

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian Teori

1. Malaria

a. Definisi

Malaria adalah salah satu penyakit infeksi menular yang mengancam kehidupan utama manusia dan sangat lazim terjadi di daerah berpenghasilan rendah pada wilayah tropis dan subtropis di dunia (Vanugopal *et al.*, 2020). Malaria menyerang kelompok burung, reptil, tikus, kera dan manusia (Su *et al.*, 2019). Malaria dapat menular melalui gigitan nyamuk anopheles betina.

b. Determinan kejadian malaria

Kejadian infeksi malaria disebabkan oleh berbagai determinan. Determinan epidemiologi malaria diuraikan sebagai berikut:

1) Faktor agen/penyebab

Parasit genus plasmodium sp adalah agen/penyebab malaria. Plasmodium yang menginfeksi manusia yaitu falciparum, vivax, malariae, ovale dan knowlesi. Beberapa jenis plasmodium menginfeksi hewan bertulang belakang *non* manusia seperti plasmodium reichenowi menginfeksi simpanse, plasmodium cynomolgia menginfeksi primata, plasmodium berghei dan plasmodium chabaudi menginfeksi tikus, plasmodium gallinaceum dan plasmodium relictum menginfeksi jenis burung, dan plasmodium mexicanum menginfeksi reptil (Su *et al.*, 2019).

Plasmodium falciparum mendominasi di wilayah sub-Sahara Afrika, Plasmodium vivax bertanggung jawab untuk banyak kasus di banyak wilayah Asia (Vanugopal *et al.*, 2020). Jenis plasmodium *falciparum* dan *vivax* banyak ditemukan pada kasus di Indonesia. Jenis plasmodium *malariae* dapat ditemukan di beberapa daerah seperti provinsi Lampung, NTT dan Papua. Jenis plasmodium *ovale* pernah ditemukan di NTT dan Papua. Sedangkan jenis plasmodium knowlesi ditemukan di Kalimantan yang dapat menginfeksi manusia yang sebelumnya hanya menginfeksi hewan primata/monyet (Kemenkes, 2014).

Parasit malaria memiliki tanda siklus hidup kompleks dengan replikasi aseksual yang berurutan dalam berbagai tahapan dan jaringan, baik di perantara

inang vertebrata maupun inang serangga definitif. Dalam siklus hidupnya, parasit malaria memerlukan dua host yaitu manusia dan nyamuk anopheles betina. Tahapan seksual (gametosit) selalu terbentuk dalam sel darah pada inang vertebrata, sedangkan gametogenesis dan meiosis membutuhkan transmisi ke inang serangga. Pada sebagian besar spesies plasmodium, jumlah sel tertinggi dicapai selama replikasi aseksual dalam sirkulasi sel darah dari inang vertebrata. Sebagian kecil dari parasit aseksual tersebut berdiferensiasi ke fase seksual. Siklus kehidupan plasmodium pada manusia dan nyamuk dapat diuraikan sebagai berikut.

- a) Plasmodium falciparum sporozoites disuntikkan ke dalam kulit selama nyamuk yang terinfeksi menghisap darah. Mereka akan bermigrasi dan memasuki kapiler darah.
- b) Melalui aliran darah, sporozoit mencapai sinusoid hati dan disana mereka meninggalkan sirkulasi darah untuk menyerang hepatosit setelah multipel transmigrasi. Di dalam hepatosit, mereka menjalani satu siklus replikasi aseksual yang menghasilkan skizon hati yang mengandung ribuan merozoit. Merozoit memasuki aliran darah dalam struktur membran terikat yang disebut merozom. Setelah dilepaskan, merozoit menginfeksi sel darah untuk memulai proses siklus parasit intra-eritrositik.
- c) Di dalam darah, parasit P. falciparum mengalami siklus replikasi aseksual. Setelah invasi sel darah merah, mereka berkembang dari fase cincin menjadi trofozoit dan skizon. Skizon dewasa melepaskan merozoit yang mengawali siklus replikasi lain. Subpopulasi parasit putus untuk menghasilkan keturunan seksual atau gametosit jantan dan betina.
- d) Seekor nyamuk Anopheles betina mengambil gametosit saat menggigit manusia yang terinfeksi. Gametosit jantan dan betina menjalani gametogenesis di dalam usus tengah nyamuk. Gamet kemudian membuahi membentuk zigot yang selanjutnya berkembang menjadi ookinet motil. Ookinet melewati usus tengah epitel membentuk ookista di bawah lamina basal. Di dalam ookista, ribuan sporozoit terbentuk, yang setelah pecah dari dinding ookista memasuki hemolimfa untuk menyerang kelenjar ludah. Dari sana, sporozoit ditularkan ke

manusia secara berkelanjutan melalui gigitan nyamuk, menutup siklus hidup kompleks parasit (Vanugopal *et al.*, 2020).

2) Faktor Manusia (*host intermediate*)

Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian malaria seperti ras (suku bangsa). Penduduk dengan kadar hemoglobin S (HbS) tinggi memiliki ketahanan terhadap infeksi plasmodium falsiparum karena mampu menghambat perkembangbiakan parasit. Kekurang enzim tertentu, misalnya kekurangan G6PD (glukosa 6 fosfat dehidrogenase) yang memberikan perlindungan terhadap infeksi P.falsiparum. Kekebalan (imunitas) di daerah endemis malaria. Orang yang pernah terinfeksi malaria sebelumnya mampu membentuk imunitas sehingga dapat tahan terhadap infeksi ulang malaria. Umur dan jenis kelamin berpengaruh terhadap kejadian malaria. Usia pada anak-anak lebih rentan terhadap infeksi parasit malaria. Infeksi malaria apabila menginfeksi wanita hamil akan menyebabkan anemia yang lebih berat (Kemenkes, 2014).

3) Faktor Nyamuk (*host definitive*)

Nyamuk jantan dewasa tidak berbahaya karena tidak menghisap darah manusia, tetapi nyamuk betina mengisap darah untuk kelangsungan hidupnya. Nyamuk Anopheles betina menghisap darah untuk pertumbuhan telurnya pada sore menjelang malam hari hingga menjelang pagi. Pada siang hari nyamuk beristirahat di tempat-tempat yang gelap atau yang terhindar/tertutup dari sinar matahari. Nyamuk anopheles bersifat antropofolik (menggigit manusia) khususnya nyamuk anopheles betina untuk kelangsungan hidupnya dan zoofilik (menggigit hewan). Nyamuk betina kawin satu kali selama siklus hidupnya dan terjadi setelah 24-48 jam dari saat keluar dari kepompong (Kemenkes, 2014).

4) Faktor lingkungan (*environment*)

Faktor-faktor lingkungan yang meningkatkan risiko kejadian malaria yaitu:

- a) Fisik, yang terdiri dari: suhu udara, kelembaban, hujan, angin, sinar matahari, arus air, iklim.

Nyamuk mampu berkembang dengan suhu rata-rata 25-27°C yang berpengaruh terhadap siklus hidup parasit di nyamuk. Kelembaban nisbi udara (*relative humidity*) yang rendah (kurang dari 60%) dapat memperpendek umur nyamuk, karena terjadi penguapan air dari tubuh nyamuk. Hujan berpengaruh terhadap

peningkatan kelembaban nisbi udara sehingga dapat menambah jumlah tempat perkembangbiakan nyamuk. Kecepatan angin dapat menentukan jarak nyamuk terbang (*flight range*). Sinar matahari mempengaruhi pertumbuhan jentik. Ada jentik yang senang akan sinar matahari (terang) dan ada yang menyukai yang gelap serta arus air berpengaruh terhadap keberadaan jentik nyamuk (Kemenkes, 2014).

b) Kimiawi

Besarnya pengaruh kadar garam dari tempat perindukan berpengaruh terhadap kejadian malaria, seperti *An.sundaicus* tumbuh optimal pada air payau (kadar garam 12–18) dan tidak dapat berkembang pada kadar garam lebih dari 40. Jenis spesies yang dapat hidup di tempat yang asam atau pH rendah yaitu *anopheles letifer*.

c) Biologik, meliputi :

- (1) Keberadaan bakau, lumut, ganggang dan berbagai tumbuhan lain yang mampu mempengaruhi kehidupan larva karena dapat menghalangi sinar matahari atau melindungi dari serangan makhluk hidup lainnya.
- (2) Keberadaan berbagai jenis ikan pemakan larva. Jenis ikan seperti ikan kepala timah (*panchax spp*), gambusia, nila, mujair dan lain-lain dapat memangsa jentik sehingga menurunkan populasi nyamuk di suatu daerah.
- (3) keberadaan ternak di sekitar seperti sapi, kerbau dan babi dapat mengurangi jumlah gigitan nyamuk pada manusia jika jarak rumah dengan kandang tidak jauh (Kemenkes, 2014).

5) Sosial budaya

Faktor sosial budaya yang mempengaruhi kejadian malaria seperti kebiasaan buruk berada di luar rumah sampai larut malam. Nyamuk *anopheles* bersifat eksofilik dan eksofagik sehingga mempermudah terkena gigitan nyamuk. Tingkat kesadaran masyarakat yang kurang tentang bahaya malaria berpengaruh terhadap kesediaan masyarakat dalam menanggulangi malaria dengan kebersihan lingkungan, penggunaan kelambu, pemasangan kawat kasa dan penggunaan obat nyamuk. Berbagai kegiatan manusia dapat mengakibatkan perubahan lingkungan yang menguntungkan penularan malaria (*man made malaria*) seperti pembuatan bendungan, pembuatan jalan, pertambangan dan pembangunan pemukiman

baru/transmigrasi. Penduduk yang tinggal di daerah endemik memiliki imunitas tinggi untuk terhindar dari terinfeksi malaria dibandingkan dengan orang yang tinggal dan datang dari daerah non-endemis. Mobilitas penduduk dari satu daerah ke daerah endemis malaria menjadi salah satu faktor risiko dalam penularan malaria (Kemenkes, 2014).

2. Kehamilan dengan malaria

a. Definisi

Kehamilan dengan malaria adalah keadaan spesifik yang hanya terjadi pada wanita hamil dan ditandai oleh akumulasi plasenta sel darah merah yang mengandung parasit malaria. Parasit malaria pada kehamilan dapat ditemukan pada darah maternal melalui pemeriksaan mikroskopis dari apusan darah dan darah plasenta melalui biopsi (Rusjdi, 2012) dan tes diagnostik imunokromatografi cepat (RDT), atau PCR pada spesimen plasenta (Rogerson *et al.*, 2018). Infeksi malaria pada plasenta ditandai dengan sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi plasmodium falciparum dan infiltrasi sel imun di dalam ruang intervili plasenta. Plasenta menjadi hitam karena pengendapan pigmen malaria. Kepadatan parasit jauh lebih tinggi di dalam plasenta dibandingkan dengan darah tepi. Penebalan membran basal plasenta, deposit fibrinoid perivili, dan simpul syncytial menyebabkan perubahan sistem pertukaran antara ibu dan janin (Sharma dan Shukla, 2017).

b. Determinan malaria pada wanita hamil

Infeksi malaria selama kehamilan sangat mudah terjadi. Hal tersebut dipengaruhi beberapa faktor. Tempat tinggal di pedesaan, hemoglobin genotipe AA, tidak menerima pengobatan pencegahan intermiten selama kehamilan (IPTp), dan tidak tidur di bawah kelambu berinsektisida (ITN) secara signifikan dikaitkan dengan malaria plasenta (Ezebialu *et al.*, 2012). Faktor ibu yang berhubungan dengan risiko malaria pada kehamilan antara lain usia ibu, paritas dan usia kehamilan. Hal tersebut ditetapkan bahwa wanita yang lebih muda (primigravida dan multigravidae), khususnya remaja, berada pada risiko tinggi infeksi malaria dibandingkan wanita yang lebih tua. Paritas juga mempengaruhi risiko malaria karena primigravida berisiko lebih tinggi daripada multigravida (Takem dan D'Alessandro, 2013).

Variable perilaku pencegahan malaria dan kebiasaan berada di luar rumah pada malam hari merupakan faktor risiko terhadap kejadian malaria pada wanita hamil bermakna secara statistik (Rahmawaty, 2014). Prevalensi kehamilan yang berkaitan dengan malaria dipengaruhi oleh penularan, kekebalan ibu, dan tindakan perlindungan, seperti kelambu berinsektisida (ITN) atau pengobatan pencegahan intermiten dalam kehamilan (IPTp) (Alvarez *et al.*, 2014). Kegiatan pemantauan kesehatan wanita hamil yang dilakukan oleh bidan yang ditandai dengan adanya kepemilikan buku kesehatan ibu dan anak (KIA) untuk program ANC, penggunaan obat nyamuk baik obat bakar maupun elektrik ketika tidur malam, status ekonomi wanita hamil, serta kemudahan akses wanita hamil menuju praktek bidan/ fasilitas pelayanan kesehatan untuk bersalin merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian malaria di Indonesia (Budiyanto dan Wuriastuti, 2017).

Hasil studi di Papua Nugini menyebutkan faktor risiko kehamilan dengan malaria termasuk tinggal di daerah pedesaan (aOR 3.65; CI 95% 1.76–7.51; $p \leq 0.001$), primigravida (aOR 2.45; CI 95% 1.26–4.77; $p=0.008$) dan memiliki gejala malaria selama kehamilan (aOR 2.05; CI 95% 1.16–3.62; $p=0.013$). Setelah penyesuaian untuk kovariat, dibandingkan dengan wanita yang tidak terinfeksi, infeksi akut (aOR 1.97; CI 95% 0.98–3.95; $p=0.056$) dikaitkan dengan bayi berat lahir rendah, sedangkan infeksi kronis dikaitkan dengan persalinan prematur (aOR 3.92; CI 95% 1.64–9.38; $p=0.002$) dan anemia (aOR 2.22; CI 95% 1.02–4.84; $p=0.045$) (Lufele *et al.*, 2017).

Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian malaria pada wanita hamil di Mimika yaitu pengaruh suku (PR 4.66; CI 95% 1.74–12.49; $p=0.002$), lingkungan kerja (PR 5.02; CI 95% 1.99–12.63; $p=0.001$), sosial ekonomi (PR 4.05; CI 95% 1.65–9.93; $p=0.005$), status gizi (PR 5.14; CI 95% 1.92–13.71; $p=0.001$), jarak rumah dengan tempat berkembang biak (PR 4.57; CI 95% 1.88–11.11; $p=0.002$), aktivitas malam (PR 3.67; CI 95% 1.43–9.38; $p=0.010$), jarak rumah dengan pelayanan kesehatan (PR 1.87; CI 95% 2.01–11.78; $p=0.001$) dengan kejadian malaria pada wanita hamil. Selain itu, beberapa faktor yang tidak ada pengaruh adalah tingkat pendidikan, status gravida, penggunaan kelambu dengan kejadian malaria pada wanita hamil (Mararu *et al.*, 2018).

Faktor lingkungan, parasit, dan ibu mempengaruhi derajat keparahan malaria saat kehamilan. Di daerah yang penularan malaria tinggi, beban utama malaria adalah primigravida, sedangkan di daerah dengan penularan rendah semua wanita hamil berisiko. Wanita hamil yang tinggal di daerah dengan penularan rendah atau tidak stabil (episodik) memiliki sedikit atau tidak ada kekebalan terhadap malaria dan memiliki risiko dua hingga tiga kali lebih tinggi terkena malaria (Bauserman *et al.*, 2019).

Studi di Guinea menunjukkan beberapa faktor prediktif malaria dengan menggunakan malaria perifer dan plasenta sebagai variabel dependen dan karakteristik sosiodemografi dan antenatal sebagai variabel independen. Faktor yang secara signifikan terkait dengan malaria adalah pengguna kelambu (LLIN) yang tidak teratur dan mencapai kurang dari empat kunjungan perawatan antenatal (ANC <4). Kemungkinan terinfeksi malaria secara signifikan lebih tinggi di antara wanita yang tidak menggunakan LLIN secara teratur dan di antara wanita primigravida yang telah menggunakan LLIN secara teratur dibandingkan dengan wanita multigravida yang menggunakan LLIN secara teratur (Toure *et al.*, 2019).

c. Patogenesis malaria dalam kehamilan

Infeksi malaria berpengaruh terhadap kehamilan. Perubahan yang terjadi secara fisiologis dan patologis selama kehamilan akibat malaria mempunyai efek secara sinergis terhadap berbagai kondisi (WHO, 2019). Patogenitas malaria dalam kehamilan dapat dilakukan dengan pengamatan pada eritrosit yang terinfeksi dan terakumulasi di area pembuluh darah maternal dari plasenta, ruang intervillous untuk kepadatan yang jauh lebih tinggi daripada di sirkulasi perifer. Tahap trofozoit dan schizont, yang absen dari darah perifer, menyita di dalam plasenta. Peningkatan kerentanan wanita hamil terhadap malaria disebabkan oleh sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi malaria dalam ruang darah ibu di plasenta. Sekuestrasi plasenta sering terjadi pada *P. falciparum* (Rogerson *et al.*, 2018).

Eritrosit yang sudah terinfeksi dapat mengakibatkan terjadinya proses sekuestrasi. Sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi plasenta dapat mengaktifkan monosit dan sel-sel lain menyebabkan perubahan fungsi plasenta yang menyebabkan retardasi pertumbuhan eritrosit yang terinfeksi atau produknya dapat mengaktifkan syncytiotrofoblas dan monosit untuk melepaskan chemokine

dan sitokin. Yang pertama berkontribusi terhadap akumulasi monosit, sedangkan yang kedua dapat memiliki efek langsung pertumbuhan plasenta (melalui angiogenesis). Sitokin dan akumulasi sel dapat menyebabkan plasenta hipoksia. Sitokin dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi mekanisme transportasi nutrisi. Penurunan pertumbuhan plasenta, inflamasi plasenta dan penurunan aliran darah plasenta atau penurunan transportasi nutrisi memungkinkan memicu terhambatnya pertumbuhan janin dan anemia ibu (Rogerson *et al*, 2018).

Infeksi malaria menyebabkan ukuran plasenta kecil, yang mungkin disebabkan oleh gangguan angiogenesis plasenta serupa yang memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan vili. Peradangan plasenta yang disebabkan oleh infeksi malaria juga dikaitkan dengan gangguan asam amino dan transportasi glukosa dan disregulasi sumbu hormon pertumbuhan seperti insulin efek ini mungkin didorong oleh peningkatan pelepasan sitokin ke ruang intervillous. Sitokin inflamasi dapat mengubah ekspresi dan distribusi molekul pengangkut nutrisi dan hormon pertumbuhan, gangguan fisiologi plasenta, gangguan mekanis dari eritrosit yang terinfeksi sehingga mungkin menyebabkan banyak dari efek tersebut (Rogerson *et al.*, 2018).

Patogenesis berasal dari IFN-gamma yang diinduksi toksin dan sekresi TNF-alpha. Respon imun bawaan didominasi oleh fagositosis monosit dan makrofag di dalam pulpa merah limpa. Kekebalan adaptif berkembang oleh IFN-gamma dan TNF-alpha diinduksi kelas yang diinduksi dari limfosit CD4-positif (Buck and Finnigan, 2019). Infeksi malaria selama kehamilan menyebabkan infiltrasi sel darah merah yang terinfeksi parasit ke ruang intervillous plasenta yang mengakibatkan respon inflamasi yang memburuk. Peradangan yang tinggi menyebabkan kematian sel apoptosis yang diinduksi oleh stres oksidatif di dalam plasenta. Penurunan ekspresi gen protein kejutan panas di plasenta yang terinfeksi lebih lanjut berkontribusi pada patologi plasenta. Semua perubahan patologis pada plasenta ini berkontribusi pada hasil akhir kehamilan yang buruk terkait dengan infeksi malaria (Sharma dan Shukla, 2017). Persalinan prematur (kelahiran sebelum kehamilan 37 minggu) terkait erat dengan parasitemia malaria, anemia, dan tingginya kadar TNF α dan, khususnya, interleukin. Pembatasan pertumbuhan janin dikaitkan dengan malaria kronis melalui insufisiensi plasenta.

d. Gejala dan komplikasi malaria pada kehamilan

Gejala klinis malaria terutama disebabkan oleh pecahnya skizon dan kerusakan eritrosit. Tanda klinis malaria pada wanita hamil biasanya tidak spesifik, dan jika penularannya stabil, kebanyakan infeksi tidak menunjukkan gejala (Takem dan D'Alessandro, 2013). Gejala dan komplikasi malaria pada kehamilan bervariasi sesuai dengan intensitas penularan malaria di wilayah geografis tertentu, dan tingkat kekebalan yang didapat individu (WHO, 2019). Gejala malaria terdiri dari:

1) Malaria ringan-tanpa komplikasi (*Uncomplicated malaria*)

Tanda-tanda dan gejala awal malaria cenderung tidak spesifik, ditandai dengan demam, panas dingin, berkeringat, sakit kepala, mual dan muntah, pegal-pegal, malaise umum. Tanda fisik yang mungkin terjadi seperti Temperatur tinggi, berkeringat, lemah, Limpa membesar, Penyakit kuning ringan, Pembesaran hati dan Peningkatan laju pernapasan (CDC, 2020). Gejala klasik yang sering muncul pada penderita malaria yaitu menggigil, demam dan berkeringat. Demam terjadi karena skizon darah yang pecahnya sehingga mengeluarkan bermacam-macam antigen serta dapat merangsang sel makrofag, monosit atau limfosit mengeluarkan berbagai macam sitokin, seperti TNF (*tumor necrosis factor*). TNF akan dibawa aliran darah menuju hipotalamus. Hipotalamus merupakan pusat pengatur suhu tubuh sehingga akibat adanya respon terhadap antigen tersebut menjadikan demam pada tubuh penderita (Takbir dan Siregar, 2016).

2) Malaria berat (*severe malaria*)

Malaria berat dalam kehamilan lebih sering terjadi pada pengaturan penularan yang tidak stabil karena imunitas yang dimiliki wanita hamil lebih rendah. Secara umum, wanita pada trimester kedua dan ketiga memiliki risiko lebih tinggi terkena malaria berat dibandingkan dengan orang dewasa yang tidak hamil. Pada pengaturan transmisi rendah, malaria berat pada kehamilan biasanya dikaitkan dengan edema paru, hipoglikemia dan anemia berat (Takem dan D'Alessandro, 2013).

Tingkat keparahan dan kasus kematian mayoritas disebabkan oleh infeksi plasmodium falcifarum. Malaria berat terjadi ketika infeksi dipersulit oleh kegagalan organ yang serius atau kelainan pada darah atau metabolisme pasien (CDC, 2020). WHO telah menetapkan kriteria malaria berat. Komplikasi utama

malaria berat adalah cerebral malaria, anemia, hipoglikemia, edema paru akut, gagal ginjal bahkan dapat menyebabkan kematian. Pada malaria *P. falciparum* berat, disfungsi neurologis dapat bermanifestasi secara tiba-tiba setelah kejang umum atau secara bertahap selama beberapa jam. Malaria cerebral menyumbang 80% dari kasus malaria yang fatal. Gejala ini muncul sebagai perubahan status mental onset lambat, perilaku kekerasan, sakit kepala, dan demam yang sangat tinggi (hingga 42°C), diikuti oleh koma, asidosis metabolik, hipoglikemia, dan mungkin kejang dan kematian.

Patogenesis melibatkan roset malaria (satu eritrosit yang terinfeksi dikelilingi oleh tiga eritrosit yang tidak terinfeksi), menyebabkan sekuestrasi otak dan vasodilatasi, serta radikal bebas oksigen yang berlebihan, IFN-gamma, dan TNF-alpha yang mengarah ke respon inflamasi yang ekstrim. Hal tersebut menyebabkan penyumbatan, penurunan perfusi, aktivasi endotel, gangguan sawar darah-otak, dan edema serebral, yang meningkatkan volume otak. Peningkatan volume otak adalah penyumbang utama kematian akibat malaria serebral (Buck dan Finnigan, 2019).

Anemia malaria berat berasal dari mekanisme yang dimediasi TNF-alpha yang melibatkan peningkatan kerusakan dan penurunan produksi eritrosit termasuk lisis sel saat parasit mereplikasi dan keluar dari eritrosit, pengangkatan limpa dan lisis autoimun dari eritrosit yang ditandai imun, penggabungan zat besi yang buruk ke dalam molekul heme baru, dan penekanan sumsum tulang selama infeksi parah yang menyebabkan penurunan produksi. Anemia terjadi akibat hemolisis yang parah (Buck dan Finnigan, 2019). Derajat anemia berhubungan dengan parasitemia dan skizontemia. Ini juga terkait dengan kadar bilirubin serum dan kreatinin yang tinggi. Kehamilan dengan infeksi bakteri sekunder, dan gangguan perdarahan seperti koagulasi intravaskular diseminata dapat memperburuk anemia. Kriteria anemia berat akibat infeksi yaitu kadar Hematokrit $<15\%$ atau hemoglobin $<50\text{ g/l}$ dengan jumlah parasit $>10,000/\mu\text{l}$.

Hipoglikemia terjadi karena terdapat perubahan metabolisme karbohidrat. kebutuhan glukosa dari eritrosit yang terinfeksi lebih tinggi dibandingkan dengan eritrosit yang tidak terinfeksi. Kegagalan glukoneogenesis hati dan glikogenolisis sebagai akibat dari gangguan fungsi hati dan asidemia dan hiperinsulinemia. Serta

stimulasi sekresi insulin pankreas oleh obat-obatan seperti kina. Indikator hipoglikemi akibat malaria berat adalah konsentrasi glukosa darah utuh $<2,2$ mmol/l (<40 mg/dl). Edema paru sebagai cedera paru akut dan tekanan oksigen arteri/rasio oksigen inspirasi fraksional 200 mmHg atau kurang. Asidosis metabolik yang parah sering dijumpai pada malaria berat akibat hipoksia jaringan dan merupakan penyebab utama kematian. Sindrom nefrotik terjadi akibat deposisi kompleks antigen-antibodi glomerulus, dan muncul serupa dengan glomerulonefritis membrano proliferaatif dengan proteinuria dan penurunan fungsi ginjal, yang dapat menyebabkan gagal ginjal (Buck dan Finnigan, 2019).

Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), reaksi inflamasi di paru-paru yang menghambat pertukaran oksigen, yang dapat terjadi bahkan setelah jumlah parasit menurun sebagai respons terhadap pengobatan. Asidosis metabolik (keasaman berlebihan dalam darah dan cairan jaringan), sering kali berhubungan dengan hipoglikemia. Selain parasitemia falciparum yang parah dan sekuestrasi, infeksi sekunder, anemia berat, hiperpireksia, dehidrasi/kelebihan cairan, asidosis metabolik, hipoksia dan koagulasi intravaskular juga dapat berkontribusi pada masalah kardiovaskular pada malaria (CDC, 2020). Komplikasi yang dapat muncul pada janin seperti dapat mengakibatkan keguguran (abortus), lahir mati, persalinan prematur, anak lahir dengan berat bayi lahir rendah, dan kematian janin. Bayi dengan BBLR atau lahir prematur memiliki kemampuan bertahan hidup yang lebih rendah dibanding bayi lahir dengan berat-bayi normal atau lahir sesuai umur (Kemenkes, 2019).

3. Persalinan Prematur

a. Definisi

Persalinan prematur adalah bayi lahir sebelum kehamilan berusia lengkap 37 minggu (WHO, 2012). Persalinan prematur didefinisikan sebagai kontraksi uterus teratur yang berhubungan dengan perubahan serviks yang dimulai sebelum 37 minggu kehamilan. Perubahan serviks ditandai dengan pelebaran serviks ≥ 2 cm dan pengangkatan serviks sebelum usia kehamilan 37 minggu. Usia kehamilan saat lahir dibagi menjadi empat kategori yaitu abortus (≤ 21 minggu), prematur (22-36 minggu), term (37-41 minggu), dan postterm (≥ 42 minggu). Persalinan prematur kemudian dibagi lagi menjadi prematur akhir (34-36 minggu), prematur

awal (29-33 minggu), dan prematur ekstrem (22-27 minggu). Persalinan prematur dapat didiagnosis dengan adanya gejala klinis dan pemeriksaan medis, yang meliputi aktivitas uterus dan perubahan maturasi serviks uterus (Pancaro, 2013).

b. Determinan penyebab prematuritas

Persalinan prematur dianggap sebagai sindrom yang terletak di banyak mekanisme perkembangan termasuk infeksi dan peradangan, kegagalan sirkulasi utero-plasenta, perdarahan, kelebihan tekanan uterus, stres, mekanisme medis imunologis lainnya (Pancaro, 2013). Persalinan prematur memiliki perbedaan faktor penyebab. Faktor-faktor tersebut dapat diklasifikasikan menjadi sosio demografis, kebidanan, kesehatan reproduksi, medis, perilaku dan gizi. Bayi lahir prematur karena komplikasi kehamilan yang membuat kandungan ibu dalam rahim lemah sehingga janin harus segera dilahirkan (Fikawati & Syafiq (2015)

Hasil studi di afrika timur menunjukkan bahwa hasil analisis faktor yang berpengaruh terhadap persalinan prematur yaitu usia <20 tahun (aOR 1.76; CI 95% 1.33-2.32), interval kelahiran kurang dari 24 bulan (aOR 2.03; CI 95% 1.57–2.62), kehamilan ganda (aOR 3.44; CI 95% 3.02–3.91), <4 kunjungan pemeriksaan kehamilan (aOR) 5.52; CI 95% 4.32-7.05), dan tidak adanya ANC (aOR 5.77; 95%CI 4.27–7.79). Faktor penentu persalinan prematur lainnya termasuk antepartum hemorrhage (APH) (aOR 4.90; 95%CI 3.48–6.89), kehamilan yang diinduksi hipertensi (PIH) (aOR 3.10; 95%CI 2.34-4.09), ketuban pecah dini (aOR 5.90; CI 95% 4.39-7.93), riwayat persalinan prematur (aOR 3.45; CI 95% 2.72–4.38), dan riwayat kelahiran mati/aborsi (aOR 3.93; CI 95% 2.70–5.70), anemia (aOR 4.58; CI 95% 2.63–7.96), infeksi HIV (aOR 2.59; CI 95% 1.84–3.66), infeksi saluran kemih (ISK) (aOR 5.27; CI 95% 2.98–9.31), adanya keputihan (aOR 5.33; CI 95% 3.19–8.92), dan malaria (aOR 3.08; CI 95% 2.32–4.10) secara signifikan terkait dengan persalinan prematur (Laelago *et al.*, 2020).

c. Pengaruh kehamilan dengan malaria terhadap persalinan prematur

Infeksi akut malaria (terutama dengan parasitaemia tinggi) terkait dengan persalinan prematur (Rogerson *et al.*, 2018). Kejadian anemia meningkatkan risiko 4.58 kali lebih besar mengalami persalinan prematur. Anemia dapat terjadi sebagai akibat infeksi malaria. Anemia dapat menurunkan aliran darah ke plasenta dan ini dapat menyebabkan insufisiensi plasenta. Plasenta yang terinfeksi malaria

dapat merangsang antibodi, sitokin, dan makrofag yang merupakan indikasi respon imun aktif sehingga respon imun tersebut dapat menyebabkan persalinan dini (Laelago *et al.*, 2020). Beberapa hal yang menyebabkan persalinan prematur adalah febris, dehidrasi, asidosis atau infeksi plasenta (Takbir dan Siregar, 2016).

Wanita dengan setidaknya satu infeksi malaria selama kehamilan sebelum usia kehamilan 24 minggu dikaitkan dengan peningkatan risiko persalinan prematur. Wanita yang positif malaria pada kunjungan ANC 1 memiliki frekuensi persalinan prematur yang lebih tinggi (24% versus 18%). Wanita dengan malaria hanya pada kunjungan antenatal pertama memiliki risiko untuk persalinan prematur (aRR 1.67; CI 95% 1.20-2.30, $p=0.002$) (Elphinstone *et al.*, 2019).

Infeksi plasmodium falciparum selama kehamilan telah dikaitkan dengan persalinan prematur. Adanya infeksi malaria selama kehamilan meningkatkan risiko 1.54 kali lebih besar mengalami persalinan prematur dibandingkan kehamilan tanpa infeksi malaria (aOR 1.54; CI 95% 1.09-2.18, $p=0.016$) (Dombrowski *et al.*, 2018). Hasil penelitian di Zimbabwe, infeksi yang terkait dengan persalinan prematur adalah malaria. Infeksi malaria selama kehamilan meningkatkan risiko persalinan prematur sebesar 2.39 kali dibandingkan kehamilan tanpa infeksi malaria (aOR 2.39; CI 95%: 1.07-5.31). Hasil penelitian 13.3% dari total 472 wanita hamil yang terinfeksi malaria melahirkan secara prematur. Malaria selama kehamilan berhubungan dengan persalinan prematur (aOR = 4.71; CI 95% 1.98-11.23) (Aregawi *et al.*, 2019).

4. Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

a. Definisi

Berat lahir bayi adalah berat pertama yang dicatat setelahnya kelahiran, idealnya diukur dalam beberapa jam pertama setelah kelahiran. Berat lahir rendah (BBLR) didefinisikan sebagai berat badan saat lahir kurang dari 2,500 gr (WHO, 2012). BBLR dikategorikan menjadi berat lahir sangat rendah (very LBW < 1,500 gr) dan berat lahir extreme (extremly LBW < 1,000 gr) (Cutland *et al.*, 2017).

b. Determinan penyebab BBLR

BBLR disebabkan oleh faktor multifaktorial seperti faktor ibu (usia, tingkat pendidikan, status pekerjaan ibu, kesenjangan kehamilan, riwayat penyakit, usia kehamilan, paritas, kehamilan kembar, hipertensi, anemia, perilaku), faktor

plasenta, faktor janin, dan faktor lingkungan. Ada beberapa penyebab berat badan lahir rendah, termasuk induksi awal persalinan atau kelahiran sesar (untuk alasan medis atau non-medis), kehamilan ganda, infeksi dan kondisi kronis seperti diabetes dan tekanan darah tinggi. Konsekuensi dari berat lahir rendah termasuk kematian dan morbiditas janin dan neonatal, perkembangan kognitif yang buruk dan peningkatan risiko penyakit kronis (WHO, 2012).

Hasil penelitian oleh Purwanto *et al.*, (2017) menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara usia kehamilan (OR= 13.571; 95% CI 3.814–48.295; $p < 0.001$), kehamilan kembar (OR = 2.22; CI 95% 1.80-2.07; $p = 0.001$), hipertensi (OR= 2.75; 95% CI 1.04-7.29; $p = 0.037$) dan anemia selama kehamilan (OR= 4.03; 95% CI 1.89–8.64; $p < 0.001$) dengan kejadian BBLR.

c. Pengaruh kehamilan dengan malaria terhadap BBLR

Infeksi malaria selama kehamilan meningkatkan perubahan fisiologis dan perilaku yang meningkatkan kerawanan terhadap infeksi malaria dan kejadian bayi berat badan lahir rendah (BBLR). Hasil studi menunjukkan bahwa bayi lahir pertama hingga ketiga dari ibu dengan riwayat infeksi malaria secara signifikan lebih ringan, lebih kurus, memiliki skor BMI yang lebih rendah dibandingkan bayi dari ibu tanpa riwayat infeksi malaria. Bayi yang terpapar infeksi malaria 2,4 kali lebih mungkin menjadi kurus pada usia tiga bulan dan 3,1 kali lebih mungkin untuk mengalami berat badan kurang pada usia 12 bulan dibandingkan bayi yang lahir dari ibu tanpa infeksi (Walther *et al.*, 2010).

Bayi baru lahir dari ibu yang terinfeksi parasit malaria cenderung memiliki skor z berat badan lahir lebih rendah daripada bayi baru lahir dari ibu yang tidak terinfeksi, dengan efek yang lebih tinggi pada primigravida dan secondigravida, dibandingkan dengan multigravida (Briand *et al.*, 2016). Risiko penurunan berat badan lahir terjadi dengan episode paparan malaria baik simptomatik maupun asimtomatik. Infeksi simptomatik memiliki efek yang lebih besar daripada penyakit asimtomatik terutama pada persalinan prematur. Penurunan berat badan lahir akibat malaria tidak terlepas dari kondisi anemia pada ibu (Rijken *et al.*, 2012).

BBLR akibat IUGR dikaitkan dengan anemia ibu dan peningkatan kadar sitokin. Meskipun mekanisme terjadinya BBLR disebabkan oleh infeksi kronis

yang menyebabkan berkurangnya sirkulasi janin dan insufisiensi plasenta. Perubahan endokrin plasenta yang berhubungan dengan infeksi *falciparum* sebagai mekanisme lain yang mungkin mengarah ke IUGR (Takem dan D'Alessandro, 2013). Paritas merupakan faktor penting dalam BBLR. Primigravida dengan kehamilan dipengaruhi malaria memiliki kemungkinan dua hingga tujuh lebih tinggi untuk mengalami BBLR dan mortalitas dibandingkan multigravida. Waktu infeksi berperan dalam ukuran bayi. Infeksi trimester kedua lebih mungkin menyebabkan BBLR dibandingkan infeksi trimester ketiga (Bauserman *et al.*, 2019).

Berat bayi lahir rendah dikaitkan secara signifikan dengan malaria. Secara statistik bayi yang lahir dengan ibu terinfeksi malaria meningkatkan risiko sebesar 5.7 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita hamil yang tidak terinfeksi malaria (aOR 5.7; CI 95%, 1.7-18.5; $p = 0.004$) (Albiti *et al.*, 2010). Hasil penelitian lain menyatakan infeksi *plasmodium vivax* pada saat hamil berhubungan dengan kejadian berat bayi lahir rendah sebesar 8.8 kali dibandingkan tanpa infeksi selama kehamilan (aOR 8.8; CI 95% 2.4-32.5) (Brutus *et al.*, 2013). Malaria plasenta secara bermakna dikaitkan dengan berat bayi lahir rendah (aOR = 25.2; CI 95% 15.1- 41.3; $p < 0.001$) (Omer *et al.*, 2017).

5. Systematic Review dan Meta-Analisis

Systematic Review adalah literature review yang mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian, untuk menjawab pertanyaan penelitian (*research question*) yang telah ditetapkan sebelumnya. Systematic review bersifat kualitatif menghasilkan ikhtisar tentang penelitian-penelitian primer tanpa membuat ikhtisar statistik. Sedangkan systematic review yang bersifat kuantitatif menggabungkan temuan-temuan dari berbagai penelitian independen tersebut dan menghasilkan ikhtisar statistik tentang temuan tersebut.

Meta-analisis adalah studi epidemiologi yang menggabungkan dan memadukan secara statistik hasil-hasil dari sejumlah penelitian primer independen yang dipandang bisa untuk digabungkan (*combinable*), yang menguji hipotesis yang sama dengan cara yang sama, sehingga akhirnya diperoleh suatu ikhtisar kuantitatif. Meta-analisis merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari kajian

sistematis karena tidak ada meta-analisis yang dilakukan tanpa mengkaji dulu secara sistematis berbagai penelitian yang dirangkum temuannya secara kuantitatif (Murti, 2018).

Kelebihan penelitian meta-analisis menurut Murti (2018) adalah sebagai berikut:

- a) Meta-analisis merupakan respons logis dari persoalan eksplorasi informasi.
- b) Meta-analisis memberikan akurasi hasil yang lebih baik dari pada yang dapat diharapkan dari kajian tradisional.
- c) Meta-analisis dibutuhkan untuk mengatasi temuan-temuan penelitian yang kontroversional atau ambigu.
- d) Meta-analisis merupakan teknik ilmiah yang efisien.
- e) Meta-analisis dapat meningkatkan generalisasi temuan.
- f) Meta-analisis memberikan kausa statistik yang tinggi karena menggabungkan besar sampel dari sejumlah penelitian.

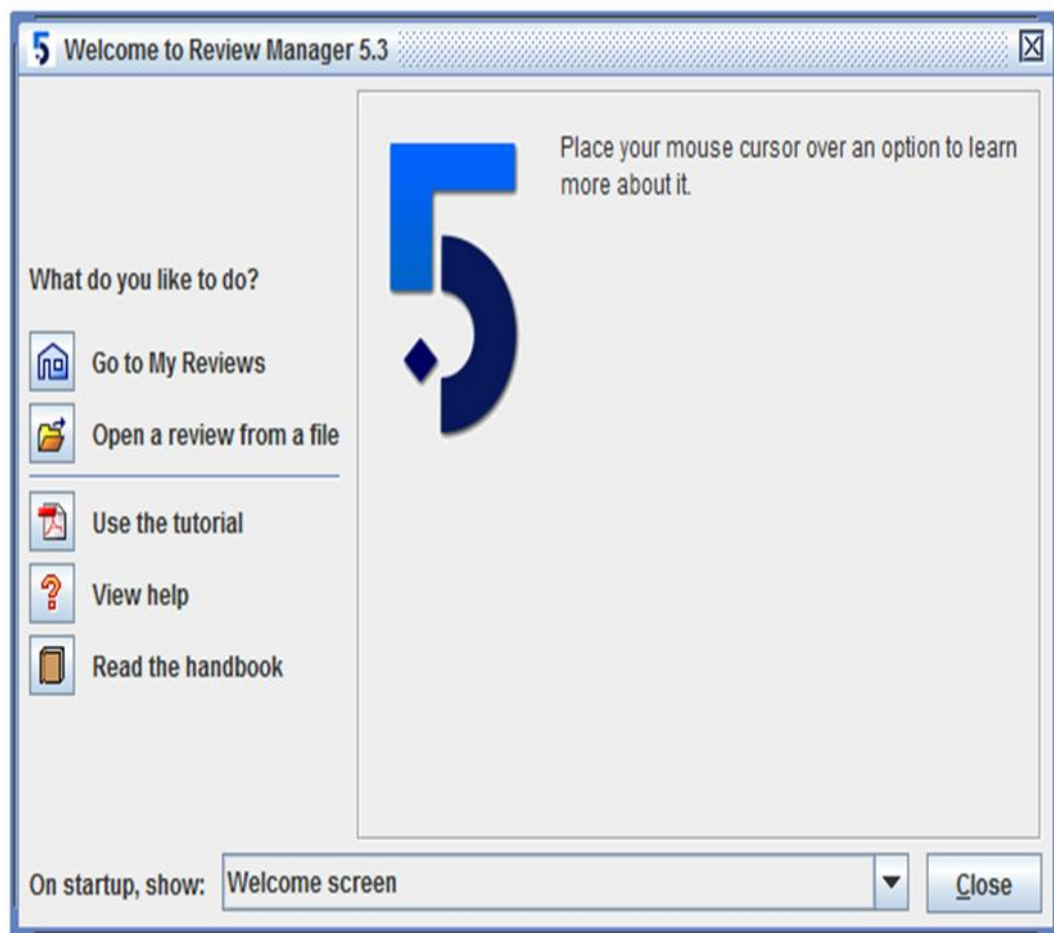
Langkah-langkah dalam meta-analisis mengikuti prinsip penelitian pada umumnya. Pertama adalah menentukan masalah yang akan diteliti. Selanjutnya peneliti mengumpulkan dan menganalisis data, dan akhirnya melaporkan hasil-hasilnya. Peneliti menuliskan secara rinci protokol riset, menyatakan tujuan, hipotesis-hipotesis yang akan diuji, kelompok-kelompok yang akan diteliti, metode dan kriteria yang akan digunakan untuk mengidentifikasi dan memilih berbagai studi yang relevan, dan metode yang akan digunakan untuk mengekstraksi dan meng-analisis informasi (Murti, 2018). Strategi pencarian studi harus memenuhi kriteria kelayakan studi. Kriteria kelayakan studi ditetapkan berdasarkan rumusan masalah yang telah dibuat dan tujuan terkait. Kriteria kelayakan tersebut didefinisikan ke dalam *Participants*, *Interventions*, *Comparisons*, dan *Outcomes* (PICO) (Detels *et al.* (2015).

6. Aplikasi Review Manager 5.3 dan pelaporan hasil meta analisis

Review Manager (RevMan) merupakan aplikasi wajib untuk mempersiapkan dan serta menetapkan protocol dan ulasan (kajian). Cochrane digunakan oleh para peneliti (penulis) chocrain yang dikembangkan *The Cochrane Collaboration*. Perangkat lunak ini dikembangkan melalui proses konsultasi yang berkelanjutan dengan para pengguna aplikasi dan ahli metodologi Cochrane dengan tujuan

untuk meningkatkan standar dan pedoman yang digunakan pada kajian-kajian yang ada di Cochrane. RevMen menyediakan metode analisis, bantuan online dan mekanisme pengecekan kesalahan yang lebih baik (Higgins dan Green 2008).

RevMan memfasilitasi persiapan protokol dan ulasan lengkap, termasuk teks, karakteristik studi, tabel perbandingan, dan data studi. RevMan digunakan untuk melakukan meta-analisis dari data yang dimasukkan dan menyajikan hasilnya secara grafis (Cochrane, 2014). Aplikasi Revman dapat diunduh secara gratis. Pada tampilan aplikasi tersebut terdapat 7 menu awal yaitu menu *file*, *edit*, *format*, *view*, *tools*, *table*, *window*, *help*.

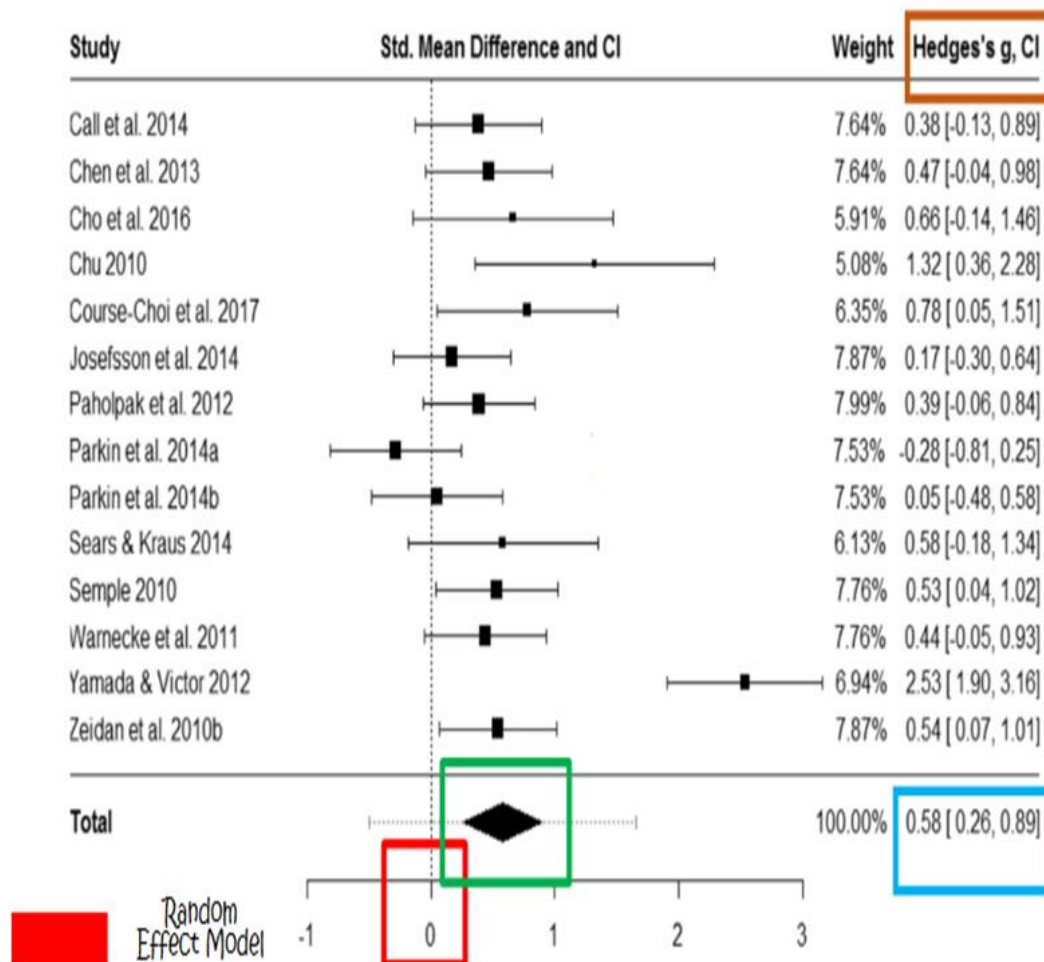


Gbr 2.1. Tampilan awal pada aplikasi RevMen 5.3

Pelaporan hasil Meta-analisis pada aplikasi Revman terdiri dari *Forest Plot*, *Funnel Plot* dan Tes heterogenitas.

a. *Forest plot*

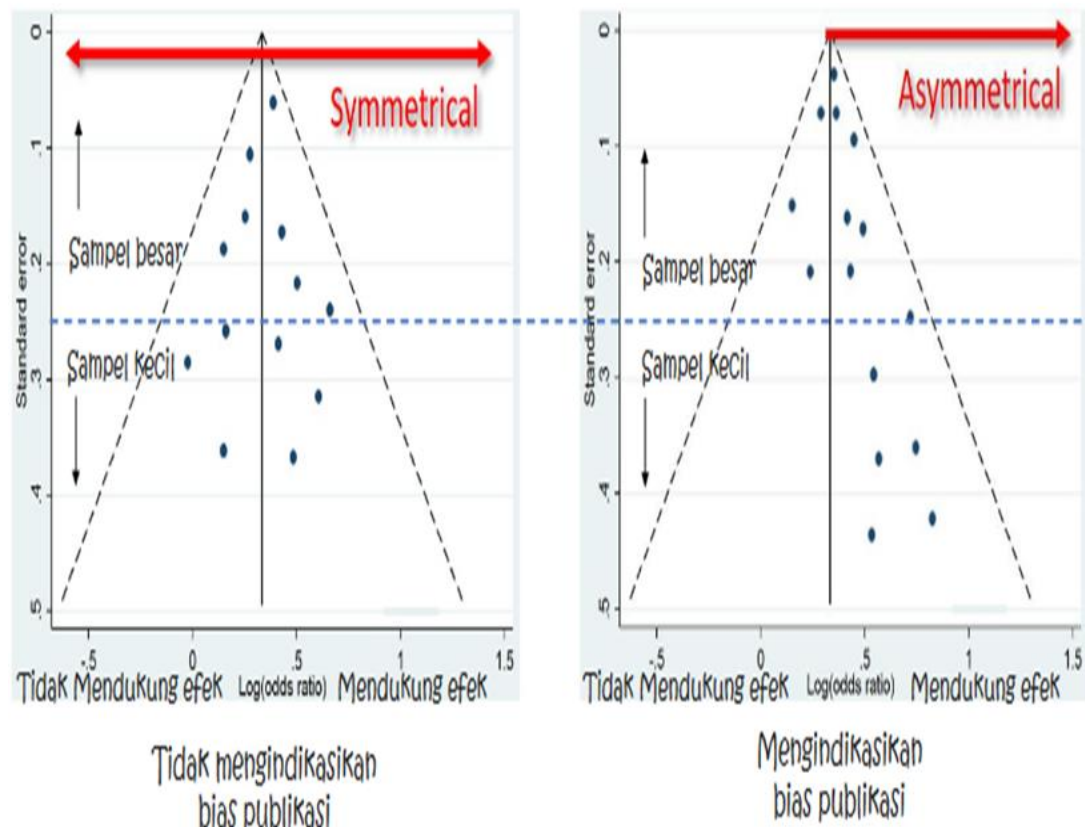
Forest plot merupakan diagram yang menunjukkan secara visual besarnya variasi (heterogenitas), CI, rata-rata antara hasil studi yang diteliti dalam meta-analisis. Karakteristik tipikal *forest plot* adalah sebuah garis vertikal yang membelah plot menjadi dua bagian kanan dan kiri. Interpretasi hasilnya adalah garis vertikal yang melintasi berbagai studi dalam meta analisis menunjukkan keadaan tidak terdapat asosiasi/pengaruh variable yang diteliti (misalnya $RR = 1$, $OR = 1$, $\log odds = 0$). Sedangkan garis horizontal menunjukkan estimasi interval dari hubungan pengaruh yang diteliti. Titik-titik pada garis vertikal menunjukkan estimasi titik dan hubungan/pengaruh tersebut (Murti, 2018).



Gbr 2.2. Grafik *forest plot*

b. *Funnel plot*

Funnel plot adalah diagram dalam meta-analisis yang digunakan untuk memeragakan kemungkinan bias publikasi. *Funnel plot* menunjukkan relasi antara effect size studi i dan besar sampel atau standart error dari *effect size* dari berbagai studi yang diteliti. Interpretasi dalam diagram *funnel plot* adalah jika dalam diagram *funnel plot* menunjukkan ruang kosong antara sisi kanan dan kiri/ tidak simetris maka mengindikasikan terdapat bias publikasi. Sedangkan jika diagram *funnel plot* menunjukkan ruang yang simetris maka tidak terdapat bias publikasi (Murti, 2018).



Gambar 2.3. funnel plot

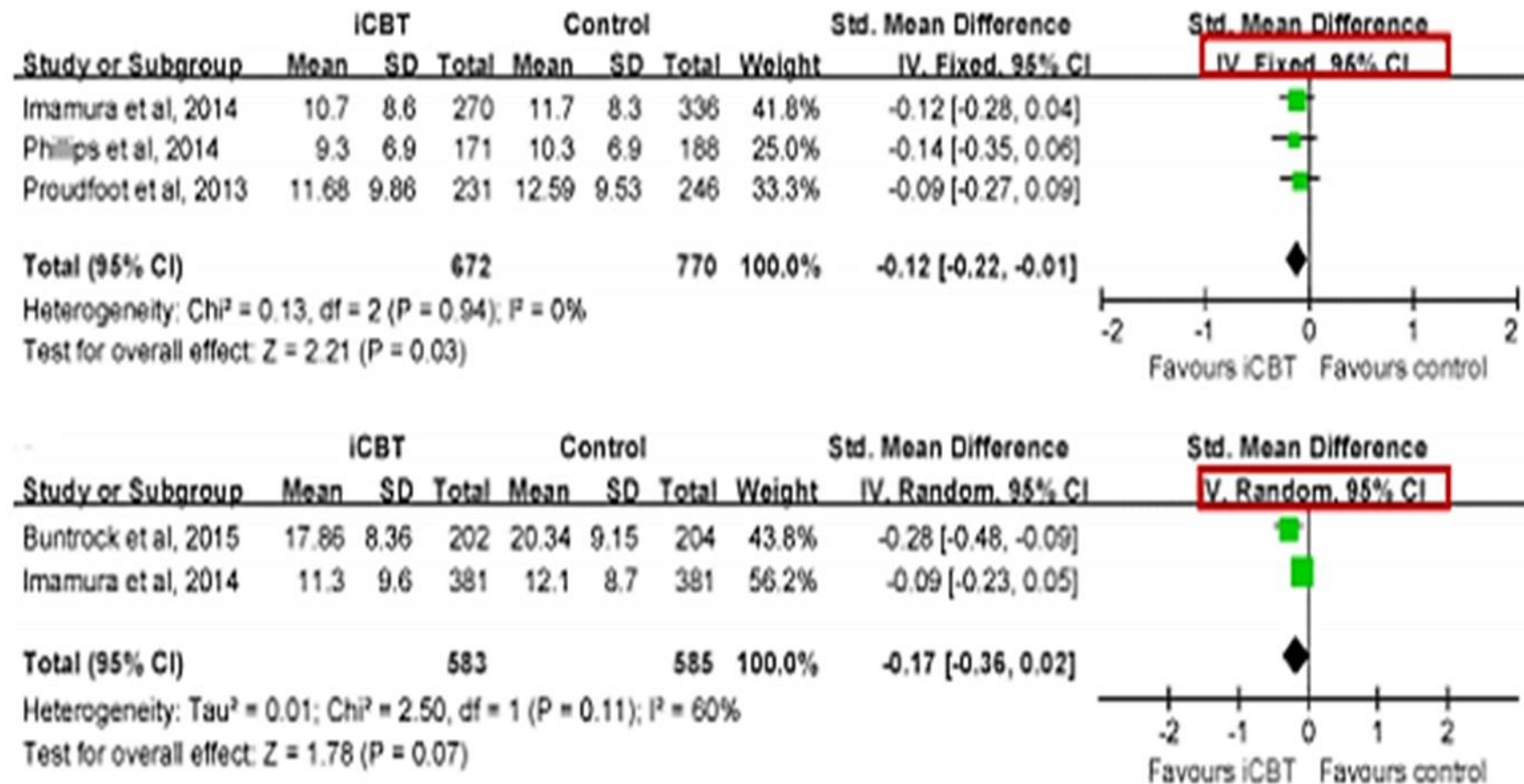
c. Tes heterogenitas

Heterogenitas dalam meta analisis adalah variasi hasil estimasi pengaruh antar studi yang diteliti. Heterogenitas dapat berasal dari beberapa kemungkinan penyebab diantaranya perbedaan karakteristik populasi studi, variasi dalam desain studi (jenis desain, prosedur seleksi subjek penelitian, sumber informasi, teknik

pengumpulan informasi), perbedaan metode statistik, perbedaan kovariat (*counfounding factor*). Meta-analisis idealnya dilakukan pada sekelompok studi cukup homogen dalam hal subyek yang terlibat, intervensi, dan hasilnya untuk memberikan ringkasan yang bermakna. Jika terdapat heterogenitas, maka penggabungan besaran efek menjadi tidak berarti, karena terdapat lebih dari sebuah besarnya efek yang benar dari berbagai studi yang digabungkan. Idealnya, studi yang hasilnya digabungkan dalam meta-analisis harus dilakukan dengan cara yang sama dan dengan protokol eksperimental yang sama (Murti, 2018).

Pada bagian bawah grafik di sebelah kiri sisi, nilai heterogenitas ditunjukkan dengan nilai I^2 . Nilai I^2 baru-baru ini dikembangkan dan diperkenalkan sebagai tes yang lebih disukai dan lebih dapat diandalkan untuk heterogenitas. I^2 berkisar antara 0 dan 100%. Heterogenitas mengukur variabilitas antara studi, yang memberi indikasi perbandingan nilai studi di meta-analisisnya. Selain itu, nilai heterogenitas juga ditunjukkan oleh nilai *confident interval* (CI). Heterogenitas juga menilai variasi antar dan intra-studi atau perbandingan studi dari model meta-analisis. Secara umum, seseorang dapat memilih di antara dua model meta-analisis yaitu *fix effect* dan *random effect* (Murti, 2018).

Jika $I^2 < 50\%$, maka dianggap homogen dan memakai *fix effect*. Jika $I^2 > 50\%$, maka heterogenitas sangat tinggi, dan kita harus menggunakan model *random effect* untuk meta-analisis. *Fixed effect model* didefinisikan sebagai model statistik yang digunakan dalam penggabungan efek dari berbagai studi dalam meta-analisis, yang mengasumsikan homogenitas pengaruh lintas studi yang digabungkan. Sedangkan *random effect model* yaitu model statistik yang digunakan dalam menggabungkan efek dari berbagai studi dalam meta-analisis dimana heterogenitas antar studi dimasukkan ke dalam estimasi gabungan dengan cara memasukkan varians antar studi (Murti, 2018).



Gambar 2.4. Fix effect model dan Random effect model

B. Keaslian Penelitian

Berikut adalah beberapa hasil penelitian yang relevan dengan judul yang akan menjadi tujuan penelitian:

1. Cutts *et al.* (2020) dengan judul *Pregnancy-specific malarial immunity and risk of malaria in pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review*

Penelitian tersebut melakukan systematic review dan meta-analisis berbasis populasi dari wanita hamil yang tinggal di daerah endemis. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis bukti epidemiologi yang ada tentang hubungan antara antibodi dengan antigen spesifik kehamilan serta risiko malaria pada kehamilan dan kaitannya hasil kelahiran. Variable lain yang diteliti termasuk malaria plasenta, BBLR, persalinan prematur, parasitemia perifer, anemia ibu, dan malaria berat. Desain studi yang dijadikan kriteria dalam penelitian tersebut terdiri dari cross-sectional berbasis populasi, case-control, cohort studi, termasuk pengobatan untuk studi infeksi ulang, dan uji coba terkontrol secara acak (RCT).

Hasil analisis mengemukakan bahwa perkiraan untuk hubungan antara respons antibodi plasmodium falciparum khusus kehamilan dan hasil kehamilan dan kelahiran yang diperiksa heterogen baik dari segi arah maupun besarnya efek. Sedangkan respon antibodi beberapa antigen secara positif terkait dengan kehadiran infeksi plasenta dan perifer, ulasan ini tidak mengidentifikasi bukti bahwa ada respons antibodi spesifik terkait dengan perlindungan dari infeksi malaria selama kehamilan dan klinisnya konsekuensi. Sedangkan penelitian yang akan dilaksanakan adalah mengetahui analisis pengaruh infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional dengan nilai aOR.

2. Thompson *et al.* (2019) dengan judul *Relationship between pregnancy-associated malaria (PAM) and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis*

Bertujuan untuk meninjau secara sistematis dan meta-analisis studi tentang hubungan antara kehamilan dengan malaria terhadap persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Pada studi tersebut diperoleh 18 artikel (8 studi yang hubungan antara

kehamilan dengan malaria terhadap persalinan prematur serta 10 studi merupakan hubungan antara kehamilan dengan malaria terhadap BBLR dengan jumlah populasi 35 - 9,956 wanita hamil. Beberapa kriteria dalam penelitian ini meliputi penggunaan desain studi prospektif, mengumpulkan data primer dan disediakan jumlah persalinan prematur atau BBLR di antara wanita hamil wanita dengan dan tanpa laboratorium dikonfirmasi infeksi malaria selama kehamilan. Analisis dilakukan menggunakan R Versi 3.5.0 dan hasil dinilai dengan rasio risiko kasar (RR), menggunakan randomeff DerSimonian-Laird model untuk menghitung estimasi RR gabungan dan CI 95%.

Risiko keseluruhan BBLR adalah 63% lebih tinggi diantara wanita hamil dengan infeksi malaria dibandingkan dengan wanita hamil tanpa infeksi malaria (aRR 63%; CI 95% 1.48-1.80) dan risiko persalinan prematur adalah 23% lebih tinggi di antara wanita hamil dengan infeksi malaria dibandingkan dengan wanita hamil tanpa infeksi malaria (aRR 23%; CI 95% 1.07-1.41). Hasil ini menunjukkan bahwa infeksi malaria selama kehamilan dikaitkan dengan persalinan prematur dan BBLR. Perbedaan penelitian ini adalah jurnal publikasi yang tidak termasuk dalam penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Thompson *et al.* (2019). Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional dengan nilai aOR

3. Takem and D Alessandro (2013), dengan judul *Malaria in Pregnancy (MIP)*

Bertujuan untuk melakukan ulasan pembaruan pengetahuan tentang infeksi *P. falciparum* dan *P. vivax* pada kehamilan. Penelitian yang dilakukan review dalam rentang tahun 2000 sampai 2011. Hasil ulasan menunjukkan prevalensi malaria pada wanita hamil yang melakukan ANC adalah 29.5% (CI 95%: 22.4-36.5) di Afrika Timur dan Selatan, dan 35.1% (CI 95%: 28.2-41.9) di Afrika Barat dan Tengah, sedangkan prevalensi malaria plasenta adalah 26.5% (CI 95%: 16.7-36.4) di Afrika Timur dan Selatan, dan 38% (CI 95%: 28.4-47.6) di Afrika Barat dan Tengah. Di wilayah Asia-Pasifik, proporsi median wanita dengan infeksi perifer diperkirakan 15.3% dan malaria plasenta 11%. Amerika Selatan dan Tengah, lebih sedikit data tentang masalah malaria. Studi di Peru menunjukkan nilai kumulatif insiden (CI) dengan nilai 43.1% dibandingkan dengan 31.6% pada wanita tidak hamil. Studi di Colombia, prevalensi malaria plasenta adalah 9% dengan mikroskop dan 26% oleh

PCR, sementara 2% dan 13% sampel positif pada darah plasenta dengan mikroskop dan PCR.

Faktor risiko ibu untuk malaria dalam kehamilan termasuk usia ibu yang rendah, paritas rendah, dan usia kehamilan rendah. Efek utama termasuk anemia ibu, berat lahir rendah (BBLR), persalinan prematur dan peningkatan kematian bayi dan ibu. Perbedaan dengan penelitian ini yaitu analisis menggunakan systematic review dan meta analisis pengaruh infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah.

4. Stanisic *et al.* (2015), dengan judul *Risk factors for malaria and adverse birth outcomes in a prospective cohort of pregnant women resident in a high malaria transmission area of Papua New Guinea*

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko BBLR, anemia dan persalinan prematur. Desain studi yang digunakan adalah kohor. Hasil dari penelitian tersebut menyebutkan infeksi disebabkan oleh Plasmodium falciparum dan sisanya didominasi P. vivax. Anemia dan merokok dikaitkan dengan berat badan lahir rendah, dan BBLR (16.7%; 51/305) dan prematur (21.8%; 63/290). Plasenta kronis yang didiagnosis secara histopatologis malaria dikaitkan dengan BBLR (rasio odds yang disesuaikan (aOR 3.3; p=0.048) dan persalinan prematur (aOR 4.2; p=0.01). Kurangnya pendidikan ibu cenderung berisiko terhadap persalinan prematur. Parasitemia sub-mikroskopis saat melahirkan meningkatkan risiko dari BBLR. Perbedaan dengan penelitian ini adalah systematic review dan meta-analisis analisis pengaruh infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional.

5. Cates *et al.* (2017), yang berjudul *Malaria, malnutrition, and birthweight: A meta-analysis using individual participant data*

Bertujuan untuk mengetahui pengaruh infeksi malaria dengan status gizi pada ibu selama masa kehamilan terhadap risiko berat bayi lahir. Studi tersebut menganalisis interaksi antara infeksi malaria pada wanita hamil terhadap risiko BBLR dengan status gizi buruk sebagai efek modifier. Indikator antropometri yang digunakan adalah Lingkaran lengan atas (LILA). Studi ini menggunakan data yang dikumpulkan

dari 14,633 kehamilan dari 13 studi (6 studi kohort dan 7 uji coba terkontrol secara acak) dilakukan di Afrika dan Barat Pasifik dari tahun 1996 ± 2015. Studi dihitung dengan perkiraan efek estimasi model regresi binomial (*adjusted risk ratio*). Hasil studi menunjukkan risiko melahirkan bayi dengan BBLR adalah 17.8% diantara wanita yang terpapar infeksi malaria dengan LILA rendah < 23 cm dibandingkan dengan 8.4% diantara wanita yang tidak terinfeksi dengan LILA ≤ 23 cm (aRR 2.13; CI 95%: 1.21-3.73; N=8,152). Namun hasil tersebut tidak menunjukkan hasil yang konsisten antara infeksi malaria dengan indikator gizi buruk lainnya. Sedangkan penelitian yang akan dilaksanakan adalah analisis pengaruh infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah tanpa variable tambahan sebagai modifier. Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional dengan nilai aOR. Analisis statistik menggunakan Revman 5.3.

6. Moore *et al.* (2017) dengan judul “Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis”

Bertujuan meninjau secara sistematis dan meta-analisis studi tentang hubungan antara kehamilan dengan malaria terhadap kelahiran mati. Desain studi dalam penelitian ini termasuk cross sectional, kohor, kasus control berbasis populasi (kasus lahir atau kematian perinatal), dan uji coba terkontrol secara acak terhadap malaria dalam intervensi kehamilan. Jumlah studi yang masuk dalam kriteria penelitian ini adalah 59. Hasil penelitian tersebut yaitu plasmodium falciparum terdeteksi saat persalinan dalam sampel perifer meningkatkan kemungkinan lahir mati (OR 1.81; CI 95% 1.42–2.30; I²=26.1%), plasmodium falciparum terdeteksi dalam sampel plasenta (OR 1.95; 95%CI 1.48-2.57; I²=33.6%). Malaria plasmodium falciparum yang terdeteksi dan diobati selama kehamilan juga dikaitkan dengan lahir mati, tetapi pada tingkat lebih rendah (OR 1.47; CI 95% 1.13–1.92).

Malaria plasmodium vivax meningkatkan kemungkinan lahir mati saat terdeteksi ketika melahirkan (OR 2.81; CI 95% 0.77-10.22), tetapi tidak terdeteksi ketika dirawat selama kehamilan (OR 1.09; CI 95% 0.76–1.57). Hubungan antara malaria plasmodium falciparum pada kehamilan dan kelahiran mati dua kali lebih besar di daerah endemisitas rendah hingga menengah daripada di daerah endemisitas

tinggi (OR 1.96; CI 95% 1.34-2.89). Malaria falciparum dan vivax pada kehamilan keduanya meningkatkan risiko lahir mati. Perbedaan dengan penelitian ini yaitu analisis pengaruh antara infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional dengan nilai aOR. Analisis statistik menggunakan Revman 5.3.

7. Kakuru *et al.* (2019) dengan judul “*Impact of Plasmodium falciparum malaria and intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy on the risk of malaria in infants: a systematic review*”

Bertujuan untuk mengevaluasi bukti yang tersedia tentang dampak Plasmodium infeksi malaria falciparum selama kehamilan, dan pengobatan malaria intermiten selama kehamilan (IPTp), tentang risiko malaria klinis atau parasitemia selama masa bayi. Studi ini melakukan review sebanyak 14 hasil penelitian (10 studi kohor dan 4 studi RCT) di negara kawasan Afrika. Hasil studi menyatakan bahwa bayi yang lahir dari ibu dengan parasitaemia selama kehamilan berisiko lebih tinggi malaria dalam tiga dari empat studi yang menilai hubungan ini. Malaria plasenta terdeteksi oleh mikroskop atau histologi dikaitkan dengan risiko malaria yang lebih tinggi selama masa bayi dalam sembilan dari 12 studi, tetapi hanya satu studi yang disesuaikan untuk intensitas penularan malaria. Sedangkan penelitian yang akan dilaksanakan adalah mengetahui analisis pengaruh infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional dengan nilai aOR. Analisis statistik menggunakan Revman 5.3.

8. Steketee *et al.* (2001), dengan judul *The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas*

Penelitian ini melakukan review terhadap beberapa studi tentang beban kejadian malaria pada kehamilan. Studi yang dilakukan review dalam rentang waktu tahun 1985-2000. Variable yang direview tentang infeksi malaria dalam kehamilan; kondisi terkait (seperi anemia, HIV infeksi); dan / atau akibat buruk dari kehamilan, termasuk berat badan lahir rendah, prematuritas, dan kematian bayi. Data yang digunakan adalah perkiraan risiko yang dilaporkan (baik rasio risiko atau peluang rasio) dan

prevalensi faktor risiko dalam populasi menentukan risiko yang dapat dikaitkan dengan populasi (PAR). Hasil studi mengulas tentang prevalensi faktor risiko dalam populasi dan besarnya risiko terkait untuk anemia, BBLR, dan kematian bayi.

Pada populasi beresiko (PAR), menunjukkan bahwa malaria berhubungan dengan anemia (kisaran PAR (3–15%), BBLR (8–14%), BBLR-prematur (8–36%), IUGR-BBLR (13–70%), dan kematian bayi (3–8%). HIV dikaitkan dengan anemia (kisaran PAR 12–14%), BBLR (11–38%), dan penularan langsung pada 20-40% bayi baru lahir, dengan konsekuensi kematian langsung. Anemia ibu dikaitkan dengan BBLR (rentang PAR 7-18%), dan anemia janin dikaitkan dengan peningkatan kematian bayi. Pada kesimpulan akhir dari analisis tersebut adalah infeksi malaria pada ibu dan sering yang menyertai anemia dan HIV pada wanita hamil tersebut berkontribusi penting terhadap beban global kematian bayi. Sedangkan penelitian yang akan dilaksanakan melakukan systematic review dan meta-analisis hubungan antara kehamilan dengan malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Data studi yang dikumpulkan merupakan studi cross sectional dengan nilai aOR.

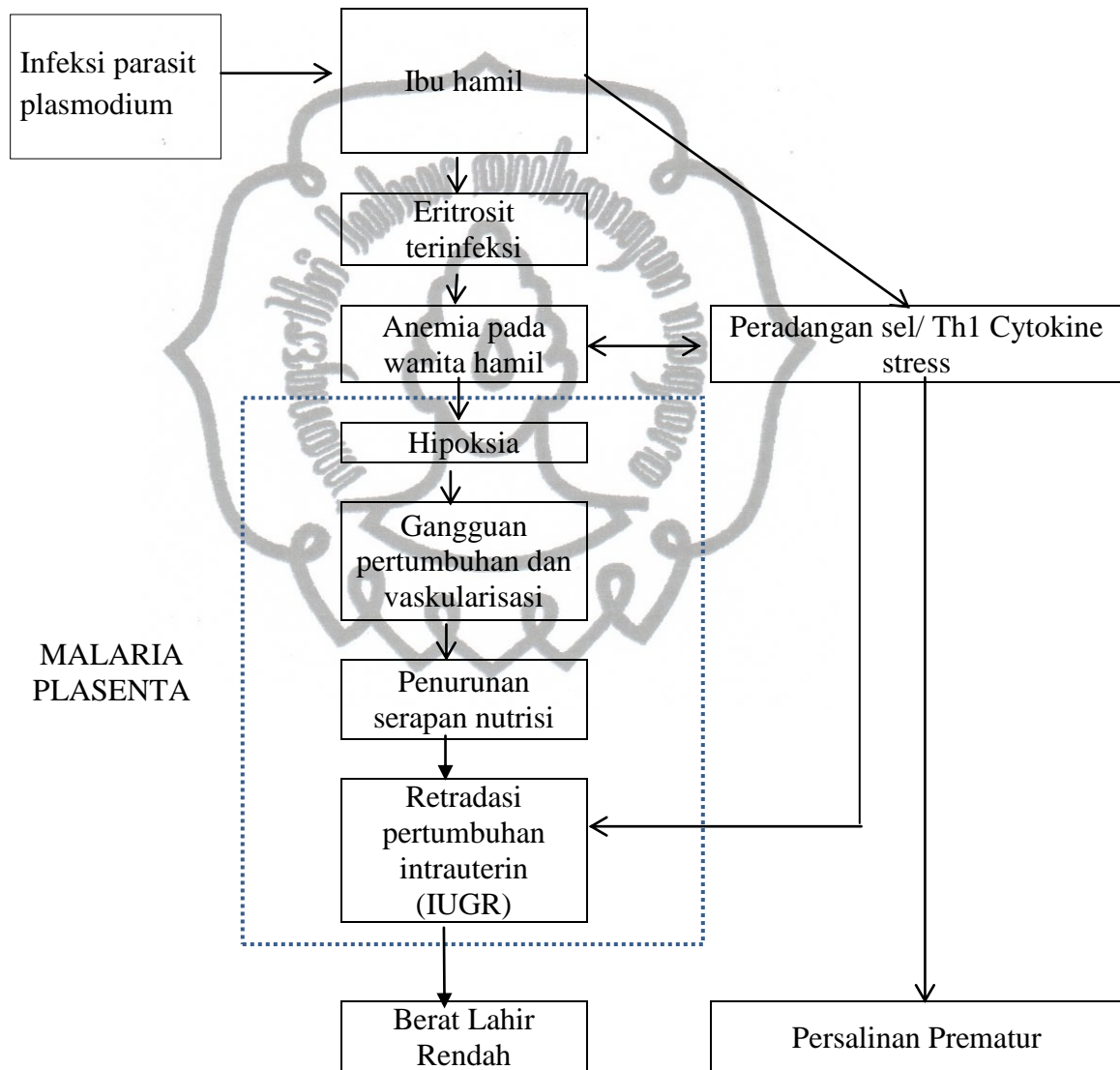
C. Kebaruan Penelitian

Penelitian ini memiliki perbedaan setelah sebelumnya dilakukan penelusuran terkait penelitian lain yang bertema kehamilan dengan infeksi malaria. Kebaruan penelitian ini adalah menekankan pada review secara sistematis dan meta analisis yang menggunakan metode dalam merangkum dan menggabungkan penelitian yang relevan tentang pengaruh infeksi malaria terhadap risiko kejadian persalinan prematur dan berat bayi lahir rendah. Sehingga mampu memperluas penerapan bukti (*generalizability*) dengan lingkup populasi studi yang luas dari beberapa negara yang menjadi sampel dalam penelitian ini.

Kebaruan penelitian menggunakan panduan *systematic review* yaitu PRISMA *flow diagram*. Penilaian kualitas artikel yang akan diikutkan dalam meta analisis menggunakan *Critical Appraisal* yang bersumber pada *Center for Evidence Based Management* (CEBMA, 2014). Seluruh artikel yang akan diikutkan harus memenuhi kriteria yang sesuai dengan *critical appraisal* yang digunakan. Pada penelitian ini

menggunakan ukuran hubungan *adjusted Odd Ratio* (aOR) dan artikel yang digunakan dalam penelitian adalah artikel yang telah di publikasikan pada tahun 2000–2020 dalam bentuk full-text dan berbahasa inggris serta melakukan analisis multivariat (aOR). Artikel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan hasil penelitian berbagai negara di dunia.

D. Kerangka Berfikir



Gambar 2.5. Kerangka Berpikir

E. Hipotesis Penelitian

1. Infeksi malaria dapat meningkatkan risiko untuk melahirkan secara prematur lebih besar daripada kehamilan tanpa infeksi malaria
2. Infeksi malaria dapat meningkatkan risiko untuk melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) lebih besar daripada kehamilan tanpa infeksi malaria

