

Malariaplasmodier och laboratorieundersökningar som tas vid misstanke om malaria

Litteraturstudie

Anna-Lovisa Enkvist

Examensarbete för (YH)-examen inom social och hälsovård

Utbildning: Bioanalytiker (YH)

Vasa 2021

EXAMENSARBETE

Författare: Anna-Lovisa Enkvist

Utbildning och ort: Bioanalytiker, Vasa

Handledare: Margareta Antus

Titel: Malariaplasmodier och laboratorieundersökningar som tas vid misstanke om malaria

Datum: 30.11.2021 Sidantal: 37

Bilagor: 0

Abstrakt

Detta examensarbete behandlar laboratorieundersökningar vid sjukdomen malaria. I arbetet berättas kortfattat om bakgrunden, symtomen, behandlingen och förebyggande av sjukdomen. Det behandlar de olika malariaparasiterna som kan orsaka en malarieinfektion hos människan och det berättas skilt för sig om *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* och *Plasmodium knowlesi*. Arbetet behandlar de olika stadierna malariaparasiterna kan befinna sig i, inuti människokroppen. I examensarbetet fokuseras även på vilka olika laboratorieundersökningar som görs vid en malarieinfektionsmisstanke samt hur man ska göra för att få ett, kvalitetsmässigt, bra tjockdroppeutstryk.

Syftet med examenarbetet har varit att sprida kunskapen om de olika stadierna malariaplasmodierna kan befinna sig i samt hur man som laboratoriepersonal ska göra när man ska ta prov för laboratorieundersökningar från en patient, på vilken de misstänker en malarieinfektion. Som metod har en litteraturstudie använts och information har hämtats från vetenskapliga artiklar och websidor. En begränsning som använts för artiklarnas ålder var att de skulle vara publicerade mellan åren 2011 och 2021.

Vid misstanke om malaria är det vanligt att det görs både vanliga blodutstryk samt tjockdroppeutstryk för att upptäcka malariaparasiter och för att ta reda på vilken typ av plasmodium som orsakat infektionen. Det är viktigt att man tar proven vid rätt tidpunkt och att man gör på rätt sätt för att få ett tillförlitligt resultat. För att få en aning om det finns malariaparasiter i blodutstryket, kan man göra ett snabbtest som kan användas som komplement till mikroskoperingen. Malariadiagnostisering kan också ske med PCR-metod.

Språk: svenska

Nyckelord: malariamisstanke, plasmodium, malariadiagnostik, malariaprovtagning, tjockdroppeutstryk

BACHELOR'S THESIS

Author: Anna-Lovisa Enkvist

Degree Programme: Biomedical Laboratory Scientist, Vaasa

Supervisor: Margareta Antus

Title: Malaria plasmodiums and laboratory tests in suspected malaria

Date 30.11.2021

Number of pages 37

Appendices 0

Abstract

This thesis describes laboratory tests for the disease malaria. The thesis depicts briefly, the background, symptoms, treatment and prevention of the disease. It portrays the different malarial parasites that can cause a malaria infection in humans, and it deals separately about *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* and about *Plasmodium knowlesi*. The thesis explains the different stages malaria parasites can be in, inside the human body. The thesis also focuses on the different laboratory test that are done when malaria is suspected and how to achieve a, in terms of quality, good thick drop smear.

The purpose of this thesis is to spread knowledge about the different stages of malaria parasites and how laboratory staff should do when taking samples from a patient with a suspected malaria infection. The method for this thesis is a literature study and the information is taken from scientific articles and from websites. The limitation for the scientific articles was that they should be published between 2011 and 2021.

It is common, when malaria is suspected, to do both thin smears and thick smears to find malaria parasites and be able to make sure what kind of plasmodium it is that causes the infection. It is important to take the tests at the right time and to do it the right way to get a reliable result. To get an idea of whether there are malaria parasites in the blood films, it is possible to do a rapid diagnostic test that can be used as a complement to microscopy. Malaria diagnosis can also be done with PCR-method.

Language: Swedish

Key words: malaria suspect, plasmodium, malaria diagnostic, thick smear, malaria sampling

Innehållsförteckning

| | | |
|--------|--|----|
| 1 | Inledning..... | 1 |
| 2 | Syfte och frågeställningar | 1 |
| 3 | Metod..... | 2 |
| 4 | Teoretisk bakgrund | 3 |
| 4.1 | Malaria..... | 4 |
| 4.1.1 | Malariainfektionens bakgrund | 4 |
| 4.1.2 | Symtom på en malariainfektion..... | 5 |
| 4.1.3 | Behandling av malaria | 6 |
| 4.1.4 | Förebyggande av malaria | 7 |
| 4.1.5 | <i>Plasmodium falciparum</i> parasitens livscykel i människan | 8 |
| 4.1.6 | <i>Plasmodium falciparum</i> | 11 |
| 4.1.7 | <i>Plasmodium malariae</i> | 12 |
| 4.1.8 | <i>Plasmodium ovale</i> | 12 |
| 4.1.9 | <i>Plasmodium vivax</i> | 13 |
| 4.1.10 | <i>Plasmodium knowlesi</i> | 14 |
| 4.2 | Laboratorieundersökningsprocessen | 15 |
| 4.2.1 | Preanalytiska fasen | 15 |
| 4.2.2 | Analytiska fasen | 16 |
| 4.2.3 | Postanalytiska fasen | 17 |
| 5 | Malariaprovtagning och diagnosticering..... | 17 |
| 5.1 | Aktuella laboratorieundersökningar vid misstanke om malaria..... | 18 |
| 5.2 | Tjockdroppeutstryk som är av god kvalitet | 19 |
| 5.3 | Patientnäraanalytiska undersökningar (POC) som kan göras vid malariamisstanke..... | 20 |
| 5.4 | Malariadiagnosticering | 21 |
| 6 | Forskning kring malariavaccin | 23 |
| 7 | Etik..... | 24 |
| 7.1 | God vetenskaplig praxis..... | 24 |
| 7.2 | Etisk bedömning av detta examensarbete..... | 25 |
| 8 | Resultatanalys | 25 |
| 8.1 | Malariainfektion | 25 |
| 8.2 | Malariaparasitens olika stadier | 26 |
| 8.3 | Rekommenderade laboratorieundersökningar vid malaria | 27 |
| 8.4 | Malariadiagnosticering | 27 |
| 8.5 | Ett kvalitetsmässigt bra tjockdroppeutstryk..... | 28 |
| 8.6 | Aktuellt om malariavaccin | 29 |
| 9 | Kritisk granskning och diskussion | 29 |

| | | |
|----|-----------------|----|
| 10 | Avslutning..... | 31 |
|----|-----------------|----|

Källförteckning

1 Inledning

Malaria är en febersjukdom som kan orsakas av många olika malariaparasiter. Diagnosticering av malaria i vårt land är inte så vanligt men det förekommer ibland. Man diagnostiserar cirka 40 fall per år av malaria i Finland. Malariainfektioner hos människor sprids av myggor och infektionen börjar i levern för att sedan ta sig ut i den smittade människans röda blodkroppar. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020; Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

Även om man som bioanalytiker i Finland inte utför malariaprovtagning så ofta så är det viktigt att man vet hur man ska gå till väga. Det är mycket viktigt att resultatet från en malariaprovtagning är tillförlitligt. Om något under laboratorieundersökningsprocessen inte har skett på rätt sätt kan resultatet bli opålitligt och i värsta fall ge förödande konsekvenser.

I arbetet tas upp laboratorieundersökningar som görs vid malariamisstanke, och i arbetet används de benämningar (på laboratorieundersökningar) som Vasa sjukvårdsdistrikts laboratoriehandbok använder. Detta återkommer jag till längre ner i texten när det är mera aktuellt.

Figurerna som finns med i denna forskning har jag lånat på samma sätt som man gör med citat. Under varje figur finns källhänvisning varifrån figuren är hämtad samt längre fram i arbetet, i källförteckningen, finns en mera utförlig källhänvisning.

2 Syfte och frågeställningar

Syftet med detta examensarbete är att öka vetskapen om malariaprovtagning; vilka laboratorieundersökningar som tas vid malariamisstanke, hur man ska göra tjockdroppeutstryk och vilka olika stadier en malariaparasit kan befina sig i inuti människokroppen-. I arbetet berättas också kortfattat om sjukdomen malaria, den vanligaste malariaparasitens livscykel, var i världen de olika malariaparasiterna förekommer samt med figurer beskrivs hur de 4 vanligaste malariaparasiterna, som angriper människan, kan se ut under mikroskop.

Frågeställningar för detta examensarbete är:

1. I vilka olika stadier kan en malariaparasit befinna sig i, när parasiten befinner sig inuti människan?
2. Vilka olika laboratorieundersökningar är aktuella vid malaria?
3. Hur gör man ett bra tjockdroppeutstryk för att kunna bedöma på ett tillförlitligt sätt?

3 Metod

Metoden i detta examensarbete har varit en litteraturstudie. För att göra en litteraturstudie krävs det att man söker passande litteratur. I en litteratursökning vill man söka färsk och relevant information kring det ämnet som man gör sin forskning. Informationen om ämnet kan sökas i böcker och artiklar. Olika sätt att få tag på informationen är bland annat att använda sig av olika databaser (till exempel Google Scholar), fråga någon expert inom området om litteraturtips eller fråga bibliotekarien om boktips och sedan kolla vilka källor som använts i boken. (Litteratursökning, u.å.).

Till det här examensarbetet har det sökts information från vetenskapliga artiklar som har publicerats mellan åren 2011 och 2021. De vetenskapliga artiklarna fick således inte vara publicerade tidigare än år 2011. De allra flesta av de vetenskapliga artiklarna finns på databasen PubMed. De artiklar, från PubMed, som finns med som källor har jag haft de kriterierna att jag skulle ha tillgång till hela artikeln, att de skulle vara reviewartiklar och att de skulle vara publicerade mellan de ovannämnda åren (2011–2021). Jag har också använt mig av Google Scholar. Några artiklar som använts i arbetet är hämtad från Läkartidningen. Information har också hämtats från områdesaktuella websidor. Informationen jag har använt mig av har främst varit på svenska och engelska. Något av informationen jag använt mig av har också varit på finska.

Syftet med arbetet har varit att svara på dessa frågor, som fungerade som frågeställningar till forskningsarbetet:

1. I vilka olika stadier kan en malariaparasit befinna sig i, när parasiten befinner sig inuti människan?

2. Vilka olika laboratorieundersökningar är aktuella vid malaria?

3. Hur gör man ett bra tjockdroppeutstryk för att kunna bedöma på ett tillförlitligt sätt?

I arbetet tog jag fram, på ett enkelt och lättöverskådligt sätt, information om hur man ska göra när man tillverkar ett tjockdroppeutstryk. I arbetet ville jag också ta med att malariaparasiterna kan se ut på många olika sätt i blodet, beroende på vilket stadie de befinner sig i. Detta ville jag ha med eftersom man ofta associerar malariaparasiter i blodet med endast fynd av ringstrukturer i erythrocyterna. En del av figurerna, som finns med i arbetet, förtydligar mera någon text jag skrivit och ger information. Medan en del av figurerna, som finns med, ger en snabb överskådlig överblick av information, som är lättare att visa med figurer än med text.

Forskningsarbetet har jag byggt upp på det sättet att jag redan när jag skrev den teoretiska bakgrunden tog med resultatet av forskningen. Jag kombinerade således den teoretiska bakgrunden och resultatet och senare i kapitel 8 gjorde jag en resultatanalys av resultatet.

4 Teoretisk bakgrund

I den teoretiska bakgrunden beskrivs sjukdomen malaria, dess uppkomst, symtom och behandling. Även förebyggande av sjukdomen beskrivs. Den teoretiska bakgrunden tar kortfattat upp de olika parasiterna som orsakar malariainfektioner hos människor. I bakgrunden tas också upp om den vanligaste malariaparasitens livscykel inuti människan. En del av de textstycken som finns med i den teoretiska bakgrunden blir bestyrkta med en beskrivande figur. I den teoretiska bakgrunden beskrivs också hela laboratorieundersökningsprocessen, med dess preanalytiska, analytiska och postanalytiska fas.

4.1 Malaria

Malaria är en mycket vanligt förekommande sjukdom i vår värld och sjukdomen är ett mycket stort hot mot världshälsan. Malaria är en parasitsjukdom som infekterar blodets erythrocyter, det vill säga blodets röda blodkroppar. Erythrocyter är celler som har som uppgift att transportera hemoglobin och sköta om gasutbytet mellan perifera vävnader och lungorna. Malaria sprids med hjälp av myggor. Enligt världshälsoorganisationen WHO:s uppskattning dör närapå en halv miljon individer varje år av malaria och uppskattningsvis malariasmittas över 200 miljoner individer årligen. Största delen av de som dör av malariainfektioner är gravida kvinnor och barn. En malariainfektion kan orsakas av flera olika plasmodier; *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* samt *Plasmodium vivax*. *Plasmodium knowlesi* kan också i sällsynta fall orsaka en malariainfektion hos en människa. *Plasmodium knowlesi* har en annan smittväg och smittar från apor till människor. Malaria förekommer i tropiska Afrika, Centralamerika, Sydamerika och Asien. I Finland är det ovanligt med positiva malariafall men även här diagnostiseras ungefär 30–50 fall per år. Dessa fall har sitt ursprung från utlandet eftersom malaria inte förekommer i Finland. Beroende på vilken typ av malariaplasmodium som orsakat en malariainfektion kan sjukdomsbilden se ut på olika sätt. Även behandlingen kan se ut på olika sätt beroende på vilken typ av malariaparasit en människa blivit infekterad av. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020; Ney, 2011; Terveyskirjasto, 2021).

4.1.1 Malariainfektionens bakgrund

Myggorna som sprider sjukdomen malaria hör till en grupp som kallas *Anopheles*. Av *Anopheles* myggorna är det endast honmyggorna som sprider malaria till människor. *Anopheles* myggorna är aktiva med att suga blod från skymning till gryning, det vill säga från solnedgång till soluppgång. Malariaplasmodierna som myggorna sprider är parasitiska urdjur. Malaria kan i sällsynta fall också spridas på andra sätt. Dessa sätt kan vara genom en blod- eller organtransplantation. Även från mamma till foster, genom moderkakan och via kontaminerade nålar kan malariainfektioner smitta. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020; Terveyskirjasto, 2021).

Beroende på vilken typ av plasmodium som orsakat en malariainfektion så ser sjukdomsbilden olika ut och malariainfektionen kan befinna sig olika länge inuti människokroppen. Malariainfektioner som orsakats av *Plasmodium ovale* eller *Plasmodium vivax* kan finnas latent, det vill säga undangömd, i levern en längre tid och sedan därifrån komma ut i blodets röda blodkroppar, erythrocyter, och orsaka en malariainfektion. Malariainfektioner som orsakas av dessa två malariaplasmodier kan uppkomma flera månader och ända upp till år efter själva infektionen. Malariainfektioner som orsakas av *Plasmodium malariae* och *Plasmodium falciparum* kan däremot inte finnas latent i människans lever. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020; Terveyskirjasto, 2021).

4.1.2 Symtom på en malariainfektion

Symtomen på att man blivit smittad av en malariainfektion uppkommer olika snabbt efter att man blivit stucken av en parasitbärande mygga, beroende på vilken typ av malariaplasmodium det är frågan om. Vanligtvis så uppkommer symtomen på malaria minst en vecka efter myggbettet men det är vanligt att det uppkommer symtom mellan två till fyra veckor efter myggbettet. Men det kan ta även flera månader eller år före malariasymtomen börjar visa sig. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020).

Ett symtom som är mycket vanligt och typiskt för en malariainfektion är feber. Beroende på vilken typ av malaria det är så betar sig febern på lite olika sätt. Feber vid malaria orsakat av *Plasmodium falciparum* är ganska sammanhängande medan feber vid *Plasmodium ovale* och *Plasmodium vivax* kommer med 48 timmars mellanrum. Feber som orsakats av *Plasmodium malariae* kommer med 72 timmars mellanrum. Vid malariainfektioner orsakat av de tre sistnämnda (*Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* och *Plasmodium malariae*) är patienten utan symtom mellan feberattackerna. (Terveyskirjasto, 2021).

Andra symtom som är kända vid malariainfektioner är diarré, hosta, ledvärk, huvudvärk och magsmärtor. Även andra symtom kan förekomma. Spädbarn med malaria kan bland annat ha dålig aptit och vara irriterade. Spädbarn kan också helt sakna febersymtomet vid malaria. Då kan de ha andra allmänna symtom och symtom som påverkar det centrala nervsystemet. Obehandlad malaria, som är orsakat av *Plasmodium falciparum* kan leda till

multiorgansvikt. Detta kan ske eftersom små blodkärl kan stockas och då leder det till syrebrist i vävnaden som de stockade blodkärlen går till. (Terveyskirjasto, 2021).

Symtomen kan också bli mycket allvarliga och till och med leda till döden. Det centrala nervsystemet kan påverkas vid malaria och på grund av detta kan förvirring och sänkt medvetandegrad förekomma. Påverkningar i det centrala nervsystemet kan även leda till att människan hamnar i koma. Vid malaria kan symtomen förvärras mycket snabbt. Allvarliga symtom som kan förekomma är njur-, tarm- och leverskador. Även hjärnödem samt lungödem kan förekomma. Dessa allvarliga symtom kan leda till döden. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020).

4.1.3 Behandling av malaria

I Finland behandlas malaria på sjukhus. En malariainfektion behandlas främst med läkemedel. I enlighet med vilken typ av malariaparasit som individen är smittad med så ordinerar man läkemedel. Om man inte vet vilken typ av malariaplasmodium som är orsaken till malariainfektionen behandlar man som om det var *Plasmodium falciparum* (i Finland). Det är viktigt att försöka få vård så fort som möjligt för att undvika eventuella komplikationer. Behandlingen med läkemedel kan ges i tablettform eller intravenöst med hjälp av en kanyl. Artemisininderivat används ofta för att behandla malaria. Även andra läkemedel kan behövas för att behandla malaria. Om malariainfektionen är orsakad av *Plasmodium vivax* eller *Plasmodium ovale* behövs också ett läkemedel för att få bort de latent formerna som finns i människan. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020; Terveyskirjasto, 2021).

För att kunna optimera behandlingen är det bra med en epidemiologisk anamnes. Den anamnesen ska bland annat innehålla information om vart individen har varit (geografiskt), under hurdana former och hur länge patienten har befunnit sig i området. Även information om individen har tagit profylax ska finnas med. Detta bör finnas även fast det inte utesluter att det kan vara frågan om en malariainfektion. En malariainfektion, orsakat av de malariaplasmodier (*Plasmodium vivax* och *Plasmodium ovale*) som kan finnas latent i levern, kan bryta ut senare när profylaxet inte längre har någon verkan. Vid positivt malariafall bör också underliggande sjukdomar tas i beaktande. Detta bör göras eftersom

individer, med vissa sjukdomar, har större risk att få en mera allvarlig form av malaria. Dessa sjukdomar är till exempel hiv och diabetes. (Färnert, Ljungberg, Wyss & Wångdahl, 2019).

4.1.4 Förebyggande av malaria

Det finns åtgärder man kan ta till för att förebygga malaria. I de områden i världen där malaria förekommer kan man använda sig av, som förebyggande åtgärd, insektsmedelbesprutade nät att ha över sängen när man sover. På så sätt hindrar man *Anopheles* myggorna att slippa fram och bita. En annan sak, som förebygger malaria, är att inomhus spruta ett långtidsverkande insektsmedel på väggar och ytor. När myggorna landar på dessa besprutade ytor dör de. På så sätt förhindras smittspridningen av malaria från människa till människa, genom myggor, eftersom myggorna dör när de landar på de besprutade ytorna. (Centers for Disease Control and Prevention, 2019; Maia, Kliner, Richardson, Lengeler & Moore, 2018).

Malaria kan också förebyggas med läkemedelsprofylax. Före resenärer reser till ett område där malaria förekommer bör det utredas om det skulle vara aktuellt med läkemedelsprofylax. Läkemedelsprofylax ger inte ett fullständigt skydd mot malaria men kan förhindra dödsfall och allvarliga komplikationer. Läkemedelsprofylaxet förhindrar främst malaria orsakat av *Plasmodium falciparum*. Denna typ av malaria är även den farligaste och vanligaste. Fastän man tagit läkemedelsprofylax ska man skydda sig mot myggbett, detta kan man göra genom att använda myggmedel och myggnät. Även ljusa kläder med långa ärmar och ben skyddar mot myggbett. Myggorna är aktiva från solnedgång till soluppgång så speciellt under denna tid ska man skydda sig. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020).

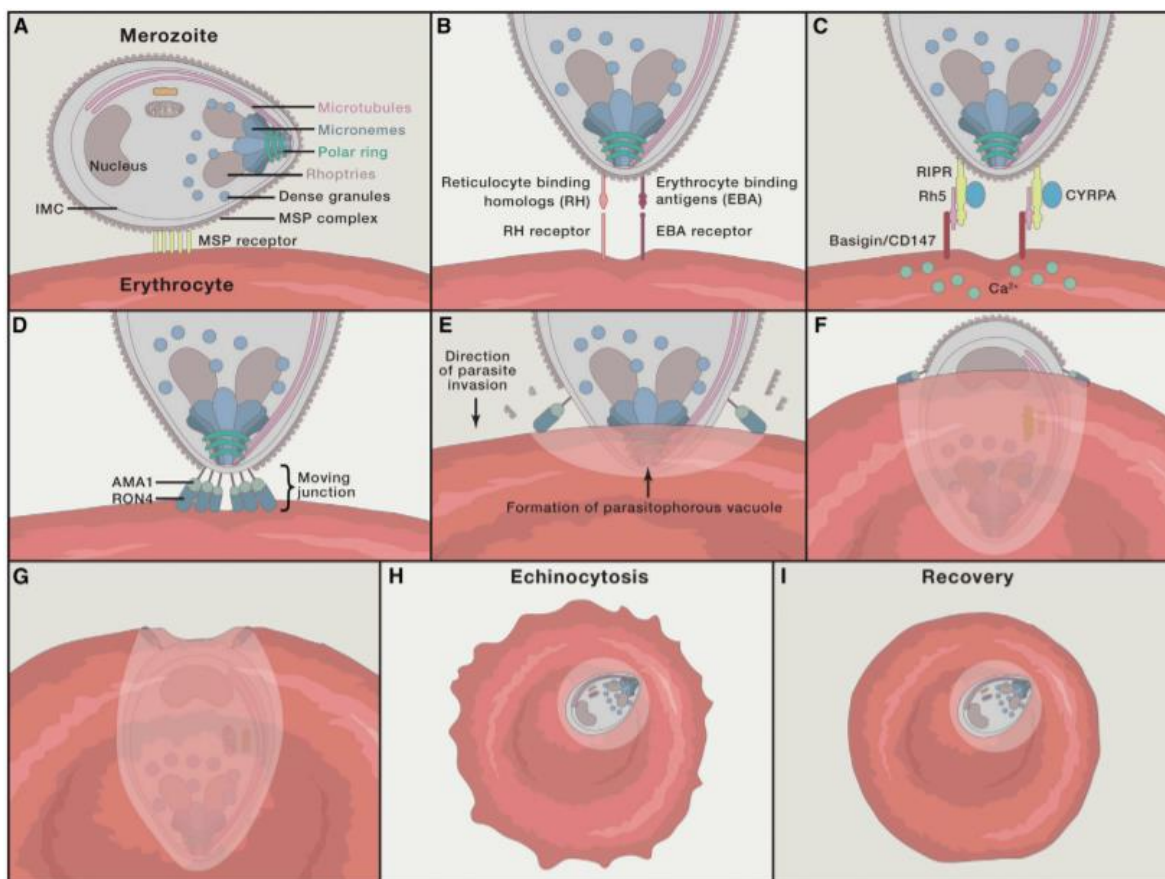
Vissa människor kan ha ett visst skydd mot malaria. Till exempel om man är anlagsbärare av sjukdomen sicklecellanemi har man ett visst skydd från att insjukna i svår malaria. Om man är anlagsbärare av sicklecellanemi har man en muterad β -globulinkedja i hemoglobinet. Normalt består hemoglobin A bland annat av två α -globulinkedjor och två β -globulinkedjor. Personer som är sjuka i sicklecellanemi har ytterligare en mutation, förutom den i β -globulinkedjan som anlagsbärare också har. (Kjellander, 2020).

4.1.5 *Plasmodium falciparum* parasitens livscykel i människan

*Plasmodium falciparum*s livscykel inuti människan börjar när den smittade, honkönade *Anopheles* myggan biter människan och sporozoiter från myggan kommer in i människan. Därifrån kommer en del av sporozoiterna in i blodomloppet och kan på det sättet ta sig till människans lever. (Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016).

En betydande del av de sporozoiter som injiceras vid ett myggbett av *Anopheles* myggan klarar inte av att komma in i blodomloppet. Dessa sporoziter blir kvar i huden på den människan som blir biten av myggan. Sporozoiterna som blir kvar i huden förstörs troligtvis av makrofager. (Gowda & Wu, 2018).

De sporozoiter som har kommit till levern tar sig in i levercellerna, hepatocyterna, och börjar där utvecklas. De tar sig in i hepatocyterna genom att bilda en vakuol. När sporozoiterna är inne i hepatocyterna bildas merozomer som frigörs till blodet och som kan innehålla ändå upp till 40 000 merozoiter var. Merosmerna är alltså parasitfyllda vesiklar. När merozoiterna släpps ut börjar de invadera erythrocyterna, de röda blodkropparna. Detta sker med hjälp av en process som är mycket snabb och består av tre olika steg; pre-invasion, aktiv invasion samt erythrocytens utveckling till ekinocytos. Detta visas i figur 1. (Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016).

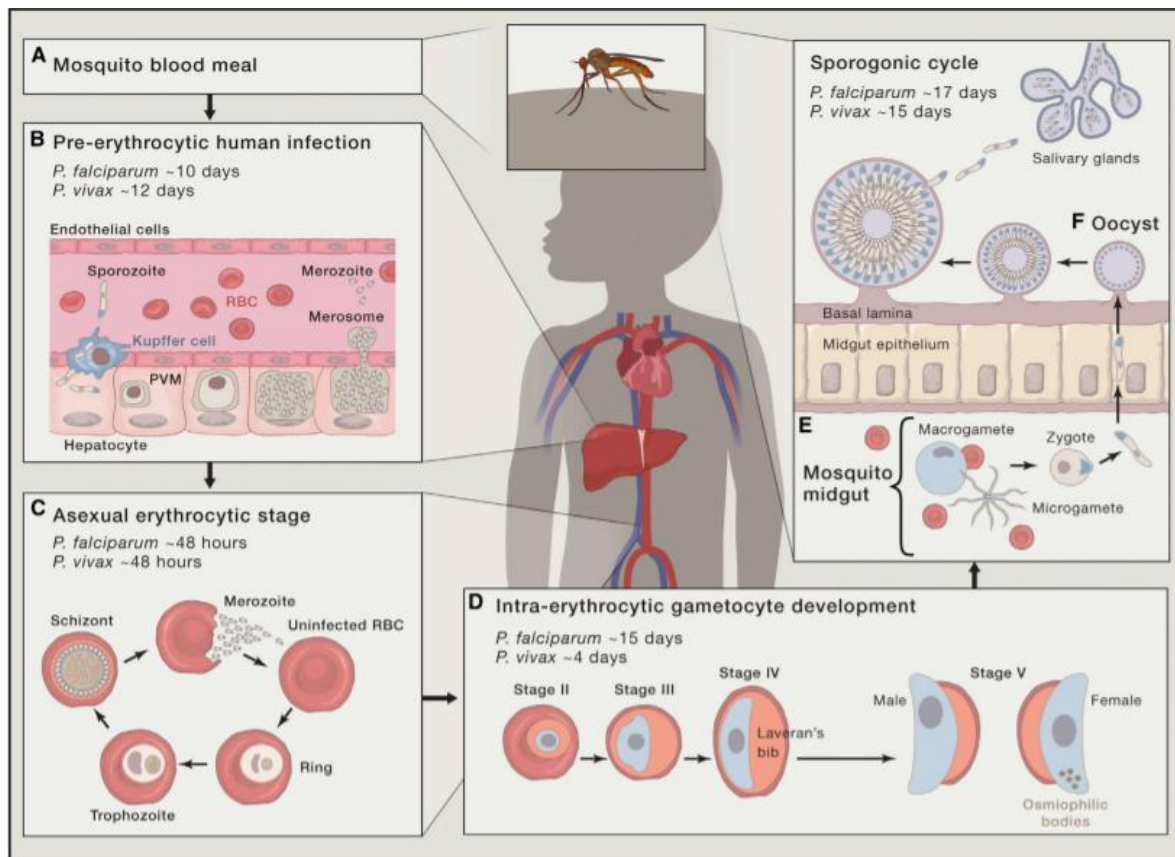


Figur 1. Figuren visar på vilket sätt merozoiterna tar sig in i erythrocyterna. (Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016)

Efter att en erythrocyt har blivit infekterad påbörjas schizogoni, med andra ord celledning, som i slutändan leder till att nya merozoiter, som kan infektera en annan erythrocyt, bildas. Efter att erythrocytinvasionen har skett utvecklas merozoiterna till trofozoiter och senare ännu till schizonter. Schizonterna bryter sig ut ur erythrocyterna och nya merozoiter kan angripa nya, ännu friska erythrocyter. Dessa olika steg beskrivs med bild hur de ser ut inuti erythrocyten, i figur 3–6, beroende på vilken typ av malariaparasit malariainfektionen är orsakad av. Hos *Plasmodium falciparum* kan det bildas 16–32 nya merozoiter efter varje infekterad erythrocyt. Den process som sker när en infekterad erythrocyt bryts ner och merozoiter frisätts för att sedan kunna infektera andra erythrocyter kallas för asexuell utveckling. Den asexuella utvecklingen beskrivs i figur 2 i ruta C. (Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016; Kariuki & Williams, 2020).

Under tiden som schizogoni pågår så genomgår en del av parasiterna en utveckling som leder till att det börjar bildas hon- och hankönade gametocyter, som framgår av figur 2 i ruta D. Detta kallas för en sexuell utveckling. Den är nödvändig för att det ska vara möjligt för myggorna att sprida malariaparasiter vidare från en människa till en annan människa. I figur 3–6 visas hur de hon- och hankönade gametocyterna ser ut beroende på vilken typ av malariaparasit som orsakat malariainfektionen. (Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016).

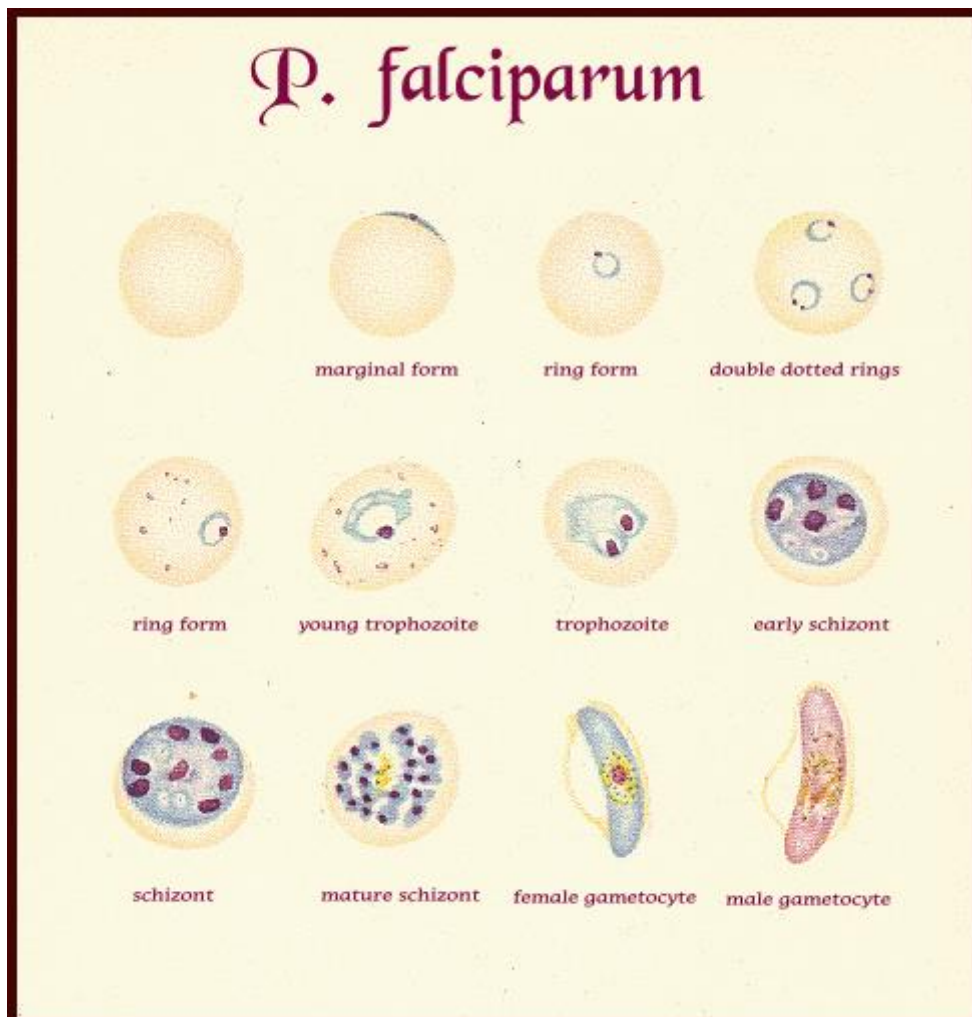
Malariaparasiternas livscykel inuti människan består av många olika steg och i figur 2 nedan får man en överskådlig bild över hur hela livscykeln för *Plasmodium falciparum* och *Plasmodium vivax* ser ut.



Figur 2. Figuren beskriver parasiten *Plasmodium falciparum*s och *Plasmodium vivax*s livscykel. (Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016)

4.1.6 *Plasmodium falciparum*

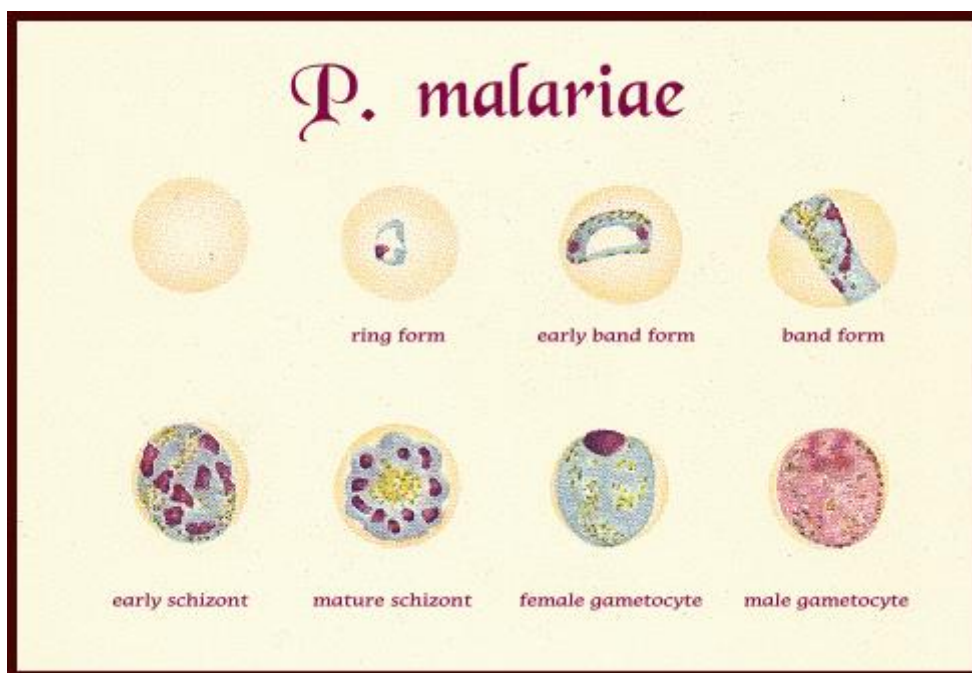
Plasmodium falciparum är den farligaste plasmodien som kan orsaka en malariainfektion hos människor. Malariainfektioner som orsakas av *Plasmodium falciparum* och förblir obehandlade leder i 20% av fallen till den smittade individens död. Denna typ av parasit som orsakar malariainfektioner är också den vanligaste. De flesta fall av malariainfektioner som förekommer i Afrika är förorsakade av *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium falciparum* gömmer sig inte för en längre till i levern före den kommer ut i erythrocyterna utan smittan kommer ganska snabbt fram i erythrocyterna efter att en individ blivit smittad med denna typ av malariaplasmodium. (Institutet för hälsa och välfärd, 2020).



Figur 3. *Plasmodium falciparum*s olika stadier inuti erythrocyten. (Index of biologia malaria, 2012).

4.1.7 *Plasmodium malariae*

Plasmodium malariae är en malariaparasit som förekommer på många ställen i vår värld. Denna parasit påträffas också på de områden där den vanligaste malariaparasiten *Plasmodium falciparum* i allmänhet finns. Efter tillfrisknandet från malariainfektion orsakad av *Plasmodium malariae* kan man få återfall. Men återfallet kommer inte från plasmodier som lagrats i levern utan parasiterna kan finnas kvar mycket länge i människans blod. Parasiterna kan till och med finnas kvar i blodet hela livet. (Rossati m.fl., 2016; Collins & Jeffery, 2020).

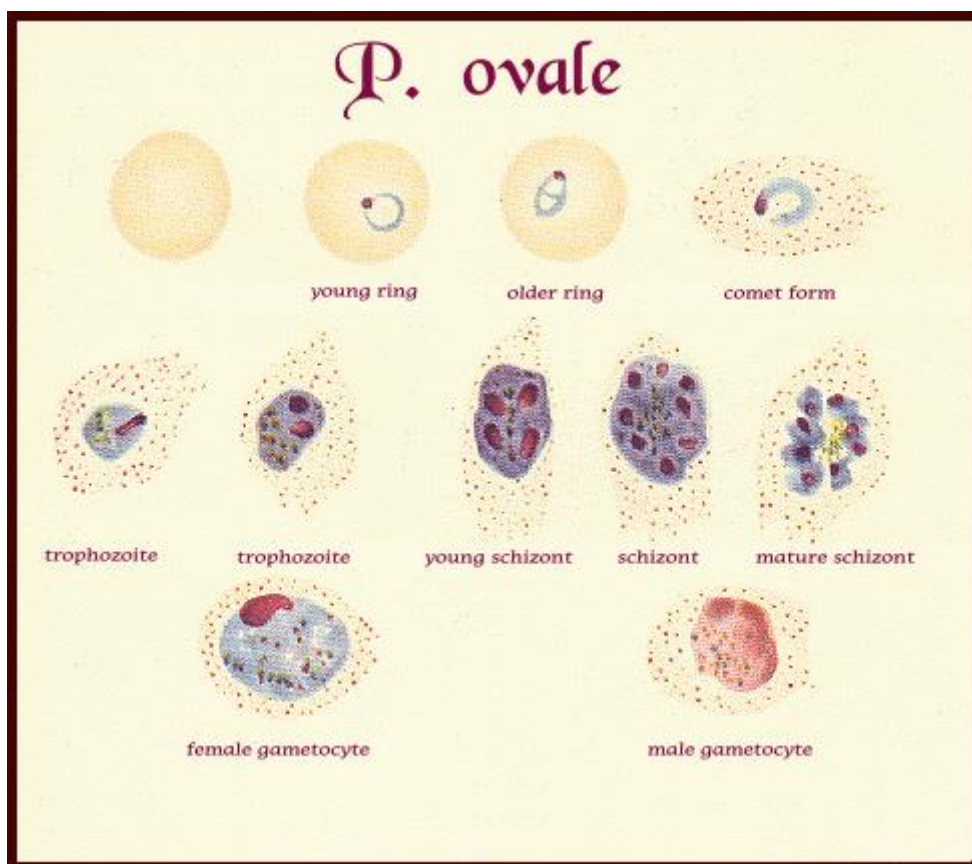


Figur 4. *Plasmodium malariae*s olika stadier inuti erythrocyten. (Index of biologia malaria, 2012).

4.1.8 *Plasmodium ovale*

En malariainfektion som orsakats av parasiten *Plasmodium Ovale* infekterar ofta människans retikulocyter. Retikulocyter är unga röda blodkroppar. Retikulocyterna utvecklas från mogna erytroblastar i benmärgen. En kort tid efter de blivit retikulocyter i benmärgen frigörs de till blodet och utvecklar sig där till erythrocyter. *Plasmodium ovale* kan delas in i två undergrupper; *Plasmodium ovale curtisi* och *Plasmodium ovale wallikeri*.

Malariainfektioner orsakade av *Plasmodium ovale* kan vara allvarliga och de förekommer främst i de västra delarna av tropiska Afrika. Den tid från att man blir biten av en mygga, smittad med parasiten *Plasmodium ovale*, tills det att man får något symptom på en malariainfektion kan vara ganska länge. Det kan ta från några veckor ända upp till flera månader före man får symptom. En malariainfektion orsakade av *Plasmodium ovale* kan även ge sjukdomsåterfall. I den smittade människans lever lagras vilostadier av *Plasmodium ovale*. Dessa kallas för hypnozoiter och kan orsaka återfall av malariainfektionen flera år efter den första infektionen. (Ney, 2011; Okafor & Finnigan, 2021).

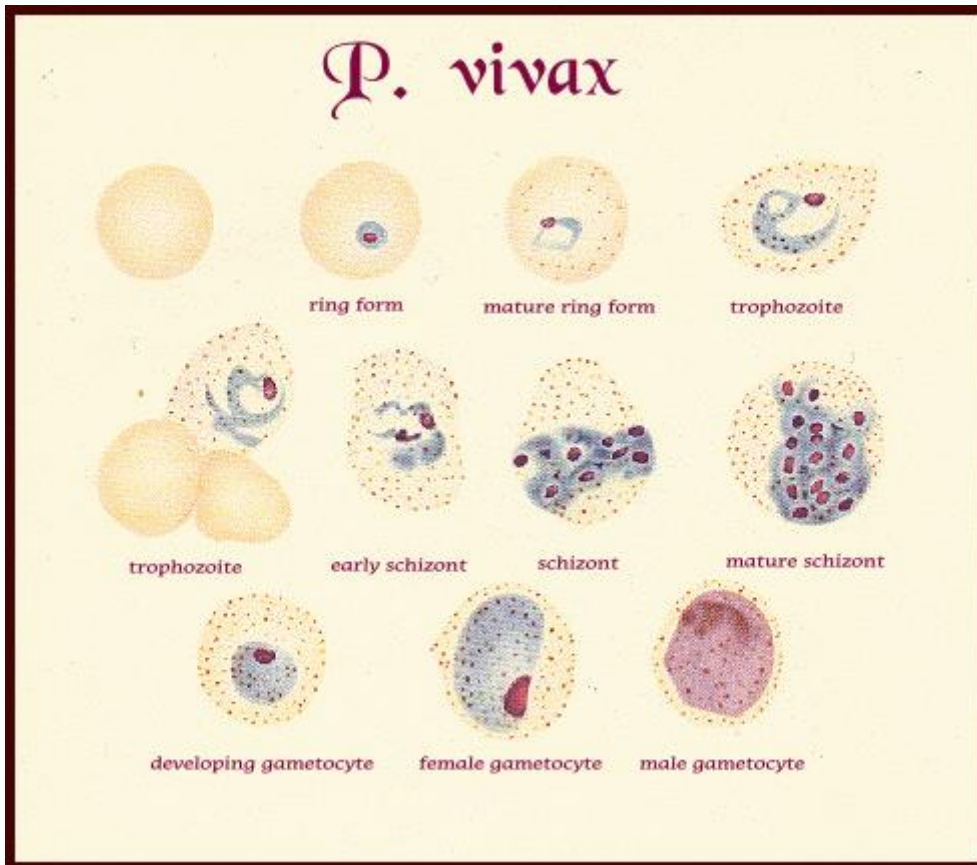


Figur 5. *Plasmodium ovalet* olika stadier inuti erythrocyten. (Index of biologia malaria, 2012).

4.1.9 *Plasmodium vivax*

Plasmodium vivax är den typ av malariaparasit som är mest spridd i världen. En förklaring till att *Plasmodium vivax* är den mest spridda malariaparasiten i världen kan bland annat

bero på att minimitemperaturen som parasiten klarar sig i är 16 grader celsius. Det är lägre än vad den vanligaste malariaparasiten *Plasmodium falciparum*s minimitemperatur är (den är 21 grader celsius). (Rossati m.fl., 2016).



Figur 6. *Plasmodium vivax*s olika stadier inuti erythrocyten. (Index of biologia malaria, 2012).

4.1.10 *Plasmodium knowlesi*

Plasmodium knowlesi är en parasit som kan föras vidare från djur till människor. Denna typ av parasit kan smittas från apa till människa. Makaker är apor som kan smitta människor med *Plasmodium knowlesi*. Det finns inga klara bevis på att *Plasmodium knowlesi* skulle smitta från en människa till en annan människa. Malariainfektioner som uppkommit på grund av denna parasit är främst vanliga i Malaysia och i andra sydliga delar av Asien. *Plasmodium knowlesi* kan orsaka allvarliga infektioner av malaria. (Ahmed & Cox-Singh, 2015; Cowman, Healer, Marapana & Marsh, 2016).

4.2 Laboratorieundersökningsprocessen

Laboratorieundersökningsprocessen är den process som börjar med en läkares bedömning av vilka laboratorieundersökningar som ska tas, baserat på patientens symtom, och slutar med ett kliniskt beslut, baserat på laboratorieundersökningarnas resultat, om patientens fortsättning kan ges ut. Laboratorieundersökningsprocessen kan delas upp i tre olika steg. Dessa steg är preanalytiska fasen, analytiska fasen samt postanalytiska fasen. Ibland används också faser så som pre-preanalytiska fasen och post-postanalytiska fasen. Det är viktigt att hela laboratorieundersökningsprocessen går till på rätt sätt eftersom det annars kan äventyra patientsäkerheten. Laboratorieundersökningar är viktiga och de behövs ofta inom vården. De kan till exempel behövas vid diagnosticering av en sjukdom samt vid beslut om eventuell behandling. (Hawkins, 2012; Lippi, von Meyer, Cadamuro & Simundic, 2019; Mrazek m.fl., 2020).

4.2.1 Preanalytiska fasen

De flesta fel inträffar i den preanalytiska fasen. Fel som uppstår i den preanalytiska fasen kan senare ställa till det så att fel även uppstår i den analytiska fasen. Fel som uppstår i den preanalytiska fasen kan även ge upphov till att det uppstår fel i den postanalytiska fasen. (Mrazek m.fl., 2020).

Till den preanalytiska fasen räknas till exempel undersökningsbeställning, provtagning, märkning på rören, patientidentifiering, patientförberedelser, stasanvändning, rörordningsföljden, val av rätt provbehållare, transport av prov, prover av god kvalitet och provförberedelser. Exempel på saker som kan gå fel vid den preanalytiska fasen är att man tar provet i fel burk/rör, centrifugering av prov på fel centrifugeringshastighet eller tid, man tar ett prov som inte har bra kvalitet (till exempel kan koagel, hemolys, ikterus och lipemi förekomma), provet kan bli taget av fel patient och provet kan förvaras på fel sätt. (Hawkins, 2012; Mrazek m.fl., 2020).

Hemolys, ikterus och lipemi är tre ord som kan förkortas HIL. Hemolys betyder att det i blodets extracellulära utrymme förekommer hemoglobin och andra intracellulära komponenter av erythrocyterna. Hemolys kan bero på att man har någon sjukdom eller är under någon omständighet som kan ge upphov till hemolytiska prov. En sådan

omständighet kan till exempel vara artificiella hjärtklaffar, som ger upphov till mekaniskt sönderfall av erythrocyter. Hemolys som uppkommer på grund av någon sjukdom eller omständighet beror på att erythrocyterna dör för snabbt. Hemolys kan också bero på att vid provtagningen har någonting hänt som ledde till att provet blev hemolyserat. Två exempel på händelser i provtagningen som kan leda till hemolyserade prov är om det har varit svårt att få något prov och om man har blandat om röret på fel sätt. Hemolyserade blodprov kan ge upphov till otillförlitliga resultat. (Mrazek m.fl., 2020; Wan Azman, Omar, Koon & Tuan Ismail, 2019).

Lipemi betyder att det finns mycket lipoproteinpartiklar i blodet. Lipemi uttrycker sig som grumlighet i blodprovet. Det finns många olika storlekar på lipoproteiner i blodet och det är inte alla som bidrar till att ett prov är lipemiskt. Kylomikronerna, som är de största lipoproteinerna i blodet, bidrar mest till att ett blodprov blir lipemiskt. HDL och LDL bidrar inte till att ett blodprov blir lipemiskt. En otillräcklig tid mellan senaste måltid och blodprovstagning kan leda till att blodproven blir lipemiska. Även vissa sjukdomstillstånd kan orsaka lipemiska blodprov, till exempel hypotyreos och njursvikt. Ikterus betyder att det finns hög koncentration av bilirubin i blodet. En sjukdom i levern är ofta orsaken till att det i blodet finns en för hög koncentration av bilirubin. (Farrell & Carter, 2016; Nikolac, 2014).

4.2.2 Analytiska fasen

Till den analytiska fasen hör bland annat att man analyserar prover först när man har kvalitetskontrollvärden som ligger inom referensområdet och man beaktar eventuell hemolys, ikterus och lipemi. Till den analytiska fasen räknas också resultatöverföring. Vid manuell överföring av laboratorieresultat har det en tendens att lättare uppkomma fel så automatisk överföring av laboratorieresultat är att föredra som metod vid resultatöverföring. (Mrazek m.fl., 2020).

4.2.3 Postanalytiska fasen

Till den postanalytiska fasen i laboratorieundersökningsprocessen hör utvärdering av undersökningsresultatet samt svarsutgivning. Till den post-postanalytiska fasen kan räknas läkarnas medicinska beslut som de gör utifrån de laboratorieundersökningsresultat de fått från laboratoriet. Exempel på fel som kan uppstå i den postanalytiska fasen är bristande resultattolkning, felaktig datainmatning, kritiska värden som inte rapporteras eller som inte rapporteras i rätt tid samt hopblandning av prover. (Hawkins, 2012; Lenicek Krleza m.fl., 2019).

5 Malariaprovtagning och diagnosticering

För att ge en pålitlig diagnos på en malariainfektion hos någon är det enda sättet att göra det på att påvisa malariaplasmodier i blodet hos den människan. Laboratorieundersökningar kan tas både för att påvisa en malariainfektion samt för att ta reda på vilken typ av malariaparasit som orsakat en malariainfektion. Vid malariamisstanke och vid konstaterade malariafall bör man alltid ta laboratorieundersökningarna när individen har en febertopp. Mängden av malariaparasiter som förekommer i blodet kan också variera mycket beroende på vilken tid på dygnet det är. Därför bör man följa upp malariafall ofta med att ta nya laboratorieundersökningar. Enligt Vasa centralsjukhus laboratoriehandbok (2020) ska nya laboratorieundersökningar tas var åttonde timme av en individ som blivit diagnostiserad med malaria. (Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

Laboratorieundersökningarna P – Plas-O och B – Plas-O är benämningar som Vasa sjukvårdsdistrikt använder för de undersökningar som de tar vid malariamisstanke. I de två följande styckena beskrivs hur man, enligt Vasas laboratoriehandbok, går till väga när man tar dessa två undersökningar.

5.1 Aktuella laboratorieundersökningar vid misstanke om malaria

E – Plas-O är en laboratorieundersökning som tas för att påvisa en eventuell malariainfektion. Undersökningen består av två blodutstryk som görs av kapillärblod. Med kapillärblod anses blod från små blodkärl som finns i huden. Dessa små blodkärl kallas för kapillärer. Det är vanligt att kapillärblod tas från fingret. Undersökningen ska helst tas när patienten har en febertopp. Blodutstryken ska sedan färgas i en May Grünwalds Giemsa (MGG) färgning och tittas på under mikroskop för att hitta eventuella malariaplasmodier i blodets erythrocyter. (Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020; Vårdguiden, 2021).

B – Plas-O är en laboratorieundersökning som tas i samband med undersökningen E – Plas-O. B – Plas-O består av två vanliga blodutstryk av kapillärblod samt tre tjockdroppeutstryk som också görs av kapillärblod. B – Plas-O tas för att man ska kunna säkerställa malariainfektionen och för att man ska kunna bestämma vilken typ av malariainfektion det är frågan om. Detta görs vid ett parasitologiskt laboratorium så ifall undersökningen E – Plas-O är positiv, det vill säga där finns malariaparasiter, så skall tjockdroppeutstryken och vanliga utstryken undersökas på ett parasitologiskt laboratorium. Även denna undersökning ska helst tas när patienten har en febertopp. De två vanliga blodutstryken ska fixeras med metanol och färgas med en annan färgning än de två utstryken som hörde till E – Plas-O. Dessa ska färgas med Leishmann-Giemsa färgning. De tre tjockdroppeutstryken ska färgas med Fields färgning. (Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

Tjockdroppeutstryken som tas är ämnade för att upptäcka malariaplasmodier i blodet. Det är lättare att hitta malariaplasmodier i tjocka utstryk än i vanliga tunna blodutstryk. I det tunna vanliga blodutstryket är det lättare att identifiera vilket malariaplasmodium det är frågan om. I det vanliga blodutstryket är det också lättare att se i vilket typ av stadie som malariaparasiterna befinner sig i. Vid mikroskopering för diagnosticering av malaria används ett ljusmikroskop och objektivet som ofta används är ett 100 x oljeobjektiv. Den totala förstoringen kan variera mellan 600 – 1000 x. (Poostchi, Silamut, Maude, Jaeger & Thoma, 2018).

Enligt Vasa centralsjukhus laboratoriehandbok (2020) ska tjockdroppeutstryken och vanliga blodutstryken göras av kapillärblod. Enligt Mathison och Pritt (2017) är det även

möjligt att göra utstryken av venöst blod. Men kapillärblod är ändå att föredra. Men ifall tjockdroppeutstryken och de vanliga utstryken görs av venöst blod ska blodet samlas i EDTA-rör. Utstryken, som ska göras med EDTA-blod, ska sedan göras så fort som möjligt efter att de samlats eftersom EDTA-tillsatsämnet kan förändra morfologin hos parasiterna. En annan sak som skiljer Vasa centralsjukhus laboratoriehandbok (2020) och Mathison och Pritt (2017) är val av färgning till blodutstryken. Enligt Mathison & Pritt (2017) färgas både tjockdroppeutstryken och vanliga blodutstryken vanligtvis med Wright, Giemsa eller en blandning av dessa två, Wright-Giemsa. Vilka färger Vasa centralsjukhus laboratoriehandbok (2020) förespråkar finns i första och andra stycket av det här kapitlet. (Mathison & Pritt, 2017; Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

Det finns även andra laboratorieundersökningar eller tecken i laboratorieundersökningar som kan ge en misstanke om en malariainfektion eller vara aktuella att undersöka vid en malariainfektion. Det är inte specifika laboratorieundersökningar eller tecken just ämnade för att påvisa en malariainfektion men de kan ge en vink om att det kan vara frågan om en sådan infektion eller så är laboratorieundersökningarna behövliga för patientens bästa. Laboratorieundersökningar som kan vara aktuella vid en malariainfektion är bland annat den fullständiga blodbilden, natriumvärde, kaliumvärde, CRP, bilirubin, ALAT och glukosvärdet. Andra laboratorieundersökningar som kan behövas ifall malariainfektionen är allvarlig är till exempel koagulationsundersökningarna APTT och FIDD, arteriell blodgasundersökning och blododling. Ett tecken, som kan ge en vink om att det är frågan om en malariainfektion, är att proven är hemolyserade. Vid en malariainfektion kan även den insjuknade människan få leukocytos (för mycket vita blodkroppar) och ryckvis återkommande leukopeni (för lite vita blodkroppar). (Färnert, Ljungberg, Wyss & Wångdahl, 2019; Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

5.2 Tjockdroppeutstryk som är av god kvalité

Här nedan följer en beskrivning, i punktform, om hur man kan gå till väga när man ska göra ett tjockdroppeutstryk vid misstanke om malaria. Denna beskrivning görs i enlighet med den anvisning som Vasa sjukvårdsdistrikts laboratoriehandbok uppger.

Tillvägagångssätt för tjockdroppeutstryk:

1. En stor droppe kapillärblod sätts på ett utstryksglas.
2. Droppen blandas ut, med en glasstav, till en cirka 1,5 cm x 1,5 cm stor yta.
3. Man ska röra runt med glasstaven i ungefär 1 minut.
4. Preparaten ska sedan torka så att det blir helt torrt.

(Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

När man rör runt i ett tjockdroppeutstryk med en glasstav är det viktigt att man blandar tillräckligt länge. Detta är för att man vill att fibrinet som finns i blodet ska brytas ner. När man gjort ett tjockdroppeutstryk och vill veta om det är bra eller inte så kan man prova sätta preparatet på en tidningstext. Om man då, nått och jämnt, kan se vad det står där så är preparatet bra gjort. Tjockdroppeutstryk kan bra förvaras i rumstemperatur. (Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

5.3 Patientnäraanalytiska undersökningar (POC) som kan göras vid malariamisstanke

När man tar laboratorieundersökningar vid malariamisstanke och man ska försöka hitta malariaparasiter under mikroskop kan det vara bra att göra en POC-undersökning som kan ge en aning om det finns malariaparasiter i blodet eller inte. Ett exempel på ett POC-test som finns för att påvisa malaria heter BinaxNOW Malaria. Snabbtestet kan användas med både kapillärblod och venöst blod. Blodet kan samlas i ett EDTA rör eller EDTA kapillär. När man utför testet appliceras en liten mängd blod (15µL) på en provdyna och under denna provdyna ska man sätta en liten mängd (två droppar) av en förtunnande buffert som finns med i BinaxNOW Malaria testförpackningen. En annan buffert som finns med i denna förpackning är en trisbuffert. Den ska man applicera (fyra droppar) på ett annat ställe efter att man applicerat blodet och första bufferten så testremsan fått dra i sig det. Efter att man

applicerat blodet och båda buffertarna kommer resultatet efter 15 minuter. Svaret avläses med hjälp av streck. (Bronner, Evengård & Karlsson, 2011; Abbott, u.å.).

BinaxNOW Malaria är en POC-undersökning som grundar sig på en immunkromatografisk analys. *Plasmodium*-antigener, som befinner sig i människans blodomlopp, ska kunna detekteras i både kapillärt blod och i venöst blod. Snabbtestet kan känna igen proteinet HRP-2 (histidinrikt protein 2) -antigenet som finns hos *Plasmodium falciparum* och ett pan-*Plasmodium*-antigen (aldolas) som finns hos *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* och *Plasmodium vivax*. Snabbtestet kan ge svar på om testet är negativt, positivt för *Plasmodium falciparum*, positivt för någon av *Plasmodium malariae/Plasmodium ovale /Plasmodium vivax* eller om testet är positivt för *Plasmodium falciparum* eller en blandning av flera olika malariaparasiter. För mera lättöverskådlig beskrivning, se figur 7. (Bronner, Evengård & Karlsson, 2011; Abbott, u.å.).



Figur 7. I figuren ser man hur snabbtestet BinaxNOW Malaria ser ut och vilka olika resultat man kan få av testet. (Abbott, u.å.).

5.4 Malariadiagnostisering

Ett sätt för att kunna ge en pålitlig diagnos på en malariainfektion är att kunna påvisa att det i blodet finns malariaparasiter. Detta gör man genom att titta på blodutstryk och preparat i mikroskop. Om man hittar malariaparasiter är det ett tecken på en

malariainfektion. När man söker efter malariaparasiter i mikroskop, syns de ofta som ringformade strukturer. Dessa ringformade strukturer befinner sig inuti erythrocyterna. Det kan också förekomma andra former av malariaparasiter eller så kan det finnas flera ringformade strukturer inuti en och samma erythrocyt. Bild på hur olika malariaplasmodier kan se ut i mikroskop hittas tidigare i detta arbete, i figurerna 3–6. Figur 3 hittas i kapitel 4.1.6, figur 4 hittas i kapitel 4.1.7, figur 5 hittas i kapitel 4.1.8 och figur 6 hittas i kapitel 4.1.9. (Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja, 2020).

Ett annat sätt man kan diagnostisera malariaparasiter i blodet är med hjälp av polymeraskedjereaktion, PCR. Diagnosticering av malaria med PCR-metoden är mycket specifik och kan upptäcka mycket små mängder av malariaparasiterna. Den teoretiska gränsen för hur lite mängd malariaparasiter kan upptäckas med hjälp av PCR-metod är 0,02 parasiter/ μL . Om man jämför detta med malariadiagnosticering genom mikroskopering, är PCR-metoden betydligt mera specifik. För en människa som har stor erfarenhet av att bedöma malariaparasiter i mikroskop är gränsen, för hur mycket malariaparasiter som måste finnas i blodet för att man ska märka av dem, kring 5 parasiter/ μL blod. Men om man ser på genomsnittet för laboratoriepersonal hur hög gränsen, för hur mycket malariaparasiter det behöver finnas i blodet för att kunna diagnostisera malaria, är den kring 50 – 100 malariaparasiter/ μL blod. Dessa värden är enligt Amir, Cheong De Silva & Lau, (2018). PCR-metoden är också mycket bra på att urskilja de olika plasmodierna som orsakar malaria. Malariaparasiten *Plasmodium knowlesi* har, morfologiskt sett, likheter med malariaparasiterna *Plasmodium falciparum* och *Plasmodium malariae* och kan därför, om man bara använder sig av mikroskopering, diagnostiseras felaktigt. Därför kan PCR-metod behövas för att säkerställa en diagnos. Malariaundersökning, baserat på PCR-test, kan i flera veckor visa positivt fast den insjuknade fått en behandling som har varit framgångsrik. PCR metoden är jämfört med mikroskoperingen mycket dyrare att göra. (Amir, Cheong, De Silva & Lau, 2018; Färnert, Ljungberg, Wyss & Wångdahl, 2019; Poostchi, Silamut, Maude, Jaeger & Thoma, 2018).

Enligt WHO är gränsen, för hur mycket asexuella malariaparasiter det behöver finnas i en mikroliter blod, för en skicklig mikroskopist är den 10 parasiter/ μL blod. Medan gränsen, för hur mycket malariaparasiter det behöver finnas i en mikroliter blod, för typiska fältförhållanden, är cirka 100 parasiter/ μL blod. (WHO, 2021).

6 Forskning kring malariavaccin

Malaria utgör ett stort hot mot många människor i vår värld och forskare har under flera år forskat om eventuella vacciner mot malaria. Vaccinforskningen om malaria har sina utmaningar, bland annat för att *Plasmodium*-genomet är mycket mera komplext och större än genomet hos till exempel bakterier. Forskningen har gått framåt och världshälsoorganisationen WHO har gett sitt stöd till att börja vaccinera barn i Afrika mot malaria med ett av de vaccinen som tagits fram i kampen mot malaria. Vaccinet heter Mosquirix och tillverkarna av detta vaccin är GlaxoSmithKline. (Arora, Anbalagan & Pannu, 2021; Svenska Yle, 2021).

Utvecklandet av Mosquirix vaccinet har varit en lång process och utvecklingen startade i slutet av 1980-talet. Vaccinet har under år 2019 prövats som ett pilotprojekt och det gav goda resultat. Världshälsoorganisationen vill nu därför börja dela ut vaccinet till barn i Subsahariska Afrika. Rekommendationen från världshälsoorganisationen är att vaccinet ska ges fyra gånger under barnens första två levnadsår. Mosquirix hjälper mot den dödligaste malariaparasiten *Plasmodium falciparum* men ger absolut inte ett fullständigt skydd, utan endast 30 % skydd. Trots detta rekommenderar världshälsoorganisationen WHO att börja ge vaccinet eftersom skyddet är bättre än inget. I Afrika, under år 2019, dog det flera människor på grund av malaria jämfört med hur många människor, i Afrika, som dött av den härjande Covid-19 pandemin under de 18 månaderna bakåt från och med oktober år 2021. Vaccinet Mosquirix kan inte användas som utrotningsverktyg mot malaria, eftersom det ger så litet skydd men det kan användas som hjälp mot sjukdomen. (Arora, Anbalagan & Pannu, 2021; Svenska Yle, 2021).

En del forskare är ändå skeptiska mot Mosquirix vaccinet. Till exempel är professor Anders Björkman kritisk och kommenterar vaccinet så här, för Sveriges radio:

”Det här är ett vaccin som vi känt till i 10 år. Det är ett vaccin som ett barn ska få fyra doser av, så det är inte helt enkelt. Den 30 procents effekt vaccinet har är temporär. Långvariga studier har visat att det slår tillbaka: de barnen kan efter tre–fyra år få mer malaria, säger han till SR.”

På Karolinska institutet är Anders Björkman professor i infektionsmedicin. (Svenska Yle, 2021).

7 Etik

När man gör ett examensarbete bör man ta i beaktan även de etiska övervägandena som kan förekomma. Före forskningen är det bra att fundera kring vilka etiska frågor som kommer att kunna dyka upp under arbetes gång. För att ett forskningsarbete ska vara etiskt korrekt bör det vara skrivet i enlighet med god vetenskaplig praxis. (Forskningsetiska delegationen, 2012).

7.1 God vetenskaplig praxis

En forskning skriven med god vetenskaplig praxis är genom hela processen ärligt och gjord med omsorg. Enligt god vetenskaplig praxis tar man också hänsyn till andra forskare och deras arbete, genom att källhänvisa på ett korrekt sätt. Metoder som tillämpas vid vetenskaplig forskning, av god vetenskaplig praxis, ska vara etiskt hållbara och vara passande för vetenskaplig forskning. Ända från forskningens början och till slutet bör arbetet ske med de kraven som god vetenskaplig praxis förutsätter. (Forskningsetiska delegationen, 2012).

En forskning kan också kräva ett forskningstillstånd. Före man påbörjar forskningen bör man göra en etisk bedömning av den planerade forskningen. Om den vetenskapliga forskningen görs av en grupp bör avtal göras om vad som gäller, bland annat om principer, skyldigheter, ansvar och rättigheter. I en vetenskaplig forskning ska även datasekretessfrågor, ekonomisk förvaltning samt personalförvaltning tas i beaktan. Om det förekommer jäv så får inte forskaren ta några beslut eller bedöma det som gäller forskningen och vetenskapen. Eventuella betydelsefulla bundenheter och finansieringskällor ska rapporteras i samband med publiceringen. Dessa finansieringskällor och bundenheter bör också vara meddelade åt alla berörda. (Forskningsetiska delegationen, 2012).

7.2 Etisk bedömning av detta examensarbete

I detta examensarbete har inte några avtal behövts uppgöras före arbetets start. En examensarbetsplan gjordes och presenterades före påbörjande av skrivande. I den beaktades bland annat etiska övervägande, tidsplan, planerande av genomföring och källsökning. I examensarbetet har jag refererat till de källor jag använt mig av i slutet av styckena, och sedan finns en noggrannare referering i källförteckningen. På det sättet har jag visat hänsyn till andra forskares forskningar. I arbetet har jag inte med avsikt försökt plagiera någon så det borde inte förkomma någon plagiering.

8 Resultatanalys

Trots att malariainfektioner är mycket sällsynta i vårt land, så förekommer det ändå varje år omkring 30 – 50 fall av malaria i Finland. Alla dessa har sitt ursprung från andra länder eftersom malaria inte förekommer i Finland. Som bioanalytiker är det därför bra att ha en del grundkunskaper kring sjukdomen och framför allt att ha kunskap om vilka laboratorieundersökningar som tas vid malariamisstanke och hur man ska gå till väga. Malaria är en så pass allvarlig sjukdom att det är viktigt att man får diagnosen så fort som möjligt så att man kan påbörja behandlingen. Malaria kan leda till döden.

8.1 Malariainfektion

Malariainfektioner hos människor smittas via de honkönade *Anopheles* myggorna. Parasiterna kommer på det sättet in i människokroppen. När plasmodierna kommer in i kroppen kallas de för sporozoiter. Av alla sporozoiter som kommer in i kroppen vid ett myggbett så kommer en del bli kvar i huden och brytas ner och den andra delen tar sig in i blodomloppet och tar sig till levern där den börjar sin utveckling. I särskilda fall kan de komma in i kroppen på andra sätt, som till exempel via en blodtransfusion eller till ett foster, i magen, via placentan. Malaria, hos människor, kan orsakas av olika arter av plasmodiumparasiter; *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*,

Plasmodium vivax och *Plasmodium knowlesi*. Den sistnämnda, *Plasmodium knowlesi*, har en annan smittväg och smittar via makaker (apor).

Vid konstaterade positiva malariafall vill man veta vilken typ av malariaparasit som orsakat malariainfektionen. Detta vill man veta eftersom behandlingen av malaria kan se olika ut beroende på vilken av malariaplasmodierna som orsakat infektionen. Vanligaste parasiten som orsakar malariainfektioner hos människor är *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium falciparum* kan orsaka allvarliga infektioner och om en individ med denna typ av malariainfektion inte får behandling kan det leda till döden. Malariadiagnostisering kan ske genom att man tittar på tjockdroppeutstryk och vanligt blod utstryk under mikroskop eller med PCR-metod. Patientnäraanalytiska undersökningar (POC) för malariadiagnostisering kan användas som komplement för mikroskopering. En patientnäraanalytisk undersökning som används för att upptäcka malaria heter BinaxNOW Malaria. BinaxNOW Malaria grundar sig på en immunkromatografisk analys.

8.2 Malariaparasitens olika stadier

Malariaparasiterna kommer in som sporozoiter via ett myggbett av den honkönade *Anopheles* myggan. De sporozoiter som tar sig till levern, via blodomloppet, tar sig in i hepatocyterna och infekterar dem så att det bildas merosomer. Merosomer är vesiklar som är fyllda med merozoiter. Sedan är det merozoiterna som invaderar erythrocyterna och bryter ner dem. Den asexuella utvecklingen kallas den utveckling när merozoiter tar sig in i erythrocyterna, det bildas ringstrukturer som övergår till trophozoiter som sedan övergår till schizonter som i sin tur leder till att merozoiter frisläpps och kan invadera andra ännu friska erythrocyter och utvecklingen börjar om igen. Denna utveckling kan variera lite och ske lite olika snabbt beroende på vilken typ av malariaplasmodium det är frågan om. Den sexuella utvecklingen innebär att det någon gång under schizogoni processen sker en förändring så att det börjar bildas han- och honkönade gametocyter. Gametocyterna är sedan det utvecklingsstadium som en *Anopheles* mygga kan använda för att smitta vidare en malariainfektion från en människa till en annan människa.

8.3 Rekommenderade laboratorieundersökningar vid malaria

Vid malariamisstanke är det viktigt att man försöker diagnostisera patienten snabbt så man kan påbörja behandling. För att kunna diagnostisera krävs det att det görs laboratorieundersökningar.

Två vanliga laboratorieundersökningar som ofta tas vid malariamisstanke är tjockdroppeutstryk och vanliga blodutstryk. Båda sorts utstryken ska färgas före man ser på dem under mikroskop. En viktig sak som man alltid ska komma ihåg vid malariaprovtagning är att laboratorieundersökningarna alltid ska tas när patienten har en febertopp eftersom det är då som malariaparasiterna befinner sig i blodets erythrocyter.

En laboratorieundersökning som kan rekommenderas, vid malariamisstanke, är patientnäraanalytiska undersökningen BinaxNOW Malaria. Det är ett snabbtest som kan användas som komplement till mikroskoperingen. Testet grundar sig på en immunkromatografisk analys. Det finns även andra patientnäraanalytiska undersökningar som kan hjälpa till med malariadiagnosticering.

Det finns även andra allmänna laboratorieundersökningar som ofta kan tas när det är frågan om en malariainfektion. Dessa undersökningar är inte särskilt ämnade för malariadiagnosticering men de kan vara till hjälp. Exempel på dessa laboratorieundersökningar är kalium, natrium, CRP, blodbild med differentialräkning samt bilirubin. Vid allvarliga former av malaria kan det bli aktuellt med laboratorieundersökningar såsom arteriell blodgasanalys samt APTT, FIDD och blododling. En sak som kan påvisas i blodprov, som är tagna av en individ med malaria, är hemolys. Hemolysen beror på för tidig död av de röda blodkropparna, erythrocyterna.

8.4 Malariadiagnosticering

För att pålitligt kunna diagnostisera malaria måste man kunna påvisa malariaparasiter i blodet på den drabbade individen. Detta kan ske på flera olika sätt men det mest vanliga är genom mikroskopering. En annan metod som också kan användas är polymeraskedjereaktion, PCR.

Före mikroskoperingen behöver man ett ljusmikroskop med ett 100 x oljeobjektiv samt kvalitetsmässigt goda preparat. Före mikroskoperingen ska man ha färgat preparaten som man ska se på. Färger som alla malariautstryk kan färgas med är Giemsa, Wright eller en blandning av dessa; Wright-Giemsa. Vid diagnosticering tittar man på både tjockdroppeutstryk och vanliga blodutstryk. Tjockdroppeutstryket är menat för att upptäcka malariaplasmodier i blodet och det vanliga blodutstryket är mera ämnat för att kunna artidentifiera vilket plasmodium det är frågan om. För att få en vink om hur läget är kan man före man börjar mikroskopera göra ett snabbtest som kan påvisa om det finns malariaparasiter i blodet. En viktig sak att veta när man sitter vid mikroskopet och försöker hitta malariaparasiter, är att de kan se olika ut beroende på vilken typ av parasit det är och beroende på vilket stadie parasiten befinner sig i. Parasiterna ser inte alltid ut som ringstrukturer inuti erythrocyterna.

Malariadiagnosticering med hjälp av PCR-teknik är en mycket specifik metod. PCR-metoden som används vid malariadiagnosticering kan upptäcka mycket små mängder av parasiter i blodet. Teoretiskt sett ända ner till 0,02 parasiter/ μL blod. PCR-metoden är även specifik på det sättet att den kan särskilja malariaplasmodier som har mycket liknande morfologi, så som till exempel *Plasmodium knowlesi* och *Plasmodium malariae*. Vid diagnosticering, genom mikroskopering, kan dessa två blandas ihop. Tyvärr är diagnosticeringen av malaria, med hjälp av PCR-metoden, mycket dyrare än malariadiagnosticering genom mikroskopering.

8.5 Ett kvalitetsmässigt bra tjockdroppeutstryk

Det är viktigt med kvalitetsmässigt goda preparat vid malariadiagnosticering. Laboratorieundersökningsprocessen behöver ha följts korrekt, i alla dess steg, för att få ett så kvalitetsmässigt preparat och pålitligt resultat som möjligt.

Tjockdroppeutstryken, som tas vid malariaprovtagning, är ämnade för att upptäcka malariaplasmodier i blodet. Tjockdroppeutstryken kan färgas med åtminstone Fields, Giemsa, Wright eller Wright-Giemsa färgning. Tjockdroppeutstryken görs genom att en stor droppe kapillärblod eller venöst blod sätts på ett utstryksglas och rörs ut med hjälp av en

glasstav. Droppen ska röras ut på ett område som är cirka 1,5 cm x 1,5 cm stort. Efteråt får utstryksglasen torka.

För att få god kvalitet på ett tjockdroppeutstryk behöver man röra ut bloddroppen tillräckligt länge med glasstaven. Man kan räkna med att röra runt i blodet i cirka en minut. Detta bör man göra för att fibrinet ska brytas ner. Viktigt är också att preparaten får torka ordentligt. För att veta att man gjort ett bra preparat ska man, nått och jämnt, kunna läsa en tryckt tidningstext genom preparatet. Ifall tjockdroppeutstryket görs med venöst blod ska det vara EDTA-blod och utstryket ska göras så fort som möjligt efter samlandet av blodet. Detta eftersom EDTA-tillsatsämnet kan förändra parasiternas morfologi. På grund av detta är kapillärblod att rekommendera till tjockdroppeutstryk.

8.6 Aktuellt om malariavaccin

Malaria är en mycket allmän sjukdom i vår värld, ännu idag. Det pågår mycket forskning kring malaria. Ett ämne som det forskas mycket kring är vaccin mot malaria. En forskning om ett vaccin har kommit så långt så att världshälsoorganisationen, WHO, har gett sitt stöd att påbörja vaccineringen av afrikanska barn med det vaccinet. Det vaccinet heter Mosquirix. Forskningen kring Mosquirix-vaccinet påbörjades redan i slutet av 1980-talet så det har varit en långvarig process. Mosquirix ger 30% skydd mot malaria som är orsakat av *Plasmodium falciparum* och vaccinet ska ges fyra gånger under barnets två första levnadsår. Mosquirix-vaccinet kan inte användas som utrotningsverktyg mot malaria, eftersom det ger så lite skydd. Mosquirix-vaccinet kan däremot hjälpa till mot bekämpningen av den mycket vanligt förekommande sjukdomen, som flera hundratusentals människor dör i årligen.

9 Kritisk granskning och diskussion

Under min studietid har jag haft en hel del praktik. På en av mina praktikperioder lade jag märke till att det fanns en del ovetskap om hur man skulle gå till väga vid provtagning av laboratorieundersökningar som tas vid malariamisstanke. Eftersom jag hade min

praktikperiod på ett lite mindre laboratorium, om man jämför med ett universitetssjukhuslaboratorium, så kommer inte dessa undersökningar så ofta. Dessutom har man ofta på ett mindre laboratorium många olika arbetspunkter som man cirkulerar mellan och då är det mycket att hålla reda på. Därför har jag också full förståelse att man inte har allt i färskt minne hur man ska gå till väga vid just malariaprovtagning. Men därifrån väcktes idén om att skriva ett examensarbete kring detta tema. Det är ju ändå mycket viktiga undersökningar och viktigt att de blir tagna och behandlade på rätt sätt, så att man får ett tillförlitligt resultat.

I arbetet har jag använt mig av bland annat Vasa sjukvårdsdistrikt laboratoriehandbok som en källa. Laboratoriehandböcker är goda verktyg för laboratoriepersonal. I dagens läge finns det så många olika undersökningar som kommer till ett laboratorium så att man som laboratoriepersonal inte har en chans att minnas hur proven ska tas, analyseras och svaras ut utantill. Därför är det mycket bra att det finns handböcker. Men det skulle vara viktigt att dessa alltid är uppdaterade så att de innehåller den nyaste och bara den mest relevanta informationen. Ifall handböckerna innehåller för mycket text blir det för svåröverskådligt och det kan ta lång tid att hitta det man söker.

Att söka information, som var lämplig för undersökningen, var lättare på vissa områden medan vissa områden krävde mer tid. Att hitta bra information, som har god vetenskaplig praxis, kring hur man ska gå till väga när man gör ett tjockdroppeutstryk visade sig vara ett område som var mera lite mer krävande än flera av de andra områdena jag skrev om. Jag valde slutligen att göra anvisningarna i enlighet med hur Vasa centralsjukhus laboratoriehandbok beskriver att man ska göra. Detta ansåg jag som lämpligt eftersom jag också skriver om två av laboratorieundersökningarna som görs vid malariamisstanke i enlighet med Vasa centralsjukhus laboratoriehandbok. Jag har sedan jämfört en del av momenten med information som jag tagit från en annan källa.

I arbetet har en stor del av informationen jag hittat från olika källor stämt överens med varandra. En del små olikheter har förekommit, främst i informationen om hur tjockdroppepreparat skulle göras och behandlas. Detta, att det inte förekommer så mycket olikheter, tror jag att kan bero på att malaria är en så vanlig sjukdom och mycket forskning har gjorts under årens lopp. Tack vare att den mesta informationen har stämt överens mellan källorna och på grund av att det har forskats så mycket kring sjukdomen malaria så

har forskningen, jag gjort, varit relativt lätt att hitta information till. Vissa delar var svårare, såsom det ovannämnda tjockdroppeutstryks tillvägagångssättet. Ett annat exempel på det som varit lite svårare att hitta relevant information kring var skyddet som sjukdomen sickelcellanemi ger mot malaria, utan att bli för ingående.

Litteratursökningen är en viktig del av forskningsarbetet. En välgjord litteratursökning, före påbörjande av skrivandet, underlättar skrivandet. Under forskningens gång har jag lagt märke till hur viktigt det är att strukturera litteratursökningen samt att utforma exakta sökord. Ifall jag skulle vilja göra en ny forskning skulle jag eventuellt lägga upp litteratursökningen på ett annat sätt.

10 Avslutning

Malaria är en mycket vanligt förekommande sjukdom i vår värld och den finns främst i de tropiska delarna av Afrika men finns även utspridd på flera ställen i världen, till exempel i Asien och Sydamerika. Malariainfektioner kan vara mycket allvarliga och i värsta fall leda till döden. Därför är det viktigt att snabbt kunna diagnostisera malaria, så att man kan påbörja behandlingen.

De laboratorieundersökningar som ofta tas vid misstanke om malaria är vanliga blodutstryk samt tjockdroppeutstryk. För att kunna ge en diagnos på en malariainfektion krävs ett kliniskt fynd av malariaparasiter i blodet. Detta kan man hitta genom att titta på blodutstryk i mikroskop. Malariaparasiterna bryter ner blodets erythrocyter och när man tittar på dem i mikroskop kan de se olika ut beroende på i vilket stadium parasiterna befinner sig i. Den finns även en hel del andra laboratorieundersökningar som kan vara aktuella vid en malariainfektion eller misstänkt malariafall.

Detta arbete lämpar sig åt främst bioanalytiker och laboratorieskötare men även annan laboratoriepersonal och sjukvårdspersonal som behöver kunskap om malaria och malariaprovtagning eller som behöver få minnet uppfriskat. Arbetet ger bland annat en allmän bild av själva sjukdomen malaria, hur den smittar, *Plasmodium falciparum* parasitens livscykel inuti människan, malariaprovtagning, hur man ska gå till väga vid

tjockdroppeutstryk samt diagnosticering av malaria. Arbetet lämpar sig också till andra människor som är intresserade av ämnet.

Under tiden jag jobbat med examensarbetet har jag lärt mig mycket mera om sjukdomen malaria. Det jag lärt mig hoppas och tror jag att kommer att vara till nytta, i mitt kommande jobb som bioanalytiker, även fast malariainfektioner är sällan förekommande i vårt land Finland.

Källförteckning

Abbott. (u.å.). *BINAXNOW MALARIA*. Hämtat 23-09-2021 från

<https://www.globalpointofcare.abbott/en/product-details/binaxnow-malaria.html>

Ahmed, M. A., & Cox-Singh, J. (2015). *Plasmodium knowlesi* - an emerging pathogen. *ISBT science series*, 10(Suppl 1), 134–140. <https://doi.org/10.1111/voxs.12115> Hämtad 22-10-

2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440384/>

Amir, A., Cheong, F. W., De Silva, J. R., & Lau, Y. L. (2018). Diagnostic tools in childhood malaria. *Parasites & vectors*, 11(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2617-y>

Hämtat 20-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5781272/>

Arora, N., C Anbalagan, L., & Pannu, A. K. (2021). Towards Eradication of Malaria: Is the WHO's RTS,S/AS01 Vaccination Effective Enough?. *Risk management and healthcare policy*, 14, 1033–1039. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S219294> Hämtat 21-10-2021 från

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7966294/>

Bronner, U., Evengård, B. & Karlsson L. (2011). Snabbtest för malaria – bra komplement till mikroskopi. *Läkartidningen*, 42 (108), 2087-2089. Hämtat 23-09-2021 från

http://tropikmedicin.se/wordpress/wp-content/uploads/2014/01/snabbtest_malaria.pdf

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Indoor Residual Spraying*. Hämtat 15-10-2021 från https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/irs.html

Collins, W.E. & Jeffery, G.M. (2020). *Plasmodium malariae*: Parasite and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 20 (4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-07> Hämtat 22-09-2021

från <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00027-07>

Cowman, A.F., Healer, J., Marapana, D. & Marsh, K. (2016). Malaria: Biology and Disease. *Cell*, 167(3), 610 – 624. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.055> Hämtat 21-09-2021

från <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2816%2931008-X>

Farrell, C.-J. L., & Carter, A. C. (2016). Serum indices: managing assay interference. *Annals of Clinical Biochemistry*, 53(5), 527–538. <https://doi.org/10.1177/0004563216643557>

Hämtad 22-10-2021 från

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004563216643557?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

Forskningsetiska delegationen. (2012). *God vetenskaplig praxis och handläggning av misstankar om avvikelser från den i Finland*. Hämtat 29-09-2021 från https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf

Färnert, A., Ljungberg, J., Wyss, K. & Wångdahl A. (2019). Handläggning av malaria – ur ett svenskt perspektiv. *Läkartidningen*, 33 – 34. Hämtat 15-10-2021 från <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2019/08/handlaggning-av-malaria-ur-ett-svenskt-perspektiv/>

Gowda, D. C., & Wu, X. (2018). Parasite Recognition and Signaling Mechanisms in Innate Immune Responses to Malaria. *Frontiers in immunology*, 9, 3006. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03006> Hämtad 21-20-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305727/>

Hawkins R. (2012). Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. *Annals of laboratory medicine*, 32(1), 5–16. <https://doi.org/10.3343/alm.2012.32.1.5> Hämtat 22-09-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255486/>

Index och Biologia Malaria. (2012). Hämtat 22-09-2021 från <http://hermes.ffn.ub.es/~oscar/Biologia/Malaria/?C=D;O=A>

Institutet för hälsa och välfärd. (2020). *Malaria*. Hämtat 20-09-2021 från <https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/sjukdomar-och-bekampning/sjukdomar-och-sjukdomsalstrare-a-o/malaria>

Kariuki, S. N., & Williams, T. N. (2020). Human genetics and malaria resistance. *Human genetics*, 139(6-7), 801–811. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02142-6> Hämtat 20-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271956/>

Kjellander, C. (2020). *Sicklecellanemi och andra sicklecellsjukdomar*. Internetmedicin. Hämtat 25-10-2021 från <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/sicklecellanemi-och-andra-sicklecellsjukdomar/>

Lenicek Krleza, J., Honovic, L., Vlastic Tanaskovic, J., Podolar, S., Rimac, V., & Jokic, A. (2019). Post-analytical laboratory work: national recommendations from the Working Group for Post-analytics on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochemia medica*, 29(2), 020502.

<https://doi.org/10.11613/BM.2019.020502> Hämtat 21-10-2021 från

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559616/>

Lippi, G., von Meyer, A., Cadamuro, J. & Simundic, A. (2019). Blood sample quality. *Diagnosis*, 6(1), 25-31. <https://doi.org/10.1515/dx-2018-0018> Hämtat 22-10-2021 från

<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dx-2018-0018/html>

Litteratursökning. (u.å). *Litteratursökning*. Hämtat 25-10-2021 från

<https://www.vasa.abo.fi/users/minygard/Tips2-filer/Litteraturs%C3%B6kning2-filer/LITTERATURS%C3%96KNING.htm>

Maia, M. F., Kliner, M., Richardson, M., Lengeler, C., & Moore, S. J. (2018). Mosquito repellents for malaria prevention. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD011595. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011595.pub2> Hämtat 15-10-2021 från

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815492/>

Mathison, B.A. & Pritt, B.S. (2017). Update on Malaria Diagnostics and Test Utilization. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(7), 2009-2017. <https://doi.org/10.1128/JCM.02562-16>

Hämtat 25-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483902/>

Mrazek, C., Lippi, G., Keppel, M. H., Felder, T. K., Oberkofler, H., Haschke-Becher, E., & Cadamuro, J. (2020). Errors within the total laboratory testing process, from test selection to medical decision-making - A review of causes, consequences, surveillance and solutions. *Biochemia medica*, 30(2), 020502. <https://doi.org/10.11613/BM.2020.020502>

Hämtat 21-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271754/>

Ney P. A. (2011). Normal and disordered reticulocyte maturation. *Current opinion in hematology*, 18(3), 152–157. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328345213e> Hämtat

21-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157046/>

Nikolac N. (2014). Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochemia medica*, 24(1), 57–67. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.008>

Hämtat 22-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3936974/>

Okafor, C.N. & Finnigan, N.A. (2021). Plasmodium Ovale Malaria. Hämtat 21-09-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519021/>

Poostchi, M., Silamut, K., Maude, R. J., Jaeger, S., & Thoma, G. (2018). Image analysis and machine learning for detecting malaria. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 194, 36–55. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.12.004> Hämtat 22-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840030/>

Rossati, A., Bargiacchi, O., Kroumova, V., Zaramella, M., Caputo, A. & Garavelli, P.L. (2016). Climate, environment and transmission of malaria. *Le Infezioni in Medicina*. (2) 93–104. Hämtat 21-09-2021 från https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_24_2_2016_1.pdf

Svenska Yle. (2021). *Grönt ljus för världens första malariavaccin efter massivt genombrott – WHO rekommenderar vaccinet för afrikanska barn*. Hämtat 11-10-2021 från <https://svenska.yle.fi/a/7-10007044>

Terveyskirjasto Duodecim. (2021). *Malaria*. Hämtat 14-10-2021 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00620>

Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja. (2020). *B – Plas-O*. [Online] Hämtat 15-09-2021 från <http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/2315.htm>

Vaasan keskussairaalan laboratorio-ohjekirja. (2020). *E – Plas-O*. [Online]. Hämtat 15-09-2021 från <http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/2316.htm>

Vårdguiden 1177. (2021). *Att lämna blodprov*. Hämtat 21-10-2021 från <https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/undersokningar-och-provtagning/provtagning-och-matningar/blodprov/att-lamna-blodprov/>

Wan Azman, W. N., Omar, J., Koon, T. S., & Tuan Ismail, T. S. (2019). Hemolyzed Specimens: Major Challenge for Identifying and Rejecting Specimens in Clinical

Laboratories. *Oman medical journal*, 34(2), 94–98. <https://doi.org/10.5001/omj.2019.19>

Hämtat 21-10-2021 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425048/>

WHO Guidelines for malaria. (2021). *Diagnosing malaria (2015)*. Hämtad 23-10-2021 från

<https://app.magicapp.org/#/guideline/5700>