

HATIP 64: HIV/Malaria: saat gajah tabrak

Oleh: Theo Smart, 1 Maret 2006

“HIV dan malaria adalah penyakit yang sangat amat penting dengan penyebaran yang tumpang tindih, yang mengangkat pertanyaan mengenai bagaimana kedua penyakit ini berinteraksi. Walaupun dampaknya kecil dan interaksinya kecil, pengaruhnya dapat menjadi besar.” Hal ini disampaikan oleh Dr. Laurence Slutsker kepada peserta di Konferensi tentang Retrovirus dan Infeksi Oportunistik ke-13 di Denver, AS, pada awal 2006.

Justru, sebagai pemahaman mengenai interaksi antara kedua penyakit berkembang selama 5-10 tahun terakhir, beberapa interaksi ini dapat menyebabkan pengaruh yang dramatis pada populasi dan menjadi sangat penting untuk kesehatan masyarakat. Penanganan bersama kedua penyakit ini menimbulkan beberapa tantangan medis dan operasional – terutama terkait perawatan pralahir untuk perempuan hamil yang terinfeksi HIV. Sebagai satu contoh saja, pengobatan yang diusulkan untuk mencegah malaria pada plasenta, yaitu sulfadoksin-pirimetamin (SP), tidak boleh dipakai bersamaan dengan profilaksis kotrimoksazol (kotri) karena ada risiko efek samping yang sangat buruk. Walaupun begitu, penggunaan SP bersamaan dengan kotri masih terjadi karena koordinasi yang kurang baik atau pun yang tidak ada antara program malaria dan HIV di banyak negara.

Dr. Slutsker mempunyai pengalaman bekerja di beberapa negara berkembang termasuk Malawi, Kenya, Sudan, Afrika Selatan; baru ini memimpin Kenyan Medical Research Institute Field Station di Kenya Barat, dan saat ini kepala cabang Malaria di CDC AS. Beliau meninjau banyak tantangan dalam penanganan bersama malaria dan HIV di Konferensi Retrovirus itu. Banyak masalah yang sama juga dibahas secara dalam pada artikel oleh Brentlinger, Behrens dan Micek di jurnal *Lancet Infectious Diseases* (LID) terbitan Februari 2006.

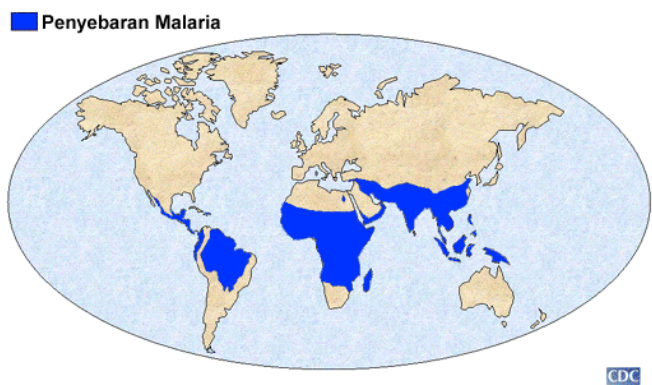
Latar belakang malaria

Setiap tahun, ada kurang lebih 500 juta infeksi malaria baru, yang menyebabkan 700.000 sampai 2,7 juta kematian, kebanyakan di antara anak kecil di Afrika. Empat jenis parasit malaria dapat menginfeksi manusia, tetapi *Plasmodium falciparum* betul-betul terpenting terkait morbiditas dan mortalitas (kesakitan dan kematian), dan yang paling umum di Afrika sub-Sahara.

Sindrom klinis yang disebabkan oleh malaria berbeda tergantung apakah pasien tinggal di daerah dengan penularan malaria endemis yang stabil (terus-menerus) atau penularan labil (kadang-kadang dan/atau jarang). Di daerah dengan penularan stabil, penyakit mempengaruhi anak dan orang dewasa dengan cara yang berbeda. Anak mengalami infeksi kronis dengan parasitemia berulang yang mengakibatkan anemia berat dan sering kematian. Yang tahan hidup infeksi berulang ini mendapatkan sebagian kekebalan pada usia lima tahun dan kekebalan ini tetap tertahan pada masa dewasa. Orang dewasa mengalami infeksi tanpa gejala.

Di daerah dengan penularan labil, kekebalan tidak terdapat, sehingga hampir semua perwujudan klinis adalah penyakit demam akut yang dapat menghasilkan malaria serebral (pada susunan saraf pusat) dan kematian pada orang dengan semua usia.

Malaria terutama berbahaya untuk perempuan hamil. Perempuan dari daerah penularan labil dapat mengalami malaria akut, kegagalan kehamilan, kelahiran mati, dan keguguran. Kekebalan yang didapat di daerah penularan stabil dapat sebagian hilang pada perempuan hamil, yang umumnya mengalami infeksi tanpa gejala tetapi dapat mengembangkan malaria pada plasenta yang mengakibatkan persalinan lambat, berat badan bayi yang rendah dan risiko kematian bayi yang meningkat.



Ada beberapa cara malaria dan HIV berpotensi berinteraksi, dengan dampak pada penularan, perwujudan klinis, dan hasil pengobatan salah satu atau kedua penyakit. Tambahannya, dapat terjadi interaksi obat dan toksisitas yang saling menambah antara obat-obatan yang dipakai untuk mengobati masing-masing penyakit.

Dampak HIV pada parasitemia dan keparahan klinis malaria pada orang dewasa dan anak

Penyakit HIV merusak kekebalan yang didapat terhadap malaria yang umumnya ada pada remaja dan orang dewasa di daerah endemis. Penelitian besar terhadap kelompok di Uganda dan Malawi memberi bukti adanya peningkatan frekuensi parasitemia dan malaria klinis pada orang dewasa terinfeksi HIV, dengan risiko semakin tinggi dan kepadatan parasitemia yang lebih tinggi terkait dengan tekanan kekebalan yang lebih lanjut (Whitworth 2000, Patnaik 2005). Orang dewasa dengan HIV juga mempunyai risiko lebih tinggi malaria klinis yang parah, terutama pada daerah dengan penularan labil (Grimwade 2004).

Sebagai contoh, sebuah penelitian prospektif terhadap kelompok yang baru saja dilakukan di Afrika Selatan menilai apakah infeksi HIV meningkatkan risiko malaria parah pada orang dewasa di daerah penularan stabil dan labil (Cohen 2005). Penelitian tersebut melibatkan 336 pasien, 32 (10 persen) dengan malaria parah. Prevalensi HIV adalah 33 persen, dan 111 pasien (33 persen) tidak kebal (dari daerah dengan penularan malaria yang labil). Pada analisis multi-variabel, Odha lebih mungkin mengalami malaria parah, dan risiko meningkat pada pasien terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 di bawah 200 ($p = 0,001$).

Odha yang tidak kebal lebih mungkin secara bermakna mengalami malaria klinis yang parah (13 [36 persen] dari 36 pasien) dibandingkan pasien HIV-negatif yang tidak kebal (9 [12 persen] dari 75 pasien, rasio *odds* 4,15 [95 persen CI 1,57-10,97]; $p = 0,003$). Mereka juga lebih mungkin secara bermakna meninggal ($p = 0,039$) atau harus dirawat gawat darurat ($p = 0,037$). Sebaliknya, infeksi HIV tidak meningkatkan risiko keparahan ini pada orang dewasa yang semi-kebal dari daerah penularan lebih stabil.

Keadaannya lebih rumit pada anak. Pada penilaian kelompok yang baru ini dilakukan di Uganda, angka parasitemia di antara anak terinfeksi HIV yang menjelang usia lima tahun adalah 1,7 kali lipat lebih tinggi dibandingkan mereka yang HIV-negatif, dan kepadatan parasitnya juga lebih tinggi (Mermin 2004). Namun, pada bayi, penelitian terhadap kelompok tidak menunjukkan peningkatan pada frekuensi atau kepadatan parasitemia (Greenberg 1991, Kaylesubula 1997). “Hal ini tampaknya memberi kesan bahwa, terkait dengan interaksi, anak HIV-positif yang lebih tua mungkin lebih mirip dengan orang dewasa dan terpengaruh karena kerusakan pada kekebalan yang didapat terhadap malaria, yang disebabkan oleh HIV,” kata Dr. Slutsker.

Namun sebuah penelitian dari Kenya barat memberi kesan bahwa anemia berat dan rawat inap akibat malaria lebih umum terjadi pada bayi terinfeksi HIV (van Eijk 2002). Data yang terbatas juga memberi kesan bahwa HIV terkait dengan malaria yang lebih parah di antara anak yang lebih tua (Grimwade 2003).

Dampak HIV pada hasil pengobatan malaria

“Ada beberapa penelitian baru ini yang menunjukkan bahwa tanggapan orang dewasa terinfeksi HIV terhadap terapi antimalaria mungkin kurang berhasil, walau data masih ragu mengenai alasannya,” kata Dr. Slutsker.

Sebagai contoh, sebuah analisis retrospektif di Uganda menunjukkan bahwa tanggapan orang dewasa terinfeksi HIV pada terapi antimalaria dibandingkan pasien HIV-negatif selama 28 hari setelah pengobatan, tetapi kegagalan terapi disebabkan frekuensi infeksi baru yang lebih tinggi daripada kambuhnya (Kamya 2006). Sebaliknya, pada uji coba klinis prospektif yang besar tetapi belum diterbitkan di antara orang dewasa di Kenya Barat, ada peningkatan 3,6 kali lipat dalam risiko kegagalan dengan SP pada Odha dengan jumlah CD4 yang rendah dan anemia (Hb di bawah 11) dibandingkan orang HIV-negatif – namun, pada kasus ini, kegagalan diakibatkan kekambuhan, bukan infeksi baru.

Dampak HIV pada hasil pengobatan malaria saat hamil

Saat ini belum ada data mengenai bagaimana HIV dapat mempengaruhi tanggapan terhadap pengobatan malaria klinis waktu hamil. Namun, penelitian lebih lama di Malawi membandingkan rejimen profilaksis klorokuin atau pengobatan pencegahan sementara (*intermittent preventive treatment/IPT*) yang berbeda (Steketee 1996). Pada penelitian ini, perempuan terinfeksi HIV mengalami angka parasitemia yang persisten dan *breakthrough* yang lebih tinggi, dan parasitemia perifer dan plasenta pada persalinan, yang menunjukkan tanggapan yang lebih buruk pada profilaksis dan pengobatan.

IPT mencakup pemberian obat antimalaria yang efektif dengan dosis pengobatan penuh dengan jarak waktu yang ditentukan sebelumnya pada kehamilan. Sedikitnya saat ini dua dosis SP diusulkan untuk diberikan pada kunjungan berkala ke klinik pralahir kepada perempuan terinfeksi HIV setelah janin pertama menunjukkan tanda hidup. Namun sebuah uji coba klinis di Kenya barat menemukan bahwa perempuan terinfeksi HIV yang hamil untuk pertama atau kedua kali membutuhkan sedikitnya tiga dosis untuk mencapai pengurangan yang serupa pada parasitemia plasenta (Parise 1998). Penelitian kemudian menunjukkan bahwa tiga dosis SP atau lebih adalah lebih efektif-biaya dibandingkan rejimen dua dosis bila prevalensi HIV pada perempuan hamil adalah lebih dari 10 persen. “WHO baru ini mengubah usulannya mengenai IPT untuk mencerminkan hal ini,” kata Dr. Slutsker.

Dampak keseluruhan HIV pada malaria

Dengan memakai perkiraan yang berhati-hati mengenai interaksi ini, Korenromp et al baru-baru ini menilai dampak keseluruhan dari HIV pada malaria. Model mereka memberi kesan bahwa 1) secara keseluruhan ada tiga juga kasus tambahan dan peningkatan 5 persen pada kematian akibat malaria disebabkan oleh HIV, yang berarti ada tambahan 65.000 kematian setiap tahun; dan 2) bahwa interaksi ini paling menonjol di daerah dengan angka HIV yang sangat tinggi dan penularan malaria yang labil – daerah seperti Botswana, Zimbabwe, Swaziland, Afrika Selatan bagian utara dan Namibia, dengan kejadian malaria ditingkatkan sampai 28 persen dan jumlah kematian sampai dua kali lipat.

Dampak malaria pada HIV

Seperti infeksi oportunistik yang berat dan TB, peristiwa malaria dapat meningkatkan *viral load* secara sementara, dan dengan demikian secara teoretis dapat berdampak pada kelanjutan penyakit HIV dan penularan HIV. Menurut laporan oleh Kublin et al di jurnal The Lancet pada 2005, orang dengan infeksi malaria tanpa gejala mengalami peningkatan kurang lebih 0,25 log pada *viral load*, dan sampai kurang lebih 0,89 log bila disertai dengan demam dan kepadatan parasit lebih dari 2000, dengan kembali ke angka awal kurang lebih 8-9 minggu setelah pengobatan efektif.

“Namun kaitan klinis dan dampak jangka panjang dari perubahan jangka pendek ini belum jelas, terutama pada individu,” kata Dr. Slutsker. Mermin et al baru ini melaporkan hubungan antara infeksi malaria dan penurunan pada jumlah CD4, tetapi belum dapat dibuktikan ada kaitan.

Pada perempuan hamil, penelitian baru juga menegaskan bahwa malaria terkait dengan peningkatan pada HIV dengan ukuran serupa dengan yang dilihat pada orang dewasa lain yang terinfeksi tanpa gejala. Satu penelitian juga menilai hubungan antara malaria plasenta dan *viral load* di plasenta, dan menemukan peningkatan dua kali lipat pada HIV di plasenta dengan peningkatan tertinggi pada perempuan dengan kepadatan malaria pada plasenta.

Malaria plasenta juga dikaitkan dengan peningkatan pada jumlah makrofag plasenta dengan reseptor CCR5. Hal ini mengangkat kemungkinan malaria plasenta mengakibatkan peningkatan pada penularan HIV dari ibu-ke-bayi (PMTCT) (Tkachuk 2001).

“Namun apakah malaria waktu hamil meningkat risiko MTCT masih sulit dibuktikan,” kata Dr. Slutsker. Penelitian awal dari Malawi melaporkan peningkatan pada risiko mortalitas setelah masa kelahiran pada bayi yang dilahirkan oleh ibu terinfeksi HIV dan malaria bersama, lebih dari risiko independen terkait dengan pajanan pada HIV ibu atau malaria plasenta, yang memberi kesan bahwa malaria plasenta dapat meningkatkan MTCT. Namun penelitian di Republik Demokratik Kongo (DRC), Uganda dan Kenya melaporkan hasil yang bertentangan.

Walaupun begitu, menurut Dr. Slutsker, malaria mungkin “mempunyai dampak penting tidak langsung pada risiko penularan HIV,” karena anemia yang disebabkan oleh *P. falciparum* tetap menjadi alasan sering untuk transfusi darah. Hubungan ini didokumentasi di DRC pada 1980-an, dengan 70 persen anak yang dirawat inap untuk malaria ditransfusi dan ada hubungan yang sangat erat antara jumlah transfusi dan risiko HIV.

Transfusi darah yang tidak aman diperkirakan masih bertanggung jawab untuk 10.000 infeksi [HIV] baru setiap tahun. Hanya sedikit negara di Afrika saat ini melakukan skrining darah secara universal, tetapi upaya untuk memperbaiki keamanan penyediaan darah memberi dampak. Misalnya, di Kenya, seleksi donor yang berisiko rendah menghasilkan penurunan pada angka infeksi HIV di antara darah yang disumbang dari 6 persen menjadi 2 persen selama jangka sepuluh tahun.

“Jelas ada beberapa tanggapan pada risiko ini,” kata Dr. Slutsker, termasuk mengurangi risiko malaria dan anemia terkait malaria, upaya untuk mencegah transfusi yang tidak dibutuhkan, dan upaya untuk meningkatkan keamanan penyediaan darah.”

Kebingungan kotrimoksazol

Namun, di antara tantangan terbesar dalam penanganan HIV dan malaria bersama terkait dengan obat yang dipakai dalam pengobatannya – terutama kotrimoksazol (kotri).

Profilaksis kotri sudah diusulkan untuk semua Odha di Afrika sub-Sahara. Namun kotri, sebuah obat antifolat seperti SP, mempunyai mekanisme kerja dan pola efek samping yang sama dengan SP. Pada beberapa negara penggunaan kotri bahkan ditunda karena ada keprihatinan bahwa penggunaan mungkin akan meningkatkan resistansi malaria terhadap SP, yang baru-baru ini saja adalah obat usulan lini pertama untuk malaria di banyak negara Afrika.

Sedikitnya sebagian dari penurunan pada tanggapan oleh Odha pada pengobatan malaria dengan SP mungkin disebabkan oleh penggunaan profilaksis kotri. Sebetulnya sebuah penelitian di Konferensi Retrovirus menemukan bahwa penggunaan profilaksis kotri terkait dengan risiko kegagalan yang lebih tinggi pada anak (RR 1,77, 95 persen CI 1,04-3,05) dan orang dewasa (RR 2,05 95 persen CI 0,8-5,0) (Byakika 2006).

Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa profilaksis kotri setiap hari juga menghasilkan penurunan pada kejadian malaria ((Anglaret 1999, Mermin 2004, Chintu 2004, Thera 2005). Pengaruh ini “mungkin masih berlaku walaupun di daerah dengan resistansi tinggi terhadap SP,” kata Dr. Slutsker. “Jelas resistansi dapat menjadi keprihatinan pada orang yang mengembangkan malaria waktu memakai kotri dan obat non-sulfa harus dipakai untuk mengobati orang tersebut. Pengarahan saat ini kepada terapi kombinasi berdasarkan artemisinin (ACT) sebagai pengobatan lini pertama untuk malaria dapat membantu menghadapi beberapa masalah ini.

Tetapi masalah pengobatan apa yang sebaiknya dipakai oleh perempuan hamil menjadi semakin rumit. Kotri dibuktikan bermanfaat pada perempuan hamil dengan HIV. Sebetulnya, sebuah penelitian yang dikajikan pada Konferensi Retrovirus menunjukkan bahwa profilaksis kotri memperbaiki hasil kelahiran secara bermakna pada perempuan dengan HIV (lihat <http://www.aidsmap.com/en/news/5FC7F0F9-3158-4BDA-B677-875B82B3C1D9.asp>).

Namun, pemberian ITP dengan SP bersamaan dengan kotri dihubungkan dengan peningkatan yang bermakna pada kejadian efek samping yang buruk pada pasien terinfeksi HIV, dan oleh karena itu tidak diusulkan. Walaupun kotri mempunyai kegiatan antimalaria, menurut artikel baru ini oleh Brentlinger, Behrens, and Micek, di jurnal LID, “belum ada data yang diterbitkan yang menggambarkan efektivitas kotri setiap hari untuk mencegah malaria dan dampaknya (khususnya anemia pada ibu, parasitemia plasenta, dan berat badan yang rendah saat lahir) selama kehamilan.” Dan menurut Dr. Slutsker, penelitian dibutuhkan untuk menentukan apakah “profilaksis kotri cukup untuk mencegah malaria plasenta dan menyinkronkan keharusan atas tindakan pencegahan lain.”

Walaupun begitu, WHO mengusulkan kotri setiap hari sebagai alternatif pada ITP dengan SP untuk perempuan terinfeksi HIV dengan sistem kekebalan rusak. Tetapi walaupun tindakan ini sama efektif seperti ITP dengan SP, artikel di LID menunjukkan bahwa “hambatan operasional diakibatkan diagnosis

telat dapat membatasi penggunaan kotri setiap hari sebagai profilaksis terhadap malaria. Perempuan yang baru didiagnosis dengan HIV pada kunjungan pertama ke klinik pralahir mungkin baru mencari perawatan untuk HIV pada kehamilan tua, terutama bila perawatan untuk HIV tidak ditawarkan pada klinik pralahir tersebut. Pada beberapa rangkaian, penyediaan kotri mungkin tergantung pada stadium klinis atau tes laboratorium, yang mungkin mengakibatkan penundaan lanjutan pada permulaan profilaksis kotri. Jika kotri baru dimulai pada triwulan ketiga, anemia terkait malaria pada perempuan dan perlambatan pertumbuhan janin mungkin sudah berkembang.”

Satu masalah lain adalah apakah perempuan hamil sudah menerima SP – bila begitu, kotri sebaiknya tidak diberikan untuk sedikitnya satu bulan setelah SP. Tetapi hal ini membutuhkan kerja sama yang sangat erat antara klinik pralahir dan klinik HIV, sehingga petugas layanan kesehatan pada kedua klinik mengetahui semua obat yang diberikan pada pasien.

Masalah obat lain

Penggunaan obat antiretroviral (ARV) secara lebih luas mempunyai implikasi untuk penanggulangan malaria bila obat tersebut mempunyai kegiatan antimalaria. Justru kebanyakan *protease inhibitor* (PI) HIV mempunyai kegiatan antimalaria, mungkin pada kepadatan yang relevan secara klinis (Parikh 2005). Namun, obat ini belum menunjukkan dampak klinis pada malaria – dan, sebagai obat lini kedua yang mahal, belum dipakai secara umum di daerah endemis malaria.

Sebaliknya, beberapa obat antimalaria mungkin mempunyai kegiatan anti-HIV secara langsung. Sebagai contoh, klorokuin dibuktikan mempunyai efektivitas anti-HIV yang sedang – namun oleh karena resistansi malaria yang sangat luas terhadapnya, obat ini tidak lagi dipakai untuk mengobati malaria.

Ada beberapa interaksi obat berpotensi antara obat antimalaria dan ARV. Contohnya, ritonavir atau lopinavir/ritonavir (Kaletra) dapat meningkatkan tingkat kuinin atau lumefantin, mungkin menjadi tingkat yang berbahaya, sementara NNRTI misalnya nevirapine dapat menurunkan kepadatan dan efektivitas kedua obat antimalaria tersebut. Imbangan antara artemeter dan metabolitnya juga dapat dipengaruhi oleh PI atau NNRTI, tetapi data masih terbatas dan dampak klinis belum jelas.

Toksistas obat juga memperumit penanganan HIV dan malaria bersama. Sebagai contoh, satu efek samping AZT yang umum adalah anemia, dan hal ini jelas menimbulkan keprihatinan di antara pasien yang mengalami anemia akibat malaria. Masalah lain adalah toksistas yang serupa antara SP dan terapi antiretroviral (ART) dengan nevirapine, terutama pada perempuan hamil yang tengah atau pernah memakai ITP. Reaksi hiperpeka pada nevirapine, termasuk reaksi hati dan kulit yang berpotensi gawat, adalah cukup lazim dan tidak dapat dibedakan secara klinis dari reaksi pada SP.

Penulis laporan di LID menganggap bahwa “mulai SP dan nevirapine pada waktu berbeda...dapat mengurangi potensi untuk keraguan diagnosis bila efek samping terjadi. Namun, karena kedua obat tersebut mempunyai masa paro yang panjang, waktu permulaan mungkin harus dipisahkan satu bulan atau lebih.”

Implikasi untuk pasien individu dan program

Dr. Slutsker menyimpulkan presentasinya dengan meninjau beberapa implikasi interaksi antara HIV dan malaria, baik untuk pasien sebagai individu maupun untuk program penanggulangan penyakit.

“Odha sebaiknya menjadi sasaran intervensi pencegahan malaria, misalnya kelambu diresapi insektisida untuk mereka yang tinggal di daerah endemis dan profilaksis untuk Odha [yang tidak kebal] yang mengunjungi daerah malaria,” katanya. Dengan efektivitas tinggi kotri untuk mencegah infeksi malaria, pasien yang diobati dengan kotri yang mengalami demam mungkin kurang mungkin berkembang malaria, dan mungkin dibutuhkan penilaian diagnosis yang lebih rinci; sementara mereka yang memakai profilaksis kotri yang mengembangkan malaria harus diobati dengan obat antifolat non-sulfa. Demikian pula perempuan hamil yang memakai kotri tidak boleh diberikan ITP dengan obat sulfa untuk malaria plasenta.”

Penelitian dibutuhkan untuk menentukan “pendekatan yang optimal terhadap diagnosis demam dan penanganan Odha yang memakai kotri di rangkaian terbatas sumber daya,” kata Dr. Slutsker.

Interaksi obat untuk pasien yang memakai ARV dan obat antimalaria sekaligus harus dipertimbangkan; dan pasien dengan HIV lanjutan dibutuhkan pengobatan malaria secara cepat dan efektif. Dia menekankan bahwa belum dilakukan penelitian untuk menentukan apakah terapi kombinasi berdasarkan artemisinin adalah efektif untuk orang dengan penyakit HIV lanjutan atau yang memakai ART.

Akhirnya, dibutuhkan koordinasi yang lebih baik antara program HIV dan malaria. “Terkait dengan implikasi program, satu kelompok sasaran yang penting untuk pencegahan malaria pada program penanggulangan harus Odha, dan sebaliknya program pencegahan dan pengobatan HIV menyediakan kesempatan untuk memberikan intervensi pencegahan malaria. Tempat yang memberikan kesempatan untuk kepaduan termasuk laboratorium yang dapat meningkatkan kemampuan diagnosis laboratorium untuk kedua penyakit, klinik pralahir yang dapat memberikan kelambu diresapi insektisida dan IPT beserta VCT dan PMTCT, dan penyediaan kelambu diresapi insektisida, obat antimalaria dan intervensi pencegah anemia melalui klinik perawatan dan pengobatan HIV,” menyimpulkan Dr. Slutsker.

Referensi

- Anglaret X et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 353: 1463–1468, 1999.
- Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 6: 100–111, 2006.
<http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473309906703838/fulltext>
- Bloland P et al. Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 9: 721–726, 1995.
- Byakika P et al. Effect of HIV infection on response to antimalarial treatment for uncomplicated malaria in Ugandan patients. Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, abstract 780, 2006.
- Cohen C et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis* 41(11): 1631–1637, 2005. Epub 2005 Oct 26.
- Greenberg AE et al. Plasmodium falciparum malaria and perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection in Kinshasa, Zaire. A prospective, longitudinal cohort study of 587 children. *N Engl J Med* 325(2): 105–109, 1991.
- Grimwade K et al. Childhood malaria in a region of unstable transmission and high human immunodeficiency virus prevalence. *Pediatr Infect Dis J* 22(12): 1057–1063, 2003.
- Grimwade K et al. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 18(3): 547–554, 2004.
- Kalyesubula I et al. Effects of malaria infection in human immunodeficiency virus type 1-infected Ugandan children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 16(9): 876–881, 1997.
- Kamya MR et al. Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study. *J Infect Dis* 193: 9–15, 2006.
- Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 19: 995–1005, 2005.
- Korenromp EL et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, Sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2005. Tersedia di <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no09/05-0337.htm>
- Kublin J et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 365: 233–239, 2005.
- Kublin JG and Steketee RW. HIV infection and malaria—understanding the interactions. *J Infect Dis* 193: 1–3, 2006.
- Kwiek J et al. Correlates of HIV and syphilis infections in urban, pregnant Malawian women, 2000–2004. Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, abstract 916, 2006.
- Mermin J, Lule JR, Ekwaru JP. Association between malaria and CD4 cell count decline among persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*;41(1): 129–130, 2006.
- Mermin J et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count, and viral load in HIV-infection in rural Uganda. *Lancet* 364: 1428–1434, 2004.
- Parikh S et al. Antimalarial activity of HIV-1 protease inhibitors. 54th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; Washington, DC; Dec 11–15, 2005.
- Parise M et al. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 59: 813–822, 1998.

- Patnaik P et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis* 192(6): 984-991, 2005. Epub 2005 Aug 12.
- Slutsker L and Marston B. HIV and malaria-when elephants collide. Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, abstract 8, 2006.
- Steketee R et al. The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 55: 33-41, 1996.
- Steketee RW et al. Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first antenatal clinic visit in a study of malaria treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 55 (1 Suppl): 17-23, 1996.
- ter Kuile FO et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 71(2 Suppl): 41-54, 2004. (Teks penuh di http://www.ajtmh.org/cgi/content/full/71/2_suppl/41).
- Thera M et al. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on falciparum malaria infection and disease. *J Infect Dis* 192: 1823-1829, 2005.
- Tkachuk AN et al. Malaria enhances expression of CC chemokine receptor 5 on placental macrophages. *J Infect Dis*;183(6): 967-972, 2001. Epub 2001 Feb 9.
- Van Eijk A et al. Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health* 9: 351-360, 2004.
- Van Eijk A et al. HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. *AIDS* 17: 595-603, 2003.
- Van Eijk AM et al. Malaria and human immunodeficiency virus infection as risk factors for anemia in infants in Kisumu, western Kenya. *Am J Trop Med Hyg*;67(1): 44-53, 2002.
- Walter J et al. Cotrimoxazole prophylaxis and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Lusaka, Zambia. Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, abstract 126, 2006.
- Whitworth J et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 356 (9235): 1051-1056, 2000.
- Artikel asli: HIV/Malaria: when elephants collide
<http://www.aidsmap.com/cms1037700.asp>