



# Pengaruh Infeksi Malaria Vivax pada Kehamilan

**Raymond Surya**

Dokter Rumah Sakit Umum Daerah Ende, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang menyebabkan kematian terutama pada kelompok risiko tinggi, yaitu bayi, anak balita, dan ibu hamil. Malaria pada kehamilan meningkatkan risiko kematian janin karena restriksi pertumbuhan fetus, prematuritas, berat badan lahir rendah (BBLR), dan anemia maternal. Laporan kasus ini akan membahas kontribusi infeksi malaria vivax pada kehamilan terhadap luaran neonatus. **Laporan kasus:** Wanita 30 tahun, G2P0A1 usia kehamilan 39-40 minggu, dengan keluhan keluar darah per vaginam, riwayat anemia sepanjang kehamilan. Pasien dua kali menderita malaria vivax dan mendapat dihidroartemisin-piperakuin. Lahir bayi perempuan, spontan, *Apgar Score* (AS) 8/9/10, dengan BB 2100 gram, panjang badan (PB) 49 cm, lingkar kepala (LK) 31 cm, dan lingkar dada (LD) 30 cm. **Simpulan:** Berat badan lahir rendah (BBLR) dikaitkan dengan infeksi malaria vivax pada kehamilan yang diperparah oleh anemia. Pemberian profilaksis intermiten sulfadoksin pirimetamin pada kehamilan sebaiknya dianjurkan pada daerah endemis malaria.

**Kata kunci:** Luaran neonatus, malaria pada kehamilan, profilaksis intermiten

## ABSTRACT

**Background:** Malaria is one of the public health problems which contribute to mortality especially in high risk groups include infants, toddlers, and pregnant women. Malaria in pregnancy increases fetal death risk due to fetal growth restriction (FGR), prematurity, low birth weight, and maternal anemia. This case report discusses the impact of *P. vivax* infection in pregnancy to neonates' outcome. **Case:** A 30 year-old woman, G2P0A1 39-40 weeks of gestation, came with vaginal bleeding. During pregnancy, she had malaria vivax infection twice and got dihydroartemisinin-piperazine regimen. She was anemic. She delivered spontaneously a female baby with birthweight 2100 gram, length 49 cm, head circumference 31 cm, chest circumference 30 cm, and APGAR score 8/9/10. **Conclusion:** Factors contributed to low birth weight are malaria during pregnancy and maternal anemia. Intermittent preventive treatment with sulfadoxin-pirimetamine should be implemented for pregnant women in malaria-endemic areas. **Raymond Surya. Impact of Malaria Vivax Infection on Pregnancy**

**Keywords:** Intermittent preventive treatment, malaria in pregnancy, outcome of neonates

## PENDAHULUAN

Malaria disebabkan oleh 5 spesies parasit dari genus *Plasmodium*, di antaranya *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, dan *P. ovale*, dan dapat menular ke manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles*.<sup>1</sup> Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat, penyebab kematian terutama pada kelompok risiko tinggi, yaitu bayi, anak balita, dan ibu hamil.<sup>2</sup> *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013 melaporkan 198 juta kasus malaria dengan 584.000 kematian secara global.<sup>1</sup> Di Indonesia, berdasarkan survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 2001, terdapat 15 juta kasus malaria dengan 38.000 kematian setiap tahun. Angka kematian malaria berhasil ditekan dari 0,92% pada tahun 2005 menjadi 0,2% pada tahun 2007.<sup>2</sup>

## PATOGENESIS

Malaria pada kehamilan, khususnya yang

disebabkan oleh *P. falciparum* meningkatkan risiko kematian janin karena restriksi pertumbuhan fetus (RPF), prematuritas, berat badan lahir rendah (BBLR), dan anemia maternal.<sup>2</sup> Mekanisme RPF terkait malaria belum jelas, mungkin akibat insufisiensi plasenta. Prevalensi puncak infeksi *P. falciparum* ialah kehamilan minggu ke-13-18 saat terjadi perkembangan sirkulasi plasenta. Perkembangan ini meliputi pertumbuhan sel plasenta, trofoblas ekstravilus yang menginvasi dan bermigrasi melalui desidua dan arteri spiralis maternal untuk meningkatkan persediaan darah plasenta. Invasi trofoblas melibatkan kompleks sitokin, kemokin, hormon, dan interaksi seluler antara jaringan plasenta dan sel imun maternal dalam desidua serta arteri spiralis endotelium.<sup>3</sup> Kadar angiopoietin terganggu pada parasitemia perifer terutama pada wanita yang melahirkan bayi BBLR. Selain

itu, terjadi peningkatan sVEGFR1 sirkulasi dan VEGF plasenta yang berkaitan dengan risiko abortus, BBLR, dan inflamasi plasenta. Disregulasi sVEGFR1 dan ANG-1 serta 2 selama awal kehamilan menjadi tanda bahwa malaria mengganggu perkembangan plasenta dan vaskularisasi, sehingga menyebabkan RPF. Aktivasi berlebihan sistem komplemen dan C5a akan menyebabkan RPF pada model binatang melalui mekanisme gangguan angiogenesis. Malaria diperkirakan berkaitan dengan hipertensi hingga preeklampsia yang berujung pada RPF.<sup>4</sup>

Selama kehamilan, hormon plasenta berperan penting mengatur pertumbuhan fetus dan kehamilan; disintesis sebagian besar oleh sinsitiotrofoblas berupa faktor pertumbuhan menyerupai insulin (IGF), leptin, hormon pertumbuhan plasenta, laktogen plasenta, serta gonadotropin korionik. Pada malaria dan



inflamasi plasenta, terjadi penurunan nilai IGF-1 yang berkorelasi dengan berat lahir.<sup>5</sup>

Malaria plasenta menyebabkan sekustrasi parasit di ruang intervillus, merangsang produksi kemokin sehingga terjadi penambahan monosit. Sitokin inflamasi ini menyebabkan pembentukan deposit fibrin. Sekuestrasi monosit plasenta dan pigmen malaria berkaitan dengan penurunan berat badan lahir. Selain itu, malaria plasenta berkaitan dengan penebalan membran basal dari sinsitiotrofoblas dan peningkatan *knotting* sinsitiotrofoblas, sehingga terjadi gangguan pertumbuhan terutama pada trimester ketiga saat kebutuhan transportasi nutrisi paling tinggi.<sup>5</sup>

Sekitar 25% populasi daerah endemik malaria menderita anemia berat (hemoglobin <7 g/L),<sup>5</sup> sedangkan anemia merupakan faktor risiko bebas untuk BBLR dan RPF. Malaria menyebabkan anemia dan inflamasi plasenta berkaitan dengan anemia. Mekanisme anemia sedang hingga berat menyebabkan RPF masih belum diketahui. Beberapa faktor penyebab meliputi faktor hematinik, seperti besi, asam folat dan mikronutrien, komorbid lain (infeksi HIV atau kekurangan nutrisi maternal), serta mungkin terjadi gangguan penghantaran oksigen ke fetus.<sup>5</sup>

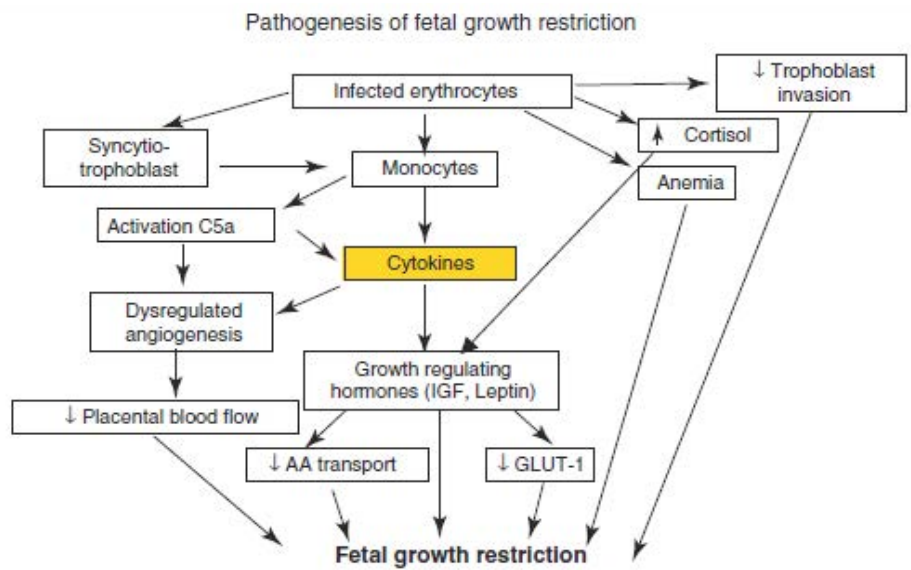
**DIAGNOSIS<sup>1</sup>**

Malaria didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Diagnosis pasti harus berdasarkan pemeriksaan mikroskopik sediaan darah atau tes diagnostik cepat (RDT).

**TATALAKSANA**

Wanita hamil terdiagnosis malaria tanpa komplikasi akibat *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, atau *P. falciparum* yang masih sensitif klorokuin sebaiknya mendapat terapi klorokuin. Terapi alternatif yaitu hidroksiklorokuin.<sup>6</sup> Pada wanita hamil terdiagnosis infeksi *P. falciparum* resisten klorokuin, terapi yang dianjurkan ialah meflokuin atau kombinasi kuinin sulfat dengan klindamisin.<sup>6</sup> Kuinin diberikan selama 7 hari di Asia Tenggara dan 3 hari di daerah lain, klindamisin diberikan selama 7 hari.<sup>6</sup> Wanita hamil dengan infeksi *P. vivax* resisten klorokuin sebaiknya mendapat terapi meflokuin. Doksisislin ataupun tetrasiklin tidak dianjurkan pada wanita hamil karena bersifat embrio- dan

Gambar 1. Siklus malaria yang membuat restriksi pertumbuhan fetus<sup>5</sup>

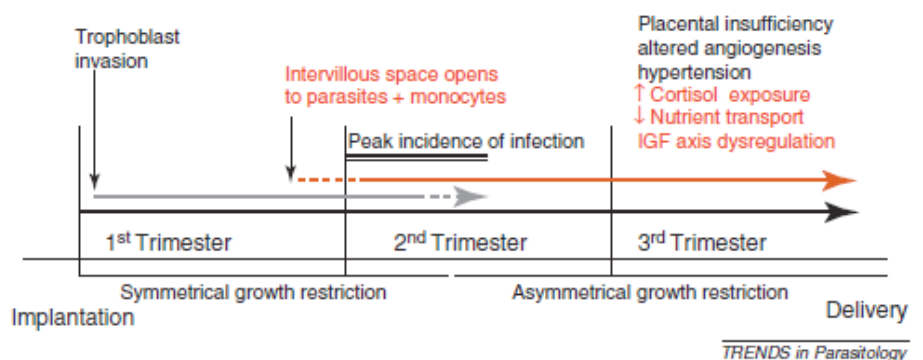


Possible pathways to malaria-induced fetal growth restriction. Placental malaria induces chemoattractant secretion from the syncytiotrophoblast and the accumulation of cytokine-secreting monocyte in the intervillous space. This inflammation can alter the levels of fetal growth hormones or directly decrease the activity of placental nutrient transporters. Malaria is associated with maternal anemia, which can directly cause FGR. Infection in early pregnancy might hinder trophoblast invasion and can impair vascular development. Monocytes in the intervillous space can also disrupt placental blood flow by inhibiting angiogenesis, potentially through increased complement C5a levels. FGR due to *P. falciparum* could therefore result from changes to placental blood flow, vascular development and/or nutrient transport activity, or from hormonal changes operating in the maternal or fetal circulations (Figure adapted from [15], with permission).

fetotoksik pada pembentukan tulang hewan uji coba.<sup>6</sup> Pada infeksi *P. vivax* atau *P. ovale* perlu ditambahkan primakuin fosfat untuk eradikasi hipnozoid.<sup>7</sup> Namun, wanita hamil memiliki kontraindikasi pemberian primakuin karena risiko hemolisis sel darah merah fetus.<sup>7</sup> Wanita hamil dengan infeksi *P. vivax* atau *P. ovale* sebaiknya mendapat profilaksis klorokuin

resistensi.<sup>9</sup> Di India, klorokuin tidak efektif terhadap infeksi *P. falciparum* pada wanita hamil selama wabah tahun 1997-1998.<sup>9</sup> Terapi kuinin kombinasi klindamisin menghasilkan angka kesembuhan hingga 100%. Monoterapi meflokuin memiliki angka kesembuhan 72%, bila dikombinasi dengan artesunat akan mencapai 100%.<sup>10</sup> Terapi kombinasi

Gambar 2. Waktu terinfeksi malaria plasenta dengan konsekuensinya<sup>5</sup>



Timing of placental malaria and its possible consequences. Schematic representation of pregnancy and hypothetical relationships between the timing of malaria and consequent development of processes contributing to FGR. Malaria during trophoblast invasion (grey line) may contribute to placental insufficiency, altered angiogenesis and possibly malaria-associated hypertension, causing symmetric growth restriction. Later infection, associated with monocyte sequestration in the placenta (in red), may alter Cortisol metabolism and nutrient transport and cause IGF axis deregulation, resulting in asymmetric growth restriction. Consequences become manifest in later pregnancy when fetal growth outstrips placental reserves. Both timing and mechanisms can overlap.

## LAPORAN KASUS



transmisi *P. falciparum* tinggi sebaiknya diberi terapi pencegahan intermiten sulfadoksin pirimetamin. Di area endemik malaria di Afrika, seluruh wanita yang hamil pertama atau kedua sebaiknya mendapat sulfadoksin pirimetamin sebagai bagian dari asuhan antenatal, diberikan pada trimester kedua, sedikitnya 3 kali dengan jarak antar dosis 1 bulan.<sup>12</sup>

### LAPORAN KASUS

Seorang perempuan berusia 30 tahun, G2P0A1, datang dengan keluhan keluar darah per vaginam sejak 3 jam sebelum masuk puskesmas. Pasien mengaku hamil anak kedua, usia kehamilan setara dengan 39 minggu 1 hari. Pasien mengeluh mulas-mulas sejak 12 jam dan keluar air-air sejak 4 jam. Pasien rutin memeriksakan kehamilan di puskesmas dan puskesmas pembantu sebanyak 9 kali. Pasien tidak pernah menjalani pemeriksaan USG selama kehamilan. Pasien memiliki riwayat malaria vivax pada usia kehamilan 12-13 dan 20-21 minggu dengan hasil apusan darah tebal/*Drike Drupple* (DDR) positif, mendapat pengobatan dihidroartemisin 40 mg dan piperakuin fosfat 320 mg sebanyak 3 tablet selama 3 hari berturut-turut. Kunjungan antenatal pertama saat usia kehamilan 5-6 minggu dengan Hb 10,6 g/dL. Hb pada usia kehamilan 12-13 minggu 8,5 g/dL; 20-21 minggu 9 g/dL; dan 33-34 minggu 9 g/dL. Pola makan 2 kali/hari dengan lauk sayur bayam/kangkung dan ikan. Konsumsi daging sapi/ayam 1 kali/minggu. Pasien mengonsumsi susu ibu hamil dan obat penambah darah secara teratur. Selama kehamilan, riwayat tekanan darah tinggi, nyeri kepala, pandangan kabur, mual, muntah, serta nyeri ulu hati disangkal. Riwayat imunisasi toksoid tetanus (TT) 2 kali selama kehamilan. Riwayat keguguran 1 tahun lalu. Menstruasi teratur dengan siklus 30 hari, lama haid 7 hari, dan ganti pembalut 3-4 kali/hari.

Saat masuk puskesmas, tanda vital dan fisik dalam batas normal. Tinggi pasien 158 cm, berat badan (BB) 56 kg. TFU 26 cm, punggung kanan, presentasi kepala sudah masuk pintu atas panggul (PAP) 1/5, taksiran berat janin 2.325 gram, kontraksi (+) 3 kali dalam 10 menit dengan durasi 40 detik/kontraksi, denyut jantung janin (DJJ) 140 kali/menit. Pemeriksaan *vaginal touché* mendapatkan portio lunak, tipis, arah anterior, pembukaan 9 cm, ketuban (-), kepala Hodge III-IV. Pemeriksaan Hb saat

masuk 7,4 g/dL dan DDR negatif.

Sekitar 1 jam 30 menit setelah masuk puskesmas, pembukaan lengkap. Sekitar 40 menit kemudian, lahir spontan bayi perempuan dengan BB 2100 gram, panjang badan (PB) 49 cm, lingkaran kepala (LK) 31 cm, lingkaran dada (LD) 30 cm, dan *Apgar Score* (AS) 8/9/10.

### PEMBAHASAN

Pasien melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR), yaitu 2100 gram, pada usia kehamilan aterm (39-40 minggu). Pada riwayat kehamilan, pasien pernah 2 kali terserang malaria pada usia kehamilan 12-13 minggu dan 20-21 minggu yang ditunjukkan melalui hasil DDR positif malaria vivax. Diberikan terapi dihidroartemisin-piperakuin 3 hari berturut-turut dan pemeriksaan DDR kemudian hasilnya negatif. Sejak kehamilan trimester pertama, pasien telah anemia dengan Hb 10,6 g/dL (usia kehamilan 5-6 minggu), 8,5 g/dL (12-13 minggu), 9 g/dL (20-21 minggu), 9 g/dL (33-34 minggu), dan 7,4 g/dL (39-40 minggu).

Pada analisis histopatologi, terdapat perubahan plasenta terkait infeksi *P. Vivax*, walaupun derajatnya lebih ringan daripada infeksi *P. falciparum*. Infeksi *P. vivax* berkontribusi terhadap proses inflamasi ruang intervilus, sehingga terjadi penebalan plasenta. Hal ini dapat menyebabkan perdarahan per vaginam, kontraksi uterus, kehilangan cairan amnion hingga abortus. Penebalan plasenta dapat juga diartikan sebagai mekanisme kompensasi anemia maternal pada sekitar 40% pasien malaria vivax. Namun, perubahan ini belum dapat menjelaskan karena infeksi *P. vivax* tidak menyebabkan sekuestrasi plasenta.<sup>13</sup>

Di Bolivia, risiko anemia maternal lebih terlihat pada wanita multipara dibandingkan primipara.<sup>14</sup> Anemia maternal dianggap sebagai faktor risiko paling sering luaran kehamilan BBLR.<sup>14</sup> Infeksi *P. vivax* berkaitan dengan penurunan nilai hemoglobin sebesar 0,7 g/dL dibandingkan wanita tidak terinfeksi.<sup>15</sup> Hasil ini serupa dengan penelitian di Honduras di mana terjadi penurunan hemoglobin sebesar 0,8 g/dL.<sup>15</sup> Peneliti di India<sup>16</sup> mengemukakan bahwa wanita hamil dengan malaria cenderung lebih anemia (RR 2,9; 95% IK 1,6 s/d 5,4) dan memiliki nilai hemoglobin lebih rendah ( $p < 0,001$ ). Namun,

infeksi *P. vivax* selama kehamilan tidak berkaitan langsung terhadap risiko anemia sedang hingga berat. Ibu yang terinfeksi *P. vivax*, berat badan lahir bayinya lebih rendah 181 gram dibanding bayi ibu sehat.<sup>15</sup> Hasil penelitian di Bolivia ini sejalan dengan penelitian di Thailand<sup>17</sup> (107 gram) ataupun Honduras<sup>16</sup> (198 gram). Selain itu, penelitian di India menyatakan bahwa malaria maternal berkaitan dengan BBLR ( $p = 0,001$ ) dengan perbedaan berat badan 461 gram ( $p < 0,001$ ).<sup>17</sup> Terdapat faktor lain yang juga menentukan risiko BBLR di antaranya kelahiran preterm, kunjungan antenatal kurang baik, dan paritas ibu. Selain itu, BBLR bukan indikator efek malaria yang dapat diandalkan karena beberapa informasi lain seperti antropometri ibu, usia kehamilan, panjang neonatus, dan lingkaran kepala dibutuhkan untuk menilai pertumbuhan fetus.<sup>12</sup>

Kebanyakan infeksi malaria vivax asimtomatik sehingga sering tidak terlihat pada pemeriksaan rutin kehamilan. Oleh karena itu, program pencegahan penting dalam penanganan infeksi malaria pada daerah endemis. Pemberian kelambu dengan insektisida tidak mencegah relaps.<sup>18</sup> Kasus ini mengalami 2 kali infeksi malaria vivax simtomatik semasa kehamilannya. Sayangnya, primakuin sebagai pilihan terapi untuk mengatasi bentuk dorman malaria vivax dikontraindikasikan selama kehamilan terkait risiko hemolisis fetus.<sup>8</sup> Penelitian di Thailand menunjukkan bahwa profilaksis klorokuin sangat efektif mencegah infeksi malaria walaupun pada wanita yang pernah menderita infeksi malaria vivax.<sup>19</sup> Namun, studi Poespoprodjo, dkk.<sup>19</sup> memperlihatkan tingginya resistensi klorokuin di Indonesia. Bahkan, resistensi obat menyebabkan pemendekan selang waktu relaps pada infeksi dorman. Sejak tahun 2006, dihidroartemisin-piperakuin digunakan dalam tatalaksana infeksi malaria vivax. Selain itu, obat tersebut dianggap dapat berguna sebagai profilaksis hingga 6 minggu pascaterapi untuk mencegah infeksi malaria vivax baru ataupun relaps karena pelepasan lambat turunan piperakuin.

WHO (2015) mengemukakan bahwa profilaksis intermiten menggunakan sulfadoksin pirimetamin memberikan hasil lebih baik daripada dengan dihidroartemisin-piperakuin, terlihat dari pengurangan parasitemia malaria



maternal, insidens infeksi malaria pada kehamilan, penurunan risiko berat badan lahir rendah, serta mortalitas bayi. Pemberian profilaksis dianjurkan pada setiap kunjungan antenatal dari trimester kedua.<sup>21</sup>

### SIMPULAN

Malaria pada kehamilan meningkatkan risiko kematian janin karena RPF, prematuritas, BBLR, dan anemia maternal. Malaria dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan pemeriksaan

sediaan darah mikroskopik atau tes diagnostik cepat (RDT). Pada kasus ini, BBLR disebabkan oleh infeksi malaria vivax yang diperparah oleh anemia sepanjang kehamilan. Profilaksis intermiten sulfadoksin pirimetamin pada kehamilan sebaiknya dianjurkan pada daerah endemis malaria.

### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. World malaria report 2014 [Internet]. 2015 [cited 2015 October 1]. Available from: [www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/)
2. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia [Internet]. 2008. [cited 2015 October 1]. Available from: [www.depkes.go.id/download.php?filemalaria.pdf](http://www.depkes.go.id/download.php?filemalaria.pdf)
3. Singh N, Singh MP, Wylie BJ, Hussain M, Kojo YA, Shekhar C, et al. Malaria prevalence among pregnant women in two districts with differing endemicity in Chhattisgarh, India. *Malaria Journal* 2012; 11: 274.
4. Umbers AJ, Stanicic DI, Ome M, Wangnapi R, Hanieh S, Unger HW, et al. Does malaria affect placental development? Evidence from in vitro models. *Plos One* 2013; 8(1): 55269.
5. Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ. Malaria in pregnancy: Small babies, big problem. *Trends in Parasitology* 2011; 27(4): 168-75.
6. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:93-104.
7. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 524-8.
8. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1336-45.
9. CDC. Treatment of malaria (guidelines for clinicians) [Internet]. 2013 [cited 2015 October 1]. Available from: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>
10. Singh N, Mehra RK, Srivastava N. Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India. *Ann Trop Med Parasitology* 2001;95:19-29.
11. McGready R, Brockman A, Cho T, Cho D, van Vugt M, Luxemburger C, et al. Randomized comparison of mefloquine-artesunate versus quinine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hygiene* 2000; 94:689-93.
12. Rijken MJ, McGready R, Boel ME, Poerpoprodjo R, Singh N, Syafruddin D, et al. Malaria in pregnancy in the Asia-Pacific region. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:75-88.
13. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria [Internet]. 2015 [cited 2015 October 1]. Available from: [www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/)
14. Filho ACM, da Costa EP, da Costa EP, Reis IS, Fernandes EAC, Paim BV. Effects of Vivax Malaria acquire before 20 weeks of pregnancy on subsequent changes in fetal growth. *AM J Trop Med Hyg.* 2014;90(2): 371-6.
15. Brutus L, Santalla J, Schneider D, Avila JC, Deloron P. Plasmodium vivax malaria during pregnancy, Bolivia. *Emerging Infectious Disease.* 2013;19(10): 1605-11.
16. Rivera AJ, Rivera LL, Dubon JM, Reyes ME. Effect of Plasmodium vivax malaria on perinatal health. *Revista Honduras Pediatrica* 1993;16:7-10.
17. Yakoob MY, Zakaria A, Waqar SN, Zafar S, Wahla AS, Zaidi SK, et al. Does malaria during pregnancy affect the newborn? *JPMA.* 2005; 55:543.
18. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. Effects of Plasmodium vivax in pregnancy. *Lancet* 1999; 354: 546-9.
19. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Lampah DA, Warikar N, Seal A, et al. Adverse pregnancy outcomes in an area where multidrug-resistant Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections are endemic. *Clin Infect Dis.* 2008;46(9): 1374-81.
20. Villegas L, McGready R, Htway Mg, Paw MK, Pimanpanarak M, Arunjerdja R, et al. Chloroquine prophylaxis against vivax malaria in pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Tropical Med and Int Health* 2007;12(2): 209-18.
21. WHO Malaria Policy Advisory Committee and Secretariat. Malaria policy advisory committee to the WHO: Conclusions and recommendations of eight biannual meeting (September 2015). *Malar J.* 2016; 15:117.