

## Aspek Klinikohistopatologi Malaria pada Kehamilan

**Muhammad Takbir  
Budiningsih Siregar**  
*Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia*

### ABSTRAK

Malaria merupakan penyakit infeksi yang sifatnya endemis yang dapat menyebabkan kematian pada kelompok resiko tinggi yaitu bayi, balita dan ibu hamil. Pada kehamilan dengan infeksi malaria memiliki gejala yang berat pada janin seperti kematian intrauterin, kelahiran prematur, neonatus dengan berat badan rendah, kematian neonatus dan malaria bawaan (kongenital) yang disebabkan adanya kelainan pada sawar plasenta sehingga tidak ada penghalang infeksi dari ibu kepada bayi yang dikandungnya, dimana gambaran histopatologiknya menunjukkan eritrosit yang terinfeksi parasit yang mengandung skizon dan trophozoit dari eritrosit yang terinfeksi dan pada malaria plasenta ditandai dengan adanya parasit dan leukosit dalam ruang intervilli, pigmen dalam monosit, deposit fibrin dan trofoblast, proliferasi sel sitotrofoblast dan penebalan trofoblast. Penatalaksanaan yang sesuai terhadap penyakit malaria pada kehamilan, akan menurunkan morbiditas dan mortalitas pada ibu dan janin.

**Kata kunci:** histopatologi, kelompok resiko tinggi, malaria pada kehamilan.

### PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang sampai saat ini masih menjadi masalah dunia, baik dinegara tropis maupun subtropik, terutama dinegara berkembang termasuk Indonesia. Badan Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan secara global bahwa terjadi 207 juta kasus dengan jumlah kematian 627.000 orang ditahun 2012, 655.000 orang meninggal pada tahun 2011, dan 660.000 orang meninggal ditahun 2010 diakibatkan oleh malaria. Malaria dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok resiko tinggi yaitu bayi, balita dan ibu hamil serta mengakibatkan lebih dari 10.000 ibu dan 200.000 neonatus yang meninggal setiap tahunnya.<sup>1</sup>

Wanita hamil yang terinfeksi malaria biasanya menimbulkan gejala yang lebih berat pada janin seperti kematian intrauterin, kelahiran prematur, neonatus dengan berat badan lahir rendah, kematian neonatal dan malaria kongenital yang terjadi akibat adanya kelainan pada sawar plasenta sehingga tidak ada penghalang terjadinya infeksi pada bayi, sedangkan pada ibu beresiko tinggi untuk menderita anemia berat dan kematian.<sup>2-5</sup>

Didaerah endemis, malaria menyebabkan hampir 25% kematian maternal, dan malaria dengan kehamilan berperan dalam meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Wanita hamil primigravida lebih mudah menderita penyakit malaria dibandingkan wanita yang tidak hamil dan multigravida. Kemudahan terjadinya infeksi oleh parasit malaria ini diakibatkan sistem kekebalan yang menurun pada waktu hamil, sehingga dapat terjadi peningkatan prevalensi malaria yang berat.<sup>6</sup> Malaria plasenta merupakan komplikasi dari malaria yang terjadi pada kehamilan, di mana di dalam darah perifer penderita dapat ditemukan skizon dan trophozoit pada eritrosit yang terinfeksi dan lebih sering terjadi pada

primigravida.<sup>7</sup> Pemeriksaan histopatologik malaria plasenta ditandai oleh adanya parasit dan leukosit dalam ruang intervilus, pigmen dalam monosit dan nekrosis fibrinoid.<sup>8</sup>

Prevalensi dan manifestasi malaria pada kehamilan bervariasi dalam transmisi intensitas, akses terhadap pengobatan, cakupan dan kualitas pelayanan antenatal dan resistensi obat.<sup>2</sup>

Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk lebih memahami aspek klinikopatologi malaria pada kehamilan, meliputi gejala klinis, pemeriksaan pendukung diagnostik, gambaran histopatologik plasentadan penanganan malaria selama kehamilan.

### Epidemiologi

Malaria merupakan penyakit endemis dimana prevalensi malaria di dunia diperkirakan 200-300 juta kasus tiap tahunnya. Batas penyebaran malaria adalah 64° lintang utara (Rusia) dan 32° lintang selatan (Argentina). Ketinggian yang memungkinkan parasit hidup adalah 400 meter di bawah permukaan laut (laut mati) dan 2.600 meter di atas permukaan laut (Bolivia).<sup>4,6</sup>

Di Indonesia, malaria tersebar di seluruh pulau dengan derajat endemisitas yang berbeda-beda dan dapat berjangkit di daerah dengan ketinggian sampai 1.800 meter di atas permukaan laut. Spesies yang terbanyak dijumpai adalah Plasmodium falciparum dan Plasmodium vivax yang banyak ditemukan di pulau Sumatera, Jawa, Kalimantan, Sulawesi dan Maluku. Plasmodium malariae dijumpai di Indonesia bagian timur, Plasmodium Ovale pernah ditemukan di Irian Jaya dan Nusa Tenggara Timur.<sup>6</sup>

Konfirmasi vektor di Indonesia telah dilakukan sejak tahun 1919 sampai tahun 2009, dan selama periode tersebut terdapat 25 spesies ditemukan positif membawa parasit malaria, dengan penyebaran seperti yang digambarkan peta di atas.

### Etiologi

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit plasmodium yang masuk ke dalam tubuh manusia, ditularkan oleh nyamuk anopheles betina. Empat spesies plasmodium yang ditemukan pada manusia antara lain: Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae dan Plasmodium falciparum. Infeksi malaria pada manusia sekitar 40-60% disebabkan oleh parasit Plasmodium falciparum dan lebih dari 95% kematian malaria juga disebabkan

oleh spesies tersebut.<sup>1,6</sup> Terdapat lebih dari 400 spesies anopheles di dunia, dan hanya sekitar 67 spesies yang terbukti mengandung sporozoit dan dapat menularkan malaria. Di setiap daerah tempat terjadi transmisi malaria biasanya hanya satu atau paling banyak tiga spesies anopheles yang menjadi vektor penting, di Indonesia telah ditemukan 25 spesies.<sup>6</sup>

### Siklus hidup plasmodium<sup>10-11</sup>

Parasit malaria memerlukan dua hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan anopheles betina.

#### 1. Siklus pada manusia

Nyamuk anopheles infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama kurang dari ½ jam. Sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi trophozoit hati kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000-30.000 merozoit hati. Siklus ini disebut siklus ekso-eritrositer yang berlangsung selama lebih kurang dua minggu. P. vivax dan P. ovale, sebagai trophozoit hati tidak langsung berkembang menjadi skizon, tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Kondisi di mana imunitas tubuh menurun, parasit tersebut akan menjadi aktif sehingga dapat menimbulkan kekambuhan.

Merozoit berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi eritrosit. Parasit di dalam eritrosit tersebut berkembang dari stadium trophozoit sampai skizon (8-30 merozoit). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogeni. Eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi eritrosit lain. Siklus ini disebut siklus eritrositer. 2-3 siklus skizogeni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi eritrosit dan membentuk stadium seksual (gametosit jantan dan betina).

#### 2. Siklus pada nyamuk anopheles betina

Nyamuk anopheles betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Ookinet akan menjadi ookista pada dinding luar nyamuk dan selanjutnya

menjadi sporozoit. Sporozoit ini bersifat infeksi dan siap ditularkan kemanusia.

Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung spesies plasmodium. Masa prepaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai parasit dapat dideteksi dalam darah dengan pemeriksaan mikroskopik.

Tabel 1. Masa inkubasi plasmodium<sup>10</sup>

Plasmodium	Masa inkubasi (hari)
<i>P. falciparum</i>	9 – 14 (12)
<i>P. vivax</i>	12 – 17 (15)
<i>P. ovale</i>	16 – 18 (17)
<i>P. malariae</i>	18 – 40 (28)

### Gejala klinis

Gejala klinis malaria pada wanita hamil pada dasarnya sama dengan penderita malaria pada umumnya. Ditemukan gejala klasik pada penderita malaria yaitu menggigil, demam dan berkeringat. Demam yang timbul, akibat pecahnya skizon darah yang mengeluarkan bermacam-macam antigen. Antigen ini akan merangsang sel makrofag, monosit atau limfosit yang mengeluarkan berbagai macam sitokin, antara lain TNF (*tumor necrosis factor*). TNF akan dibawa aliran darah ke hipotalamus yang merupakan pusat pengatur suhu tubuh dan kemudian terjadi demam. Gejala lain selain gejala klasik tersebut dapat juga disertai gejala lain atau gejala khas lokal, seperti lemas, sakit kepala, mialgia, sakit perut, mual, muntah dan diare. Pemeriksaan fisik kadang ditemukan hepatomegali/splenomegali, ikterus, anemia ringan sampai sedang dan lain sebagainya.<sup>12,13,14</sup>

### Patogenesis

Proses sithoaderens akan menyebabkan sekuesterisasi parasit di jaringan perifer dan dapat menghambat aliran darah kapiler sehingga menimbulkan gangguan sirkulasi yang dapat menyebabkan hipoksia dan iskemia sel yang mengakibatkan kerusakan sel dan gangguan fungsi organ.<sup>6,15</sup>

Sekuesterisasi parasit terjadi diberbagai organ seperti jantung, paru, otak, hati, ginjal dan plasenta. Sel endotel pembuluh darah pada berbagai organ dan sel sinsitiotrofoblast pada plasenta mengekspresikan jenis reseptor molekul adhesi yang berbeda-beda dan jumlah reseptor berbeda.<sup>15,16</sup>

Permukaan eritrosit yang terinfeksi parasit akan timbul tonjolan-tonjolan yang disebut *knob*. *Knob* tersebut terdapat berbagai protein seperti *Histidine rich protein-1* (HRP-1), *P. falciparum erythrocyte membrane protein-1* (PfEMP-1) dan PfEMP-2. Protein parasit yang berperan penting pada sithoadherens adalah PfEMP-1. Protein ini akan berikatan dengan berbagai molekul adhesi pada permukaan molekul pembuluh darah sebagai reseptornya yaitu CD36, CD31, ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, *Chondroitin sulfat A* (CSA) dan sebagainya.<sup>15</sup>

Ikatan antara PfEMP-1 dengan molekul adhesi ini akan menyebabkan eritrosit yang terinfeksi parasit pada kapiler organ-organ tubuh, menimbulkan gangguan aliran darah lokal dan jika berat akan menimbulkan iskemia dan hipoksia yang akan mengakibatkan gangguan fungsi organ. Pada wanita hamil, PfEMP-1 hanya dapat berikatan dengan CSA, tidak dapat berikatan dengan CD36 yang merupakan reseptor utama sithoaderens pada umumnya.<sup>6,15</sup>

### Histopatologi plasenta

Plasenta merupakan suatu organ yang melakukan fungsi penting dalam mengatur pertukaran substansi antara sirkulasi ibu dan janin selama kehamilan. Salah satu sisi plasenta melekat pada dinding uterus dan satu sisi lainnya melekat pada janin melalui tali pusat. Darah ibu masuk ke plasenta melalui pembuluh darah yang terletak di endometrium dan diarahkan ke ruang intervillus, tempat darah mengalir di permukaan vili yang mengandung darah janin. Darah ibu meninggalkan ruang antarvili melalui vena endometrium.<sup>12</sup>

Wanita hamil yang terinfeksi malaria, eritrosit berparasit dijumpai pada plasenta sisi maternal dari sirkulasi tetapi tidak pada sisi fetal, kecuali pada penyakit plasenta. Gambaran mikroskopik ditandai oleh sel eritrosit berparasit dan pigmen malaria dalam ruang intervillus plasenta, monosit mengandung pigmen, infiltrasi mononuklear, *syncytial knotting* dan nekrosis fibrinoid.<sup>11</sup>

Nekrosis sinsitiotrofoblas dan hilangnya mikrovili akan menyebabkan aliran darah ke janin berkurang dan terjadi gangguan nutrisi pada janin. Jika vili plasenta dan sinus venosus mengalami kongesti dan terisi eritrosit berparasit dan makrofag, aliran darah akan berkurang dan ini dapat menyebabkan abortus, lahir prematur, lahir mati ataupun berat badan lahir rendah.<sup>11,12</sup>

## Diagnosis

Secara umum, diagnosis malaria pada kehamilan ditegakkan dengan ditemukannya parasit malaria melalui pemeriksaan:

1. Pemeriksaan mikroskopik dengan pewarnaan Giemsa.  
Pemeriksaan ini merupakan baku emas pemeriksaan malaria secara umum. Selain untuk menegakkan diagnosis juga dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil pengobatan. Morfologi parasit yang optimal dapat dilihat dengan membuat sediaan darah yang diwarnai giemsa yang diambil dari ujung jari.<sup>6,10,17</sup>
2. Pemeriksaan dengan *Rapid Diagnostic Test* (RDT).  
Prinsip kerja dari RDT ini adalah imunokromatografi yang cairannya akan naik sepanjang kertas nitroselulosa, dimana pada beberapa titik dikertas nitroselulosa diletakkan antibodi monoklonal terhadap beberapa antigen malaria yang spesifik sehingga pada penderita positif akan terjadi reaksi antigen antibodi yang tervisualisasi dalam garis. Sensitivitas rapid tes yang menggunakan HRP-2 dalam mendiagnosis infeksi *P.falciparum* dapat mencapai 95% dan hasil ini cukup tinggi jika dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik.<sup>2,18</sup>
3. Pemeriksaan histopatologi plasenta  
Pemeriksaan histopatologi plasenta merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosa malaria pada kehamilan. Prevalensi malaria plasenta biasanya lebih tinggi dibandingkan malaria pada sediaan darah tepi wanita hamil, hal ini mungkin karena plasenta merupakan tempat parasit bermultiplikasi. Diagnosis malaria plasenta ditegakkan dengan menemukan parasit malaria dalam sel darah merah atau pigmen malaria dalam monosit, infiltrasi mononuklear dan nekrosis fibrinoid pada sediaan darah yang diambil dari plasenta bagian maternal atau darah tali pusat.<sup>2,7,17</sup>
4. Pemeriksaan dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR)  
Pemeriksaan PCR ini dapat diaplikasikan untuk membedakan keempat spesies plasmodium. Selain itu, dengan cara ini dapat juga dilihat mutasi parasit yang berhubungan dengan resistensi obat dan adanya variasi *P. vivax* atau plasmodium lainnya. Diagnosis dengan PCR merupakan metode yang paling sensitif dalam mendeteksi parasit malaria dalam darah.<sup>2,6,7</sup>

Mockenhaupt *et al* mempelajari 849 kasus malaria pada wanita post partus dengan membandingkan hasil pemeriksaan dengan menggunakan pemeriksaan mikroskopis, HRP 2 (*histidine rich protein 2*) dan PCR. Pemeriksaan darah perifer didapatkan hasil 19%, 34% dan 53% untuk mikroskopis, HRP2 dan PCR. Sampel dari plasenta didapatkan hasil 35%, 41% dan 59%.<sup>2</sup> Rogerson *et al* membandingkan pemeriksaan malaria dengan menggunakan pemeriksaan darah perifer dan darah plasenta dengan histologi plasenta pada 464 wanita post partus. Hasilnya, histologi plasenta lebih sensitif (91%) jika dibandingkan dengan pemeriksaan darah perifer (47%) dan darah plasenta (63%).<sup>7</sup>

## Komplikasi malaria dalam kehamilan<sup>(1-6)</sup>

### Komplikasi pada ibu hamil

- a. Anemia  
Infeksi malaria akan menyebabkan lisis sel darah merah yang mengandung parasit sehingga dapat terjadi anemia pada ibu hamil.
- b. Malaria serebral  
Malaria serebral merupakan ensefalopati simetrik pada infeksi *P. falciparum* dan memiliki mortalitas 20-50%. Serangan mendadak walaupun biasanya didahului oleh episode demam malaria. Kematian dapat terjadi dalam beberapa jam. Penanganan dan pemberian terapi yang adekuat banyak dari penderita ini mengalami penyembuhan sempurna dalam beberapa hari.
- c. Hipoglikemia  
Wanita hamil umumnya terjadi perubahan metabolisme karbohidrat yang menyebabkan kecenderungan terjadinya hipoglikemia terutama pada akhir trimester akhir kehamilan. Sel darah merah yang terinfeksi memerlukan glukosa 75 kali lebih banyak daripada sel darah normal.
- d. Paru  
Penderita infeksi *P. falciparum*, pneumonia merupakan komplikasi yang umumnya ditimbulkan oleh aspirasi atau bakterimia yang menyebar dari infeksi ditempat lain. Gangguan perfusi organ menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi edema interstisial. Hal ini akan menyebabkan disfungsi mikrosirkulasi paru.
- e. Ginjal  
Kerusakan ginjal dapat terjadi karena hemolisis intervaskuler dan parasitemia berat. Banyak faktor penyebab yang berperan

antara lain berkurangnya volume darah, hiperviskositas darah, koagulasi intravaskuler dan hemolisis.

- f. Infeksi plasenta  
Infeksi plasenta menurunkan persediaan oksigen dan glukosa untuk perkembangan janin, konsumsi nutrisi dan O<sub>2</sub> oleh parasit di plasenta dan pemindahan O<sub>2</sub> yang rendah oleh eritrosit yang terinfeksi parasit di plasenta kepada janin
- g. Sepsis puerperal dan perdarahan postpartum  
Sepsis puerperal adalah infeksi bakteri dalam darah pada waktu melahirkan dan sering fatal pada wanita hamil dengan anemia berat dan malaria.

### Komplikasi pada janin

- a. Berat badan lahir rendah  
Penderita malaria biasanya menderita anemia sehingga akan menyebabkan gangguan sirkulasi nutrisi pada janin dan berakibat terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan janin dalam kandungan.
- b. Kematian janin dalam kandungan  
Kematian janin intrauterin dapat terjadi akibat hiperpireksia, anemia berat, penimbunan parasit didalam plasenta yang menyebabkan gangguan sirkulasi ataupun akibat terjadinya infeksi transplasental.
- c. Abortus  
Abortus pada kehamilan trimester I lebih sering terjadi karena demam tinggi, sedangkan abortus pada trimester ke II lebih sering akibat anemia berat.
- d. Kelahiran prematur  
Persalinan prematur umumnya terjadi sewaktu atau tidak lama setelah serangan malaria. Beberapa hal yang menyebabkan persalinan prematur adalah demam, dehidrasi, asidosis atau infeksi plasenta.
- e. Malaria kongenital  
Gejala malaria kongenital antara lain iritabilitas, tidak mau menyusui, demam, pembesaran hati dan limpa (hepatosplenomegali) dan anemia.

### Penatalaksanaan malaria pada kehamilan

- 1. Malaria dengan kehamilan tanpa komplikasi
  - a. Trimester pertama  
Diberikan kina 10 mg/kgBB 3 kali sehari selama 7 hari.
  - b. Trimester kedua dan ketiga  
Diberikan *Artemisin Combination Therapy* (ACT) selama 3 hari.
- 2. Malaria dengan kehamilan disertai komplikasi

Obat anti malaria yang direkomendasikan adalah kina, karena aman digunakan pada semua trimester, tidak menyebabkan abortus dalam dosis terapi, pemberian IV secara infus pada kehamilan >30 minggu tidak menyebabkan kontraksi uterus/fetal distress. Efek samping utama kina yang harus diwaspadai, terutama pada kehamilan adalah hipoglikemia.<sup>10,19</sup>

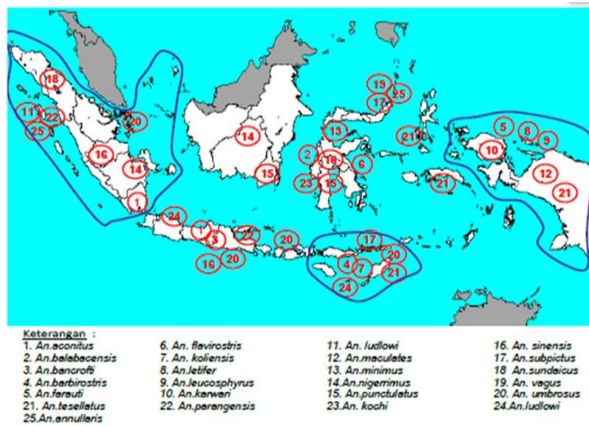
### RINGKASAN

Malaria pada kehamilan merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh plasmodium malaria pada ibu hamil, ditularkan oleh nyamuk anopheles betina. Patogenesis malaria plasenta sangat kompleks dan multifaktorial. Salah satu aspek yang menyebabkan terjadinya malaria plasenta adalah sithoaderasis eritrosit terinfeksi pada endotel vaskular yang menyebabkan sequestrasi parasit dalam mikrosirkulasi terutama di kapiler pada plasenta sehingga dapat menimbulkan obstruksi dan iskemia. Gambaran histopatologi pada wanita hamil yang terinfeksi malaria yaitu dengan ditandai sel eritrosit berparasit dan pigmen malaria dalam ruang intervilli, monosit mengandung pigmen, infiltrasi mononuklear, *syncytial knotting* dan nekrosis fibrinoid. Pemeriksaan histopatologi plasenta merupakan baku emas untuk mendiagnosis malaria dalam kehamilan.

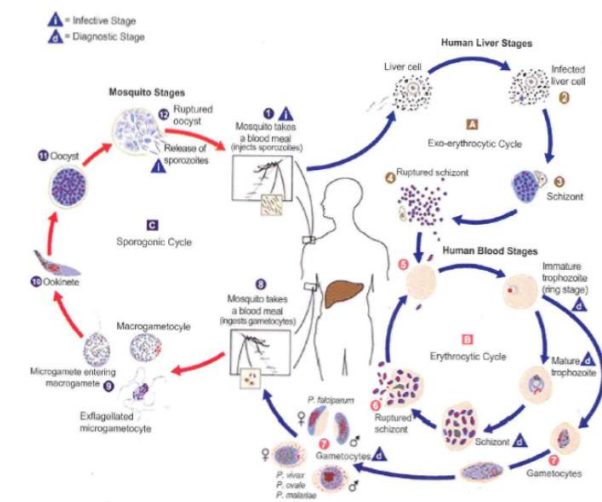
### DAFTAR PUSTAKA

1. Global Health Observatory (GHO) Malaria, (Home page on the internet), Switzerland: Global Malaria Program, WHO (cited 2014 March 23). Available from: [http://www.WHO.Int/malaria/about\\_us/en](http://www.WHO.Int/malaria/about_us/en).
2. Mockenhaupt FP, addo GB, Gaertner CV, Boye R, Fricke K, Hannibal I, *et al*. Detection and clinical manifestation of placental malaria in Southern Ghana. *Biomed Central*. 2006; 119: 1-10
3. Beaudrap PD, Turyakira E, White LJ, Nabasumba C, Tumwebeze B, Muehlenbachs A, *et al*. Impact of malaria during pregnancy on pregnancy outcome in a Ugandan prospective cohort with intensive malaria screening and prompt treatment. *Malaria J*. 2013; 139: 1-11
4. Dunn JS, Nour NM. Malaria and pregnancy: A global health perspective. *Med Rev*. 2009; 2: 186-92.

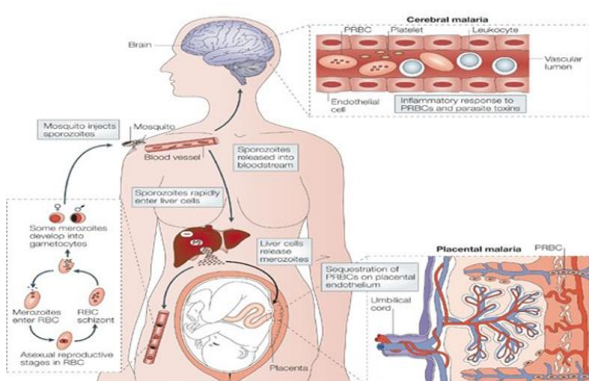
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 71



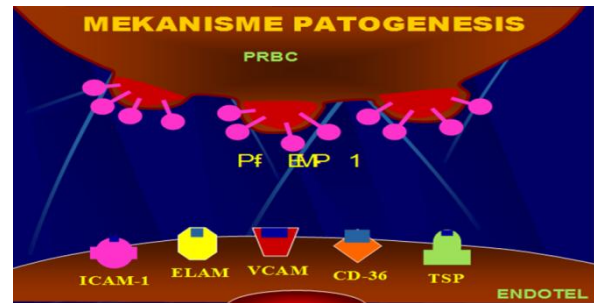
Gambar 1. Peta penyebaran malaria di Indonesia<sup>(9)</sup>



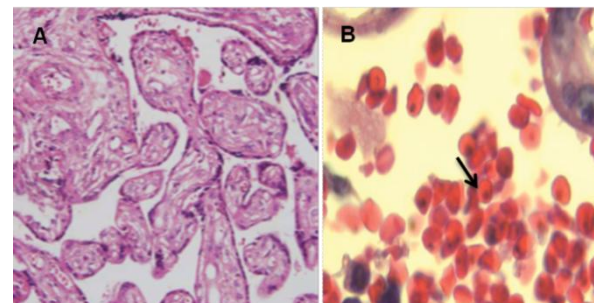
Gambar 2. Siklus hidup plasmodium<sup>10</sup>



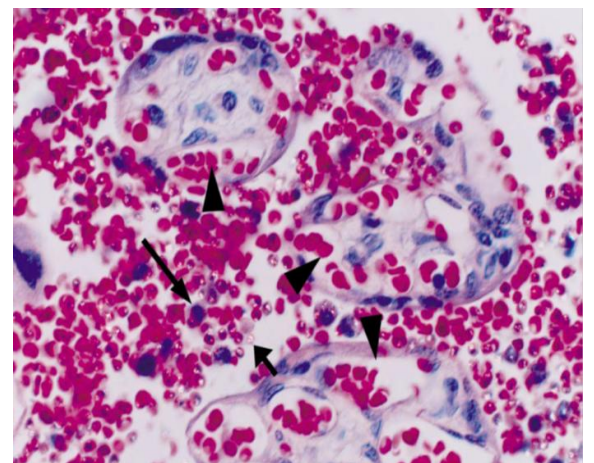
Gambar 3. Patogenesis plasmodium falciparum pada otak dan plasenta<sup>(16)</sup>



Gambar 4. Mekanisme ikatan PfEMP-1 dengan molekul adhesi<sup>(6)</sup>



Gambar 5. Histopatologi plasenta. A. Malaria (-) diplasenta (H&E), B. Infeksi malaria (+).<sup>13,15</sup>



Gambar 6. Ruang pembuluh darah maternal dipenuhi oleh eritrosit yang mengandung parasit. Pada sel yang terinfeksi produk sisa dari digesti hemoglobin oleh organisme tampak sebagai titik yang bercahaya (panah pendek), dikelilingi oleh kromatin yang berwarna biru yang merupakan suatu parasit/plasmodium (panah panjang). Daerah dari kapiler dari eritrosit fetal bebas dari parasit, menunjukkan infeksi malaria tidak menyerang plasenta bagian fetal (tanda segi-tiga).<sup>15</sup>

Lanjutan Daftar Pustaka

5. Wather B, Miles D, Crozier S, Wright P, Palmero MS, Ojuola O, *et al.* Placental malaria is associated with reduced early life weight development of affected children independent of lowbirth weight. *Malaria J.* 2010; 9:1-10
6. Harijanto PN, Agung N, Gunawan CA. Malaria dari molekuler ke klinis. Jakarta.2009; EGC: 1-15
7. Rogerson SJ, Mkundika P, Kanjala MK. Diagnosis of Plasmodium Falciparum at of delivery: Comparison blood film preparation methods and blod film with histology. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 1370-4
8. Samak AC. Malaria in pregnancy: an overview. *MJM* 2004;8: 66-71
9. Laihad FJ, Harijanto PN, Poespoprodjo JR. Epidemiologi malaria di Indonesia. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan* 2011; 1(1)
10. Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia, Jakarta; 2006
11. Morley LC, Robinson AW. Understanding how Plasmodium Falciparum bind to the placenta and produce pathology provide a rational for pregnancy associated malaria vaccine development. *The Open Vaccine J.* 2012; 5 : 8-27
12. Rogerson SJ, Mwapasa V, Messhnick SR. Malaria in pregnancy: Linking immunity and pathogenesis to prevention. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77: 14-22
13. Salih MM, Mohammed AH, Mommed AA, Adam GK, Elbhasir M, Adam I. Monocytes and macrophages and placental malaria infection in area of unstable malaria transmission in Eastern Sudan. *Diag Pathol.* 2011;6:1-6
14. McGready R, Davison BB, Sthepniewska K, Cho T, Shee H, Brockmann A, *et al.* The Effect of Plasmodium Falciparum and P. Vivax infection on placental histopathology in area of low transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70: 398-407
15. Miller LH, Baruch DI, Marsh K Doumbu OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature* 2002;415: 673-9
16. Schofield L, Grav GE. Immunological processes in malaria pathogenesis. *NPG;* 2005 (Cited 2014 May 8). Available from : [http://www.nature.com/nri/v5/n9/fig\\_tab/nri/686\\_f1.html](http://www.nature.com/nri/v5/n9/fig_tab/nri/686_f1.html)
17. Ezebialu IU, Eke AC, Ezeagwuna DA, Nwachukwu CE, Ifediata F, Ezebialu C. Prevalence, pattern, and determinants of placental malaria in population of southeastern Nigerian parturients. *IJID* 2012;16 : 860-5
18. Kashif AH, Adam GK, Mohammed AA, Elzaki SE, Abdelhalim AM, Adam I. Reliability of rapid diagnostic test for diagnosing peripheral and placenta malaria in area of unstable malaria transmission in Eastern Sudan. *Diag Pathol.* 2013; 8:1-7
19. Ward SA, Sevene EJ Hasting IM, Nosten F, McGready R. Antimalarial drugs and pregnancy, safety, pharmacokinetics and pharmacovigilance. *Lancet.*2007;7: 136-44.