

# Epidemiologija, klinička slika, dijagnostika i terapija malarije

---

**Došenović, Toni**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:992792>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Došenović**

**Epidemiologija, klinička slika, dijagnostika i  
terapija malarije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora Izv.prof.dr.sc. Maria Svibena i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Mario Sviben

## POPIS KRATICA:

ACT - terapija bazirana na kombinaciji lijekova koje sadržavaju artemisinin (engl. artemisinin-based combination therapy)

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom (engl. acute respiratory distress syndrome)

COVID-19 - bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom

DDT - diklorodifeniltrikloroetan

DEET - N,N-diethyl-meta-toluamide

EDTA - etilendiamintetraoctena kiselina (engl. ethylene diamine tetraacetic acid)

EIS - entomološka inokulacijska stopa

ELISA - enzimsko vezani imunoapsorbirajući esej (engl. enzyme linked immunosorbent assay)

G6PD - glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza

LAMP - amplifikacija posredovana petljom (engl. loop mediated isothermal amplification)

LDH - laktat dehidrogenaza

PCR - lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction)

PF4 - trombocitni faktor 4 (engl. platelet factor - 4)

PfEMP1 - *Plasmodium falciparum* eritrocitni membranski protein 1 (engl. Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1)

PfHRP2 - histidinom bogati protein 2 parazita *P.falciparum* (engl. *P.falciparum* histidine rich proteine 2)

SAD - Sjedinjene Američke Države

SR-B1 - humani receptor čistač tipa B (engl. scavenger receptor class B type 1)

TNF - faktor tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation)

## SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	2
2.1. Uzročnik, rezervoar i izvor zaraze, putevi prijenosa	2
2.3. Malaria u Hrvatskoj	6
3. KLINIČKA SLIKA	7
3.1. Životni ciklus parazita	7
3.2. Patogeneza bolesti	9
3.3. Simptomi i znakovi bolesti	12
4. DIJAGNOSTIKA	17
4.1. Gusta kap i razmaz periferne krvi	17
4.2. Mikrohematokritno centrifugiranje i bojenje fluorescentnim bojama	19
4.3. Brzi dijagnostički testovi	20
4.4. Molekularna dijagnostika	20
4.5. Detekcija hemozoina	21
4.6. Serologija	21
4.7. Ostale laboratorijske pretrage	21
5. LIJEČENJE	22
5.1. Liječenje nekomplicirane malarije	22
5.2. Liječenje komplicirane malarije	24
5.3. Prevencija malarije	27
6. ZAKLJUČAK	30
7. ZAHVALE	31
8. LITERATURA	32
9. ŽIVOTOPIS	35

## SAŽETAK

Epidemiologija, klinička slika, dijagnostika i terapija malarije

Toni Došenović

Malarija je jedna od najvažnijih zaraznih parazitarnih bolesti tropskih i suptropskih regija svijeta uzrokovana krvno-tkivnim protozoima roda Plasmodium. Procjenjuje se da je skoro 40% svjetske populacije pod rizikom za obolijevanje od malarije, a prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji procijenjeno je da je u 2020. godini u svijetu bio 241 milijun kliničkih slučajeva malarije te je malarija bila uzrokom smrti kod 627 tisuća ljudi. Malarija je najčešći uzročnik vrućice u endemskim krajevima, a klinički razlikujemo nekomplikiranu i kompliciranu ili tešku malariju. Kod nekomplikirane malarije klasični napad započinje malaksalošću, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima, naglom tresavicom, zimicom i vrućicom koja se penje do 40 °C. Kada liječenje nije učinkovito ili se nije započelo na vrijeme može se razviti teška, komplicirana malarija uz multisistemsko organsko zatajenje, a kliničke manifestacije tada mogu biti cerebralna malarija, akutno bubrežno zatajenje, akutni respiratorni distress sindrom, hipoglikemija, acidoza i teška anemija. Uobičajena dijagnoza malarije postavlja se mikroskopiranjem guste kapi i razmaza periferne krvi bojenih po Giemsi. Dodatno u dijagnostici je moguće napraviti brze dijagnostičke testove kojima se u krvi dokazuju različiti antigeni parazita, a također postoje i molekularne metode dijagnostike poput najčešće u tu svrhu primjenjivane metode PCR-a. Liječenje malarije provodi se antimalaričnim kemoterapeuticima, a najčešće se koriste klorokin, atovakvon-progvnil, artemeter-lumefantrin, meflokin, primakin, doksiciklin i drugi. Terapija bazirana na kombinaciji lijekova koje sadržavaju artemisinin glavni je i široko primjenjivani standard u liječenju ove bolesti. Odabir lijeka ovisi o vrsti plazmodija koji je uzrokovao bolest, težini kliničke slike te o kraju svijeta u kojemu je nastupila infekcija. Važni su i podaci o rezistenciji uzročnika na pojedine antimalarike. Liječenje teške malarije provodi se u jedinici intenzivnog liječenja te zahtijeva kontinuirani monitoring, a intravenozni artesunat je lijek izbora.

Ključne riječi: malarija, vrućica, gusta kap, antimalarici, rezistencija

## SUMMARY

Epidemiology, clinical presentation, diagnostic and treatment of malaria

Toni Došenović

Malaria is one of the most important infectious parasitic disease in many tropical and subtropical regions in the world caused by blood-borne Plasmodium species parasites. It is estimated that nearly 40% of the world's population is at risk for acquiring malaria and according to World Health Organisation, there were an estimated 241 million clinical cases of malaria in 2020 globally as well as 627 thousand deaths. Malaria is the most common cause of fever in endemic areas. It can be categorized as uncomplicated or severe, complicated malaria. Patients with uncomplicated malaria disease usually present with weakness, headache, muscle and joint pain, paroxysms of chills, rigor, fever which usually peaks at around 40°C, sweating, fatigue and sleepiness. When the treatment is not effective, or does not start on time, severe malaria can develop with multiple organ dysfunction syndrome. It is presented with cerebral malaria, acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, hypoglycaemia, acidosis and severe anaemia. Light microscopy of Giemsa-stained thick and thin blood smears is the accepted standard for malaria diagnosis. In situations in which expert microscopic examination is delayed or difficult to obtain, Rapid Diagnostic Tests are performed which are based on capturing of parasite antigen from peripheral blood. There are also molecular methods like PCR, biochemical methods, immunoassays, flow cytometry and different approaches to microscopy. Malaria is treated with antimalarial chemotherapeutics. Most commonly used are chloroquine, atovaquone-proguanil, artemether-lumefantrine, mefloquine, primaquine, doxycycline, artemisinin-based combination therapy etc. Drug selection is based on which plasmodium caused the disease, severity of clinical presentation and a part of the world where the infection occurred. The data about parasite resistance to antimalarials are also very important. The treatment of severe malaria is being implemented in intensive care unit and it requires continuous monitoring. Intravenous artesunate is a drug of choice.

Key words: malaria, fever, thick blood smear, antimalarials, drug resistance

# 1. UVOD

Malaria je jedna od najvažnijih zaraznih parazitarnih bolesti tropskih i suptropskih regija svijeta. [1] Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji procijenjeno je da je u 2020. godini u svijetu bio 241 milijun kliničkih slučajeva malarije te je bila uzrokom 627 tisuća smrti. [2] Uzrokuju ju krvno-tkivni protozoi roda *Plasmodium* gdje je opisano više od 200 vrsta, a u ljudi bolest većinom uzrokuje njih pet : *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* i *P.knowlesi*. [1] Bolest se prenosi ubodom ženki zaraženih komaraca iz roda *Anopheles*, a rasprostranjenost malarije ovisi o njihovoj raširenosti. [3] Procjenjuje se da je skoro 40% svjetske populacije pod rizikom za obolijevanje od malarije, a endemska područja su subsaharska Afrika, dijelovi Srednje i Južne Amerike, Oceanije, južne i jugoistočne Azije. [4] U SAD-u i Europi svake se godine otkrije nekoliko tisuća parazitonoša povratnika iz endemskih zemalja. [1]



## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Malarija je jedna od najstarijih zabilježenih bolesti u povijesti medicine. Smrtonosne periodične vrućice i splenomegalija spomenute su još u zapisima iz Kine i Egipta davne 2700. godine prije Krista, a danas u svijetu godišnje obolijeva više od 200 milijuna ljudi te je i dalje uzrok velikom broju smrti. [5]

### 2.1. Uzročnik, rezervoar i izvor zaraze, putevi prijenosa

Uzročnici malarije su paraziti iz roda *Plasmodium* koji pripadaju koljenu *Apicomplexa*. [4] *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* i *P.ovale* klasificirani su kao ljudske vrste, a druge koje primarno inficiraju nehumane primatima mogu u rijetkim slučajevima inficirati i ljude kao npr. *P.knowlesi*, *P.cynomolgi*, *P.simum*, *P.brazilianum*, *P.inui*, *P.schwetzi*. [4] [6]

Za očekivati je sve učestalije pojavljivanje novih vrsta parazita *Plasmodium* koji uzrokuju bolest kod ljudi s obzirom na ubrzano širenje urbanih područja prema šumama i prirodnim staništima životinja koje su rezervoari zaraze. U prilog tome govori sve veća značajnost *P.knowlesi*, koji je inače poznat kao uzročnik malarije u makaki majmuna u jugoistočnoj Aziji, kao uzročnika malarije u ljudi u Maleziji i drugim dijelovima jugoistočne Azije. [1]

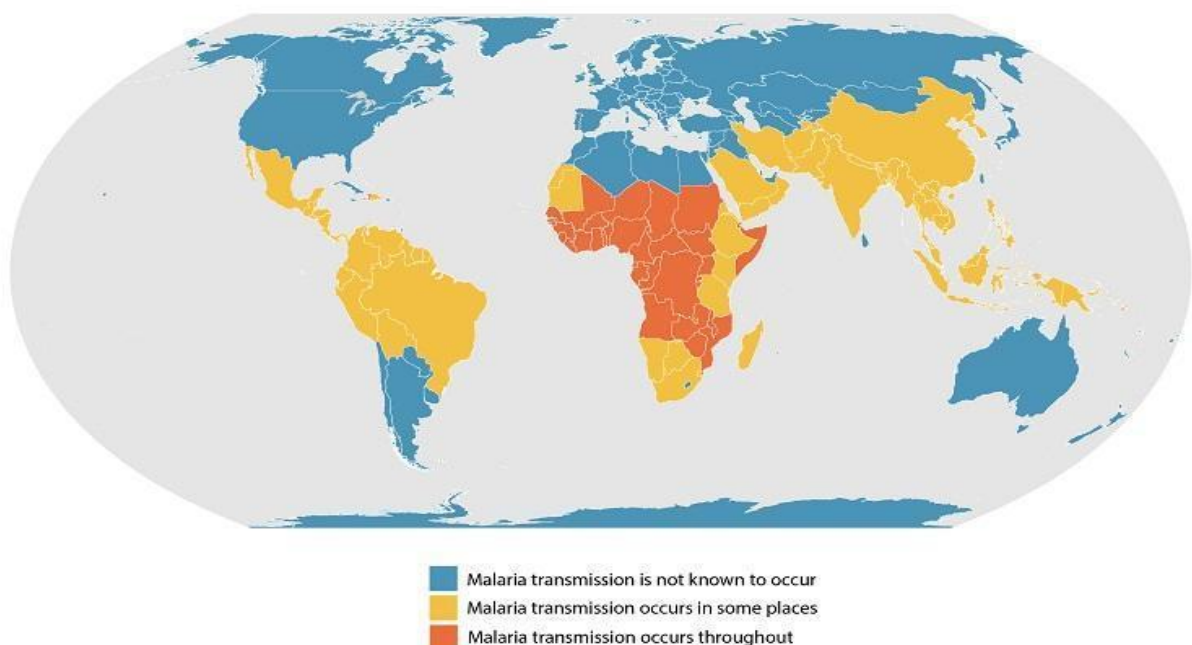
Bolest se najčešće prenosi ubodom zaražene ženke komarca iz roda *Anopheles* kojih u svijetu ima više od 400 vrsta, a njih 25 važno je za humanu medicinu. [3] Razlikuju se prema vremenu aktivnosti ubadanja tokom noći. Neke vrste će dosegnuti vrhunac aktivnosti u ranim noćnim satima, dok će ga drugi dostići u zoru. Određene vrste počinju ubadati u sumrak. [7] U šumovitim i vlažnim područjima tropa

komarci često ubadaju i danju. [6] Dnevni ritam hranjenja pojedinih vrsta komaraca naziva se „ciklusom ubadanja“ (engl. biting cycle). [7]

Osim već spomenutog najčešćeg puta prijenosa malarije preko zaražene ženke komarca, malarija se također može prenijeti transfuzijom krvi, transplantacijom organa zaražene osobe, intravenskim putem pri uporabi igala onečišćenih zaraženom krvlju te s majke na dijete tijekom trudnoće. [3]

## 2.2. Rasprostranjenost malarije, morbiditet, mortalitet i letalitet

Rasprostranjenost malarije ovisi o raširenosti komaraca iz roda *Anopheles*, a u slučaju malarije uzrokovane *P.knowlesi* o raširenosti makaki majmuna u jugoistočnoj Aziji. Povoljni raspon temperature za širenje bolesti je od 16 do 33 °C, a prijenosa nema iznad 2000 metara nadmorske visine. [1] Endemična su područja malarije subtropska i tropska područja. [6]



**Slika 1. Dijelovi svijeta u kojima se odvija prijenos malarije (preuzeto s <https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html> )**

2019. godine, procijenjeno je da je bilo 227 milijuna kliničkih slučajeva malarije u 85 endemskih zemalja, a godinu dana nakon početka COVID-19 pandemije 2020. godine taj je broj porastao na procijenjenih 241 milijun slučajeva što je rast od 14 milijuna. [2]

U većini krajeva svijeta s umjerenom klimom malarija je iskorijenjena 50-ih godina dvadesetog stoljeća, na području Europe, Sjeverne Amerike i sjeverne Azije. Eradikacija se vršila zaprašivanjem komaraca insekticidima, isušivanjem močvara te liječenjem oboljelih. U zemljama u razvoju koje se nalaze u krajevima s tropskom i suptropskom klimom nije bilo moguće eradikirati malariju. [1] [3]

2020. godine u Africi bilo je 228 milijuna kliničkih slučajeva zaraze i 602 tisuće smrti. To čini oko 95% svih slučajeva malarije u svijetu i 96% smrti globalno. 80% svih smrti čine djeca mlađa od 5 godina. U subsaharskoj Africi *P.falciparum* glavni je uzročnik bolesti i smrti, osobito kod mlađe djece jer starija djeca i odrasla populacija imaju u pravilu prethodnim infekcijama stečeni imunitet. [2]

Jugoistočna Azija je 2020. godine imala 9 zemalja u kojima je malarija endemična. Bilo je oko 5 milijuna slučajeva zaraze što čini 2% slučajeva globalno. Indija je bila zaslužna za 83% tih slučajeva, a više od trećine bili su uzrokovani s *P.vivax*. [2]

Na području WHO regije Istočnog Mediterana zaraza malarijom povisila se od 2016. do 2020. godine za 33%. U 2020. godini bilo je 5.7 milijuna slučajeva te oko 12 300 smrti. Najviše slučajeva smrti bilo je u Sudanu, a 80% ih je uzrokovano s *P.falciparum*. [2]

U WHO regiji zapadnog Pacifika, od 2019. do 2020. godine povisio se broj slučajeva zaraze malarijom za 19% i iznosio je oko 1.7 milijuna, a broj smrti se povisio

s 2600 na 3200. Većem broju zaraze i smrti najviše je pridonijela Papua Nova Gvineja gdje trećinu slučajeva uzrokuje *P.vivax*. [2]

U WHO regiji gdje spadaju Sjeverna, Srednja i Južna Amerika, između 2000. godine i 2020. incidencija malarije pala je za 58%, i sada iznosi oko 650 000 slučajeva godišnje. 77% svih slučajeva zaraze u ovoj regiji čine Venezuela, Brazil i Kolumbija, a najčešći uzročnik je *P.vivax*. [2]

Od 2015, WHO regija Europe slobodna je od malarije. Zadnja zemlja koja je prijavila autohtoni slučaj malarije bila je Tadžikistan u 2014. godini. Između 2000. i 2020. nije bilo prijavljenih smrti od endemske malarije. [2]

Važno je spomenuti aerodromsku (eng. airport malaria) i lučku malariju. One nastaju u okolini aerodroma, odnosno luka ako su zaraženi komarci dospjeli zrakoplovom ili brodom. Zaraze se samo stanovnici u blizini aerodroma i luka jer komarci ne mogu daleko odletjeti. [1][8] Najveći broj uvezenih slučajeva malarije u Hrvatskoj bilježi se u pomoraca i to u onih koji su plovili uz obalu Afrike. [6]

U afričkim zemljama dominira *P.falciparum*. *P.vivax* češći je u Srednjoj i Južnoj Americi, a u zapadnoj Africi je vrlo rijedak zato što 95% stanovništva nema antigen *Duffy* koji služi kao njegov receptor. U zemljama jugoistočne Azije, dijelovima Južne Amerike i Oceanije podjednaka je prevalencija *P.vivax* i *P.falciparum*. Što se tiče *P.knowlesi*, endemičan je u nekoliko zemalja jugoistočne Azije. [3]

U endemskim se zemljama intenzitet prijenosa zaraze mjeri entomološkom inokulacijskom stopom (EIS). EIS je broj uboda zaraženih komaraca kojemu je pojedini čovjek izložen tijekom godine dana, a najveći je u zemljama subsaharske Afrike te u nekim predjelima može iznositi i do 1000 na godinu dana. Za te zemlje kaže se da imaju „stabilnu malariju“ jer simptomatsku infekciju imaju najčešće djeca u dobi do pet

godina, dok odrasli imaju određenu razinu stečene zaštitne imunosti. U tim zemljama među odraslima najčešće obolijevaju trudnice jer se takva imunost znatno smanjuje tijekom trudnoće. U većini zemalja jugoistočne Azije, Indije, Srednje i Južne Amerike EIS je većinom nizak s jednim ili samo nekoliko uboda zaraženih komaraca tijekom godine, zbog čega ljudi tih krajeva ne stječu zaštitnu imunost pa podjednako obolijevaju djeca i odrasli. Za te krajeve kažemo da imaju „nestabilnu malariju“. [3]

### **2.3. Malarija u Hrvatskoj**

Eradikacija malarije u Hrvatskoj započeta je 1947. godine u Istri, Kvarnerskim otocima, Dalmaciji, dolini Neretve i Slavoniji. Posljednji autohtoni slučaj bio je u Dubravicama pokraj Šibenika 1954. godine. Hrvatska je bila prva kontinentalna zemlja u kojoj je proglašena eradikacija malarije još 1964. godine. Nakon eradikacije javljali su se samo importirani slučajevi i to najčešće kod pomoraca, a rjeđe kod turista i radnika na privremenom radu u endemskim zemljama. U Hrvatskoj se prosječno javlja 10 oboljelih na godinu dana. [1] [6] [9]

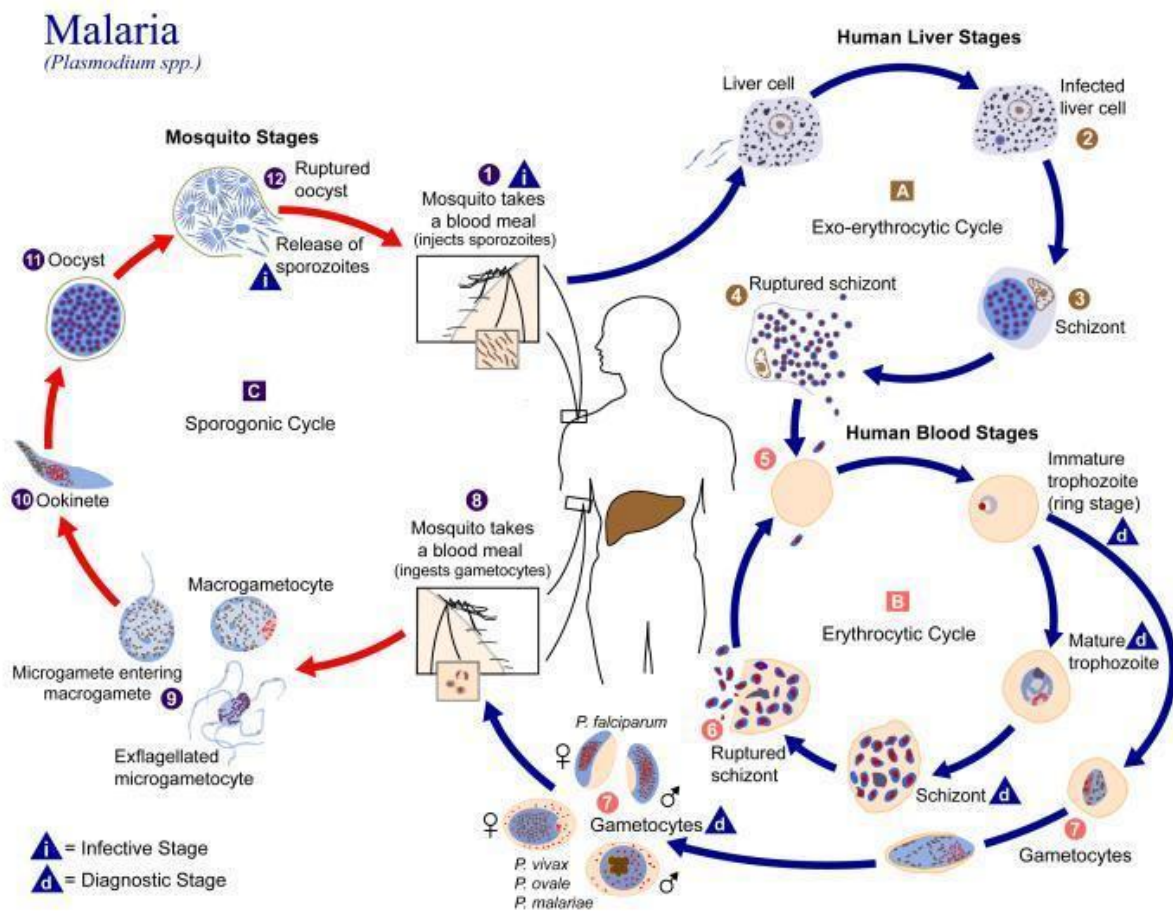
### 3. KLINIČKA SLIKA

Malarija je najčešći uzročnik vrućice u endemskim krajevima, a razlikujemo nekompliciranu i kompliciranu ili tešku malariju. [3] Za razumijevanje uzroka nastanka simptoma i znakova bolesti prvo trebamo razumjeti njenu patogenezu i životni ciklus plazmodija.

#### 3.1. Životni ciklus parazita

U životnom ciklusu plazmodija razlikujemo dvije faze. Jedna se odvija u komarcu, a druga u čovjeku. Iznimku čini *P.knowlesi* čiji se razvojni ciklus može odigravati i u dugorepom majmunu makakiju. [3] U čovjeku se odvija nespolni razvoj parazita, a razlikujemo dvije faze: prederitrocitna ili jetrena faza te eritrocitna ili krvna faza. Infekcija nastaje za vrijeme hranjenja zaražene ženke komarca krvlju, inokulacijom infektivnog oblika plazmodija, pokretnih sporozoita koji se nalaze u žlijezdama slinovnicama. Da bi infekcija bila moguća, prilikom uboda komarca, krv se ne smije zgrušati do čega niti ne dolazi jer slina komarca ima antikoagulantna svojstva. [3] Sporozoiti se aktivno kreću kroz tkivo te nakon nekoliko sati ulaze u krvotok. Prvo odlaze u jetru gdje počinje njihov razvoj i razmnožavanje shizogonijom unutar hepatocita. Nastaje jetreni shizont s velikim brojem merozoita, oko 10 do 30 tisuća u jednom hepatocitu. Ta faza razvoja traje od jednog do dva tjedna. Kada se jetreni shizont raspadne, merozoiti odlaze u krvotok i ulaze u eritrocite. Time započinje eritrocitna faza razvoja. U eritrocitima se odvija nespolni ciklus razvoja parazita koji traje približno 48 sati za *P.falciparum*, *P.vivax* i *P.ovale*, 24 sata za *P.knowlesi* i 72 sata za *P.malariae*. [1] [3]. Tijekom tog vremena razvijaju se eritrocitni shizonti koji dovode do puknuća eritrocita pri čemu se u krvotok oslobađaju merozoiti i nastaje parazitemija.

Merozoiti brzo ulaze u nove eritrocite te se ciklus ponavlja. [10] Dio merozoita se u eritrocitima diferencira u spolne stanice, ženske makrogametocite i muške mikrogametocite, koji ostaju u krvi 2 do 3 dana. Kada komarac ponovno siše krv, gametociti se u njegovu želucu razvijaju u makrogamete i mikrogamete gdje se oplode te nastane zigota koja postane pokretna i tada se naziva ookinet. Ookinet prođe kroz želučani epitel te se razvije u oocistu u kojoj se razvijaju sporozoiti. Sporozoiti dozrijevaju nekoliko dana do 3 tjedna te dospiju u žlijezde slinovnice komarca, a nakon hranjenja komarca inokuliraju se u čovjeka. [1] [11]



Slika 2. Životni ciklus *Plasmodium spp.*

(preuzeto s <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>)

### 3.2. Patogeneza bolesti

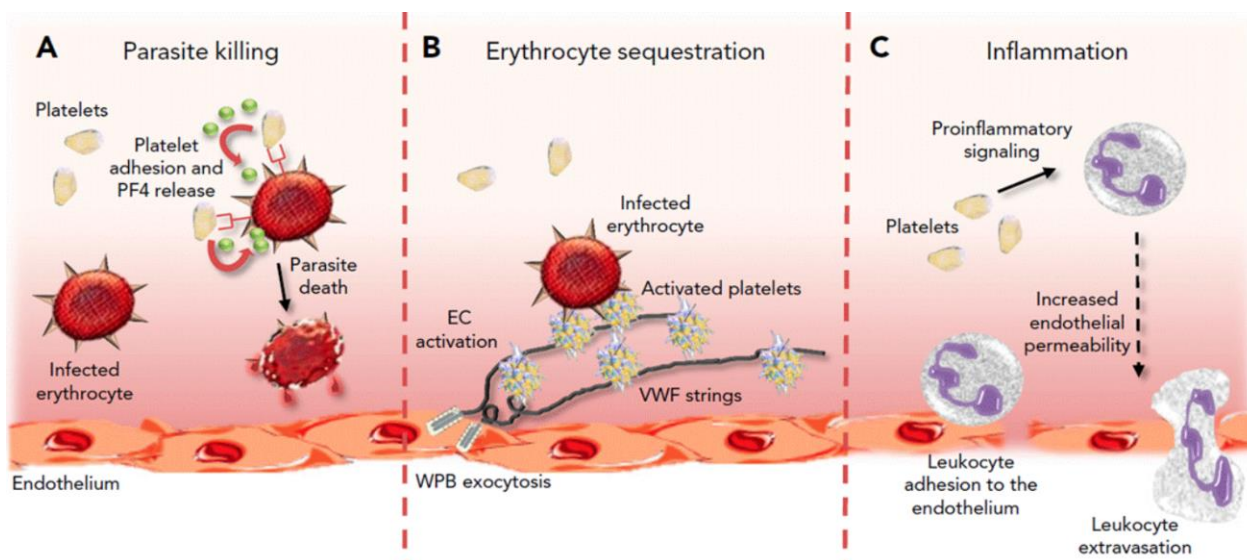
Molekula domaćina tetraspanin CD81 važna je za ulazak sporozoitima u hepatocite. Studije su pokazale da SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), poznat kao koreceptor sa CD81 za ulazak virusa hepatitisa C u hepatocite također igra važnu ulogu kod ulaska plazmodija u hepatocite. [4]

Invazija eritrocita započinje vezanjem merozoita za specifične receptore na površini eritrocita. Receptor PfRH5 važan je za *P.falciparum*, dok je za *P.vivax* i *P.knowlesi* važan antigen Duffy. Za *P.ovale* i *P.malariae* membranski eritrocitni receptori nisu poznati. Nakon vezanja za eritrocit plazmodij ulazi invaginacijom u eritrocit te se smjesti unutar vakuole koja se sastoji od invaginirane eritrocitne membrane. Za vrijeme razvoja parazita u eritrocitu stvaraju se mali prstenasti oblici parazita koji u slučaju infekcije koju uzrokuje *P.falciparum* mogu izgledati poput „slušalica koje stavljamo na glavu“. Kod infekcije koju uzrokuje *P.vivax* unutar eritrocita mogu se vidjeti karakteristične crvene granule zvane Schuffnerove granulacije. Za infekciju koju uzrokuje *P.ovale* također su karakteristične Schuffnerove granulacije i ovalni oblik eritrocita. Tijekom rasta *P.malariae* i *P.knowlesi* stvaraju se karakteristične vrpčaste forme te se zbog sličnog mikroskopskog nalaza razmaza periferne krvi ta dva uzročnika mogu lako zamijeniti. Parazit za svoj razvoj troši sadržaj eritrocita, prije svega hemoglobin. Proteolizom hemoglobina oslobađaju se aminokiseline koje su parazitu korisne za sintezu vlastitih proteina, a dimerizacijom slobodnog hema sprječava se nastajanje njegovih toksičnih oksidativnih oblika pri čemu nastaje hemozoin, smeđi ili crni malarični pigment. Također, parazit kodira sintezu membranskih proteina uzrokujući promjenu membranske propusnosti i time olakšava unos hranjivih sastojaka te stvaranje optimalnoga elektrolitnog okruženja. Kod infekcije parazitom *P.falciparum* eritrocit poprima sferičan oblik, smanjene je elastičnosti i



deformabilnosti. Tijekom prvih 12 - 14 sati razvoja *P.falciparum* stvara se specifični membranski protein PfEMP1 (od engl. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1) na vanjskoj površini zaraženog eritrocita čime se pospešuje adherencija zaraženog eritrocita na endotel kapilara. Tako promijenjeni eritrociti adheriraju na endotel kapilara i nestaju iz cirkulacije, što se naziva sekvestracijom. Ona je ključna u patogenezi teške malarije. Nakon opetovanih dioba parazita mitozom, eritrocit biva posve ispunjen merozoitima što uzrokuje njegovu rupturu. Nakon ruptуре eritrocita oslobođeni merozoiti invadiraju nove eritrocite i ponavlja se razvojni ciklus. Tako postupno dolazi do logaritamskog širenja infekcije, a broj parazita raste od 6 do 20 % po ciklusu. Kada broj parazita dosegne 50/mikrolitru u krvi, što je oko 100 milijuna parazita u krvi odrasle osobe, pojavljuju se prvi simptomi bolesti. Inkubacija malarije obično traje od 12 do 14 dana od uboda zaraženog komarca. Kod infekcije uzrokovane s *P.vivax* i *P.ovale* paraziti mogu ostati u jetri u obliku hipnozoita, od tri tjedna do tri godine, ovisno o dijelu svijeta gdje je nastala infekcija. Hipnozoiti se mogu početi iznenada razmnožavati i uzrokovati relaps bolesti. Rupturom zaraženih eritrocita dolazi do izlaska njihovog sadržaja u cirkulaciju što izaziva aktivaciju makrofaga i proizvodnju proinflamatornih citokina poput TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i drugih. To dovodi do pojave vrućice i ostalih simptoma bolesti. Povišena tjelesna temperatura šteti zrelim parazitima te dolazi do pravilnoga periodičnog pojavljivanja vrućice. Ona se može javljati svaki dan (malaria quotidiana), svaka dva dana (malaria tertiana) ili svaka tri dana (malaria quartana). Razvija se i humoralni i stanični imunski odgovor koji je važan za daljnju kontrolu infekcije. Novorođenče tijekom prvog mjeseca života ima djelomičnu zaštitu koju mu pružaju majčina protutijela. Osobe koje su izložene opetovanim ubodima zaraženih komaraca u endemskim krajevima imaju određenu razinu stečene imunosti koja im pruža zaštitu od bolesti, ali ne i od infekcije. U tih osoba česta je

asimptomatska parazitemija. Kada se takve osobe presele u druge krajeve svijeta gube stečenu imunost nakon nekoliko godina. [3] Infekcija s *P.falciparum* ima najveću smrtnost od svih plazmodija koji inficiraju čovjeka jer može zaraziti i uništiti sve razvojne stadije eritrocita dovodeći do velike parazitemije, anemije, splenomegalije i žutice. Ova vrsta odgovorna je za gotovo sve slučajeve teške malarije. *P.knowlesi* i *P.vivax* mogu također izazvati smrtonosne infekcije, međutim puno rjeđe. Jedan od razloga tome je i niža parazitemija jer ostale vrste plazmodija preferiraju ili starije eritrocite (*P.malariae*) ili mlađe oblike, retikulocite (*P.vivax* i *P.ovale*) te je klinička slika blaža. [11] [12] Patofiziološki procesi kod teške malarije dovode do promjena na endotelu krvnih žila na koje se lijepo zaraženi eritrociti čime dolazi do sekvestracije eritrocita, opstrukcije mikrocirkulacije i tkivne hipoksije. Kod zaraze s *P.falciparum* dolazi do opstrukcije mikrocirkulacije zbog citoadherencije posredovane proteinima parazita poput PfEMP1. Sljepljivanjem eritrocita formiraju se rozete, dolazi do aglutinacije te do akumulacije trombocita. Smanjena mikrocirkulacija u kapilarama i postkapilarnim venulama najizraženija je u mozgu, a manje u srcu, očima, jetri, bubrezima i probavnom traktu te ima za posljedicu laktičnu acidozu, disfunkciju vitalnih organa, cerebralnu ishemiju i smrt. Hemoliza izazvana povećanim raspadanjem eritrocita, smanjena sposobnost slezene u njihovoj sekvestraciji i razgradnji te povećana koncentracija TNF- $\alpha$  dovode do anemije. [13] U patogenezi malarije trombociti igraju važnu ulogu pomoću nekoliko mehanizama. Mogu spriječiti progresiju bolesti tako da se vežu na zaražene eritrocite uzrokujući otpuštanje PF4 (platelet factor - 4). S druge strane, mogu poticati citoadherenciju i sekvestraciju eritrocita uzrokujući vaskularnu okluziju. Također, imaju upalni učinak aktivirajući cirkulirajuće leukocite. [14]



**Slika 3. Uloga trombocita u patogenezi malarije**

(preuzeto s <https://mpmp.huji.ac.il/maps/platelet.html>)

### 3.3. Simptomi i znakovi bolesti

Malarija se prezentira kao akutna febrilna bolest karakterizirana paroksizmima napadaja visoke tjelesne temperature koja doseže 40°C i iznad, znojenjem i tresavicom, nakon čega slijedi slabost i pospanost. Ti malarični napadaji traju nekoliko sati, a mogu biti sinkronizirani s rupturama eritrocitnih shizonata. U krvi bolesnika u trenutku napadaja nađe se visoka koncentracija TNF- $\alpha$  faktora koji vjerojatno izlučuju monociti aktivirani tvarima oslobođenim iz rupturiranih shizonata. [1]

[4] Inkubacija kod infekcije s *P.falciparum* obično traje 9 do 14 dana, kod infekcije s *P.vivax* i *P.ovale* 10 do 17 dana i dulje te kod infekcije s *P.malariae* oko 1 mjesec (18 do 40 dana) ili dulje, godinama. [10]

Mogu se razlikovati nekomplicirana i komplicirana, teška malarija. Kod nekomplicirane malarije klasični napad započinje malaksalošću, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima, naglom tresavicom, zimicom i vrućicom koja se

penje do 40 °C. Mogu se pojaviti proljev i abdominalni grčevi. Nakon 2 do 6 h vrućica pada te dolazi do obilnog preznojavanja, nakon čega slijedi jaki umor. Na početku infekcije vrućica je često nepravilna, a kod uspostavljene infekcije malarijski paroksizmi u pravilu se pojavljuju svaka 2 do 3 dana, ovisno o vrsti uzročnika. Pravilni intervali vrućice češće se pojavljuju kod infekcija koje uzrokuju *P.vivax* i *P.ovale*, dok je kod infekcije parazitom *P.falciparum* često nepravilna. Zajedničke manifestacije svim oblicima malarije su vrućica, anemija, trombocitopenija, žutica, splenomegalija, hepatomegalija i malarijski paroksizam. [3] [10]

Ako se liječenje nekomplikirane malarije započne na vrijeme učinkovitim antimalaricima smrtnost je mala. No, kada liječenje nije učinkovito ili se nije započelo na vrijeme može se razviti teška, komplicirana malarija uz multisistemsko organsko zatajenje. Najviše smrti u svijetu od malarije uzrovano je infekcijom s *P.falciparum*. Mikrovaskularna opstrukcija nastala sekvestracijom eritrocita temeljni je patofiziološki mehanizam nastanka teškog oblika malarije. Zaraženi eritrociti se akumuliraju u cijelom tijelu, uključujući srce, pluća, jetru, bubreg, crijeva, kožu, koštanu srž i placentu kod trudnica. Kliničke manifestacije teške malarije su cerebralna malarija, akutno bubrežno zatajenje, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), hipoglikemija, acidoza i teška anemija. [3] [4]

Cerebralna malarija najčešće se manifestira kao difuzna simetrična encefalopatija. Pacijenti koji prežive cerebralnu malariju mogu imati doživotna neurološka oštećenja koja utječu na kvalitetu života. Poremećaj svijesti se može pojaviti postupno ili nakon konvulzija. Generalizirane konvulzije pojavljuju se u oko 10% odraslih osoba i u 50 % djece. Koma je karakterističan simptom teške falciparum malarije koja u odraslih osoba uzrokuje smrtnost od oko 20 % unatoč liječenju. Smrtnost djece od cerebralne malarije manja je nego u odraslih, ali cerebralna malarija

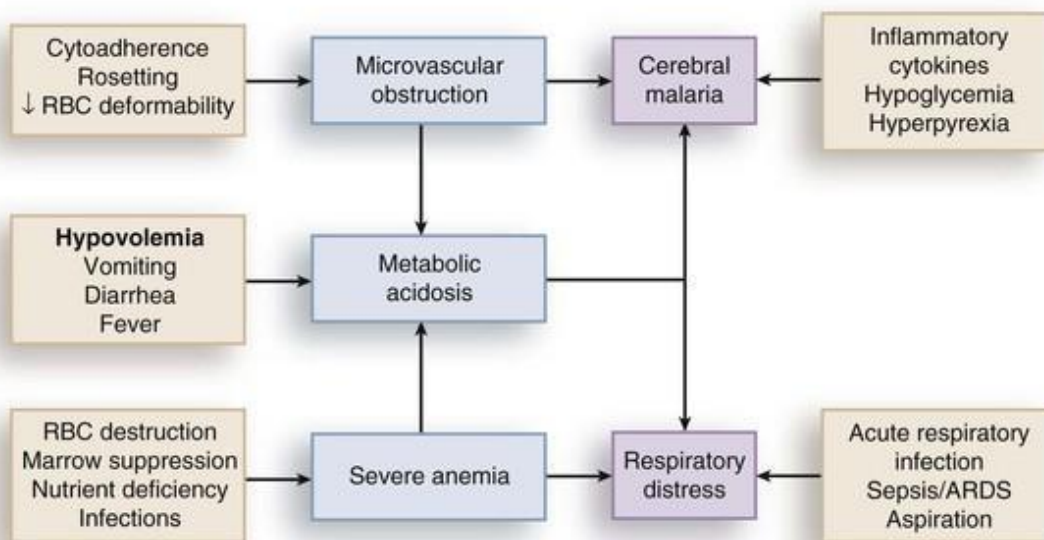
kod djece povezana je s višom incidencijom generaliziranih konvulzija i neurokognitivnih deficita. Javljaju se hemiplegija, kortikalna sljepoća, gluhoća, ataksija, pareze, poremećaji govora, poremećaji ponašanja, cerebralna paraliza i smanjena kognicija. Nalaz krvno moždane barijere obično je uredan, iako je patohistološki obdukcijски nalaz u afričke djece pokazao povećanje propusnosti. Nalazi pokazuju povećani intrakranijski tlak, a to se pripisuje povećanju intrakranijskog volumena krvi kao posljedice sekvestracije eritrocita. U većine djece svi navedeni neurološki defeciti postupno regrediraju ili posve nestanu tijekom idućih mjeseci. No, uočeno je da oko 10% djece nakon preboljene cerebralne malarije ima trajne teškoće govora, učenja, oslabljeno pamćenje te da je povećana pojavnost epilepsije i skraćen životni vijek.[3][15]

Hipoglikemija može izazvati komu i konvulzije što pridonosi smrti od cerebralne malarije. Razlikuju se patofiziološki mehanizmi hipoglikemije kod odraslih i kod djece. Kod djece koncentracija inzulina je normalna, a hipoglikemija je uzrokovana smanjenom jetrenom glukoneogenezom i povećanom potrošnjom glukoze perifernih tkiva i intraeritrocitnih parazita. Kod odraslih hipoglikemija je uzrokovana hiperinzulinemijom koja je uzrokovana stimulacijom otočnih stanica gušterače faktorima koje otpuštaju paraziti ili terapija kininom. [4]

Acidoza se razvija kao posljedica nakupljanja organskih kiselina, anemije, sekvestracije eritrocita, hipovolemije radi gubitka tekućine povraćanjem, proljevom i vrućicom. Laktičnu acidozu uzrokuje anaerobna glikoliza u tkivima gdje je opstruirana mikrocirkulacija i dotok kisika, laktat koji stvaraju paraziti i smanjen klirens laktata zbog poremećene funkcije jetre i bubrega. Acidoza se obično pojavljuje s hipoglikemijom i uzrokuje acidotično Kussmaulovo disanje što je loš prognostički znak. [3] [4]

Anemija je normocitna i normokromna, a nastaje destrukcijom parazitiranih eritrocita i ubrzanog klirensa parazitiranih i neprazitiranih eritrocita. Također dolazi i do poremećene eritropoeze jer povišena koncentracija inflamatornih citokina i TNF-a dovodi do smanjene proizvodnje eritropoetina. [4] Trombocitopenija je često prisutna, a u manje od 5 % bolesnika s teškom malarijom razvije se krvarenje zbog diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). [3]

Nekardiogeni plućni edem i ARDS najčešće se pojavljuju kod *P.falciparum* malarije. Pretpostavlja se da sekvestracija zaraženih eritrocita u plućima potiče proizvodnju inflamatornih citokina koji povećavaju kapilarnu propusnost dovodeći do plućnog edema, hipoksije, dispneje i akutnog respiratornog distresnog sindroma. Ijatrogena nadoknada tekućine i zatajenje bubrega pridonose razvoju i pogoršanju edema pluća. Može se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom bolesti, čak i kada se čini da se pacijent oporavlja uzimanjem terapije. [4]



Slika 4. Patogeneza teške *P.falciparum* malarije

(preuzeto s <https://oncohemakey.com/malaria-plasmodium-species/>)

Akutno bubrežno oštećenje česta je komplikacija teške malarije u odraslih bolesnika, dok je kod djece vrlo rijetka. Pojavljuje se kao posljedica akutne tubularne nekroze. Od 60 do 70 % bolesnika je oligurično, a rana primjena hemofiltracije ili dijalize znatno pridonosi povoljnom ishodu bolesti.

U bolesnika s teškom malarijom pojavljuje se i žutica kao posljedica hemolize, oštećenja hepatocita i kolestaze. Učestale su i invazivne bakterijske infekcije, a mogući uzrok je povećana translokacija crijevnih bakterija kroz epitel enterocita. Važno je spomenuti da malarija povećava širenje infekcije HIV-om u endemskim krajevima i utječe na bržu progresiju virusne bolesti. [3]

Kod trudnica se zaraženi eritrociti akumuliraju u placenti i dovode do intrauterinog zastoja u rastu, intrauterine smrti, pobačaja, prijevremenog poroda, male porođajne težine i povećanog mortaliteta novorođenčadi. U krajevima s nestabilnom malarijom trudnice su izložene povećanom riziku za razvoj teške malarije u usporedbi s ostalim ženama. [3] [4]

Infekcije s *P.vivax* i *P.ovale* obično su blažeg kliničkog tijeka, no rijetko *P.vivax* može izazvati i smrt koja je posljedica ruptуре slezene ili akutnog oštećenja pluća. Infekcija s *P.malariae* sličnog je kliničkog tijeka infekcijama s *P.vivax* i *P.ovale*, a razlika je u tome da se napadaji javljaju svaka 3 dana. Kod djece koja žive u endemskim krajevima *P.malariae* može uzrokovati nefrotski sindrom koji je uzrokovan glomerulonefritisom imunih kompleksa. Infekcija s *P.knowlesi* se dijagnostički ne može razlikovati od infekcije s *P.malariae* na razmazu krvi, no ciklus od *P.knowlesi* traje 24 sata i uzrokuje visoku parazitemiju koja dovodi do teške kliničke slike. [4]

Postoje također i miješane infekcije kada je čovjek istovremeno zaražen s više od jedne vrste plazmodija. Na primjer, u Tajlandu 30% bolesnika koji se prezentiraju s teškom falciparum malarijom istodobno imaju *P.vivax* infekciju. [5]

## 4. DIJAGNOSTIKA

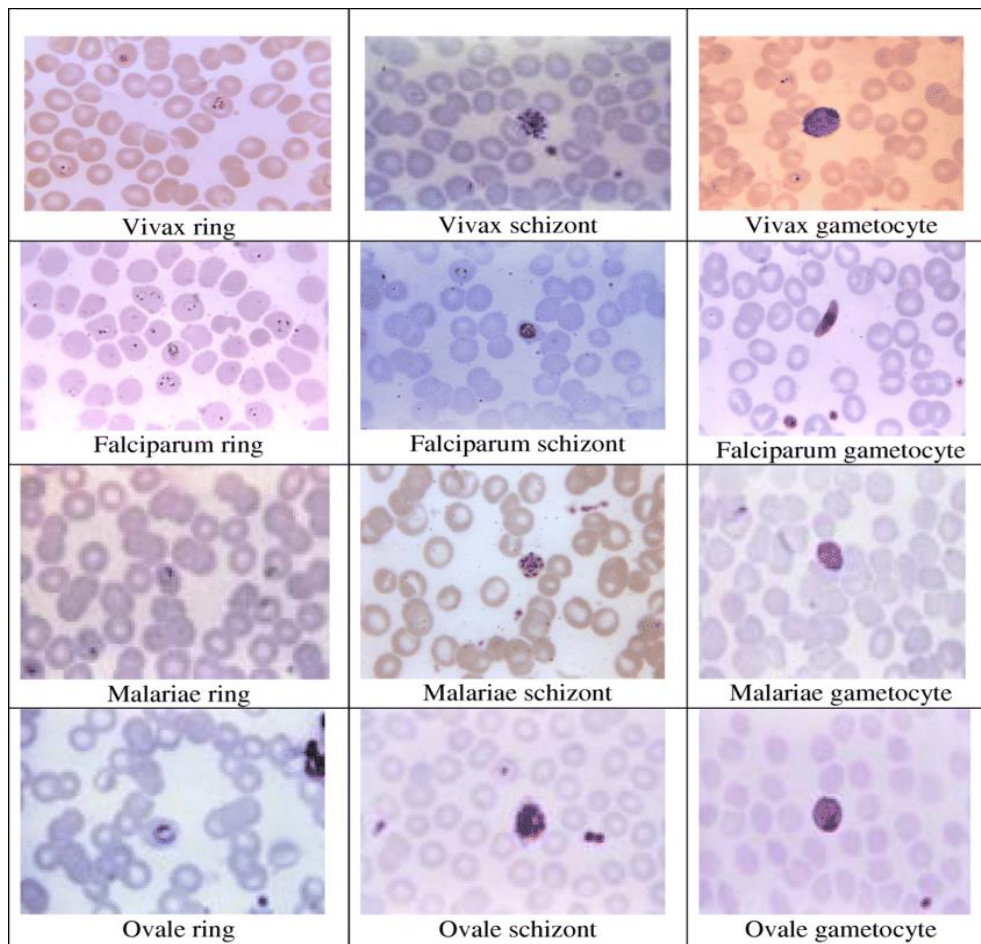
Usprkos pojavi brojnih novijih metoda za dijagnostiku malarije, mikroskopija bojenog preparata guste kapi i razmaza periferne krvi i dan danas je zlatni standard za parazitološku dijagnostiku ove infekcije. Dodatno se u dijagnostici mogu izvesti i brzi dijagnostički testovi detekcije antigena kojima se u krvi dokazuju različiti antigeni parazita. Također postoje i molekularne metode dijagnostike poput PCR-a ili LAMP metode, no njihova primjena ipak je ograničeno dostupna, prvenstveno u za malariju endemskim krajevima svijeta. [1] [3]

### 4.1. Gusta kap i razmaz periferne krvi

Gusta kap i razmaz periferne krvi bojani najčešće metodom po Giemsi i mikroskopirani pod imerzijskim povećanjem svjetlosnog mikroskopa zlatni su standard u parazitološkoj dijagnostici malarije. Pripremaju se iz kapilarne krvi ili venske krvi kojoj je dodan antikoagulans EDTA (Ethylene diamine tetraacetic acid) da se spriječi koagulacija. Za pripremu guste kapi moraju se nakapati jedna do dvije kapi krvi na stakalce nakon čega se krv raširi u krug promjera oko 1.5 do 2 cm te se osuši na zraku, a potom oboji. Gusta kap služi za pregled relativno velike količine krvi na prisutnost parazita. Ako se vizualiziraju, uzročnici malarije nalaze se izvan eritrocita jer su eritrociti lizirani zbog neprimjene fiksacijskog koraka pomoću alkohola u postupku bojenja i pripreme uzorka. Za razmaz periferne krvi kapne se jedna kapljica krvi na stakalce te se razmaže uz pomoć kraja drugog stakalca. Nakon sušenja, fiksira se metanolom te potom oboji. [11] Osjetljivost metode guste kapi veća je u odnosu na razmaz krvi jer se pregledava veća količina eritrocita te je koncentracija parazita posljedično u uzorku veća. Nedostatak ove metode je što je vrstu parazita teže odrediti. S druge strane, na mikroskopskom nalazu periferne krvi moguće je morfološki lakše



odrediti o kojoj se vrsti parazita radi što je vrlo važno za planiranje liječenja. [3] Određivanje vrsta radi se pomoću analize veličine i oblika zaraženih eritrocita, prisutnosti granulacija i nalaza drugih morfoloških obilježja parazita u različitim fazama ciklusa. Kada se utvrdi o kojoj se vrsti plazmodija radi, važno je odrediti stupanj parazitemije. Kada za to koristimo gustu kap, obično se izražava broj parazita u odnosu na standardno zadani broj leukocita po mikrolitru krvi što iznosi 8000/  $\mu$ l. Rezultat se prikazuje kao broj parazita po mikrolitru krvi. Kada za određivanje stupnja parazitemije koristimo razmaz krvi, rezultati se izražavaju kao postotak inficiranih eritrocita u promatranom vidnom polju. [11]



**Slika 5. Mikroskopske slike razvojnih stadija pojedinih vrsta plazmodija**

(preuzeto s [https://www.researchgate.net/figure/Different-stages-of-each-malaria-species\\_fig2\\_330331145](https://www.researchgate.net/figure/Different-stages-of-each-malaria-species_fig2_330331145))

Kod *P.falciparum* malarije nalaz krvnih razmaza može biti negativan ako su većinom prisutni odrasli oblici parazita i ako su zaraženi eritrociti sekvestrirani u mikrocirkulaciji. Prema tome, ako je nalaz negativan, a sumnja na malariju i dalje postoji, krvni razmaz treba ponavljati svakih 12 sati tijekom tri dana do potvrde ili isključenja bolesti. [4]

*P.falciparum* malariju karakteriziraju tanki prstenovi, odsutnost shizonta jer su sekvestrirani u mikrocirkulaciji i gametociti oblika banane. *P.vivax* i *P.ovale* imaju relativno deblje prstenove, ameboidne trofozoite, shizonte i gametocite oblikovane kao kugla te su za njih karakteristične Schuffnerove granule i povećanje eritrocita. *P.malariae* se prepoznaje po vrpčastim formama trofozoita i normalnoj veličini eritrocita koji često imaju obilan hemozoin. [4]

## **4.2. Mikrohematokritno centrifugiranje i bojenje fluorescentnim bojama**

Dokaz parazita moguće je ostvariti i centrifugiranjem uzorka krvi u QBC staklenim kapilarama presvučenim s bojom acridine orange. Na kraju postupka centrifugacije 50-110  $\mu$ l kapilarne ili venske krvi, paraziti i zaraženi eritrociti koncentrirani su na malo područje blizu vrha RBC stupca i drže se za zid kapilare te su pritom odmah dostupni mikroskopiranju. [6]

U postupku fluorescentnog bojenja, koristi se fluorescentna boja acridin orange koja se veže za DNA. U svježoj krvi, boja lako prodire eritrocitnu membranu i boji parazite malarije. [6]

### 4.3. Brzi dijagnostički testovi

Brzi dijagnostički testovi su imunokromatografski testovi kojima dokazujemo antigene parazita u perifernoj krvi. Jednostavni su za uporabu i ne zahtijevaju nikakvu posebnu laboratorijsku opremu te su time bitni u područjima koja nemaju pristup opremljenom laboratoriju. Antigeni koje dokazujemo su histidinom bogati antigen parazita *P.falciparum* (PfHRP2 - P.falciparum histidine rich proteine 2), plazmodijska aldolaza i plazmodijska laktat-dehidrogenaza. PfHRP2 je specifičan samo za *P.falciparum* i neće otkriti druge vrste. Testovi bazirani na detekciji laktat dehidrogenaze mogu biti specifični za *P.falciparum* ili mogu detektirati i pan-plazmodijsku LDH ostalih vrsta. Također mogu prepoznati miješanu infekciju s *P.falciparum* i *P.vivax*. Za *P.ovale*, *P.malariae* i *P.knowlesi* ne postoje specifični testovi. [1] [3] [11]

### 4.4. Molekularna dijagnostika

PCR je visoko senzitivna i visoko specifična metoda za dokazivanje malarije, ali se za sada ograničeno primjenjuje u rutinskoj dijagnostici jer zahtijeva visoko educirano osoblje i skupu laboratorijsku opremu, što je posebno problem u krajevima gdje je bolest najproširenija. PCR se puno šire koristi u referentnim i istraživačkim laboratorijima. Prednost ove metode je sposobnost detekcije vrlo niske parazitemije, do 10 parazita po mikrolitru krvi. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) je metoda umnažanja DNA slična PCR-u, ali se razlikuje u tome što se izvodi na konstantnoj temperaturi što ju čini jednostavnijom i aparaturu jeftinijom. [5]

## **4.5. Detekcija hemozoina**

Novija metoda dijagnostike malarije je detekcija malaričnog pigmenta hemozoina koji nastaje dimerizacijom slobodnog hema. Hemozoin posjeduje magnetska i refrakcijska svojstva. Za detekciju hemozoina koriste se polarizirajuća laserska svjetla za mikroskopsku detekciju, masena spektrometrija i magnetsko optička tehnika. [16] Ove metode ipak nisu zaživjele u široj dijagnostičkoj primjeni.

## **4.6. Serologija**

Serologija nema veliko značenje u dijagnostici akutne malarije. U vrijeme nastanka simptoma, protutijela su često odsutna. Također, pozitivan nalaz protutijela nam ne govori radi li se o akutnoj infekciji ili o prošloj infekciji. Serologija se koristi u epidemiološkim studijama, kod donora krvi te za dokaz prijašnjeg kontakta bolesnika s parazitom. Najčešće primjenjivana metoda za serološku dijagnostiku je indirektna imunofluorescencija i ELISA (enzyme linked immunosorbent assay). Na tržištu postoje komercijalno dostupni testovi. [11]

## **4.7. Ostale laboratorijske pretrage**

Laboratorijski nalazi krvi nisu specifični za malariju, ali nam pomažu u dijagnozi. Nalazi obično upućuju na anemiju i trombocitopeniju. Broj leukocita može biti smanjen, normalan ili povišen. Sedimentacija je obično ubrzana kao i vrijednost C-reaktivnog proteina. Pri teškoj malariji nalaze se metabolička acidoza, hipoglikemija, niže vrijednosti natrijeva bikarbonata, kalcija, fosfata i albumina te povišene vrijednosti laktata, ureje, kreatinina, jetrenih enzima, bilirubina i kreatinin kinaze. [3] [4]

## 5. LIJEČENJE

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju malarije nazivaju se antimalarični kemoterapeutici. Odabir lijeka ovisi o vrsti plazmodija koji je uzrokovao bolest, težini kliničke slike te o kraju svijeta u kojemu je nastupila infekcija. Također su važni podaci o rezistenciji uzročnika na pojedine antimalarike. Pri nekomplikiranoj malariji terapija se primjenjuje oralnim putem, dok se kod teške, komplicirane malarije te u osoba koji ne mogu uzimati lijekove na usta terapija primjenjuje parenteralnim putem. Kod putnika koji se vraćaju iz endemskih područja s vrućicom važno je isključiti malariju da bi se liječenje započelo na vrijeme jer neprepoznata bolest i kasni početak liječenja mogu imati fatalne posljedice. [1] [3] [4]

### 5.1. Liječenje nekomplikirane malarije

Klorokin se može koristiti za liječenje nekomplikirane *P.falciparum* malarije na područjima gdje još nije prijavljena rezistencija, a to su Meksiko, područje Srednje Amerike zapadno od Panamskog kanala, Haiti, Dominikanska Republika i većina područja Bliskog Istoka. Također se može koristiti za liječenje nekomplikirane malarije uzrokovane s ostale 4 vrste plazmodija osim kod infekcije s *P.vivax* kod kojeg je raširena rezistencija u Papui Novoj Gvineji i Indoneziji. [4] Nakon završetka liječenja malarije uzrokovane s *P.vivax* i *P.ovale* potrebno je još provesti liječenje s primakvinom tijekom dva tjedna kako bi se eradicali perzistirajući jetreni oblici parazita hipnozoiti te da bi se spriječio relaps bolesti. Primjena primakvina kontraindicirana je u osoba koje imaju znatnu deficijenciju glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) i u trudnica. Trudnicama koje su preboljele *P.vivax* ili *P.ovale* malariju preporučuje se profilaksa klorokinom sve do porođaja, a nakon porođaja se provodi terapija primakinom. [3] Nekomplirana malarija uzrokovana s *P.falciparum* i *P.vivax* rezistentnima na klorokin

može se liječiti kombinacijom lijekova atovakvon-progvanil ili artemeter-lumefantrin. Alternativa je kinin plus doksiciklin ili tetraciklin ili klindamicin. Meflokin se daje jedino ako prethodne kombinacije lijekova imaju jake neuropsihijatrijske nuspojave. Zbog rezistencije, meflokin se ne preporučuje davati za infekciju s *P.falciparum* u jugoistočnoj Aziji. [4]

Klorokin se smatra sigurnim za trudnice tijekom cijele trudnoće i djecu svih uzrasta, uključujući novorođenčad. Ima gorak okus i može izazvati mučninu, povraćanje, glavobolju, vrtoglavicu, mutan vid i disforiju. Često uzrokuje nealergijski pruritus u tamnoputih osoba.[4]

Atovakvon-progvanil koristi se za liječenje nekomplicirane malarije uzrokovane s multirezistentnim *P.falciparum*, a rezistencija je rijetka. Četvrtina ljudi ima gastrointestinalne nuspojave. [4]

Terapija bazirana na kombinaciji lijekova koje sadržavaju artemisinin (ACT – artemisinin-based combination therapy) prva je linija za liječenje nekomplicirane *P.falciparum* malarije, uključujući i djecu i trudnice u drugom i trećem trimestru. ACT je trodnevni režim uzimanja artemisinina ili nekog njegovog derivata (artesunat, artemeter ili dihidroartemisinin) u kombinaciji s drugim lijekom (amodiakin, meflokin, lumefantrin, piperakin ili pironaridin). [4] Zabrinjavajuća je pojava rezistencije *P.falciparum* na artemisinin u zapadnoj Kambodži i istočnom dijelu Mjanmara. ACT kombinacija se također koristi kod miješane infekcije s *P.falciparum* i *P.vivax*. [3]

Tijekom liječenja malarije potrebno je svakodnevno mjeriti visinu parazitemije sve dok razmaz periferne krvi i gusta kap ne pokažu da nema parazita. Ako se parazitemija ne smanji na manje od 25 % od početne vrijednosti nakon 24 sata od početka liječenja ili ako je parazitemija prisutna i nakon sedam dana liječenja, uz

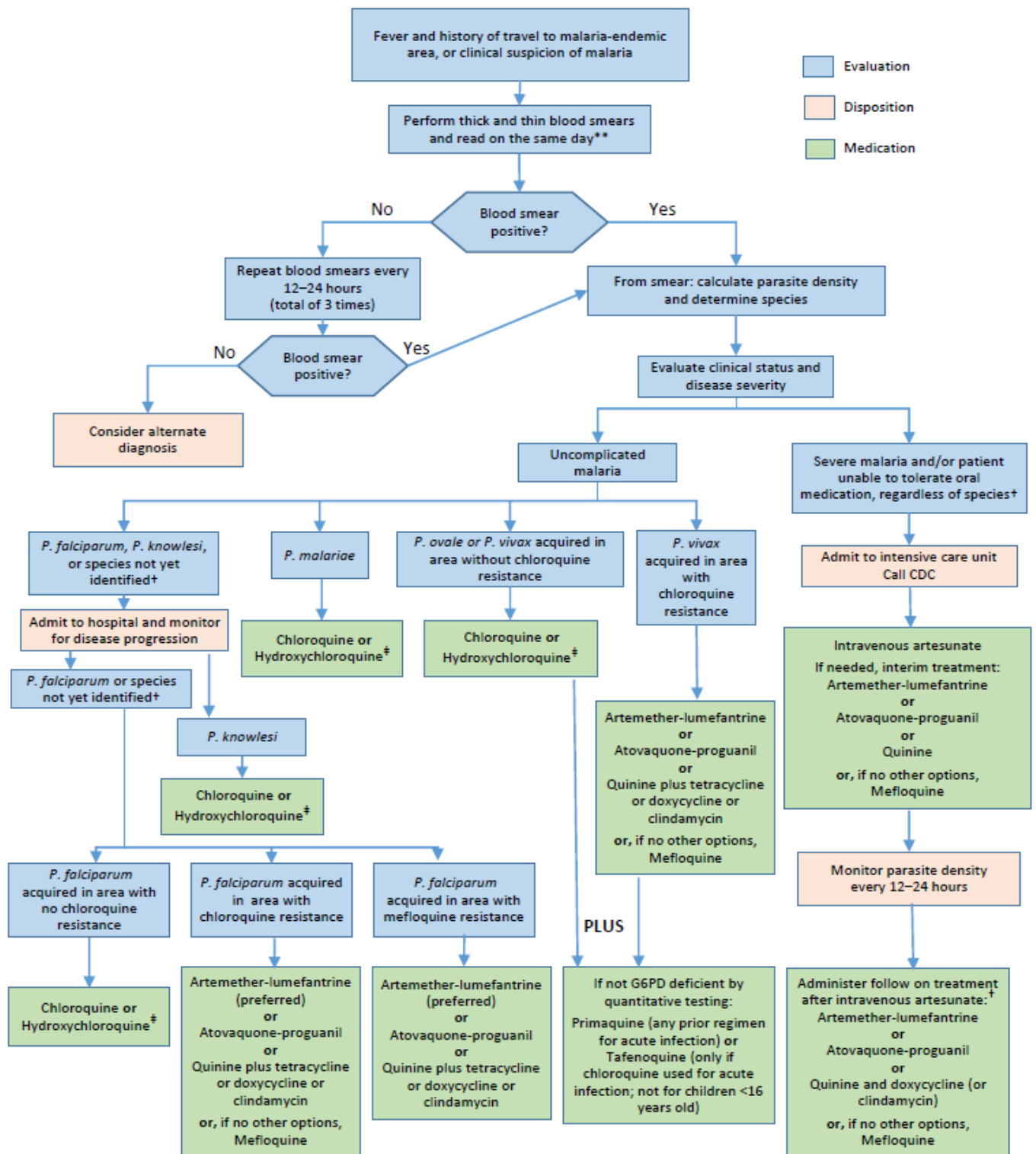
uvjet da su se antimalarici uzimali redovito, tada je vjerojatno riječ o rezistenciji te je potrebno promijeniti lijekove. Zbog raširenosti lažnih antimalarika u endemskim krajevima potrebno je upozoriti putnike u te krajeve da antimalarike kupuju isključivo u ovlaštenim klinikama [3]

## **5.2. Liječenje komplicirane malarije**

Liječenje teške malarije provodi se u jedinici intenzivnog liječenja te zahtijeva kontinuirani monitoring. Izmjena krvi i tekućina može dovesti do snižavanja koncentracije laktata, liječenja metaboličke acidoze, poboljšanje renalne funkcije i općeg stanja. S druge strane, rehidracija može dovesti do razvoja plućnog edema. Intravenozni artesunat je lijek izbora za liječenje teške malarije. Izvan SAD-a, parenteralni derivati artemisinina i kinina u širokoj su uporabi, a dostupni su i rektalni supozitoriji artesunata. [4] Istraživanja koja su provedena u liječenju teške malarije među odraslim bolesnicima u jugoistočnoj Aziji te u afričke djece, pokazala su da primjena artesunata intravenskim putem reducira smrtnost do 35% u odraslih i do 22% u djece u usporedbi s intravenskom primjenom kinina. Ako intravenska primjena nije moguća, artesunat se može dati intramuskularno. Postoje i rektalne formulacije artesunata koje se primjenjuju u djece u ruralnim endemskim krajevima kada parenteralna primjena nije moguća. Nakon provedenog liječenja intravenskim artesunatom potrebno je završiti liječenje primjenom kompletne doze ACT-a. U bolesnika u kojih se razvije akutna bubrežna insuficijencija ili teška metabolička acidoza potrebno je što prije započeti s hemofiltracijom ili hemodijalizom. Ako artesunat nije dostupan, tada se liječenje provodi intravenskom primjenom kinina ili kinidina. Intravenska primjena kinina ili kinidina mora biti polagana zbog mogućeg razvoja nagle hipotenzije, a također postoji rizik za razvoj vrlo opasne rekurirajuće

hipoglikemije. Zbog potencijalne kardijalne toksičnosti potrebno je elektrokardiografsko praćenje. Važno je vrlo oprezno provoditi parenteralnu rehidraciju zbog mogućnosti razvoja akutnoga plućnog edema. Bolesnici bez svijesti moraju se pažljivo rehidrirati otopinama glukoze uz redovitu kontrolu vrijednosti glukoze u krvi, a bolesnicima koji su pri svijesti daju se zaslađeni napitci. Ako je prisutna teška anemija primjenjuje se transfuzija koncentrata eritrocita. U endemskim se krajevima bolesnicima s teškom malarijom obično daju i antimikrobni lijekovi intravenski zbog često pridružene gram-negativne sepse. [3]





Slika 6. Algoritam za dijagnostiku i liječenje malarije (preuzeto s [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/clinicians1.html](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html))

### 5.3. Prevencija malarije

Rizik za infekciju malarijom kod putnika ovisi o kojoj se zemljopisnoj regiji radi, je li urbana ili ruralna, vrsti smještaja, duljini boravka, godišnjem dobu, nadmorskoj visini i učinkovitosti kemoprofilakse. [4]

Kod putnika u zemlje gdje još nije prijavljena rezistencija *P.falciparum* na klorokin, na primjer područja Centralne Amerike i Kariba, trenutno se za profilaksu koriste klorokin ili hidroksiklorokin. [4]

Meflokin se može koristiti u područjima gdje se nalazi *P.falciparum* rezistentan na klorokin, osim u područjima gdje je prijavljena rezistencija na meflokin, a to su Tajland, Mjanmar, južna Kina, Kambodža, Laos i Vijetnam. Meflokin produžuje QT interval i ne smije se davati bolesnicima s bolestima provodnog sustava srca. [4]

Atovakvon-progvanil ili doksiciklin mogu se koristiti kod putnika u bilo koja područja, uključujući i ona gdje se nalazi *P.falciparum* rezistentan na meflokin, ili kod putnika koji ne mogu uzimati meflokin. Atovakvon progvanil se ne preporučuje davati djeci lakšoj od 5 kilograma, ljudima s renalnom insuficijencijom i trudnicama. Doksiciklin se ne smije davati trudnicama i ženama koje doje te djeci mlađoj od 8 godina. Rezistencija na doksiciklin još nije prijavljena. [4]

Klorokin, meflokin i doksiciklin moraju se uzimati 4 tjedna nakon što je osoba napustila endemsko područje zato da bi se svi jetreni stadiji parazita *P.falciparum* razvili u merozoite na koje ti lijekovi djeluju, jer su isti neuspješni u eradikaciji jetrenih stadija parazita. Atovakvon-progvanil djeluje na jetrene stadije parazita *P.falciparum*, ali ne na jetrene stadije *P.vivax*. Preporuke su da se uzima 7 dana nakon napuštanja endemskog područja. Ovi lijekovi neće eradikirati hipnozoite od *P.vivax* ili *P.ovale* u jetri i prevenirati relaps bolesti. Zato se preporučuje uzimanje

primakina i tafenokina kao profilaksu za putnike u područja gdje prevladava *P.vivax* malarija, uzeći u obzir da imaju normalnu aktivnost G6PD enzima. [4]

Razvoj cjepiva protiv malarije bio je, a i dalje je u postupku intenzivnog istraživanja. Nije jednostavno proizvesti djelotvorno i sveobuhvatno komercijalno dostupno cjepivo zbog složenosti i biološkog ciklusa plazmodija te raznolikosti vrsta. [1] Cjepivo teoretski može djelovati na 3 načina: na prederitrocitnu fazu razvoja parazita sprječavajući invaziju jetre sporozoitima ili razvoj parazita u jetri, na eritrocitnu fazu inhibirajući citoadherenciju zaraženih eritrocita ili neutralizaciju produkata otpuštenih rupturom shizonta te na spolnu fazu parazita limitirajući transmisiju parazita u zajednici. [5]

U listopadu 2021. godine Svjetska zdravstvena organizacija odobrila je prvo cjepivo protiv malarije RTS,S za djecu koja žive u rizičnim zemljama subsaharske Afrike i ostalim dijelovima gdje je velika transmisija *P.falciparum*. RTS,S je rekombinantno cjepivo koje djeluje na prvu fazu razvoja parazita sprječavajući invaziju jetre sporozoitima. Treća faza istraživanja cjepiva u državama Burkina Faso, Gabon, Gana, Kenija, Malawi, Mozambik i Tanzanija pokazala je da djeca koja su primila tri doze RTS,S cjepiva plus booster dozu između petog i sedamnaestog mjeseca života imaju 29% manji rizik za dobiti teški oblik malarije. Istraživanja su također pokazala da kada se cjepivo kombinira sa sezonskom kemoprofilaksom smanjuje smrt preko 70%. [17] [18]

Postoje prirodene promjene eritrocita koje pružaju određenu zaštitu od malarije. Promjene na površini eritrocita onemogućuju ulazak merozoita, a promjene u strukturi hemoglobina i enzima onemogućuju rast i razvoj parazita. Ljudi koji nemaju *Duffy* antigen na površini eritrocita otporni su na infekciju s *P.vivax*. Mnogi ljudi u Zapadnoj Africi nemaju *Duffy* antigen što objašnjava nisku incidenciju *P.vivax* malarije

u tom području u odnosu na druge dijelove Afrike. Djelomičnu rezistenciju na malariju imaju i ljudi sa srpastom anemijom što je povezano s hemoglobinom S, stvaranjem deoksihemoglobina te gubitkom kalija iz srpastih eritrocita. Rezistencija se također javlja kod ljudi koji imaju deficijenciju G6PD ili piruvat kinaze, hemoglobinopatije C i E i talasemije. Novorođenčad je isto djelomično imuna na malariju jer imaju visoke koncentracije hemoglobina F i pasivnu imunost od majčinih protutijela. [5]

Kemoprofilaksa nije 100% učinkovita te se stoga moraju provoditi mjere koje smanjuju mogućnost uboda komaraca. Koriste se repelenti poput DEET (N,N-diethyl-meta-toluamide ) koji se mažu na kožu, nošenje zaštitne odjeće tretirane permetrinom, nošenje odjeće i obuće koja prekriva čim veću površinu kože, spavanje ispod mreža koje su tretirane permetrinom te boravak u kući s klimatizacijom za vrijeme najveće aktivnosti komaraca. [4]

Kontrola vektora ključna je u prevenciji malarije. U zemljama s umjerenim ili visokim prijenosom zaraze izrazito učinkovitom preventivnom mjerom pokazala se uporaba mreža za spavanje koje su impregnirane dugodjelujućim insekticidom i raspršivanje insekticida unutar kuće na zidove i strop. U nekim azijskim zemljama komarci se ne zadržavaju u kućama, već bodu izvan kuća u zoru, tako da mreže za spavanje nisu učinkovite. Rasprostranjeno insekticidno sprejanje okoliša, primjena repelenata i mreža impregniranih insekticidom doveli su do razvoja rezistencije komaraca na insekticide što ograničava njihovu učinkovitost u prevenciji. Sredinom 20. stoljeća, proizvodnja i primjena insekticida, diklorodifeniltrikloroetana (DDT), izazvala je revoluciju u eliminaciji komaraca te uvelike pomogla u eliminaciji malarije, uz ostale preventivne mjere kao što su liječenje oboljelih i isušivanje močvarnih područja. [3]

## 6. ZAKLJUČAK

Malarija je i dalje globalno veliki javno zdravstveni problem. Unatoč raznim međunarodnim programima, donesenim mjerama za prevenciju, kontrolu i eliminaciju malarije, broj slučajeva i smrti stagniraju zadnjih par godina u odnosu na razdoblje od 2010. do 2016. kada se incidencija malarije smanjila za 18%. Daljnja borba protiv ove bolesti u budućnosti zahtijevat će veće napore zajednice, zdravstvenih ustanova, razvoj novih i učinkovitijih lijekova, napredak u dijagnostici, učinkovitija cjepiva, bolje insekticide i mjere za kontrolu vektora. [4]

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru Izv.prof.dr.sc. Mariu Svibenu na savjetima, podršci i pristupačnosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem ostalim članovima povjerenstva na evaluaciji i ocjeni rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na podršci, pomoći i strpljenju tijekom cijelog studija medicine te za vrijeme izrade diplomskog rada.

## 8. LITERATURA

1. Beader N, Bedenić B, Budimir A. Klinička mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Health Organization W. World malaria report 2021 [Internet]. 2021. [pristupljeno 15. prosinca 2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040496>
3. Begovac J. Klinička Infektologija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2019.
4. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth edition. Elsevier; 2019.
5. Garcia L. Diagnostic Medical Parasitology. Sixth edition. Washington, DC: ASM Press; 2016.
6. Ropac D., Puntarić D. i sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
7. Williams J, Pinto J. 2012. Training manual on malaria entomology. [Internet] Produced for United States Agency for International Development, p. 75. [pristupljeno 02. siječnja 2022] Dostupno na: <https://www.paho.org/en/documents/training-manual-malaria-entomology-entomology-and-vector-control-technicians-basic-0>
8. Alenou LD, Etang J. Airport Malaria in Non-Endemic Areas: New Insights into Mosquito Vectors, Case Management and Major Challenges. Microorganisms. [Internet] 16. listopad 2021 [pristupljeno 13. siječnja 2022]; 9(10):2160. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34683481/>
9. Perić D. i suradnici, Malaria u hrvatskoj, Liječnički vjesnik (0024-3477) 122 (2000), 3-4; 51-55

10. MSD - priručnik dijagnostike i terapije, Etiologija i patofiziologija. [Internet] [pristupljeno 16. siječnja 2022.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/izvancrijevni-protzozi/malarija>
11. Carroll K, Pfaller M, Landry M, McAdam A, Patel R, Richter S, Warnock D. Manual of Clinical Microbiology. Volume 2, 12th edition. ASM press; 2019.
12. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd ed. Elsevier Health Sciences; Edinburgh 2018.
13. Mihaljević I, Očić T. Preporuke za postupanje s davateljima krvi s rizikom od zaraze malarijom u transfuzijskoj djelatnosti RH. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu; [Internet] 2016. [pristupljeno 23. siječnja 2022.] Dostupno na: <http://www.hztm.hr/dokumenti/preporuke-za-postupanje-s-ddk-s-rizikom-od-malarije-2016.pdf>
14. O'Sullivan J, O'Donnell J. Platelets in malaria pathogenesis. [Internet] 20. rujana 2018 [pristupljeno 26. siječnja 2022]. Dostupno na: <https://ashpublications.org/blood/article/132/12/1222/39621/Platelets-in-malaria-pathogenesis>
15. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. Malar J. [Internet] 2020;19(1):266. Published 2020 Jul 23. [pristupljeno 27. siječnja 2022.] doi:10.1186/s12936-020-03336-z Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703204/>
16. Grimberg B, Grimberg K. Hemozoin detection may provide an inexpensive, sensitive, 1-minute malaria test that could revolutionize malaria screening. [Internet] Published online 2016 Aug 22. [pristupljeno 05. veljače 2022.]



Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224914/>

doi:10.1080/14787210.2016.1222900

17. PATH - Malaria vaccine initiative [Internet] RTS,S [pristupljeno 07. veljače

2022.] Dostupno na: <https://www.malariavaccine.org>

18. Lancet [Internet] Malaria vaccine approval: a step change for global health, 16.

listopad 2021. [pristupljeno 08. veljače 2022.]

Dostupno na: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140->

[6736%2821%2902235-2](https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902235-2)

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 02.11.1997. u Koprivnici. U razdoblju od 2012. – 2016. godine pohađao sam prirodoslovno-matematičku gimnaziju „Fran Galović“. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2016. godine. Engleskim jezikom koristim se aktivno u govoru i pismu te njemačkim jezikom pasivno u govoru i pismu. U slobodno vrijeme sviram gitaru i bavim se sportom.