

Gambaran karakteristik, komorbid, dan kematian pada ibu hamil dengan COVID-19 di RSPI Sulianti Saroso Jakarta

Characteristics, Comorbid, and Death of Pregnant Women with COVID-19 at Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital

Agustina Nurmala Tobing¹, Aninda Dinar Widiyanti^{1*}, Siti Maemun²

¹RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso

Jalan Sunter Permai Raya, Jakarta Utara 14340

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Respati Indonesia

Jalan Bambu Apus I No. 3 Cipayung, Jakarta Timur 13890

*E_mail:dinaraninda@gmail.com

Received date: 30-03-2024, Revised date: 30-05-2024, Accepted date: 20-06-2024

ABSTRAK

Memiliki komorbid meningkatkan risiko infeksi dan keparahan COVID-19. Beberapa studi sebelumnya menunjukkan ibu hamil tidak lebih rentan dibandingkan populasi umum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik ibu hamil terinfeksi COVID-19 yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso (RSPISS). Penelitian ini merupakan studi deskriptif menggunakan rekam medis dari April 2020-Juni 2023 dengan teknik *total sampling* dari semua ibu hamil yang dirawat inap di RSPISS selama periode studi. Kriteria eksklusi adalah data yang tidak lengkap. Data dianalisa secara univariat dengan ditampilkan proporsinya. Sebagian besar ibu hamil berusia 31-35 tahun (n=91; 50.2%), mengalami COVID-19 derajat sedang (n = 170; 93.9%) dengan gejala batuk (n=120; 66.3%), pilek (n=63; 34.8%), dan demam (n=60; 33.1%). Kebanyakan ibu hamil datang pada trimester ketiga (n=139; 76.8%) dan melahirkan secara seksio sesaria/SC (n=139; 76.8%). HIV/AIDS (n=5; 2.8%) dan hipertensi (n=3; 1.7%) adalah komorbid yang paling sering ditemui. Ada tiga (1.8%) ibu hamil yang meninggal dunia karena perburukan klinis COVID-19 kritis.

Kata kunci: Karakteristik klinik, Kehamilan COVID-19, Parameter laboratorium

ABSTRACT

Having comorbidities increases the risk of infection and COVID-19 severity. Studies have shown that pregnant women are no more vulnerable than the general population. This study aims to determine the characteristics of pregnant women infected with COVID-19 who are hospitalised at Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital (SSIDH). We conducted a descriptive study of medical records at SSIDH from April 2020 to June 2023 using a total sampling technique of all pregnant women admitted to SSIDH during the study period. The exclusion criteria were incomplete data. We found 181 data on pregnant women during the study period. Data were univariate and analysed by proportion. Most were 31-35 years old (n=91; 50.2%), and experienced moderate COVID-19, with cough (n=120; 66.3%), runny nose (n=63; 34.8%), and fever (n=60; 33.1%). Most pregnant women experienced moderate COVID-19 (n = 170; 93.9%) with symptoms. Most pregnant women came in the third trimester (n=139; 76.8%) and gave birth by cesarean section (SC) (n=139; 76.8%). HIV/AIDS (n=5; 2.8%) and hypertension (n=3; 1.7%) are the most common comorbid disease. We found three mortality cases (1.8%) due to critical COVID-19.

Keywords: *Clinical characteristic, COVID-19 in Pregnancy, Laboratory parameter*

PENDAHULUAN

Virus Corona baru SARS-CoV-2 menyebabkan penyakit saluran pernafasan baru, COVID-19. Virus ini mengenali dan berikatan dengan ACE2 sebagai reseptornya.¹ Virus ini memiliki kemampuan adaptasi dan

transmisi yang tinggi sehingga penularan dari manusia ke manusia terjadi dengan cepat dan menyebabkan pandemi dari tahun 2020.² Selain itu, ekspresi ACE2 yang tinggi akan meningkatkan keparahan penyakit.³

Risiko infeksi SARS-CoV-2 dan perkembangan gejala COVID-19 meningkat seiring bertambahnya usia dan prevalensi penyakit penyerta.⁴ Adanya komorbiditas, seperti diabetes dan hipertensi, yang sering muncul pada trimester kedua kehamilan,^{5,6} serta peningkatan usia ibu dan BMI yang tinggi dapat meningkatkan risiko ibu hamil mengalami gejala COVID-19 yang parah.⁶

Sebuah laporan yang diterbitkan pada 26 Juni 2020 menyebutkan bahwa 8.207 ibu hamil dipastikan terinfeksi SARS-CoV-2 dan menunjukkan kemungkinan ibu hamil memiliki peningkatan risiko COVID-19 yang parah dibandingkan dengan pasien yang tidak hamil.^{7,8} Pengamatan ini juga dikonfirmasi oleh meta-analisis Allotey et al. dan Khali et al.^{6,9} Infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan pada 9-13,5% ibu hamil yang melahirkan, dengan perjalanan penyakit tanpa gejala diperkirakan mencapai 90%.^{8,10} Selain itu, karena gejala COVID-19 yang parah, ibu hamil secara signifikan lebih sering dirawat di unit perawatan intensif dan memerlukan ventilasi mekanis daripada wanita yang tidak hamil dan ibu hamil yang sehat.^{8,9} Perburukan klinis juga sering terjadi pada perinatal atau postpartum.¹¹⁻¹⁴

Risiko kematian pada ibu hamil dengan COVID-19 berkisar sekitar 0,1-0,9%.^{6,9,15} Hasil yang disebutkan di atas lebih sering diamati pada ibu hamil berusia 35-44 tahun dibandingkan pada mereka yang berusia 15-34 tahun dan dengan komorbiditas.^{8,9}

Berdasarkan studi sebelumnya, saat melahirkan, 26,5% ibu hamil mengalami gejala ringan, 26,1% mengalami gejala berat, dan 5% mengalami gejala kritis. Dari ibu hamil dengan gejala berat dan kritis, masing-masing 52,4% dan 91,7% menjalani seksio sesaria. Penelitian oleh Brandt et al. mencatat bahwa, pada ibu hamil dengan gejala COVID-19 ringan, memiliki luaran serupa dengan ibu hamil sehat. Namun demikian, ibu hamil dengan COVID-19 kritis memiliki hasil obstetrik yang lebih buruk—misalnya, usia kehamilan sebelum melahirkan; risiko persalinan prematur yang

lebih tinggi; dan risiko yang lebih tinggi untuk penerimaan antenatal, operasi caesar, korioamnionitis, dan preeklampsia.¹⁶

Penelitian juga menunjukkan bahwa ibu hamil yang bergejala memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami persalinan prematur.^{17,18} Frekuensi kelahiran prematur spontan dan kelahiran prematur secara keseluruhan pada ibu hamil dengan COVID-19 lebih tinggi daripada ibu hamil sehat; masing-masing telah meningkat menjadi 6 dan 17%.⁶ Menurut Hanna et al. mungkin terkait dengan badai sitokin pro-inflamasi yang menyertai perjalanan akut infeksi SARS-CoV-2.¹⁹ Komplikasi paru pasca operasi setelah operasi kebidanan terjadi pada 49% pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.²⁰ Oleh karena itu, seksio sesaria berdasarkan indikasi medis yang dibenarkan, apalagi tidak ada bukti langsung dari peningkatan risiko penularan virus pada persalinan pervaginam.¹⁶

Studi ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik, komorbid dan luaran ibu hamil terinfeksi COVID-19 yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso, sebuah rumah sakit pusat penyakit infeksi di Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan studi deskriptif untuk menggambarkan karakteristik ibu hamil dengan COVID-19 yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso (RSPISS). Penelitian ini adalah studi dokumen dari data rekam medis tertanggal Maret 2020-Juni 2023. Pengumpulan data menggunakan teknik *total sampling* ke lembar kerja. Selama periode studi, ada 3.286 pasien COVID-19 yang dirawat inap, di antaranya 187 ibu hamil. Kriteria inklusi adalah semua pasien hamil yang dirawat inap terkonfirmasi terinfeksi SARS-CoV-2 melalui metode RT-PCR dari sampel swab nasofaring. Data rekam medis yang tidak lengkap dieksklusi. Sebanyak 181 data ibu hamil memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis dilakukan secara univariat untuk mendapatkan deskripsi dengan menampilkan

rerata, standar deviasi, minimum dan maksimal. Data kategori dianalisis dengan distribusi frekuensi (n) dan proporsi (%). Penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso berdasarkan persetujuan etik No. 28/XXXVIII.10/V/2023.

HASIL

Selama periode penelitian sebanyak 181 data ibu hamil memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Proporsi ibu hamil risiko tinggi (>20 tahun atau >35 tahun) mencapai 43 orang (23,7%). Sebagian besar ibu hamil datang sendiri ke rumah sakit dari area Jabodetabek dan bekerja sebagai ibu rumah tangga (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Demografi

No	Variabel	N	%
1.	Tahun		
	2020	22	12,2
	2021	65	35,9
	2022	62	34,3
	2023	32	17,7
2.	Umur		
	<20 Tahun	8	4,4
	20-25 Tahun	41	22,7
	26-30 Tahun	52	28,7
	31-35 Tahun	45	24,9
	>35 Tahun	35	19,3
3.	Pekerjaan		
	ASN/POLRI/TNI/BUMN	2	1,1
	Imigran	1	0,6
	Ibu Rumah Tangga	42	23,2
	Pelajar/Mahasiswa	9	5,0
	Pegawai Swasta	22	12,2
	Tidak Tahu	105	58,0
4.	Domisili		
	Banten	10	5,5
	DIY*	1	0,6
	Jawa Barat	7	3,9
	Jabodetabek**	129	71,2
	Jawa Tengah	2	1,1
	Jawa Timur	5	2,8
	Tidak Ada Data	27	14,9
5.	Warganegara		
	WNA	2	1,1
	WNI	179	98,9
6.	Asal Rujukan		
	Datang Sendiri	91	50,3
	PKM	22	12,2
	RS	53	29,3
	Lainnya	15	8,3

Sebagian besar ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 tidak memiliki riwayat bepergian dan riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi. Sementara itu, sebagian besar ibu hamil belum divaksinasi (Tabel 2). Hampir seluruh ibu hamil mengalami COVID-19 derajat sedang. Sebagian yang lain mengalami derajat berat dan kritis dan harus dirawat di ruang intensif. Rerata lama hari rawat selama $7,9 \pm 4,9$ (1-31) hari dengan hari perawatan terlama di ruang rawat biasa.

Tabel 2. Gambaran Klinis

No	Variabel	N	%
1.	Riwayat Bepergian		
	Ya	15	8,3
	Tidak	134	74,0
	Tidak Tahu	32	17,7
2.	Riwayat Kontak		
	Ya	58	32,0
	Tidak	123	68,0
3.	Vaksin		
	1x	8	4,4
	2x	19	10,5
	3x	24	13,3
	Belum Vaksin	57	31,5
	Tidak Tahu	73	40,3
4.	Ruangan		
	ICU	5	2,8
	Non-ICU	176	97,2
5.	Luaran		
	Meninggal Dunia	3	1,8
	Hidup	178	98,2
6.	Lama Rawat		
	1-10 hari	135	74,5
	>10 hari	46	25,5
7.	Derajat		
	Kritis	1	0,6
	Berat	3	1,7
	Sedang	170	93,9
	Ringan	7	3,9

Penyakit komorbid yang paling sering ditemui pada ibu hamil meliputi HIV/AIDS (2,8%), hipertensi (1,7%), hepatitis B dan asma (0,6%) (Tabel 3).

Tabel 3. Gambaran Penyakit Komorbid pada Ibu Hamil

No	Variabel	N	%
1.	Hipertensi		
	Ya	3	1,7
	Tidak	178	98,3
2.	DM		
	Ya	0	
	Tidak	181	100,0
3.	Stroke		
	Ya	0	
	Tidak	181	100,0
4.	Penyakit Jantung Koroner		
	Ya	1	0,6
	Tidak	180	99,4
5.	Asma		
	Ya	1	0,6
	Tidak	180	99,4
6.	HIV		
	Ya	5	2,8
	Tidak	176	97,2
7.	Hepatitis		
	Ya	1	0,6
	Tidak	180	99,4

Gejala yang paling sering muncul pada ibu hamil adalah batuk (66,3%), pilek (34,8%), demam (33,1%) dan lemas (21%) (Tabel 4). COVID-19 diklasifikasikan menjadi beberapa derajat berdasarkan tingkat keparahannya. Derajat ringan ditandai dengan gejala yang muncul, seperti demam, batuk, lelah, anoreksia, napas pendek, nyeri otot, anosmia, hilang pengecap, dll tanpa adanya bukti pneumonia atau hipoksia. Derajat sedang ditandai dengan adanya bukti pneumonia klinis dengan saturasi $O_2 \geq 93\%$. Derajat berat ditandai dengan tanda klinis pneumonia ditambah satu dari ciri pneumonia berat yaitu frekuensi napas >30 kali/menit, distress pernapasan berat atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan. Derajat kritis ditandai dengan adanya acute respiratory distress syndrome, sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lain yang mengharuskan penggunaan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau vasopressor.²¹

Tabel 4. Gambaran Gejala pada Ibu Hamil

No	Variabel	N	%
Gejala			
1.	Demam		
	Ya	60	33,1
	Tidak	121	66,9
2.	Batuk		
	Ya	120	66,3
	Tidak	64	35,4
3.	Pilek		
	Ya	63	34,8
	Tidak	124	68,5
4.	Sakit Tenggorokan		
	Ya	26	14,4
	Tidak	158	87,3
5.	Sesak Nafas		
	Ya	16	8,8
	Tidak	168	92,8
6.	Pusing		
	Ya	31	17,1
	Tidak	153	84,5
7.	Lemas		
	Ya	38	21,0
	Tidak	146	80,7
8.	Nyeri Otot		
	Ya	15	8,3
	Tidak	169	93,4
9.	Mual Muntah		
	Ya	29	16,0
	Tidak	152	84,0
10.	Diare		
	Ya	4	2,2
	Tidak	177	97,8
11.	Anosmia		
	Ya	14	7,7
	Tidak	167	92,3
12.	Hilang Indra Perasa		
	Ya	3	1,7
	Tidak	178	98,3

Pada hasil laboratorium, sebanyak 68 (37,6%) ibu hamil yang anemia ($Hb < 10$ gr/dL), 27 (14,9%) ibu hamil yang mengalami hiperkoagulopati. Kadar normal d-dimer untuk trimester pertama adalah 0,169-0,721, trimester kedua normalnya 0,298-1,698, serta trimester ketiga kisaran 0,483-2,256 mg/L. Sebanyak 54 (29,8%) ibu hamil menderita defisiensi vitamin D. Hasil rontgen dada menemukan lebih dari setengah ibu hamil mengalami pneumonia sehingga dikategorikan COVID-19 derajat sedang (Tabel 5).

Gambar 5. Gambaran Parameter Laboratorium pada Ibu Hamil

No	Variabel	N	%
1.	Anemia		
	Ya	68	37,6
	Tidak	119	65,7
2.	Leukosit		
	Normal	86	47,5
	Leukopenia	2	1,1
	Leukositosis	94	51,9
3.	NLR		
	Rerata	5,08	
	Min	0,98	
	Max	23,5	
	Tidak Ada	4	
4.	D-Dimer		
	Normal	99	54,7
	Hiperkoagulopati	27	14,9
	Tidak Ada Data	55	30,4
5.	Vitamin D		
	Sufisien (> 30 ng/mL)	13	7,2
	Insufisiensi (20-30 ng/mL)	9	5,0
	Defisiensi (<20 ng/mL)	54	29,8
6.	Hasil Rontgen Dada		
	Bronkopneumonia	1	0,6
	Normal	40	22,1
	Pneumonia	94	51,9
	Tidak Ada	52	28,7

Studi ini menunjukkan bahwa proporsi ibu hamil dengan primigravida dan primipara sebesar 45 ibu hamil (24,9%). Sebagian besar ibu hamil yang dirawat usia gestasinya berada pada trimester ketiga (n=139;76,8%) dan harus melahirkan melalui persalinan SC/seksio sesaria (n=106; 58,6%) (Tabel 6).

Tabel 6. Status Obstetri pada Ibu hamil COVID-19

No	Variabel	n	%
1.	Gravida		
	1	45	24,9
	2	44	24,3
	3	56	30,9
	4	20	11,0
	≥ 5	16	8,8
2.	Paritas		
	Primipara (0-1)	45	24,9
	Multipara (>1)	136	75,1
3.	Usia Gestasi		
	<14 Minggu	20	11,0
	14-27 Minggu	22	12,2

	≥28 Minggu	139	76,8
4.	Cara Persalinan		
	Pervaginam	4	2,2
	SC	106	58,6
	Tidak Melahirkan	71	39,2
5.	Diagnosa Obstetri		
	Kontraksi Dini	36	19,9
	BSC*	35	19,4
	Inpartu	12	6,6
	Obliq	11	6,1
	Anemia	10	5,5
	HEG**	10	5,5
	Ketuban Pecah Dini	8	4,4
	Lintang	6	3,3
	Oligohidramnion	6	3,3
	Abortus Iminen	5	2,8
	Pneumonia	5	2,8
	Post Matur	5	2,8
	Lilitan Tali Pusat	4	2,2
	Preeklamsia Berat	4	2,2
	Plasenta Previa	4	2,2
	Lainnya	20	11,0

*BSC: Bekas Seksio Caesaria

**HEG: Hiperemesis gravidarum

Diagnosa obstetri adalah indikasi kehamilan yang menyebabkan dirawat di rumah sakit. Indikasi yang paling sering ditemui untuk persalinan SC adalah riwayat SC yang mencapai 35 (19,4%) ibu hamil. Kontraksi dini menjadi penyebab rawat inap terbanyak pada ibu hamil trimester kedua dengan COVID-19. Sedangkan pada kehamilan muda, hiperemesis gravidarum menjadi indikasi rawat yang paling sering ditemui.

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, proporsi ibu hamil yang dirawat di RSPIS selama periode penelitian mencapai 5,6% dari 3826 seluruh pasien COVID-19. Beberapa studi berhipotesis ibu hamil lebih rentan terhadap COVID-19 karena perubahan fisiologis selama kehamilan terutama pada sistem kardiorespirasi dan sistem imun.^{22,23} Namun, beberapa studi lain, mengemukakan ibu hamil tidak memiliki risiko infeksi yang lebih tinggi namun derajat penyakit yang lebih parah dibandingkan dengan wanita tidak hamil.^{23,24}

Dalam penelitian ini, ibu hamil dengan COVID-19 derajat berat ada tiga orang (1,7%)

dan kritis satu orang (0,6%). Sebanyak 5 (2,8%) ibu hamil yang harus dirawat di ruang intensif dengan satu ibu hamil dengan perburukan klinis. WHO melaporkan, melalui studi kohort yang diselenggarakan dengan melibatkan 149 ibu hamil, hanya 8% dan 1% yang mengalami COVID-19 derajat berat dan kritis.²⁵ Hal ini menunjukkan kebanyakan ibu hamil mengalami gejala lebih ringan dibandingkan populasi secara umum, yang kemungkinan besar berhubungan dengan umur ibu hamil yang lebih muda dibandingkan dengan populasi umum.²³ Angka kematian ibu hamil dengan COVID-19 pada studi ini mencapai 1,6%. Serupa dengan penelitian di China dan Jepang, yang menemukan mortalitas pada ibu hamil berkisar 0-1,5%.²² Beberapa guideline tetap merekomendasikan waktu dan cara persalinan disesuaikan dengan tetap mengutamakan keselamatan pasien dan janin berdasarkan indikasi obstetric dan status fetal-maternal.²⁶

Kehamilan sendiri merupakan suatu kondisi hiperkoagulasi dimana terjadi peningkatan produksi thrombin dan inflamasi intravaskular. Dalam kehamilan, ada peningkatan sirkulasi faktor koagulasi dan fibrinolisis, seperti plasmin, yang mempengaruhi jalannya penyakit COVID-19. *Guidelines* terbaru merekomendasikan ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 sebaiknya diberikan trombolisis 7-14 hari post-natal, dengan penyesuaian nilai ambang batas untuk mencegah tromboemboli yang dapat membahayakan nyawa ibu hamil.²⁷

Vitamin D memengaruhi ekspresi dan konsentrasi ACE2 yang banyak berada di ovarium, uterus dan plasenta. Angiotensin II, ACE2 dan angiotensin1-7 memodulasi perkembangan folikel dan ovulasi, mengontrol angiogenesis luteal dan degenerasinya, serta memengaruhi jaringan endometriosis dan perkembangan embrio.^{28,29} Selain itu, vitamin D memiliki efek protektif terhadap virus COVID-19 dengan mengaktifkan sistem imun bawaan melalui produksi peptide antimikroba, seperti

defencin dan cathelidin, yang menurunkan replikasi virus.²⁹

Virus COVID-19 menyebabkan respons inflamasi yang memengaruhi sirkulasi maternal-fetus dengan adanya induksi respons humoral dan selular pada ibu dan produksi sitokin pada sirkulasi janin. Kegagalan sistem imun akan menyebabkan insufisiensi pasokan oksigen dan darah ke janin dan menyebabkan preeklamsia. Defisiensi vitamin D (<20 ng/mL) meningkatkan risiko preeklamsia pada hampir seluruh kehamilan.²⁹ Namun, dari penelitian klinis vitamin D tidak berkaitan dengan kejadian COVID-19. Akan tetapi, berhubungan dengan kerentanan penyakit yang lebih berat.³⁰

Kontraksi dini merupakan diagnosa obstetri yang paling sering ditemui diikuti dengan bekas seksio sesaria dan inpartu. Sinaci et al. mempelajari hubungan kontraksi dini dengan derajat COVID-19. Dalam studinya, tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara keduanya, namun ibu hamil dengan COVID-19 yang mengalami kontraksi dini ditemukan lebih banyak. Selain itu, mereka juga mendapati bahwa infeksi COVID-19 memengaruhi gambaran *cardiotopography* secara umum. Hal ini terjadi akibat badai sitokin yang terjadi yang memengaruhi risiko terjadinya trombosis dan infark plasenta.³¹

Ketidaklengkapan data laboratorium sebagai marker infeksi COVID-19, sehingga tidak dapat mempresentasikan kondisi klinis berdasarkan pemeriksaan penunjang, begitu pula variable lain yang terkait kondisi klinis bayi selama perawatan di rumah sakit

KESIMPULAN

Mayoritas ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 mengalami derajat sedang dan merupakan kehamilan risiko tinggi. Gejala yang paling sering ditemui meliputi batuk, pilek, dan demam. Penyakit komorbid yang mendominasi di antaranya adalah HIV/AIDS dan hipertensi. Selain itu, ada tiga ibu hamil yang meninggal dunia akibat dari perburukan COVID-19 derajat kritis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih dan mengapresiasi staf rekam medis atas dukungannya selama studi berlangsung.

SARAN

Metode dan desain yang lebih baik diperlukan untuk mendapatkan data yg lebih lengkap.

KONTRIBUSI PENULIS

ANT dan ADW bertanggung jawab dalam penentuan konsep dan data penelitian. SM berkontribusi dalam analisis dan penyajian data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Mar 9;7(3):226–36.
2. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020 Mar 17;94(7).
3. Ikawati Z. Mengenal Reseptor ACE2, “Pintu Masuk” Virus Covid-19 [Internet]. FM UGM. 2020 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://farmasi.ugm.ac.id/id/mengenal-reseptor-ace2-pintu-masuk-virus-covid-19/>
4. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun;95:376–83.
5. López M, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla RJ, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(7):519–28.
6. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 Sep 1;m3320.
7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020 Mar;395(10226):809–15.
8. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 26;69(25):769–75.
9. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O’Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100446.
10. Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *New England Journal of Medicine.* 2020 May 28;382(22):2163–4.
11. Li J, Wang Y, Zeng Y, Song T, Pan X, Jia M, et al. Critically ill pregnant patient with COVID-19 and neonatal death within two hours of birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020 Jul 27;150(1):126–8.
12. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020 Jun 18;37(08):861–5.
13. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstetrics & Gynecology.* 2020 Jul;136(1):52–5.
14. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020 Jul 14;11(1):3572.
15. Saccone G, Sen C, Di Mascio D, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2

- infection. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021 Feb 1;57(2):232–41.
16. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, et al. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Apr;224(4):389.e1-389.e9.
 17. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection*. 2020 Mar;
 18. London V, McLaren R, Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, et al. The Relationship between Status at Presentation and Outcomes among Pregnant Women with COVID-19. *Am J Perinatol*. 2020 Aug 19;37(10):991–4.
 19. Hanna N, Hanna M, Sharma S. Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Nov 20;84(5).
 20. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*. 2020 Jul;396(10243):27–38.
 21. Burhan E, Dwi Susanto A, Isbaniah F, Aman Nasution S, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C, et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 4th ed. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), editors. Jakarta; 2022.
 22. Zha L, Sobue T, Hirayama A, Takeuchi T, Tanaka K, Katayama Y, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Reproductive-Aged Pregnant and Nonpregnant Women in Osaka, Japan. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Apr; 117:195–200.
 23. Wang CL, liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763–7.
 24. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 193, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2021. p. E540–8.
 25. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020 May;55(5):586–92.
 26. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Apr 18;35(8):1619–22.
 27. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303–18.
 28. Manca A, Cosma S, Palermiti A, Costanzo M, Antonucci M, De Vivo ED, et al. Pregnancy and COVID-19: The Possible Contribution of Vitamin D. *Nutrients*. 2022 Aug 10;14(16):3275.
 29. Al-Kaleel A, Al-Gailani L, Demir M, Aygün H. Vitamin D may prevent COVID-19 induced pregnancy complication. *Med Hypotheses*. 2022 Jan;158:110733.
 30. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020 Mar 26;
 31. Sinaci S, Ocal DF, Ozden Tokalioglu E, Halici Ozturk F, Aydin Senel S, Keskin LH, et al. Cardiotocographic features in COVID-19 infected pregnant women. *J Perinat Med*. 2022 Jan 27;50(1):46–55.