h). Kako su svi simptomi malarije nespecifični, važno ih je u kombinaciji s epidemiološkom anamnezom, to jest, putovanjem u endemsko područje u zadnja tri mjeseca, dalje istražiti i isključiti malariju. Pri fizikalnom pregledu moguće je naći bljedilo te hepatosplenomegaliju. Ako se jave žutica, poremećaji svijesti ili konvulzije, vjerojatno je riječ o teškom slučaju malarije. *Plasmodium falciparum* povezan je s većom smrtnosti i težim slučajevima od ostalih oblika. Za vrijeme eritrocitne invazije na vanjskoj membrani eritrocita ispoljavaju se izdanci iz PfEMP-1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1) proteinske obitelji koji interferiraju s mikrovaskularnim endotelom i ključni su u patofiziologiji *P. falciparum*. Inficirani eritrociti opstruiraju kapilare i venule i akumuliraju se po cijelom tijelu. Dodatno, u mikrovaskulaturi zaustavljaju se i zdravi eritrociti, trombociti i leukociti i time uzrokuju sve veću opstrukciju. Posljedica

ove sekvestracije u malim žilama je ometani protok krvi kroz važne organe kao što su srce, mozak, pluća, jetra, bubreg, crijeva, koža, koštana srž te placenta. Osim toga, inficirani eritrociti zapinjanjem izbjegavaju prolazak kroz slezenu i posljedično uništenje. Sekvestracija u moždanim žilama dovodi do cerebralne malarije koja je ujedno i najsmrtonosniji oblik malarije. Važna komplikacija malarije je i hipoglikemija koja pridonosi smrtnosti od cerebralne malarije uzrokujući komu i konvulzije. U djece je koncentracija inzulina primjerena, a hipoglikemija nastaje zbog poremećene jetrene glukoneogeneze i povećane potrebe perifernih tkiva za glukozom. Kod odraslih je povećana sekrecija inzulina iz beta-stanica gušterače, pretpostavlja se, utjecajem molekula koje luče paraziti. Malarija može uzrokovati tešku anemiju. Međutim, liza zaraženih eritrocita nije u potpunosti odgovorna za anemiju. Pretpostavlja se da je oštećenje i neinficiranih eritrocita putem oksidativnog stresa i njihova smanjena mogućnost deformacije uzrok gubitka krvi. Također, otpuštanje proupalnih čimbenika kao što je TNF- α umanjuje učinak eritropoetina i pospješuje eritrofagocitozu te je stoga smanjeno nastajanje novih eritrocita koji bi kompenzirali anemiju. Iz tog razloga, ne vidi se pojačan retikulocitni odgovor i anemija je većinom normocitna i normokromna. Najozbiljnija komplikacija respiratornog sustava je nekardiogeni plućni edem. U plućima se povećava sinteza proupalnih citokina koji pospješuju kapilarnu permeabilnost i dolazi do plućnog edema, dispneje, hipoksije i akutnog respiratornog distres sindroma. Teške plućne posljedice uglavnom se javljaju nakon kome ili bubrežnog zatajenja, no mogu se pojaviti i samostalno kada se bolesnik naizgled oporavlja. Dispneja i tahipneja mogu se pojaviti i prije vidljivih radioloških znakova oštećenja plućnog parenhima i zato je bitno reagirati na vrijeme ako se pojave. U slučajevima teške malarije često nastaje metabolička acidoza, točnije laktatna acidoza, zbog smanjene dopreme kisika tkivima. Uzrokovana je udruženim djelovanjem anemije,

nakupljanja eritrocita u mikrovaskulaturi, i hipovolemije zbog vrućice, dehidracije i proljeva. Malarija tijekom trudnoće uzrokuje povećanu smrtnost majki, intrauterini zastoje u rastu, malu porođajnu težinu, prijevremeni porod te povećanu novorođenačku smrtnost. Patofiziološka podloga je akumuliranje inficiranih eritrocita u placenti koji se vežu za ligandne molekule sinciciotrofoblasta, većinom hondroitin sulfat A (CSA) (3,4).

2.4. Dijagnoza

Zlatni standard u dijagnostici malarije su gusta kap i razmaz periferne krvi bojani po Giemsi i mikroskopirani pod svjetlosnim mikroskopom. Moguće je da paraziti ne budu opaženi mikroskopiranjem iako osoba boluje od malarije. To posebno vrijedi za zarazu s *P. falciparum* koji se ne može detektirati u odraslim oblicima, ili ako su zaraženi eritrociti zadržani u kapilarama i venulama. Stoga, ako je dijagnoza malarije vjerojatna, a razmazi krvi negativni, potrebno je ponavljati pretragu svakih 12 sati do potvrde ili isključenja dijagnoze. Potrebno je učiniti i razmaz periferne krvi kako bi se ustanovila vrsta plazmodija i time odredila adekvatna terapija. Osim standardnih metoda mikroskopiranja postoje također i brzi dijagnostički testovi koji se temelje na prepoznavanju parazitne laktat dehidrogenaze (LDH) i proteina bogatog histidinom (HRP-2) koji nisu dovoljno osjetljivi i specifični, no mogu biti od koristi kada ne postoji mogućnost analize krvnog razmaza. U diferencijalnoj dijagnostici malarije bitno je isključiti akutne febrilne i endemične bolesti kao što su influenza, salmoneloza, meningitis, sepsa, denga groznica, žuta groznica, leptospiroza, tripanosomijaza (3).

2.5. Terapija

Terapiju je u slučaju malarije potrebno uvesti odmah, bez odgađanja. Čak i kod nekomplicirane malarije i dobrog općeg stanja postoji rizik od razvoja teških komplikacija ako se pravovremeno ne uvede terapija. Terapija izbora pri nekompliciranoj bolesti uzrokovanoj nerezistentnim parazitima je klorokin. *P. falciparum* je u većini područja rezistentan na klorokin, pa se u slučaju falciparum malarije ili drugih rezistentnih plazmodija preporučuje kombinacija artemizinskih derivata s još jednim antimalarikom. Tijekom terapije potrebno je pratiti nalaze razmaza krvi i guste kapi. Ako se broj parazita u krvi nakon 24 sata redovite terapije ne smanji na manje od 25 % početne vrijednosti, vjerojatno je riječ o rezistenciji te je potrebno promijeniti terapiju. Terapija izbora kod teškog oblika malarije je intravenski artezunat. Liječenje teške malarije odvija se u jedinici intenzivnog liječenja uz pomno praćenje svih vitalnih funkcija. Za potrebe kemoprofilakse u putnika preporučaju se atovakvon s progvanilom ili doksiciklin (4).

3. HIV-VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

3.1. Epidemiologija

Virus humane imunodeficijencije (HIV) humani je retrovirus roda *Lentivirus*. Postoje dvije glavne vrste HIV-a: HIV-1 i HIV-2. HIV virusi potječu od primata starog svijeta koji su prirodno inficirani lentivirusima. Naime, nekoliko je lentivirusa uspjelo s primata prijeći na velike majmune, a zatim i na čovjeka i modificirati se u HIV-1 i HIV-2 viruse. HIV-2 je manje virulentan i teže prenosiv nego HIV-1. Stoga se spominjući HIV uglavnom misli na HIV-1 koji je ujedno i uzrok trenutačne globalne pandemije HIV-a. Prvi slučaj zaraze HIV-om zabilježen je u Sjedinjenim Američkim Državama 1981., a kasnijim se analizama utvrdilo da je potekao iz centralne Afrike. Već 1985. bio je zabilježen širom svijeta. Epidemiološki najznačajniji prijenos HIV-a je spolnim putem, iako nezaštićen spolni odnos s osobom s niskom viremijom nosi vrlo mali rizik zaraze. Zaraza je također moguća kontaktom sa zaraženom krvlju, spolnim izlučevinama, ejakulatom i majčinim mlijekom. Prijenos s majke na dijete moguć je tijekom trudnoće i tijekom poroda, u trenutku kada se placenta odvoji od materničnog zida, za vrijeme prolaska djeteta kroz porođajni kanal te postnatalno, dojenjem. Najveći rizik predstavlja transfuzija krvi osobe zaražene HIV-om pri kojoj je učestalost prijenosa virusa gotovo 100 % (2). U 2018. godini zabilježeno je 37,9 milijuna ljudi koji žive s HIV-om. Čak 23,3 milijuna primalo je antiretrovirusnu terapiju, a broj novozaraženih smanjio se za 40 % od 1997. godine. Afrika je područje s najvećom svjetskom prevalencijom HIV-a. Mnoštvo je faktora u podlozi tako velike raširenosti, ali najvažnijima se smatraju vrlo česte migracije muškaraca zbog posla, često mijenjanje spolnih partnera, spolni odnosi muškaraca s muškarcima (MSM) te često odnosi tih istih muškaraca sa ženama. Na području Azije najveća je prevalencija u jugoistočnoj Aziji, a

što se tiče Južne Amerike, najveći broj zaraženih živi u Brazilu. Infekcija se također najčešće viđa u MSM te u korisnika intravenskih droga (2,5).

3.2. Osobine virusa i patofiziologija

Genom HIV-1 podijeljen je na tri kodirajuće podjedinice: *gag* koja kodira strukturalne proteine, *pol* koja kodira replikacijske enzime, i *env* koja kodira proteine ovojnice. Vanjska ovojnica sastoji se od dvostrukog lipidnog sloja koja nastaje iz čovjekove stanične membrane prilikom replikacije virusa. U jezgri se nalaze dvije kopije pozitivne jednolančane ribonukleinske kiseline (RNA) za koje su vezani enzimi reverzna transkriptaza, integraza i proteaza. HIV inficira stanice koje eksprimiraju receptor CD4 na membrani što su pretežito limfocit T, no te receptore posjeduju i makrofagi i dendritičke stanice. Virus se svojim proteinom ovojnice gp120 veže na stanični CD4 receptor uz pomoć koreceptora CXCR4 i/ili CCR5. Nakon fuzije virus iz unutarnje jezgre ispušta RNA i replikacijske enzime u stanicu. Enzim reverzna transkriptaza zaslužan je za transformaciju virusne jednolančane RNA u dvolančanu deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Ovim procesom nastaje virusna DNA koja se zatim pomoću enzima integraze ugrađuje u DNA domaćina. Kada je ugradnja završena, domaćin postaje proizvođač virusa. Slijede transkripcija i translacija virusne RNA iz integrirane DNA kojima nastaju virusni proteini koji se kasnije nakupe uz unutarnji rub membrane i odvajaju od domaćina procesom pupanja membrane. Pupanjem se iz stanice domaćina otpuštaju nezreli virioni koji će sazrijeti tek kada HIV proteaza pocijepa poliproteine u funkcionalne jedinice. Kako bi uopće do zaraze došlo, HIV mora uspješno savladati mukoznu barijeru koja je dio prirođenog imuniteta i vezati se za receptore na CD4+ T limfocitima, makrofagima i

dendritičkim stanicama. Zatim zaraženi limfocit putuje u regionalni limfni čvor gdje virus nakon replikacije ima mogućnost zaraziti druge CD4+ limfocite. Zaraženi limfociti otpuštaju se u krvotok, a novi virusi koji potječu od njih spremni su zaraziti ostale CD4+ limfocite podložne virusu po cijelom tijelu. Ovo je trenutak kada se pojavljuje vršna viremija virusa u plazmi te prvi simptomi HIV infekcije. Imunološki sustav domaćina odgovara na viremiju stvaranjem humoralnog i staničnog imuniteta te je za smanjenje viremije pretežito odgovorna stanična imunost, stvaranjem citotoksičnih CD8+ T limfocita protiv HIV-a. Za otprilike šest mjeseci razina virusa u krvi doseći će stalnu vrijednost (set-point). Zaražene osobe tada su godinama bez simptoma, međutim virus se nastavlja replicirati i osoba je zarazna za druge. Iako se u početku proizvodnja CD4+ T limfocita povećava, s vremenom prevlada njihovo sve brže uništenje. Kada se broj limfocita smanji ispod 200 stanica/ μ L, nastaje sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). Domaćin postaje sve podložniji oportunističkim infekcijama i malignim bolestima jer je njegova komponenta stanične imunosti znatno oslabljena.

3.3. Klinička slika i dijagnoza

Nakon uspješnog prodora HIV-a u imunološki sustav domaćina, prvi simptomi se uobičajeno javljaju za desetak dana. Akutna infekcija HIV-om najraniji je stadij bolesti i kod većine se manifestira kliničkom slikom nalik na infektivnu mononukleozu ili virusnu gripu. Simptomi i znakovi variraju od osobe do osobe, ali najčešće uključuju vrućicu, faringitis, mijalgiju, limfadenopatiju, glavobolju, osip i oralnu kandidozu. Zbog nespecifičnosti ovih simptoma, akutna infekcija HIV-om se često previdi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Epidemiološki je vrlo važno prepoznati akutnu infekciju HIV-om jer je

osoba zarazna za druge dok se virus nesmetano replicira. Za vrijeme akutne infekcije specifična anti-HIV protutijela još nisu stvorena (window period), ali se bolest može dijagnosticirati detekcijom HIV RNA lančanom reakcijom polimeraze (PCR) ili glavnog proteina virusne jezgre p24. U sljedeća tri mjeseca potrebno je učiniti serološke pretrage na HIV specifična protutijela kako bi se dijagnoza sa sigurnošću potvrdila. Prema SZO, zaraza HIV-om dijeli se u četiri stadija prema laboratorijskim i kliničkim nalazima. Prvi je stadij asimptomatska infekcija, a četvrti je stadij s oportunističkim infekcijama i malignim bolestima. U slučaju izostanka antiretrovirusne terapije, pogresijom bolesti raste imunosupresija i težina infekcija. Od bakterijskih bolesti značajne su teške infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* koje se nalaze češće nego u općoj populaciji. Infekcija se prezentira kao pneumonija, sinusitis ili meningitis. Osobe zaražene HIV-om pod većim su rizikom od ostalih spolnih bolesti koje se također često prezentiraju kompliciranijom kliničkom slikom. Što se tiče virusnih bolesti, češća je pojava virusnih hepatitisa B i C zbog rizičnih ponašanja među HIV pozitivnom populacijom. U slučaju neliječenog hepatitisa B brži je razvoj do stadija hepatocelularnog karcinoma. Oportunističke gljivične infekcije karakteristične su za osobe oboljele od HIV-a. U najznačajnije uzročnike spadaju *Cryptococcus neoformans* i *Pneumocystis jirovecii*. Meningitis uzrokovan kvasnicom *C. neoformans* uzrokuje globalno najviše smrti od uznapredovale HIV bolesti nakon tuberkuloze. Kriptokokni meningitis prezentira se nastankom vrućice, glavobolje, malaksalosti, uz promjene svijesti. Meningealni znakovi često nisu prisutni ili su slabo izraženi. Pri sumnji na kriptokokni meningitis potrebno je učiniti test na kriptokokni antigen (CrAg) u serumu. U slučaju pozitivnog nalaza radi se lumbalna punkcija i kultura likvora te evaluacija intrakranijalnog tlaka. U većini slučajeva moguće je uzgojiti mikroorganizam kultivacijom likvora i potvrditi dijagnozu. Terapija je dugotrajna, a u početnom liječenju

koristi se kombinacija amfotericina B i flucitozina. Preporučuje se da se antiretrovirusna terapija (ART) odgodi bar dva tjedna nakon uvođenja antifungalne terapije zbog mogućnosti nastanka imunorekonstruktivnog sindroma (IRIS). *P. jirovecii* pneumonija najčešće se javlja pri smanjenju broja limfocita ispod 200/ μ L, a prezentira se vrućicom i dišnim simptomima kao što su kašalj i dispneja. Dijagnosticira se rendgenom ili kompjutoriziranom tomografijom, biopsijom pluća i bojanjem ili PCR-om bronhoalveolarnog lavata i sputuma. Pneumonija često dovodi do hipoksije i laktacidoze. U liječenju se koristi sulfometoksazol s trimetoprimom.

Neke kliničke prezentacije HIV infekcije po sustavima:

- Koža: pruritički papularni osip, bakterijski folikulitis, scabies, scabies norwegica, prurigo nodularis, seboreični dermatitis, fotodermatitis, Kaposijev sarkom (humani herpes virus 8), bacilarna angiomatoza (*Bartonella hensleae*), moluscum contagiosum (poksvirus), papilomi (humani papilomavirus), toksična epidermalna nekroliza (Steven-Johnsonov sindrom).
- Oko: citomegalovirusni retinitis, uveitis, keratitis, keratoconjunctivitis sicca.
- Respiratorni sustav: sinusitis i bronhitis, tuberkuloza, bakterijske pneumonije, gljivične pneumonije (*P. jirovecii* pneumonija), parazitne pneumonije, pleuralni izljev, maligne bolesti pluća, plućna hipertenzija, kronična opstruktivna plućna bolest.
- Hematopoetski sustav: limfadenopatija, anemija, trombocitopenija, neutropenija, venska tromboza.
- Kardiovaskularni sustav: koronarna bolest, dislipidemija, dilatativna kardiomiopatija, perikardijalni izljev.

- Gastrointestinalni sustav: orofaringealna kandidoza, oralna vlasasta leukoplakija (Epstein-Barr virus), ezofagitis (kandida, citomegalovirus, herpes simplex virus), afte, gastroenteritis (*Sallmonela*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium parvum*, *Mycobacterium avium*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolitica*), HIV enteropatija, proljev uzrokovan antiretrovirusnom terapijom.
- Središnji živčani sustav: meningitis, tuberkulom, bakterijski moždani apsces, encefalitis (*Toxoplasma gondii*, herpes simplex virus, varicella-zoster virus, citomegalovirus), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (JC virus), demencija, non-Hodgkinov limfom.

(2,4)

3.4. Terapija

U terapiji HIV-infekcije koristi se antiretrovirusna terapija kojom se cilja izbjeći progresiju bolesti, produljiti život osobama oboljelima od HIV-a i omogućiti im da dožive normalnu starost. Ovi lijekovi djeluju na različite faze u replikaciji virusa i time smanjuju razinu virusa u krvi. Trenutno je u uporabi pet skupina lijekova s antiretrovirusnim djelovanjem. Nukleozidni analozi inhibitori reverzne transkriptaze lamivudin, zidovudin, emtricitabin, abakavir i tenofovir, kao i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze nevirapin, efavirenz, etravirin, rilvipirin. Inhibitori proteaze lopinavir, atazanavir i darunavir sprječavaju maturaciju virusnih čestica, a inhibitori integraze raltegravir, elvitegravir, dolutegravir sprječavaju ugradnju virusne DNA u DNA domaćina. Inhibitori ulaska HIV-a u stanicu maravirok i enfurvitid blokiraju koreceptore potrebne za prvotni ulazak virusa u

stanicu. Važno je započeti ART kod svih osoba zaraženih HIV-om bez obzira na broj CD4+ limfocita T. U terapijskom režimu kombiniraju se dva nukleozidna analoga inhibitora reverzne transkriptaze s jednim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze ili s jednim inhibitorom proteaze ili s jednim inhibitorom integraze. Također je važno prevenirati oportunističke infekcije koje mogu ozbiljno ugroziti kliničko stanje osoba zaraženih HIV-om. U zemljama s ograničenim terapijskim mogućnostima preporučuje se dnevna profilaksa sulfometoksazol-trimetoprimom (kotrimoksazol) za sprječavanje pneumonija, proljevni bolesti, septičnih stanja i malarije u osoba s niskim brojem CD4+ stanica. Kotrimoksazol se vrlo dobro podnosi i može se koristiti istodobno s ART-om. Antimikotici itrakonazol i flukonazol pokazali su se korisni u smanjenju incidencije kriptokokalnog meningitisa i kandidijaze te je bitno razmotriti njihovu uporabu u osoba s niskim brojem CD4+ stanica (2,4).

4. RASPROSTRANJENOST HIV-MALARIJA KOINFEKCIJE

Većina koinfekcija malarije i HIV-a nedvojbeno se događa na afričkom kontinentu. Gotovo cijelo područje supsaharske Afrike endemično je za malariju koja se nesmetano prenosi velikom brzinom u nestašici preventivnih mjera i pod rizik stavlja velik dio ionako ugroženog stanovništva. Općenito gledano, prevalencija koinfekcije u cijeloj supsaharskoj Africi iznosi 0,7 %-72 %: 0,7 %-47,5 % u odraslih ne uključujući trudnice, 1,2 %-27,8 % u djece, i 0,94 %-37 % u trudnica (6). Najveća prevalencija koinfekcije vidi se u afričkim državama s najvećom prevalencijom HIV-a koje se ujedno preklapaju s endemičnim područjima za malariju, a to uključuje Nigeriju, Mozambik, Kamerun, Etiopiju i Ganu (6). Južna Amerika, jugoistočna Azija i Indija također su endemična područja u kojima postoji rizik od preklapanja ove dvije bolesti, no povezan je s nešto rizičnijim skupinama i manjim udjelom ukupnog stanovništva nego što je to u supsaharskoj Africi. Među europskim stanovništvom postoji mogućnost koinfekcije ponajprije putovanjem HIV-om zaraženih pojedinaca u zemlje endemične za malariju. Kako je rana infekcija HIV-om uglavnom asimptomatska, u nekim slučajevima malarija može biti prva dijagnosticirana, a kasnije se nađe i HIV u krvi. Naime, u Portugalu su opisana tri slučaja teške *P. falciparum* malarije i istovremene dijagnoze HIV-a u osoba koje su prethodno boravile u Africi, preciznije Angoli i Mozambiku (7). U 2013. godini zabilježen je slučaj infekcije 54-godišnjeg Nijemca *P. knowlesi* malarijom nakon boravka u Tajlandu, u blizini mjanmarske granice. Daljnjim dijagnostičkim postupcima pokazalo se da je zaražen HIV-om te je primijećen porast razine virusa tijekom zaraze *P. knowlesi* (8).

5. INTERAKCIJE MALARIJE I HIV-a

Poznato je da se u slučaju koinfekcije pogoršava prognoza i jedne i druge bolesti. S akutnim epizodama malarije povezuje se dizanje razine HIV RNA u krvi i smanjenje broja CD4+ stanica. Iz tog razloga, dužim trajanjem koinfekcije malarija dovodi i do ubrzanog napredovanja zaraze HIV-om. Pretpostavlja se da imunološki odgovor domaćina na parazite dovodi do umnožavanja virusne RNA. Naime, pri akutnoj malariji dolazi do snažne imunološke reakcije i otpuštaju se interferon gama (IFN- γ), TNF- α , interleukini (IL). Neki od proupalnih faktora (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, TNF) posjeduju mogućnost stimuliranja virusne replikacije te se pretpostavlja da su upravo oni, a posebice TNF- α , odgovorni za podizanje razine HIV RNA tijekom akutne epizode malarije (9). Posljedično, malarija povećanjem koncentracije HIV-a u krvi povećava i rizik od širenja zaraze krvlju, spolnim kontaktom i vertikalnim putem. Smatra se da je to jedan od razloga zašto supsaharska Afrika ima najveću prevalenciju HIV-a u svijetu. Mnoge infekcije uključujući i malariju aktiviraju CD4+ limfocite s razlogom njezina suzbijanja. Međutim, kod istovremene infekcije HIV-om, ti limfociti postat će podložni virusu koji će se u njima replicirati, posebice uz prije spomenuti pojačavajući efekt proupalnih citokina i posljedično ih uništiti. Smatra se da iz tog razloga ukupni broj CD4+ stanica pada nakon zaraze plazmodijem (10).

S druge strane, HIV svojim umnožavanjem oslabljuje domaćinov imunološki sustav i time pridonosi povećanoj podložnosti infekcijama uključujući i malariju, a i težoj kliničkoj slici u usporedbi s HIV negativnim osobama. Parazitemija je u tom slučaju viša i time se povećava mogućnost daljnjeg širenja bolesti ako dođe do uboda zaražene osobe

Anopheles komarcima. U istraživanju koje je uključivalo 41 zemlju supsaharske Afrike pokazalo se da je infekcija HIV-om povećala prevalenciju malarije za prosječno 1,3 % i mortalitet od malarije 4,9 %. Također se pokazalo da je HIV odgovoran za približno 3 milijuna dodatnih slučajeva malarije i 65 tisuća smrti uzrokovanih malarijom u Africi svake godine (6).

6. LABORATORIJSKI POKAZATELJI U KOINFEKCIJI

Iako postoje brojna istraživanja o utjecaju koinfekcije na imunološki profil osoba, utjecaj na elektrolite i hematološke parametre slabije je istražen. Praćenje koinficiranih odraslih osoba u Malaviju pokazalo je da nekomplikirana ili teška malarija u osoba zaraženih HIV-om nije značajnije utjecala na razine natrija, kalija i kalcija, ali je znatno utjecala na smanjenje broja trombocita, eritrocita i razine hemoglobina. Težoj anemiji su izričito podložne trudne koinficirane žene. Porast broja neutrofila kod osoba zaraženih HIV-om i teškom malarijom uglavnom je znatniji u usporedbi sa slučajevima nekomplikirane malarije (11,12). Istraživanje u Nigeriji pokazalo je da koinficirani bolesnici imaju produljeno protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Iako i malarija i HIV zasebno djeluju na koagulacijski sustav, koinfekcija dodatno povećava rizik od krvarenja. Iz tog razloga, HIV-om zaražene osobe s teškom malarijom trebalo bi posebno pratiti (13). Drugim istraživanjem u Nigeriji prikazano je da koinficirani bolesnici imaju sniženu razinu antioksidansa u krvi. Mjerene su koncentracije glutathion peroksidaze, glutathion reduktaze i cjelokupni antioksidacijski status u krvi. Liza eritrocita u patogenezi malarije povezana je s oksidacijskim stresom u eritrocitima te ovo stanje još više pridonosi kliničkoj progresiji i parazitemiji. Što se tiče HIV-a, smanjena mogućnost borbe sa slobodnim radikalima uzrokuje ubrzano smanjenje CD4+ stanica i brže napredovanje bolesti (14).

7. MALARIJA U TRUDNICA ZARAŽENIH HIV-om

Sinergističko djelovanje HIV-a i malarije posebno pogađa trudnice koje su već zbog same trudnoće rizična skupina. Najveći udio od svih žena zaraženih HIV-om živi na području supsaharske Afrike te su trudnice tog područja pod najvećim rizikom za koinfekciju. Sama placentalna malarija može dovesti do ozbiljnih komplikacija za majku i za dijete, a najčešće dovodi do pobačaja, prijevremenog poroda, intrauterinog zastoja u rastu te anemije majki. Također dolazi i do upalnih promjena u placenti koje su praćene odlaganjem fibrina što može uzrokovati placentalne infarkte. Osim toga, primijećeno je da placentalna malarija povećava ekspresiju CCR5 (koreceptora za HIV) u predjelu placente i time pospješuje virusnu replikaciju koja je povezana s lakšim daljnjim prijenosom virusa. HIV se u slučaju uspješnog vertikalnog prijenosa trajno zadržava u djetetovu organizmu i uzrok je povećanog mortaliteta i morbiditeta u djetinjstvu. Stoga se u slučaju koinfekcije majki povećava učestalost i kongenitalne malarije i prijenosa HIV-a na dijete. Doduše, sve dostupnijom antiretrovirusnom terapijom prijenos HIV-a s majke na dijete smanjio se s 25-40 % prije ART na 1-2 % u današnje doba ART. Ipak, zbog mogućih ozbiljnih posljedica za HIV-om zaraženu majku i dijete, od velike je važnosti prevenirati malariju. Najčešće se u prevenciji malarije u trudnica zaraženih HIV-om koriste mreže za spavanje protiv komaraca tretirane insekticidima i u pojedinim zemljama profilaksa sulfadoksin-pirimetaminom (SP) (15,16). Kada SP nije na raspolaganju preporuča se profilaksa kotrimoksazolom uz naglasak da se ova dva lijeka zbog interakcija ne smiju kombinirati (6).

8. UTJECAJ KOINFEKCIJE NA ANTIRETROVIRUSNU TERAPIJU I ANTIMALARIKE

Osim utjecaja na kliničku sliku i progresiju bolesti, HIV-malarija koinfekcija umanjuje djelotvornost antiretrovirusne i antimalarijske terapije. Primijećeno je da sama HIV infekcija oslabljuje funkciju antimalarika u sklopu profilakse te potencira njihove nuspojave. U osoba koje su primale ART, posebice inhibitori proteaza u endemskim područjima za malariju, pokazalo se da primjena artezunata/amodiakina dovodi do češćih nuspojava (neutropenija, malaksalost, anoreksija) u usporedbi s onima koji nisu primali ART. Zabilježene su i farmakokinetičke interakcije ART s antimalaricima koje zbirno s ostalim učincima dovode do neadekvatne zaštite HIV-om zaraženih osoba od malarije (6). Istraživanje provedeno na trudnicama zaraženim HIV-om u Maliju pokazalo je da 50 % žena sa zabilježenim slučajevima akutne malarije nije imalo primjerene terapijske doze kinina u krvi iako su istovremeno uzimale nevirapin i kininske antimalarike (17). Kada se u profilaksi kod trudnica rabio SP s nevirapinom zabilježene su nuspojave u obliku hepatotoksičnosti i težih kožnih manifestacija kao što je Steven Johnsonov sindrom. Također, pri primjeni zidovudina postoji još veći rizik od teške anemije u kombinaciji s malarijom zbog njegove mogućnosti supresije koštane srži. Ipak, zabilježena je povećana smrtnost kod osoba na zidovudinu koje su primale SP kao profilaksu (18). Još jedna nepoželjna posljedica interakcija lijekova je postepena selekcija rezistentnih oblika plazmodija. S druge strane, neke kombinacije lijekova s inhibitorima proteaza pokazale su se korisnima u usporavanju umnožavanja parazita. Također, u nekoliko istraživanja utvrđeno je da antimalarici imaju mogućnost blokiranja replikacije HIV-a. Međutim, za bolje razumijevanje ovog kompliciranog područja nužna su daljnja istraživanja (6,19).

9. PREVENCIJA MALARIJE U OSOBA ZARAŽENIH HIV-om

Zbog pogoršavanja obje bolesti za vrijeme koinfekcije te brojnih interakcija među lijekovima, od iznimne je važnosti prevenirati malariju u osoba zaraženih HIV-om, a posebno u trudnica kod kojih može doći i do ugrožavanja ploda. U prevenciji se kao profilaksa koriste SP i kotrimoksazol, no uvijek postoji mogućnost zaraze farmakorezistentnim parazitima, stoga je iznimno važno u sklopu primarne prevencije opskrbiti stanovništvo mrežama za spavanje tretiranim insekticidima. Pretpostavlja se da bez kontrole širenja malarije neće biti moguće smanjiti transmisiju HIV-a iako su njihovi načini prijenosa sasvim različiti. Matematički modeli pokazali su da rasprostranjeno korištenje mreža za spavanje i velika pokrivenost stanovništva antimalaricima mogu biti dovoljni za značajno smanjenje učestalosti koinfekcije te posljedično smanjenje transmisije i prevalenciju samog virusa HIV-a (20).

10. ZAKLJUČAK

Geografsko preklapanje ove dvije bolesti dodatan je javnozdravstveni teret najsiromašnijim krajevima svijeta. Malaria i HIV međusobno interferiraju na različitim razinama u organizmu i povećavaju smrtnost koinficiranih osoba. U osoba zaraženih HIV-om s niskim brojem CD4+ stanica dolazi do povišenja parazitemije plazmodija, komplicirane malarije i teže anemije te smanjenja djelotvornosti antimalarika. Malaria u osoba koje se ne liječe ART, povećava replikaciju HIV-a u krvi, smanjuje broj CD4+ stanica te dovodi do progresije HIV-bolesti. U nestašici primjerenih preventivnih mjera ove bolesti međudjelovanjem pridonose održavanju malarije i HIV-a u populaciji. Na područjima gdje rizik od koinfekcije postoji nužno je HIV zaraženim osobama, uz antiretrovirusnu terapiju, omogućiti kemoprofilaksu malarije te mreže za spavanje tretirane insekticidima. Iako su potrebna detaljnija istraživanja ovog područja, ključno je javnozdravstvenim intervencijama šanse za koinfekciju svesti na minimum (6).

11. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Josipu Begovcu na susretljivosti i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem ostalim članovima povjerenstva.

Zahvaljujem također roditeljima koji su mi svojom potporom olakšali studiranje, a posebno sestri Ani čije su me konstruktivne kritike izgradile kao osobu.

Veliko hvala svim mojim prijateljima na beskrajnoj podršci tijekom studiranja i tijekom izrade diplomskog rada.

Posebno hvala Miji, Lani i Alanu.

12. LITERATURA

1. Health Organization W. World malaria report 2019 [Internet]. 2019. Dostupno na: www.who.int/malaria
2. Patel P, Raizes E, Broyles LN. Human Immunodeficiency Virus Infection. U 2020. str. 232–66. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323555128000314>
3. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2014. 3697 str.
4. Begovac J. Klinička Infektologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2019. 1072 str.
5. GLOBAL HIV & AIDS STATISTICS- 2019 FACT SHEET [Internet]. Uniaids.org. 2020. Dostupno na: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
6. Kwenti TE. Malaria and HIV coinfection in sub-Saharan Africa: prevalence, impact, and treatment strategies. Res Rep Trop Med. 2018.;Volume 9:123–36.
7. Pereira NR, Sarmiento A, Santos L. Simultaneous diagnosis of severe imported Plasmodium falciparum malaria and HIV: Report of three cases. Malar J. 10. srpanj 2015.;14(1).
8. Ehrhardt J, Trein A, Kremsner PG, Frank M. Plasmodium knowlesi and HIV co-infection in a German traveller to Thailand [Internet]. Sv. 12, Malaria Journal. 2013 [citirano 28. travanj 2020.]. Dostupno na: <http://www.malariajournal.com/content/12/1/283>
9. Orlov M, Vaida F, Finney OC, Smith DM, Talley AK, Wang R, i ostali. P. falciparum enhances HIV replication in an experimental malaria challenge system. PLoS One. 26. lipanj 2012.;7(6).
10. Alemu A, Shiferaw Y, Addis Z, Mathewos B, Birhan W. Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. Parasit Vectors [Internet]. 17. siječanj 2013. [citirano 03. travanj 2020.];6(1):18. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327493>
11. Munyenyembe AU, Gausi K, Nyirenda TS, Hiestand J, Mallewa J, Mandala WL. HIV infection has a profound effect on hematological factors but not on electrolyte profile of malawian adults presenting with uncomplicated malaria and severe malaria. J Blood Med. 2018.;9:153–62.
12. Naing C, Sandhu NK, Wai VN. The Effect of Malaria and HIV Co-Infection on Anemia. Med (United States). 01. travanj 2016.;95(14).
13. Chukwuanukwu RC, Ukaejiofo EO, Ele PU, Onyenekwe CC, Chukwuanukwu TO, Ifeanyichukwu MO. Evaluation of some haemostatic parameters in falciparum malaria and HIV co-infection. Br J Biomed Sci. 01. listopad 2016.;73(4):168–73.
14. Osuji FN, Onyenekwe CC, Ifeanyichukwu M, Ahaneku JE, Ezeani M, Ezeugwunne

- IP. Antioxidant activity in HIV and malaria co-infected subjects in Anambra State, southeastern Nigeria. *Asian Pac J Trop Med.* studeni 2012.;5(11):841–7.
15. Sadoh A, Eki-Udoko FE. Cotransmission of Malaria and HIV to Infants of Mothers Coinfected With Malaria and HIV in the HAART Era in Benin City, Nigeria [Internet]. 2018. Dostupno na: <https://journals.lww.com/jaids>
 16. Bulterys PL, Kaplan JE, Gutman J. Editorial commentary: Preventing malaria in HIV-infected pregnant women. Sv. 58, *Clinical Infectious Diseases.* 2014. str. 660–2.
 17. Kayentao K, Guirou EA, Doumbo OK, Venkatesan M, Plowe C V, Parsons TL, i ostali. Preliminary study of quinine pharmacokinetics in pregnant women with malaria-HIV co-infection. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2014/01/13. ožujak 2014.;90(3):530–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24420779>
 18. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2006.;6(2):100–11.
 19. Lek-Uthai U, Suwanarusk R, Ruengweerayut R, Skinner-Adams TS, Nosten F, Gardiner DL, i ostali. Stronger activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors against clinical isolates of *Plasmodium vivax* than against those of *P. falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 01. srpanj 2008.;52(7):2435–41. Dostupno na: <http://aac.asm.org/content/52/7/2435.abstract>
 20. Mohammed-Awel J, Numfor E. Optimal insecticide-treated bed-net coverage and malaria treatment in a malaria-HIV co-infection model. *J Biol Dyn.* 17. ožujak 2017.;11:160–91.

13. ŽIVOTOPIS

Kristina Friščić rođena je 11. lipnja 1995. godine u Varaždinu. Pohađala je VI. osnovnu školu u Varaždinu i zatim Prvu gimnaziju Varaždin koju je završila s odličnim uspjehom. Tijekom školovanja sudjeluje na natjecanjima iz biologije te državnom natjecanju iz engleskog jezika. Nakon završene gimnazije, 2014. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija članica je CroMSIC-a (Croatian Medical Students' International Comitee) te volontira na brojnim događajima, a 2018. sudjeluje u razmjeni studenata u Padangu, Indoneziji, u sklopu koje obavlja kliničku praksu na Odjelu za kirurgiju. Prve dvije godine studija članica je studentske veslačke sekcije Medicinskog fakulteta u Zagrebu s kojom osvaja dvije zlatne medalje na sveučilišnom prvenstvu. Dobitnica je Dekanove nagrade za najbolju studenticu četvrte godine medicine u akademskoj godini 2017./2018. Koristi se aktivno engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu te pasivno španjolskim jezikom.