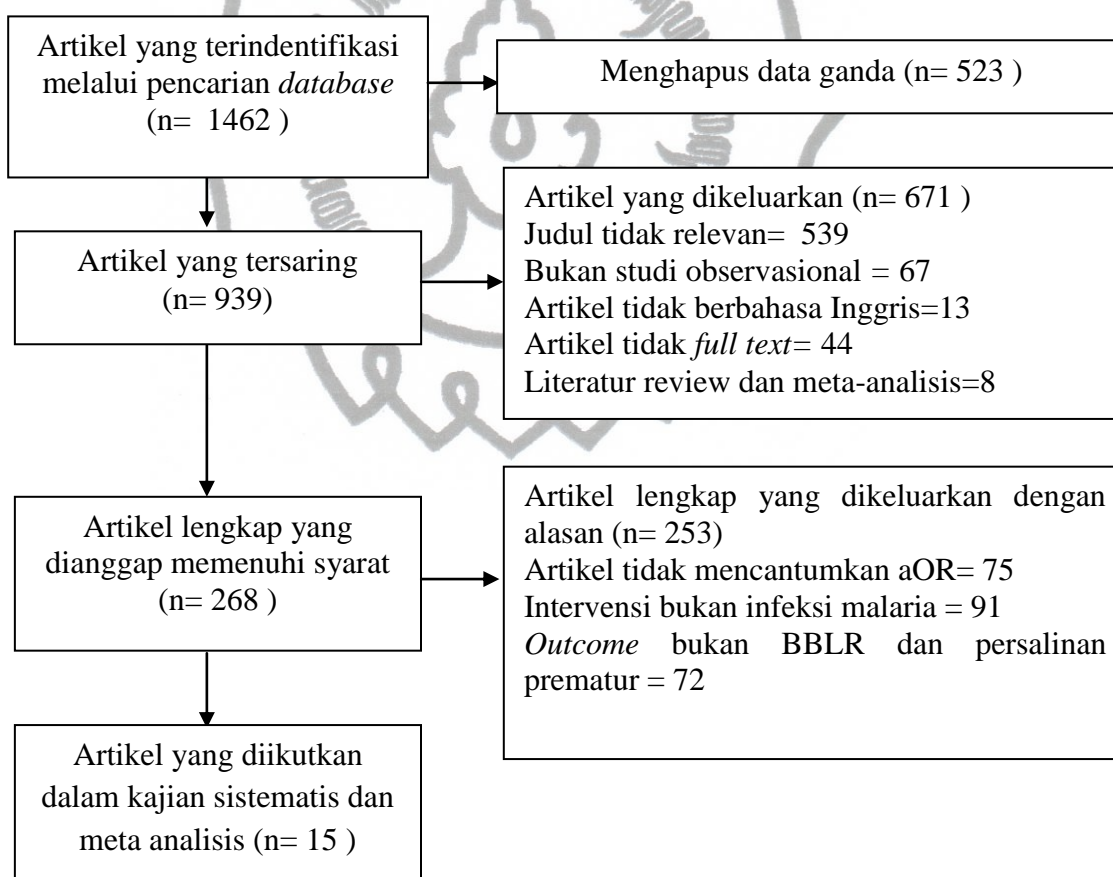


BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Hasil pencarian artikel

Proses pencarian artikel dengan melakukan pencarian melalui database jurnal yang meliputi: PubMed, Springer Link, Google Scholar dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan antara lain: “Malaria infection AND preterm AND low birth weight”, “malaria during pregnant” AND “preterm”, “malaria during pregnant AND preterm AND adjusted ratio”, “malaria during pregnant” AND “low birth weight”, “malaria during pregnant AND low birth weight AND adjusted ratio”. Proses *review* artikel dapat dilihat dalam alur pencarian sebagai berikut:



Gambar 4.1 PRISMA flow diagram hasil penelitian

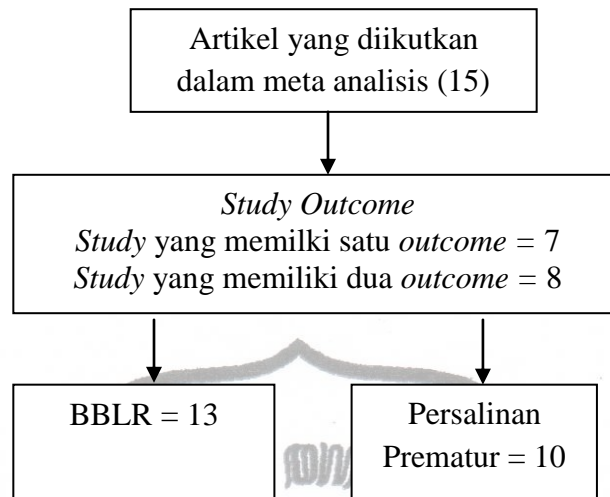
Proses pencarian awal memberikan hasil 1462 artikel, setelah proses penghapusan artikel yang terduplikasi didapatkan 939 artikel dengan 268 diantaranya memenuhi syarat untuk selanjutnya dilakukan *review full text*. Artikel penuh yang masuk dalam kriteria eksklusi dikarenakan hal-hal sebagai berikut:

1. Tidak menggunakan studi observasional (cross sectional dan cohort) terdapat 67 artikel
2. Variabel independen bukan infeksi malaria sebanyak 91 artikel
3. *Outcome* dari studi observasional bukan BBLR dan persalinan prematur terdapat 72 artikel
4. Tidak mencantumkan nilai aOR dari hasil analisis multivariat terdapat 75 artikel.

Pada saat proses pencarian artikel semua studi observasional yaitu studi kohor, case control dan cross-sectional. Tahap penyaringan dan kelayakan artikel disesuaikan dengan kriteria inklusi diperoleh hanya artikel dengan desain studi kohor dan cross-sectional saja, beberapa studi case control yang ditemukan tidak memenuhi kriteria inklusi seperti jumlah sampel dalam penelitian kurang dari 100 ($n < 100$), analisis hanya bivariat serta jumlah artikel yang memenuhi syarat meta-analisis hanya berjumlah 1. Sedangkan syarat untuk dilakukan sistematic review dan metaanalisis adalah minimal 2 artikel untuk digabungkan.

Hasil artikel yang memenuhi syarat kualitatif kembali dilakukan review dan hanya 15 artikel yang memenuhi syarat kuantitatif untuk dilakukan meta-analisis pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur dan kejadian berat badan lahir rendah dibagi ke dalam 2 kategori sesuai dengan variabel independen antara lain:

1. Persalinan prematur
2. BBLR



Gambar 4.2 Artikel yang diikuti dalam meta-analisis

Berdasarkan Gambar 4.3 menunjukkan dari jumlah 15 artikel yang diikuti dalam meta-analisis terdapat 13 artikel dengan *outcome* BBLR dan terdapat 10 artikel yang memiliki *outcome* persalinan prematur, dan diantara artikel-artikel tersebut terdapat 8 artikel yang memiliki ke-dua *outcome* tersebut

B. Gambaran Wilayah Penelitian

Penelitian terkait pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur dan BBLR terdiri dari 15 artikel yang berasal dari 3 benua yaitu Asia, Afrika, dan Amerika Selatan. Terdapat 5 penelitian berasal dari benua Asia (Indonesia, 3 dari Papua New Guinea, dan Yaman), 2 penelitian dari benua Amerika Selatan (Brazil dan Bolivia), 8 penelitian dari benua Afrika (Ethiopia, 2 dari Benin, Kenya, 2 dari Tanzania, Ghana, dan Sudan).



Gambar 4.3 Peta wilayah penelitian pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur dan BBLR
(<https://www.freepik.com/premium-vector/multicolor-map-continents>, 2020)

1. Benua Asia

Terdapat 5 artikel dengan mengambil lokasi penelitian di benua Asia antara lain:

- a. Unger *et al.* (2019), dengan judul “*Microscopic and submicroscopic Plasmodium falciparum infection, maternal Anaemia and adverse pregnancy outcomes in Papua New Guinea: a cohort study*”

Melakukan penelitian kohort prospektif ibu hamil dari November 2009 hingga Februari 2013 di sembilan klinik antenatal dan puskesmas di Provinsi Madang di Pantai Utara Papua New Guinea. Subjek penelitian sebanyak 2,190 ibu hamil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara infeksi *P. falciparum* pada wanita hamil bersifat submikroskopi dan mikroskopis dikaitkan dengan hasil kehamilan yang merugikan.

- b. Lufele *et al.* (2017), dengan judul “*Risk factors and pregnancy outcomes associated with placental malaria in a Prospective cohort of Papua New Guinean women*”

Melakukan studi kohort yang di Provinsi Madang yang terletak di pantai utara Papua New Guinea. Subjek penelitian adalah wanita hamil berusia 16-49 tahun sebanyak 1,451. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko dan hasil kehamilan yang terkait dengan malaria plasenta.

- c. 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”*

Melakukan penelitian kohort dengan tujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko BBLR, anemia dan persalinan prematur, ibu hamil di Madang, Papua New Guinea. Subjek penelitian sebanyak 470 ibu hamil. Penelitian berlangsung antara September 2005 dan Oktober 2007 di Klinik Antenatal, Puskesmas Alexishafen, provinsi Madang, Papua New Guinea.

- d. Poepsoprodjo *et al.* (2008), dengan judul *“Adverse pregnancy outcomes in an area where multidrug-resistant plasmodium vivax and plasmodium falciparum infections are endemic”*

Penelitian ini menggunakan studi cross-sectional berbasis rumah sakit untuk mengukur risiko dan konsekuensi dari ibu malaria. Pengumpulan data dilakukan sejak April 2004 hingga Desember 2006, dengan jumlah subjek penelitian sebanyak 3.046 wanita hamil.

- e. Albiti *et al.* (2010), dengan judul *“Placental malaria, anaemia and low birthweight in Yemen”*

Penelitian ini menggunakan desain studi cross-sectional selama periode Agustus 2007-April 2008 di Rumah Sakit Pendidikan Al-Wahda di Yaman untuk menyelidiki prevalensi dan faktor risiko malaria dan anemia plasenta serta pengaruhnya terhadap berat badan lahir. Sebanyak 900 ibu hamil menjadi subjek dalam penelitian ini.

2. Benua Amerika Selatan

Terdapat 2 artikel dengan mengambil lokasi penelitian di benua Amerika Selatan antara lain:

- a. Brutus *et al.* (2013), dengan judul *“Plasmodium vivax Malaria during Pregnancy”*

Melakukan studi cross-sectional menggunakan survei berbasis rumah sakit terhadap

wanita yang melahirkan dan survei antenatal. Survei ini dilakukan selama Desember 2002 – Agustus 2004. Penelitian ini dilakukan di 2 daerah endemis malaria di Bolivia yaitu distrik utara Guayaramerín di wilayah Amazon yang berbatasan dengan Brasil, dan distrik Bermejo di wilayah selatan berbatasan dengan Argentina. Sebanyak 1,507 ibu hamil menjadi subjek dalam penelitian ini.

- b. Dombrowski *et al.* (2018), dengan judul “*Malaria during pregnancy and newborn outcome in an unstable transmission area in Brazil: A population-based record linkage study*”

Melakukan studi berbasis populasi yang dikembangkan di kota Cruzeiro do Sul-Acre (Brazil). Sebanyak 1,283 ibu hamil menjadi subjek dalam penelitian ini. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan antara kehamilan dengan malaria dan hasil kelahiran yang merugikan di wilayah Amazon Brasil selama sembilan tahun (2006-2014).

3. Benua Afrika

Terdapat 11 artikel dengan mengambil lokasi penelitian di benua Afrika antara lain:

- 1) Cottrell *et al.* (2015), dengan judul “*Submicroscopic plasmodium falciparum infections are associated with maternal anemia, premature births, and low birth weight*”

Melakukan studi kohort prospektif wanita hamil sebanyak 1,037 dengan rentang waktu antara Mei 2008 hingga Mei 2011 di distrik Comé, wilayah semi-pedesaan di bagian selatan Benin ibu kota komersial Benin. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur prevalensi dari infeksi Plasmodium falciparum dan pengaruhnya terhadap hasil kehamilan.

- 2) Mahande *et al.* (2016), dengan judul “*Prevalence of parasitic infections and associations with pregnancy complications and outcomes in northern Tanzania: registry-based cross-sectional study*”

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi infeksi parasit dan hubungannya dengan komplikasi kehamilan dan hasil yang merugikan. Sebuah studi cross-sectional retrospektif dilakukan dengan menggunakan data maternally-linked dari Kilimanjaro Christian Medical Center (KCMC) medical birth registry. Catatan kelahiran dari

semua wanita yang melahirkan dari 2000-2011.

- 3) Asundep *et al.* (2014), dengan judul “*Effect of malaria and geohelminth infection on birth outcomes in Kumasi, Ghana*”

Studi cross-sectional kuantitatif dilakukan pada 630 wanita di Rumah Sakit Pendidikan Komfo Anokye dan Rumah Sakit Distrik Manhyia dari bulan Juli sampai November 2011. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi infeksi malaria dan cacing serta hubungannya dengan hasil persalinan yang merugikan (berat lahir rendah, lahir mati, dan prematur).

- 4) Ndeserua *et al.* (2015), dengan judul “*Risk factors for placental malaria and associated adverse pregnancy outcomes in Rufiji, Tanzania: a hospital based cross sectional study*”

Penelitian ini merupakan studi analitik cross sectional yang melibatkan 350 wanita hamil dari Kibiti Health Center, Tanzania Tenggara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko malaria plasenta dan hasil kehamilan yang merugikan.

- 5) Omer *et al.* (2019), dengan judul “*Impact of submicroscopic plasmodium falciparum parasitaemia on maternal anaemia and low birth weight in Blue Nile State*”

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki prevalensi infeksi submikroskopis dan untuk menilai dampaknya pada anemia ibu dan berat badan lahir rendah. Sebuah studi cross-sectional dilakukan dengan 1,149 wanita hamil yang melahirkan di 3 rumah sakit utama di Blue Nile State, antara Januari 2012 dan Desember 2015.

- 6) Padonou *et al.* (2014), dengan judul “*Prematurity, intrauterine growth retardation and low birth weight: risk factors in a malaria endemic area in southern Benin*”

Penelitian ini merupakan studi cross-sectional dilakukan di Benin selatan antara Juni 2007 dan Juli 2008. Tujuan penelitian adalah untuk mengidentifikasi faktor risiko yang berhubungan dengan persalinan prematur dan SGA serta untuk mengeksplorasi dampaknya terhadap berat badan lahir di daerah endemik malaria di bagian selatan Benin.

- 7) Adegnika *et al.* (2006), dengan judul “*Microscopic and sub-microscopic plasmodium falciparum infection, but not inflammation caused by infection, is*

associated with low birth weight”

Studi cross-sectional ini difokuskan pada infeksi *P. falciparum* mikroskopis dan sub-mikroskopis dan adanya peradangan sistemik saat melahirkan dan implikasinya pada berat badan lahir rendah. Sebanyak 145 wanita hamil menjadi subjek penelitian yang tinggal di daerah endemik *Plasmodium falciparum* di Lambaréné, Gabon.

- 8) Aregawi *et al.* (2019), dengan judul “*Preterm births and associated factors among mothers who gave birth in Axum and Adwa Town public hospitals, Northern Ethiopia, 2018*”

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan faktor-faktor yang berhubungan dengan persalinan prematur pada ibu yang melahirkan sebanyak 472 di RSUD Axum dan Adwa, Tigray, Ethiopia Utara, 2018.

C. Assessment Kualitas Penelitian

Penilaian kualitas studi dilakukan secara kuantitatif dan kualitatif, penelitian ini menggunakan *Critical Appraisal Checklist for Cohort Study* dan *Critical Appraisal Checklist for Cross-sectional* (CEBMa, 2014). Proses *critical appraisal* dilakukan *cross-sharing* antara peneliti dan 2 orang independen untuk mendapatkan hasil yang valid. Penilaian dilakukan dengan memberi skor pada 12 pertanyaan ceklist setelah dilakukan review masing-masing artikel. Penilaian dilakukan dengan memberi skor 1 (Satu) pada pilihan YA dan 0 (nol) pada jawaban TIDAK. Bila ada hasil yang berbeda-beda maka peneliti mengambil penilaian yang terbanyak munculnya, contoh: 2 orang mengatakan YA, dan 1 orang TIDAK, maka peneliti memberikan penilaian YA dipernyataan tersebut.

Sebanyak 15 artikel yang diikuti dalam sintesis kuantitatif meta analisis mayoritas memenuhi syarat dalam penilaian kualitas studi. Berikut adalah tabel hasil penilaian kualitas studi dengan variabel dependen adalah persalinan prematur dan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR).

1. Hasil *assesment* kualitas studi kohor dan cross-sectional pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur

Berikut akan dipaparkan hasil dari *assessment* kualitas artikel dari desain studi kohor dan cross-sectional pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2. Pada tabel 4.1 hasil menunjukkan bahwa total semua penilaian dari 12 pertanyaan semua menjawab “ya” terutama difaktor perancu yang diperhitungkan yang menyimpulkan bahwa 4 artikel yang dilakukan penilaian dapat dikatakan layak untuk dilakukan meta-analisis dan sistematik review.

Tabel 4.1. *Critical appraisal checklist for cohort study*

No	Pertanyaan <i>checklist</i>	PUBLIKASI (Penulis dan Tahun)			
		Unger <i>et al.</i> (2019)	Cottrell <i>et al.</i> (2015)	Lufele <i>et al.</i> (2017)	Stanisic <i>et al.</i> (2015)
1	Apakah penelitian ini membahas masalah yang terfokus dengan jelas?	1	1	1	1
2	Apakah metode penelitian kohor sesuai untuk menjawab pertanyaan penelitian?	1	1	1	1
3	Apakah cukup banyak subjek untuk menetapkan bahwa temuan dilakukan tidak terjadi secara kebetulan?	1	1	1	1
4	Apakah pemilihan kohor berdasarkan kriteria objektif dan tervalidasi?	1	1	1	1
5	Apakah kohor mewakili populasi yang ditentukan?	1	1	1	1
6	Apakah follow-up dilakukan dalam waktu yang cukup?	1	1	1	1
7	Apakah kriteria hasil objektif dan tidak bias digunakan?	1	1	1	1
8	Apakah metode pengukuran infeksi malaria tervalidasi?	1	1	1	1
9	Apakah ukuran efek relevan secara praktis?	1	1	1	1
10	Apakah ada interval keyakinan yang diberikan?	1	1	1	1
11	Apakah faktor perancu sudah diperhitungkan?	1	1	1	1
12	Dapatkah hasilnya diterapkan pada penelitian anda?	1	1	1	1

Total	12	12	12	12
-------	----	----	----	----

Keterangan:

Ya = 1 dan Tidak = 0

Berikut ini tabel 4.2 merupakan hasil *assesment* kualitas artikel dari studi *cross-sectional* pengaruh infeksi malaria pada ibu hamil terhadap persalinan prematur. Pada tabel ini memperlihatkan hasil bahwa total 6 artikel tidak ada yang menimbulkan terjadinya bias seleksi, terutama difaktor perancu yang diperhitungkan yang menyimpulkan bahwa semua artikel yang dilakukan penilaian dapat dikatakan layak untuk dilakukan meta-analisis dan sistematik review

Tabel 4.2. *Critical appraisal checklist for cross-sectional study*

No	Pertanyaan checklist	PUBLIKASI (Penulis dan Tahun)					
		Asundep <i>et al</i> (2014)	Mahande <i>et al</i> (2016)	Ndeserua <i>et al</i> (2015)	Padonou <i>et al.</i> (2014)	Dombrowski <i>et al</i> (2018)	Aregawi <i>et al</i> (2019)
1	Apakah tujuan ini membahas dengan jelas fokus/masalah penelitian?	1	1	1	1	1	1
2	Apakah metode penelitian <i>Cross-sectional</i> cocok untuk menjawab pertanyaan penelitian?	1	1	1	1	1	1
3	Apakah metode pemilihan subjek penelitian ditulis dengan jelas?	1	1	1	1	1	1
4	Apakah cara pengambilan sampel dapat memunculkan bias (seleksi)?	0	0	0	0	0	0
5	Apakah sampel penelitian yang diambil merepresentasikan populasi yang ditunjuk?	1	1	1	1	1	1
6	Apakah ukuran sampel didasarkan pada pertimbangan pra-studi?	1	1	1	1	1	1
7	Apakah respon yang memuaskan tercapai?	1	1	1	1	1	1
8	Apakah instrumen penelitian valid dan dapat diandalkan?	1	1	1	1	1	1

9	Apakah signifikansi statistik dinilai?	1	1	1	1	1	1
10	Apakah interval kepercayaan diberikan untuk hasil utama?	1	1	1	1	1	1
11	Apakah ada faktor perancu yang belum diperhitungkan?	1	1	1	1	1	1
12	Apakah hasilnya dapat diterapkan pada penelitian anda?	1	1	1	1	1	1
Total		11	11	11	11	11	11

Keterangan:

Ya = 1 dan Tidak = 0

Namun sebagai catatan pada kolom pertanyaan nomor 4 dan 11 penilaian dibalik (1 = Tidak, 0 = Ya)

2. Hasil *assesment* kualitas studi kohor dan cross-sectional pengaruh infeksi malaria terhadap BBLR.

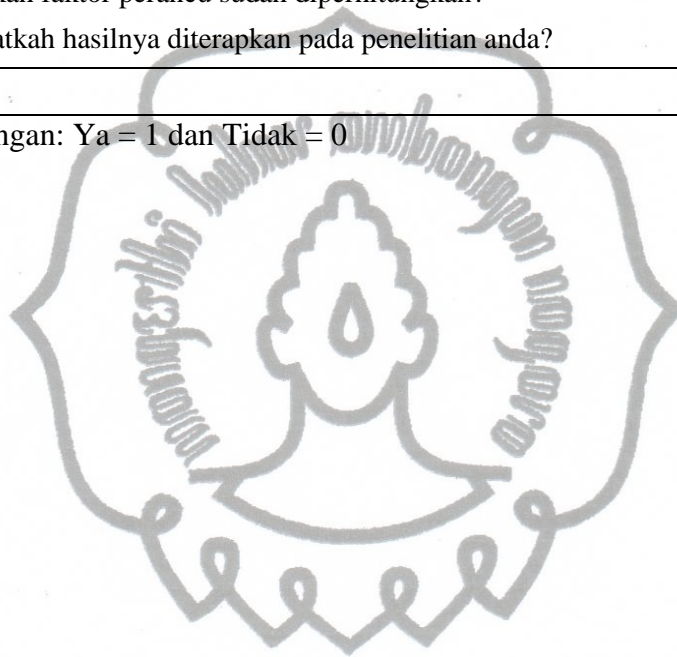
Berikut akan dipaparkan hasil dari *assessment* kualitas artikel dari desain studi kohor dan cross-sectional pada Tabel 4.3 dan Tabel 4.4. Pada tabel hasil *assesment* menunjukkan bahwa total 13 artikel terdiri dari 11 artikel yang memerhitungkan faktor perancu menyimpulkan bahwa semua artikel yang dilakukan penilaian dapat dikatakan layak untuk dilakukan meta-analisis dan sistematik review. Namun terdapat 2 artikel yang menjelaskan adanya potensial perancu yaitu penggunaan obat anti malaria dan suplemen zat besi. Namun hasil ahir dalam 2 artikel tersebut dapat dikatakan layak untuk dilakukan meta-analisis dan sistematik review.

Tabel 4.3. *Critical Appraisal Checklist for Cohort Study*

No	Pertanyaan checklist	PUBLIKASI (Penulis dan Tahun)			
		Unger <i>et al.</i> (2019)	Cottrell <i>et al.</i> (2015)	Lufele <i>et al.</i> (2017)	Stanisic <i>et al.</i> (2015)
1	Apakah penelitian ini membahas masalah yang terfokus dengan jelas?	1	1	1	1
2	Apakah metode penelitian kohor sesuai untuk menjawab pertanyaan penelitian?	1	1	1	1

3	Apakah cukup banyak subjek untuk menetapkan bahwa temuan dilakukan tidak terjadi secara kebetulan?	1	1	1	1
4	Apakah pemilihan kohor berdasarkan kriteria objektif dan tervalidasi?	1	1	1	1
5	Apakah kohor mewakili populasi yang ditentukan?	1	1	1	1
6	Apakah <i>follow-up</i> dilakukan dalam waktu yang cukup?	0	0	1	0
7	Apakah kriteria hasil objektif dan tidak bias digunakan?	1	1	1	1
8	Apakah metode pengukuran infeksi malaria tervalidasi?	1	1	1	1
9	Apakah ukuran efek relevan secara praktis?	1	1	1	1
10	Apakah ada interval keyakinan yang diberikan?	1	1	1	1
11	Apakah faktor perancu sudah diperhitungkan?	1	1	1	1
12	Dapatkah hasilnya diterapkan pada penelitian anda?	1	1	1	1
Total		11	11	12	11

Keterangan: Ya = 1 dan Tidak = 0



Berkut ini tabel 4.4 merupakan hasil *assesment* kualitas *cross-sectional* pengaruh infeksi malaria terhadap kejadian berat badan lahir rendah. Pada tabel ini memperlihatkan hasil bahwa total semua penilaian dari 12 pertanyaan semua semua artikel tidak ada yang menimbulkan bias seleksi dan juga semua artikel memperhitungkan faktor perancu sehingga dapat disimpulkan bahwa semua artikel yang dilakukan penilaian dapat dikatakan layak untuk dilakukan meta-analisis dan sistematik review.

Tabel 4.4. *Critical Appraisal Checklist for Cross-sectional Study*

[illegible]

9	Apakah signifikansi statistik dinilai?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Apakah interval kepercayaan diberikan untuk hasil utama?	1	1	1	1	1	0	1	1	1
11	Apakah ada faktor perancu yang belum diperhitungkan?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	Apakah hasilnya dapat diterapkan pada penelitian anda?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total		11	11	11	11	11	10	11	11	11

Keterangan: Ya = 1 dan Tidak = 0 (Namun sebagai catatan pada kolom pertanyaan nomor 4 dan 11 penilaian dibalik (1 = Tidak, 0 = Ya)



D. Hasil Penelitian

Hasil dari meta-analisis disajikan dalam bentuk *forest plot* dan *funnel plot*. *Forest plot* merupakan diagram yang digunakan untuk menampilkan data epidemiologis dan sering digunakan dalam kajian sistematis untuk merangkum hasil penelitian primer sejenis yang diterbitkan sebelumnya (Woodal, 2014). *Funnel plot* merupakan diagram yang menunjukkan posisi plot untuk menilai potensi peran bias publikasi (Murti, 2018). Berikut adalah hasil meta-analisis pengaruh infeksi malaria pada ibu hamil terhadap persalinan premature dan BBLR.

1. Pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur

a. Ringkasan Artikel Sumber (*Summary of Source*)

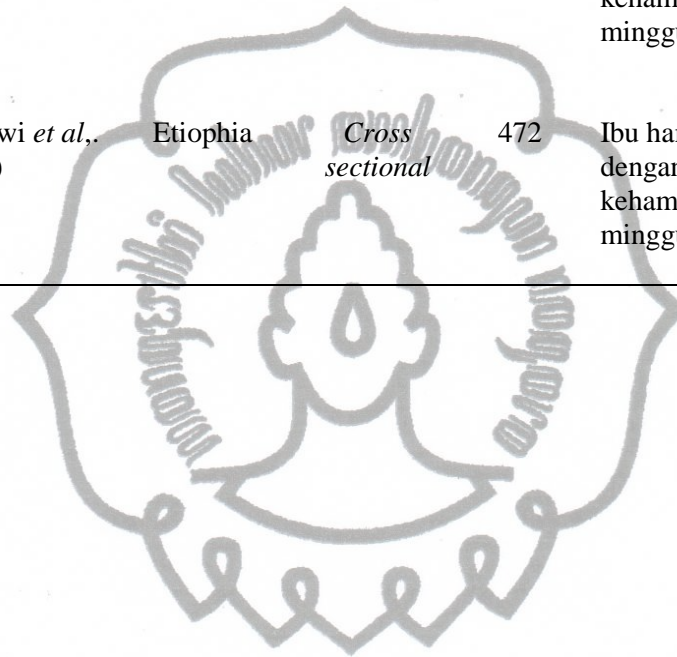
Terdapat 10 artikel penelitian observasional yang terdiri dari 4 studi kohort (Stanisic *et al.*(2015), Lufele *et al.*(2017), Cottrell *et al.* (2015), dan Unger *et al.* (2019). Sebanyak 6 studi cross-sectional (Asundep *et al* (2014), Mahande *et al* (2016), Ndeserua *et al* (2015), Padonou *et al.*(2014), Dombrowski *et al.*, (2018) dan Aregawi *et al.*, (2019) sebagai sumber meta-analisis pengaruh infeksi malaria terhadap kejadian persalinan prematur.

Populasi dalam penelitian ini adalah ibu hamil dengan usia gestasi kurang dari 37 minggu. Rentang sampel pada studi kohort adalah 470 hingga 2,190 ibu hamil yang diteliti di Papua Newguinea dan Banin. Sedangkan pada artikel dengan desain cross-sectional jumlah sampel yang diteliti sebanyak 350 hingga 30,797. Dari 6 studi cross-sectional tersebut 5 penelitian dilakukan di kawasan Afrika dan 1 di Amerika Selatan. Jumlah variabel independen yang diteliti pada studi primer yang digunakan lebih banyak, maka penulis hanya menyajikan masing-masing satu variabel yang berhubungan dengan penelitian meta-analisis ini, yaitu infeksi malaria dalam kolom I (*Intervention*) dan tidak infeksi malaria pada kolom C (*Comparison*). Gambaran masing-masing studi primer yang digunakan disajikan dalam table 4.5. sebagai berikut:

Tabel 4.5. Deskripsi studi primer yang dimasukkan dalam meta-analisis

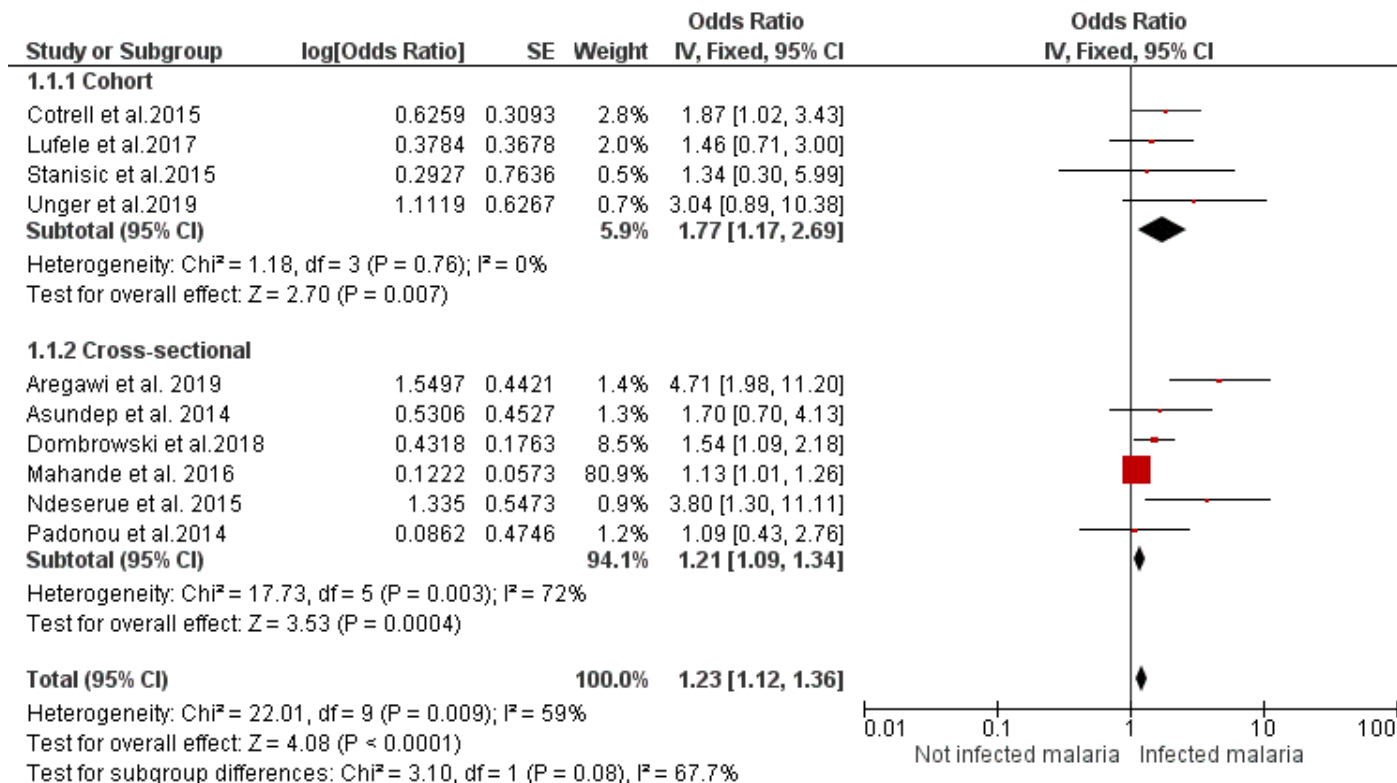
No	Penulis (tahun)	Negara	Desain Studi	Sampel	P Population	I Intervention	C Comparison	O Outcome
1	Stanisic <i>et al.</i> (2015)	Papua New Guinea	<i>Cohort</i>	470	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik dan PCR)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur
2	Lufele <i>et al.</i> (2017)	Papua New Guinea	<i>Cohort</i>	1,451	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan PCR)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur
3	Cottrell <i>et al.</i> (2015)	Baninese	<i>Cohort</i>	1,037	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik dan PCR)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur
4	Unger <i>et al.</i> (2019)	Papua New Guinea	<i>Cohort</i>	2,190	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan PCR)	Tidak infeksi malaria	Persalinan Prematur
5	Asundep <i>et al</i> (2014)	Ghana	<i>Cross sectional</i>	630	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur
6	Mahande <i>et al</i> (2016)	Tanzania	<i>Cross sectional</i>	30,797	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur

7	Ndeserua et al (2015)	Tanzania	<i>Cross sectional</i>	350	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur
8	Padonou et al.(2014)	Benin	<i>Cross sectional</i>	526	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	Persalinan prematur
9	Dombrowski et al., (2018)	Brazil	<i>Cross sectional</i>	1,283	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	Infeksi plasmodium palcifarum (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak Infeksi malaria	Persalinan prematur
10	Aregawi et al., (2019)	Etiophia	<i>Cross sectional</i>	472	Ibu hamil dengan usia kehamilan <37 minggu	infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	Persalinan Prematur



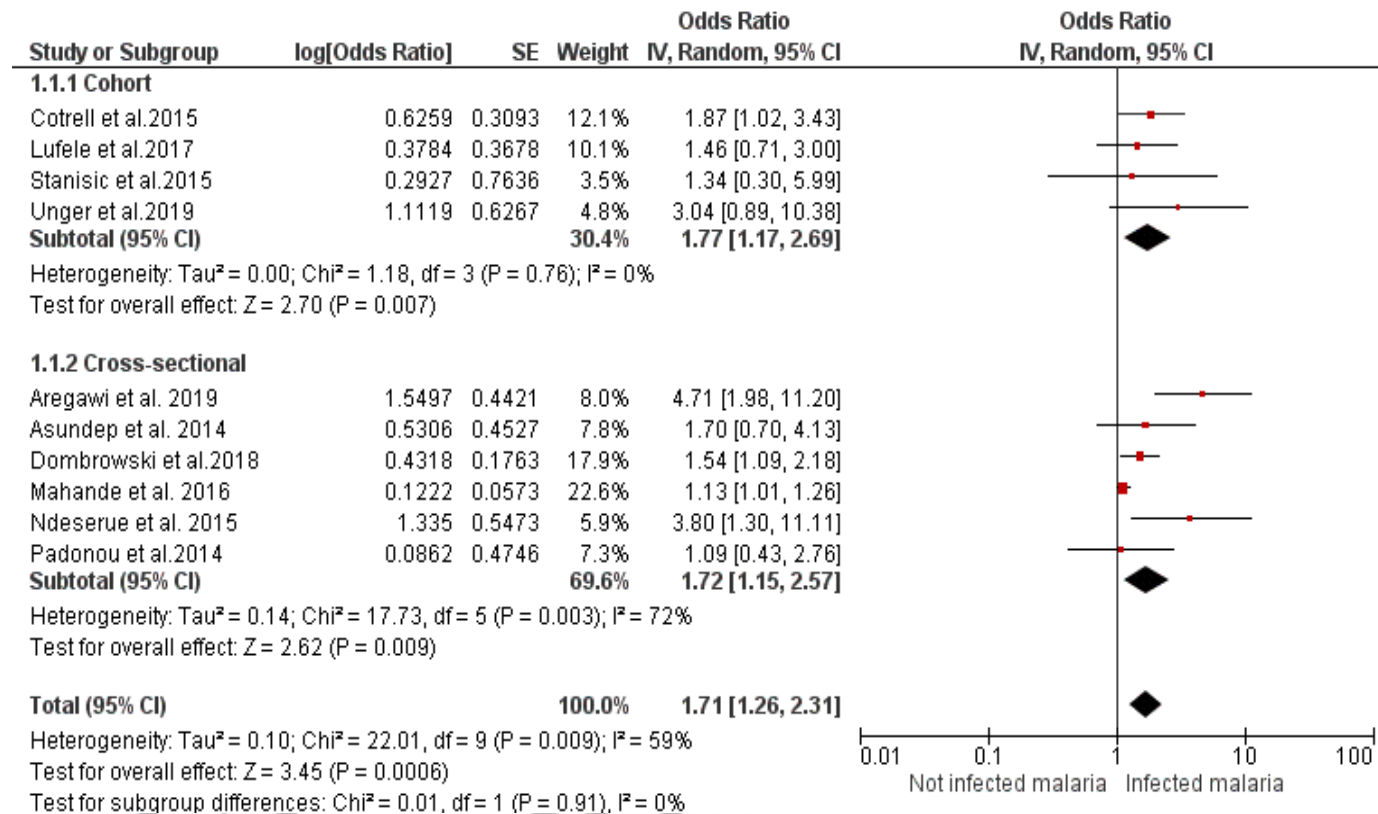
b. Forest plot

Interpretasi hasil dari proses meta-analisis dapat dilihat melalui *forest plot*. Gambar 4.4a menunjukkan bahwa infeksi malaria meningkatkan risiko persalinan prematur dengan pendekatan *fixed effect*.



Gambar 4.4.a. *Forest plot* pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur dengan pendekatan *Fixed Effect*

Gambar 4.4b menunjukkan bahwa infeksi malaria meningkatkan risiko persalinan prematur dengan pendekatan *random effect*.



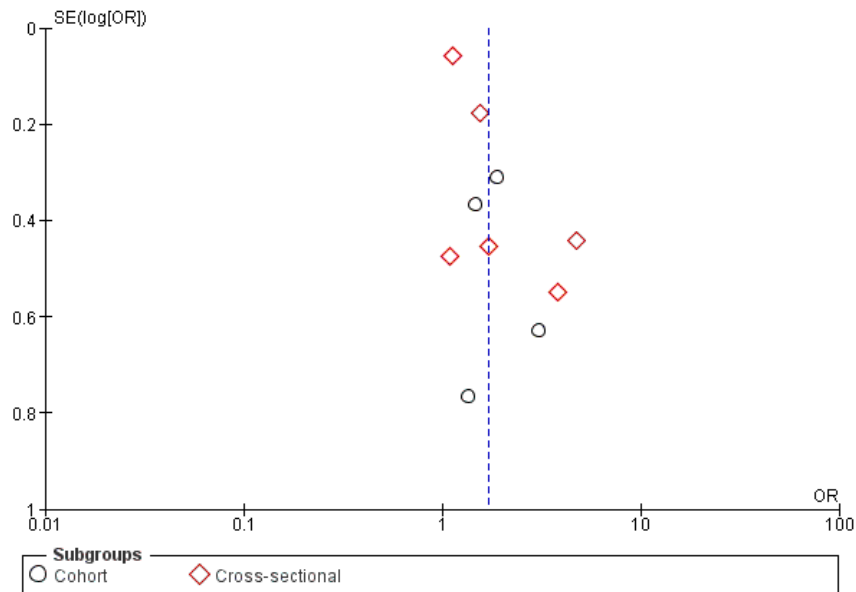
Gambar 4.4b. *Forest plot* pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur dengan pendekatan *Random Effect*

Pada tahap awal analisis revman dilakukan hasil efek pengukuran dengan model *fixed effect* (FE) pada Gambar 4.4.a diperoleh hasil nilai heterogenitas (I^2) nol (0%) pada studi kohor sedangkan pada studi cross-sectional diperoleh nilai heterogenitas (I^2) sebesar 72%. Dengan asumsi nilai heterogenitas pada studi cross-sectional >50%, maka peneliti merubah dengan model *random effect* (RE) pada gambar 4.4.b diperoleh hasil nilai heterogenitas tetap pada kedua studi tetapi ada peningkatan perubahan pada nilai aOR pada studi cross-sectional sedangkan pada studi kohor nilai aOR tetap. Sehingga pada interpretasi hasil peneliti mengikuti hasil analisis pada model *fixed effect* (FE) dengan alasan karena nilai efek pengukuran pada studi cross-sectional menunjukkan perubahan nilai aOR yang lebih tinggi. Hal tersebut menjadi asumsi bahwa nilai efek pengukuran pada studi cross-sectional melebihi-lebihkan sehingga dapat menyebabkan adanya bias publikasi.

Hasil *subgroup analysis* studi *cohort* menunjukkan infeksi malaria pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko persalinan prematur sebanyak 1.77 kali dibandingkan dengan tanpa infeksi malaria dan signifikan secara statistik ($p=0.007$). Hasil *subgroup analysis* studi *cross-sectional* menunjukkan infeksi malaria pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko persalinan prematur sebanyak 1.21 kali dibandingkan tanpa infeksi malaria dan signifikan secara statistik ($p<0.001$). Heterogenitas data penelitian menunjukkan $I^2=72\%$.

c. Funnel Plot

Funnel plot adalah sebuah plot yang menggambarkan perkiraan ukuran efek dari masing-masing studi terhadap taksiran dari ketepatannya yang biasanya merupakan kesalahan standar/*standard error*.



Gambar 4.5. *Funnel plot* pengaruh infeksi malaria terhadap persalinan prematur

Berdasarkan Gambar 4.5 menunjukkan ada bias publikasi yang ditandai dengan tidak simetrisnya plot kanan dan kiri dimana 4 plot disebelah kanan, 5 plot disebelah kiri serta 1 plot menyentuh garis. Plot di kiri grafik terlihat memiliki *standard error* diantara 0 dan 0.8 serta plot disisi kanan memiliki *standard error* diantara 0.2 dan 0.6. Bias juga terjadi dari ketidakseimbangan antara jarak antar studi baik disisi kanan dan kiri *funnel plot*.

2. Pengaruh infeksi malaria terhadap kejadian BBLR

a. Ringkasan Artikel Sumber (*Summary of Source*)

Terdapat 13 artikel penelitian observasional yang terdiri dari 4 studi kohort (Stanisic *et al.*(2015), Lufele *et al.*(2017), Cottrell *et al.* (2015), dan Unger *et al.* (2019). dan 9 studi cross-sectional (Asundep *et al* (2014), Mahande *et al* (2016), Ndeserua *et al* (2015), Padonou *et al.*(2014), Poepspoprodjo *et al* (2008), Albiti *et al* (2010), Omer *et al.* (2019), Brutus *et al* (2013) dan Adegnika *et al.* (2006) sebagai sumber meta-analisis pengaruh infeksi malaria terhadap kejadian BBLR.

Populasi dalam penelitian ini adalah ibu hamil. Rentang sampel pada studi kohort adalah 470 hingga 2,190 ibu hamil yang diteliti di Papua Newguinea dan Banin. Sedangkan pada artikel dengan desain cross-sectional jumlah sampel yang diteliti sebanyak 145 hingga 30,797. Dari 9 studi cross-sectional tersebut 6 penelitian dilakukan di kawasan Afrika, 2 penelitian di kawasan Asia dan 1 di Amerika Selatan. Jumlah variabel independen yang diteliti pada studi primer yang digunakan lebih banyak, maka penulis hanya menyajikan masing-masing satu variabel yang berhubungan dengan penelitian meta-analisis ini, yaitu infeksi malaria dalam kolom I (*Intervention*) dan tidak infeksi malaria pada kolom C (*Comparison*). Terdapat 2 artikel penelitian yang menunjukkan adanya potensial variabel perancu yaitu pemberian obat malaria dalam penelitian yang dilakukan oleh Cottrell *et al.* (2015) dan suplementasi zat besi dalam penelitian yang dilakukan oleh Unger *et al.* (2019). Gambaran masing-masing studi primer yang digunakan disajikan dalam table 4.6. sebagai berikut:

Tabel 4.6. Deskripsi studi primer yang dimasukkan dalam meta-analisis

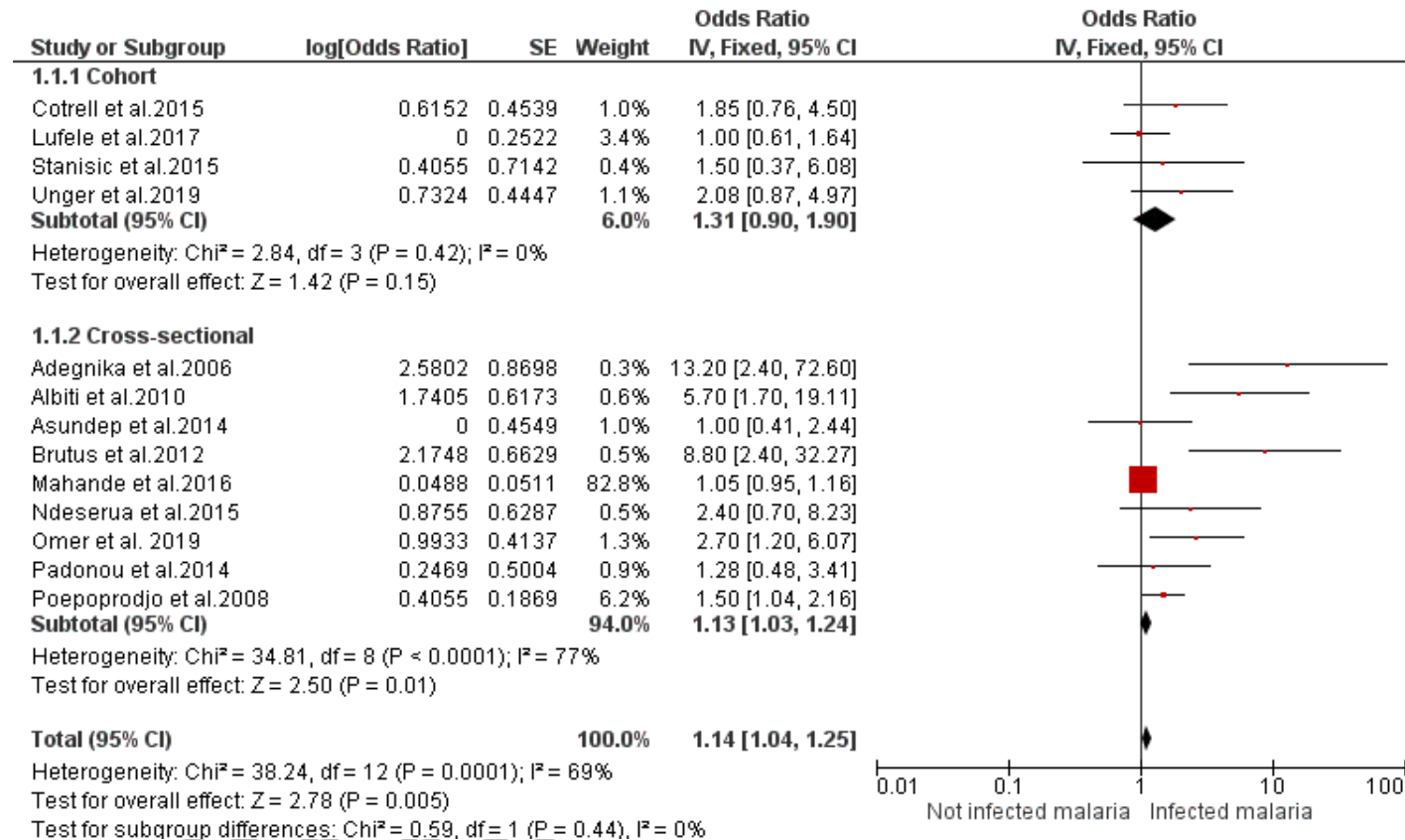
No	Penulis (tahun)	Negara	Desain Studi	Sampel	P <i>Population</i>	I <i>Intervention</i>	C <i>Comparison</i>	O <i>Outcome</i>
1	Unger <i>et al.</i> (2019)	Papua New Guinea	Cohort	2,190	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan PCR)	Tidak infeksi malaria	BBLR

No	Penulis (tahun)	Negara	Desain Studi	Sampel	P <i>Population</i>	I <i>Intervention</i>	C <i>Comparison</i>	O <i>Outcome</i>
2	Cottrell <i>et al.</i> (2015)	Baninese	<i>Cohort</i>	1,037	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik dan PCR)	Tidak infeksi malaria	BBLR
3	Lufele <i>et al.</i> (2017)	Papua New Guinea	<i>Cohort</i>	1,451	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan PCR)	Tidak infeksi malaria	BBLR
4	Stanisic <i>et al.</i> (2015)	Papua New Guinea	<i>Cohort</i>	470	Ibu hamil	Infeksi kronis malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik dan PCR)	Tidak infeksi malaria	BBLR
5	Mahande <i>et al.</i> (2016)	Tanzania	<i>Cross sectional</i>	30,797	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR
6	Poepspoprodjo <i>et al.</i> (2008)	Indonesia	<i>Cross sectional</i>	3,046	Ibu hamil	Infeksi parasitemia malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR
7	Asundep <i>et al.</i> (2014)	Ghana	<i>Cross sectional</i>	630	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR
8	Albiti <i>et al.</i> (2010)	Yaman	<i>Cross sectional</i>	900	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR

No	Penulis (tahun)	Negara	Desain Studi	Sampel	P Population	I Intervention	C Comparison	O Outcome
9	Ndeserua <i>et al</i> (2015)	Tanzania	<i>Cross sectional</i>	350	Ibu hamil	mikroskopik) Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR
10	Omer <i>et al.</i> (2019)	Sudan	<i>Cross sectional</i>	1,149	Ibu hamil	Infeksi parasitemia malaria (Pemeriksaan menggunakan PCR)	Tidak infeksi malaria	BBLR
11	Brutus <i>et al</i> (2013)	Bolivia	<i>Cross sectional</i>	1,507	Ibu hamil	Terinfeksi Plasmodium vivax (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR
12	Padonou <i>et al.</i> (2014)	Benin	<i>Cross sectional</i>	526	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan mikroskopik)	Tidak infeksi malaria	BBLR
13	Adegnika <i>et al.</i> (2006)	Gabon	<i>Cross sectional</i>	145	Ibu hamil	Infeksi malaria (Pemeriksaan menggunakan PCR)	Tidak infeksi malaria	BBLR

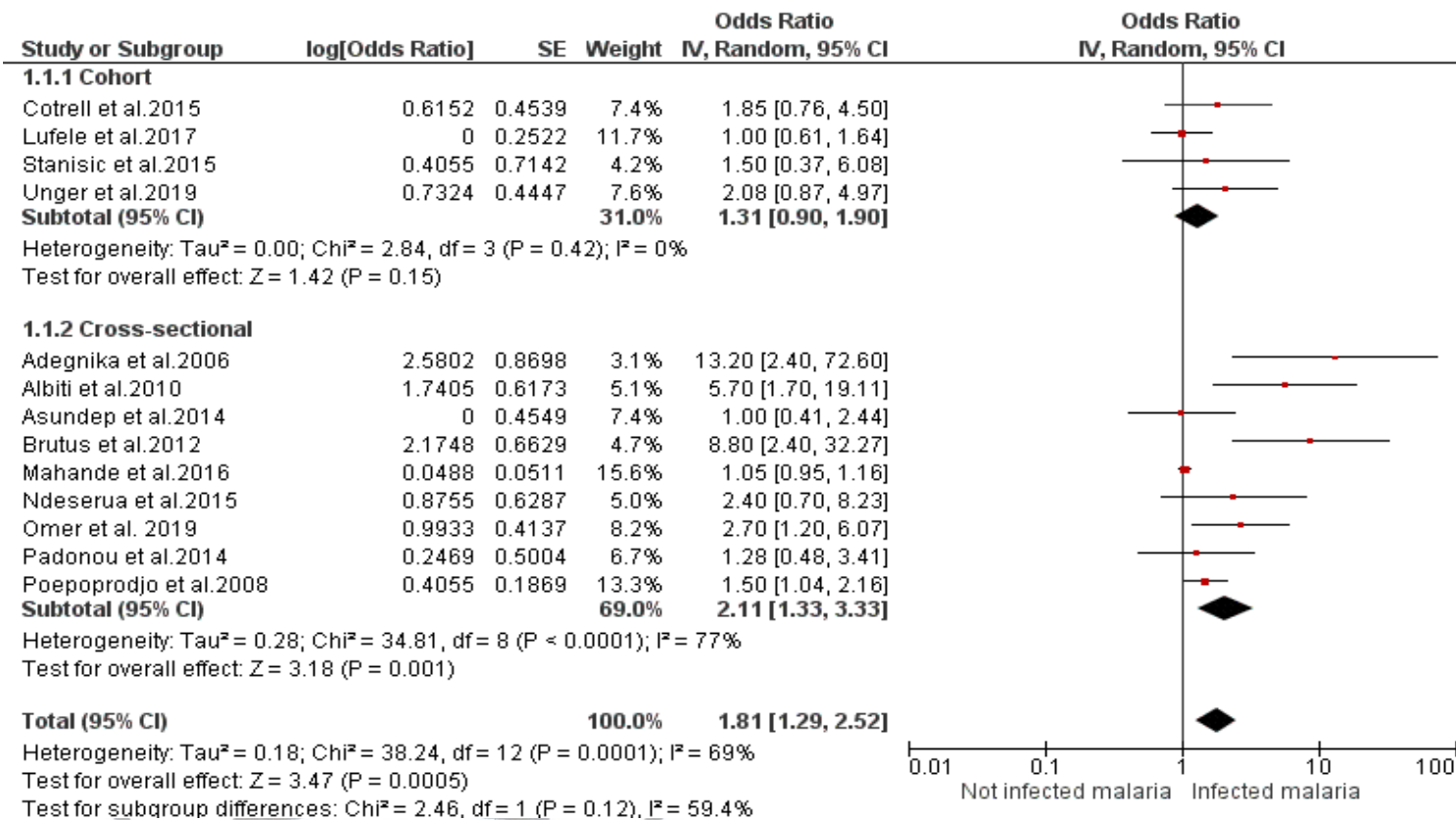
c. Forest plot

Interpretasi hasil dari proses meta-analisis dapat dilihat melalui *forest plot*. Gambar 4.6.a menunjukkan bahwa infeksi malaria meningkatkan kejadian BBLR dengan pendekatan *fixed effect*.



Gambar 4.6.a *Forest plot* pengaruh infeksi malaria terhadap BBLR dengan pendekatan *Fixed Effect*

Gambar 4.6.b menunjukkan bahwa infeksi malaria meningkatkan kejadian BBLR dengan pendekatan *random effect*



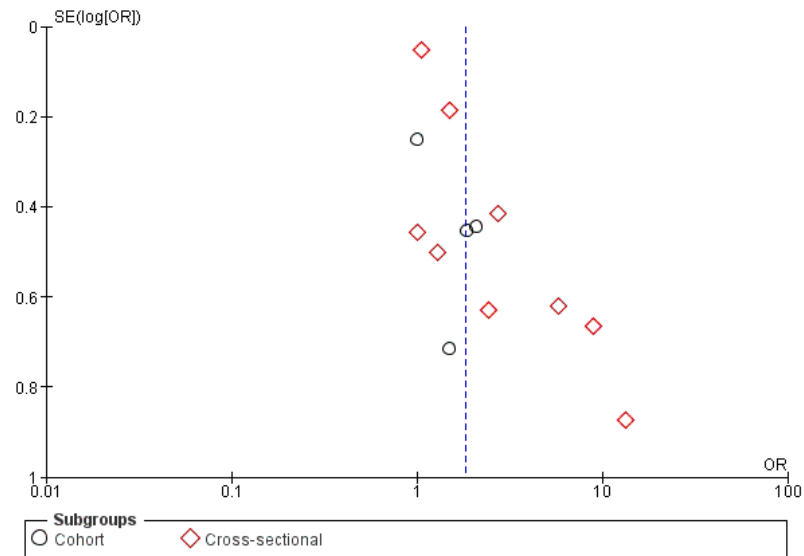
Gambar 4.6.b *Forest plot* pengaruh infeksi malaria terhadap BBLR dengan pendekatan *Random Effect*

Pada tahap awal analisis revman dilakukan hasil efek pengukuran dengan model *fixed effect (FE)* pada Gambar 4.6.a diperoleh hasil nilai heterogenitas (I^2) nol (0%) pada studi kohor sedangkan pada studi cross-sectional diperoleh nilai heterogenitas (I^2) sebesar 77%. Dengan asumsi nilai heterogenitas pada studi cross-sectional >50%, maka peneliti merubah dengan model *random effect (RE)* pada gambar 4.6.b diperoleh hasil nilai heterogenitas tetap pada kedua studi tetapi ada peningkatan perubahan pada nilai aOR pada studi cross-sectional sedangkan pada studi kohor nilai aOR tetap. Sehingga pada interpretasi hasil peneliti mengikuti hasil analisis pada model *fixed effect (FE)* dengan alasan karena nilai efek pengukuran pada studi cross-sectional menunjukkan perubahan nilai aOR yang lebih tinggi. Hal tersebut menjadi asumsi bahwa nilai efek pengukuran pada studi cross-sectional melebihi-lebihkan sehingga dapat menyebabkan adanya bias publikasi.

Hasil *subgroup analysis* studi kohor menunjukkan infeksi malaria pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko kejadian BBLR sebanyak 1.31 kali dibandingkan tanpa infeksi malaria namun tidak signifikan secara statistik ($p=0.150$). Hasil *subgroup analysis* studi cross-sectional menunjukkan infeksi malaria pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko kejadian BBLR sebanyak 1.13 kali dibandingkan tanpa infeksi malaria dan signifikan secara statistik ($p=0.010$). Heterogenitas data penelitian menunjukkan $I^2=77\%$.

d. Funnel Plot

Funnel plot adalah sebuah plot yang menggambarkan perkiraan ukuran efek dari masing-masing studi terhadap taksiran dari ketepatannya yang biasanya merupakan kesalahan standar/*standard error*.



Gambar 4.7. Funnel plot pengaruh infeksi malaria terhadap BBLR

Berdasarkan Gambar 4.7 menunjukkan ada bias publikasi yang ditandai dengan tidak simetrisnya plot kanan dan kiri dimana 6 plot disebelah kanan, 6 plot disebelah kiri dan 1 plot menyentuh garis. Plot di kiri grafik terlihat memiliki *standard error* diantara 0 dan 0.8 serta plot disisi kanan memiliki *standard error* diantara 0.4 dan 1. Bias juga terjadi dari ketidakseimbangan antara jarak antar studi baik disisi kanan dan kiri *funnel plot*.