

**HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 PADA IBU HAMIL DENGAN LUARAN
NEONATAL**

**Studi Observasional Analitik pada Ibu Hamil di RSUD K.R.M.T
Wongsonegoro Periode 2020-2021**

Skripsi

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**



Disusun Oleh

Camila Ratnadilla Safitri

30101900048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 PADA IBU HAMIL DENGAN LUARAN
NEONATAL

Studi Observasional Analitik pada Ibu Hamil dengan Kejadian COVID-19 di RSUD
K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang Periode 2020 – 2021

yang dipersiapkan dan disusun oleh

Camila Ratnadilla Safitri

30101900048

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal **3 Januari 2023**

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

dr. Rini Arvani . Sp. OG. K (Fer)

dr. Citra Primavita Mavangsari Sp.A.

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

Dr.dr. Hadi Sarosa M.Kes.

dr. R. Vito Mahendra Ekasaputra
M.Si.Med., Sp.B - KBD

Semarang,

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Deban,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KE., S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Camila Ratnadilla Safitri

NIM : 30101900048

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul:

“HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 PADA IBU HAMIL DENGAN LUARAN NEONATAL”

adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 3 Januari 2023



Camila Ratnadilla Safitri

PRAKATA

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah robbil'alamin, puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberikan kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul, "HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 PADA IBU HAMIL DENGAN LUARAN NEONATUS" sebagai sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak, antara lain kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini
2. dr. Rini Aryani, SpOG (KFER), selaku dosen pembimbing pertama dan Dr. dr Hadi Sarosa, M. Kes, selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, wawasan, arahan, motivasi, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Citra Primavita Mayangsari Sp.A., selaku dosen penguji pertama dan dr. R. Vito Mahendra Ekasaputra M.Si.Med., Sp. B - KBD, selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan bimbingan untuk perbaikan dan penyelesaian karya tulis ilmiah ini.
4. Keluarga tercinta Bapak Sigit Daryono S. E, Ibu Ir. Kartika Pramanasari, serta Kakak Oktaviana Prakarti Satiti, A.Md. Keb, SKM, Aan Galih Kuncara Jati S.I, Gustina Dwi Kadaruni S. E, Handoyo Mukti S. H, dan Nugroho Ari Pamungkas S. IP yang telah memberikan kasih sayang, doa, fasilitas dan dukungan yang tiada henti selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. Sahabat, partner Mochammad Irvan Yoan Saputra yang senantiasa membantu, menemani, dan memberikan semangat untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
6. Keluarga kedua selama menempuh masa pendidikan, asisten patologi anatomi 2019, Rini Puspitasari, Silpa Ijmilani, Nazzala Luthfin, Nala Azzahra, Hibrul Ummah, serta dosen, kakak dan adik asisten patologi anatomi FK Unissula yang senantiasa memberikan motivasi dan semangat untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

7. Sahabat Moderator Band (Sekar Ayu P U, Hayyu Adenia, Mahardika Adhitya, Centha Previcreta, Julia Salsa, M. Bassam, Anissa Dita dan Daffa Affif), Chyрил Diaz Ilyaza, Putri Dian, Dicky Timoti, Vika Octaviana, Alifya Adila, Alya Zahratul, Alim Wida, Intan Permatasari serta teman-teman angkatan Vorticosa yang senantiasa membantu dan menemani perjuangan penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. Mbak Rara selaku pengurus bagian Pendidikan dan Pelatihan di RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang, Mas Novan, Mbak Anggi, Pak Imam, dan Bu Ana selaku staf bagian Rekam Medis di RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang, yang sudah membantu dalam proses pengambilan data.

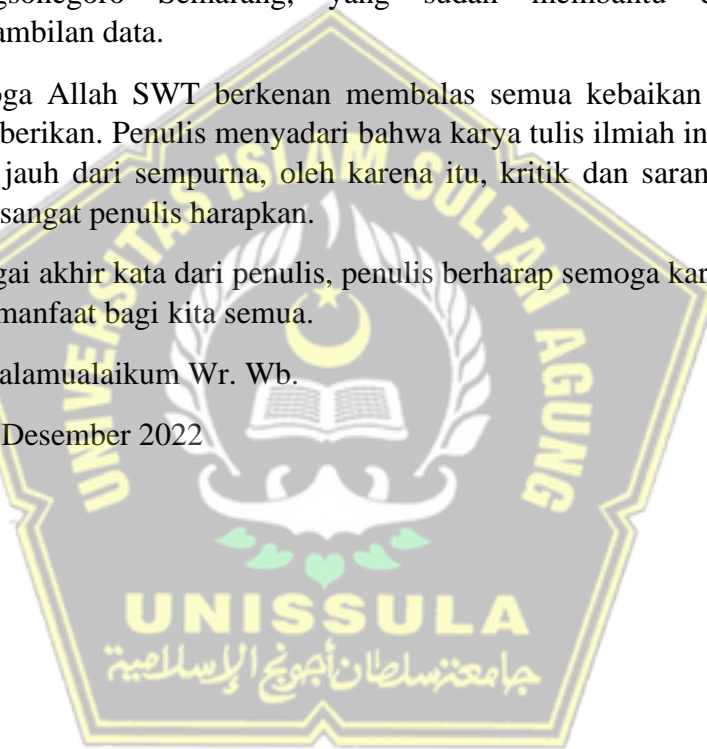
Semoga Allah SWT berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Semarang, 8 Desember 2022

Penulis



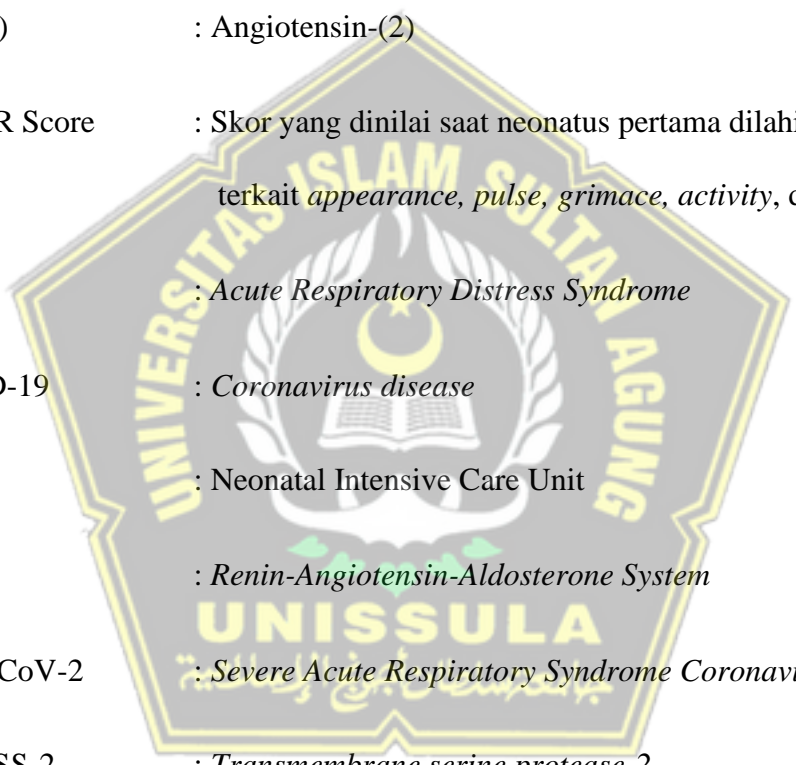
Daftar Isi

Daftar Isi	v
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Umum.....	4
1.3.2. Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Luaran Neonatal.....	6
2.1.1 Definisi Luaran Neonatal	6
2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Luaran Neonatal	9
2.2 Infeksi COVID-19 Pada Kehamilan	15
2.2.1 Definisi, dan Patofisiologi Infeksi COVID-19	15
2.2.3 Mekanisme Transmisi COVID-19.....	28
2.2.4 Diagnosis COVID-19	28
2.3 Hubungan Infeksi COVID-19 Pada Ibu Hamil dengan Luaran Neonatus	32
2.3.1 Kematian Neonatus.....	32
2.3.2 Skor APGAR.....	33
2.3.3 Berat Badan Lahir Rendah.....	33
2.3.2 Persalinan Prematur.....	34

2.3.3 Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Neonatus	35
2.3.4 Swab Nasofaring Neonatus	35
2.4 Kerangka Teori.....	36
2.5 Kerangka Konsep	36
2.6 Hipotesis	36
BAB III.....	38
METODOLOGI PENELITIAN	38
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	38
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	38
3.2.1 Variabel.....	38
3.3. Populasi	42
3.3.1. Populasi Target	42
3.3.2. Populasi Terjangkau.....	42
3.4. Sampel	42
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	43
3.5.1. Kriteria Inklusi	43
3.5.2. Kriteria Eksklusi.....	43
3.6. Instrumen dan Bahan Penelitian	43
3.7. Cara Penelitian	43
3.7.1. Perencanaan Penelitian	43
3.7.2. Pelaksanaan Penelitian.....	44
3.8. Tempat dan Waktu	45
3.8.1. Tempat Penelitian	45
3.9. Analisis Hasil.....	46
3.9.1. Analisis Univariat	46
3.9.2 Analisis Bivariat.....	46
BAB IV	47
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
4.1 Hasil Penelitian	47
4.1.1 Karakteristik Sampel	47

4.1.2 Analisis Uji Komparatif	50
4.2 Pembahasan	59
4.2.1 Kematian Neonatus.....	59
4.2.2 Skor APGAR	61
4.2.3 Berat badan lahir rendah (BBLR).....	61
4.2.4 Persalinan prematur	62
4.2.5 Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Neonatus.....	63
4.2.6 Pemeriksaan Serologi SARS-CoV-2	64
4.2.7 Komorbid Pada Ibu Hamil Terinfeksi COVID-19 Terhadap Luaran Neonatus.....	65
BAB V.....	66
KESIMPULAN DAN SARAN	66
5.1. Kesimpulan	66
5.2. Saran.....	66
Daftar Pustaka.....	68



DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzym-2
AKI	: Angka Kematian Ibu
Ang-(1-7)	: Angiotensin-(1-7)
Ang-(2)	: Angiotensin-(2)
APGAR Score	: Skor yang dinilai saat neonatus pertama dilahirkan, terkait <i>appearance, pulse, grimace, activity</i> , dan respirasi.
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease</i>
NICU	: Neonatal Intensive Care Unit
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TMPRSS-2	: <i>Transmembrane serine protease-2</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Skor APGAR Neonatus.....	7
Tabel 2. 2 Kriteria Hipertensi Berdasarkan JNC 8	22
Tabel 2. 3 Klasifikasi IMT	25
Tabel 2. 4 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus Pada Kehamilan	26
Tabel 2. 5 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus Gestasional	27
Tabel 4. 1 Karakteristik Ibu Hamil	49
Tabel 4. 2 Uji Komparatif Chi-Square Antara Infeksi COVID-19 dengan Luaran Neonatal.....	50
Tabel 4. 3 Uji Komparatif Komplikasi Maternal Dengan Luaran Neonatus	54
Tabel 4. 4 Uji Komparatif Komorbid Pada Ibu Hamil Terinfeksi COVID-19 dengan Luaran Neonatal	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kerangka Teori.....	36
Gambar 2. 2 Kerangka Konsep	36
Gambar 3. 1 Alur Penelitian	45



INTISARI

Infeksi COVID-19 selama kehamilan dapat mempengaruhi luaran neonatus. Selain itu, komorbid pada kejadian kehamilan dengan infeksi COVID-19 juga dapat meningkatkan adanya komplikasi maternal, dan tingkat keparahan ibu hamil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan luaran neonatus pada ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19.

Penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* menggunakan 88 data rekam medis retrospektif di RSUD K.R.M.T Wongsonegoro. Kelompok penelitian dibedakan menjadi ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19, kemudian ibu hamil terinfeksi COVID-19 dianalisis lebih lanjut menjadi ibu dengan, dan tanpa komorbid. Peneliti melihat luaran neonatus meliputi kematian neonatus, persalinan prematur, BBLR, skor ≤ 7 atau buruk, neonatus bergejala sesuai gejala COVID-19, dan pemeriksaan serologi neonatus. Penelitian ini menggunakan uji komparatif dua kelompok tidak berpasangan yaitu, *chi-square*.

Frekuensi luaran neonatus pada ibu hamil terinfeksi COVID-19 meliputi, 1 kematian neonatus, 6 persalinan prematur, 6 BBLR, 7 skor apgar buruk, 30 neonatus bergejala, 9 IgM serta 10 IgG neonatus positif. Pada ibu hamil tanpa infeksi COVID-19 meliputi, tidak terdapat kematian neonatus, 3 persalinan prematur, 5 BBLR, 1 skor apgar buruk, 2 neonatus bergejala, namun pemeriksaan serologi neonatus IgM-IgG tidak dilakukan. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan luaran neonatus pada kedua kelompok penelitian, kecuali pada gejala yang dialami neonatus (*p-value* 0.000). Tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan luaran neonatus pada ibu dengan, dan tanpa komorbid pada ibu terinfeksi COVID-19.

Tidak terdapat perbedaan signifikan luaran neonatus pada kedua kelompok penelitian, artinya luaran neonatus tidak dipengaruhi secara langsung oleh kejadian infeksi COVID-19, maupun komorbid. Luarannya cenderung dipengaruhi oleh adanya komplikasi kehamilan, dan tingkat keparahan ibu hamil. Meskipun ditemukan beberapa kasus yang mengindikasikan adanya transmisi vertikal, namun penelitian lebih lanjut harus dilakukan.

Kata Kunci: Infeksi COVID-19, Virus SARS-CoV-2, Luarannya Neonatus, Ibu Hamil, Komplikasi Maternal, Komorbid

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 (Wastnedge, *et al.*, 2021). Pada ibu hamil terjadi peningkatan kadar reseptor ACE-2, dan penurunan kapasitas residu fungsional paru, yang mempengaruhi derajat keparahan ibu hamil ketika terinfeksi COVID-19 (Beyerstedt *et al.*, 2021) (Wastnedge, *et al.*, 2021). Luaran neonatal merupakan gambaran kesehatan neonatus yang dinilai pada 4 minggu pertama sejak kelahiran, meliputi persalinan prematur, berat badan lahir, skor APGAR, penyakit yang diderita oleh neonatus, hingga kematian neonatus (Setiawan, 2013) (Kassa *et al.*, 2021). Infeksi virus SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi kondisi maternal yang dapat berdampak pada luaran neonatal seperti berat badan lahir rendah, persalinan prematur, dan kebutuhan perawatan NICU (Ciapponi *et al.*, 2021).

Kementerian Kesehatan menyebutkan bahwa terdapat 35.099 ibu hamil dan 24.591 bayi (usia 0-12 bulan) yang terkonfirmasi COVID-19 sepanjang 2020-2021 (Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta, 2021). Berdasarkan data (Kementrian Kesehatan RI, 2021), terdapat peningkatan angka kematian ibu hamil (AKI), dan neonatus selama pandemi COVID-19, yaitu tercatat sebanyak 1086 ibu meninggal, serta 302 neonatus meninggal dengan hasil swab PCR/antigen positif per 14 September 2021. Berdasarkan penelitian oleh (Marín Gabriel *et al.*, 2020) pada 248 neonatus yang dilahirkan ibu hamil

terkonfirmasi COVID-19 dapat mengalami keparahan pada luaran neonatalnya berupa, lahir dengan ARDS (10.5%), jaundice (2.4%), dan intoleransi sistem digestive (1.2%). Tingkat keparahan pada ibu hamil juga akan meningkatkan risiko terjadinya abortus spontan pada usia >14 minggu gestasi (Vouga *et al.*, 2021).

Infeksi COVID-19 pada ibu hamil mempengaruhi luaran neonatus, berupa persalinan prematur (*p-value* 0.28), dan berat badan lahir rendah (*p-value* 0.079), namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada skor APGAR neonatus (Oncel *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian (Id *et al.*, 2020), gejala yang dialami oleh neonatus dari ibu hamil dengan infeksi COVID-19 meliputi batuk (40%), demam (40%), muntah (20%), dispnea (20%), dan menunjukkan gambaran *ground glass opacity* (GGO) pada pemeriksaan x-ray thorax. Transmisi vertikal virus SARS-CoV-2 sangat jarang terjadi, dibuktikan dengan sedikitnya sampel dari neonatus yang terkonfirmasi SARS-CoV-2, berupa swab nasofaring (2.8%), swab plasenta (7.6%), swab cord blood (2%), rectal sampel (9.6%), dan pemeriksaan serology neonatal (IgM) (3,6%) (Tal *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh (Nayak *et al.*, 2021) juga menyebutkan bahwa terdapat 23% dari 165 neonatus membutuhkan perawatan NICU.

Infeksi COVID-19 menyebabkan banyaknya jumlah reseptor ACE-2 yang berikatan dengan virus SARS-CoV-2 sehingga terjadi penurunan kadar reseptor ACE-2 bebas dalam tubuh (Khalil, *et al.*, 2021). Penurunan kadar ACE-2 bebas juga akan mempengaruhi plasenta, berupa vasokonstriksi villi plasenta, penurunan aliran darah fetus, dan pertumbuhan fetus terganggu

sehingga mempengaruhi luaran neonatus (Eberle *et al.*, 2021). Komorbid pada ibu hamil seperti penyakit paru-paru, hipertensi, obesitas, dan diabetes mellitus juga dapat memperparah kondisi maternal (Vouga *et al.*, 2021). Tingkat keparahan pada ibu hamil juga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya persalinan prematur, berat badan lahir rendah, dan kebutuhan *neonatal intensive care unit* (NICU) pada neonatus (Dileep *et al.*, 2022).

Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2020-2021, terdapat 1541 kasus kematian ibu hamil, dimana terdapat 623 orang ibu hamil yang meninggal atau 40% dari total AKI dengan terkonfirmasi infeksi COVID-19. Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang didapatkan 23 kasus infeksi COVID-19 pada ibu hamil dengan luaran berupa, kematian ibu (13%), kematian neonatus (13%), aborsi spontan (4%), berat badan lahir rendah (7%), ikterik (43%), PROM (21%), persalinan prematur (21%), dan hasil swab PCR nasofaring positif (8%). Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan infeksi covid-19 pada ibu hamil dengan luaran neonatal, berupa kematian neonatus, skor APGAR, berat badan lahir rendah, persalinan prematur, gejala berdasarkan infeksi COVID-19 neonatus, dan hasil pemeriksaan swab nasofaring.

1.2.Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan luaran neonatal pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19 komorbid, dan tanpa komorbid, serta ibu hamil tanpa infeksi COVID-19?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Mengetahui perbedaan luaran neonatal pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19 komorbid, dan tanpa komorbid, serta ibu hamil tanpa infeksi COVID-19 di RSUD K.M.R.T Wongsonegoro, dan Periode Januari 2020-Desember 2021.

1.3.2. Khusus

1. Mengetahui luaran neonatal pada ibu hamil yang terinfeksi COVID-19.
2. Mengetahui perbedaan luaran neonatal pada ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 dengan komorbid.
3. Mengetahui perbedaan luaran neonatal pada ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 tanpa komorbid.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dalam bidang kebidanan, dan kandungan khususnya mengenai perbedaan ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 dengan luaran neonatal.
2. Sebagai acuan dalam penelitian yang akan datang mengenai hubungan ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 dengan luaran neonatal.

1.4.2. Manfaat Praktis

- 1.4.2.1. Menambah pengetahuan dan wawasan bagi masyarakat mengenai perbedaan luaran neonatus ibu hamil yang terinfeksi, dan tanpa infeksi COVID-19.
- 1.4.2.2. Menambah pengetahuan dan wawasan bagi dokter mengenai perbedaan luaran neonatus ibu hamil yang terinfeksi, dan tanpa infeksi COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luaran Neonatal

2.1.1 Definisi Luaran Neonatal

Luaran neonatal merupakan gambaran kesehatan neonatus yang dinilai pada 4 minggu pertama sejak kelahiran, meliputi persalinan prematur, berat badan lahir, skor APGAR, penyakit yang diderita oleh neonatus, hingga kematian neonatus (Setiawan, 2013) (Kassa *et al.*, 2021).

2.1.1.1 Kematian Neonatus

Kematian maternal adalah kematian ibu hamil selama masa kehamilan, persalinan, dan beberapa saat setelah persalinan (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Berdasarkan penelitian oleh (Geller *et al.*, 2018), penyebab kematian maternal di Asia didominasi oleh hemorrhage, hipertensi, ruptur uteri, dan infeksi.

2.1.1.2 Skor APGAR Neonatus

Skor APGAR merupakan suatu skor yang dinilai dengan pemeriksaan fisik pertama, yang dilakukan pada menit pertama, dan kelima setelah neonatus dilahirkan. Skor tersebut digunakan untuk menilai warna kulit, denyut nadi, refleks primitif, tonus otot, dan usaha nafas seorang bayi. Interpretasi pada skor apgar normal terdapat pada rentang 7-10, sedangkan

skor apgar kurang dari 7 menunjukkan adanya kegawatan serta kebutuhan resusitasi neonatus (Simon *et al.*, 2021; Stark *et al.*, 2006).

INDIKATOR	SKOR		
	0	1	2
Warna kulit	Putih atau biru (ikterus seluruh badan)	Badan berwarna merah muda, namun ekstremitas biru (ikterus sebagian)	Merah
Denyut nadi	-	<100 x/menit	>100x/menit
Grimace (refleks)	Tidak ada	Perubahan mimik wajah	Batuk atau bersin atau menangis
Aktivitas (tonus otot)	Tidak ada tonus/lunglai	Fleksi pada ekstremitas	Bergerak aktif
Usaha nafas	Tidak ada usaha bernapas	Respirasi lemah, pelan, dan tidak teratur	Menangis kuat

Tabel 2. 1 Kriteria Skor APGAR Neonatus

2.1.1.3 Berat Badan Lahir Rendah

Berat badan lahir rendah adalah berat badan yang diukur beberapa menit setelah bayi tersebut dilahirkan, yang berada dalam rentang di bawah 2,500 gram (Anil *et al.*, 2020). Berdasarkan (IDAI, 2013), berat badan lahir diklasifikasikan menjadi:

- a. Berat lahir rendah (2,500-1,501 gram),
- b. Berat lahir sangat rendah (1,500-1001 gram),
- c. Berat lahir amat sangat rendah (<1,000 gram).

2.1.1.4 Persalinan Prematur

Menurut (WHO, 2018), kelahiran prematur adalah persalinan bayi yang belum berusia 37 minggu gestasi, dimana berdasarkan survei tahun 2015 persalinan prematur menyumbang 1 juta kematian neonatus di dunia. Menurut (WHO, 2018), persalinan prematur diklasifikasikan menjadi:

- 1) Persalinan preterm ekstrem (<28 minggu).
- 2) Persalinan sangat preterm (28-32 minggu).
- 3) Persalinan moderate-late preterm (32-37 minggu).

2.1.1.5 Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Pada Neonatus

Menurut (KBBI), gejala adalah suatu keluhan yang dirasakan oleh pasien, dan berhubungan dengan tanda-tanda timbulnya suatu penyakit. Kegawadaruratan yang dialami oleh neonatus, seringkali disertai dengan gejala, dan tanda berupa tidak mau menyusu, kejang, penurunan kesadaran, takipnea, retraksi otot-otot pernapasan, demam ($>37^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<35.5^{\circ}\text{C}$), ikterik, dan tanda-tanda infeksi lokal (Abu-Shaheen *et al.*, 2019). Ikterik pada pasien dengan infeksi COVID-19 menunjukkan keparahan karena adanya inflamasi pada hepar yang menyebabkan peningkatan fungsi hepar (Bender & Worman, 2021).

2.1.1.6 Swab Nasofaring COVID-19

Swab nasofaring COVID-19 adalah pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan antigen virus SARS-CoV-2, dengan cara mengusap nasofaring dengan kapas yang sudah disediakan. Pemeriksaan swab nasofaring COVID-19 direkomendasikan untuk dilakukan pada neonatus dari ibu yang terkonfirmasi atau suspek COVID-19, baik neonatus tersebut bergejala maupun tidak bergejala COVID-19 (CDC, 2020). Neonatus yang lahir dari ibu dengan infeksi COVID-19 harus melakukan pemeriksaan swab nasofaring <2 jam paska-persalinan (Algorithm *et al.*, 2020). Jika hasil pemeriksaan tersebut negatif pada neonatus yang bergejala COVID-19, maka perlu dilakukan pemeriksaan ulang pada hari ke-2 (Algorithm *et al.*, 2020).

2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Luaran Neonatal

Luaran neonatal dapat dipengaruhi oleh gizi ibu hamil, paritas, gravida, kesehatan jiwa ibu hamil, dan komplikasi selama kehamilan (Sterpu *et al.*, 2020).

2.1.2.1 Gizi Ibu Hamil

Gizi ibu hamil dapat dilihat pada indeks massa tubuh (IMT). Klasifikasi IMT berdasarkan nasional dibedakan menjadi *underweight*/kurus (<18,5 kg/m²), normal (18.5-25.0 kg/m²), dan obesitas (>25.0) (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Ibu hamil dengan IMT kategori *underweight*, dan

obesitas dapat mempengaruhi luaran neonatal. Ibu hamil dengan IMT *underweight* menyebabkan perubahan luaran neonatal berupa berat badan lahir rendah, dan persalinan prematur. Sedangkan ibu hamil dengan obesitas dapat meningkatkan risiko komplikasi hipertensi, berupa edema perifer, fetal makrosomia, persalinan seksio caesarean, kebutuhan NICU, dan neonatus seringkali memiliki gejala hipoglikemia (Kalk et al., 2009; Liu, Ma, et al., 2019).

2.1.2.2 Paritas dan Usia Hamil

Paritas, dan usia kehamilan dapat meningkatkan risiko luaran neonatal berupa intrauterine growth restriction (IUGR), persalinan prematur, dan kematian neonatus (Kozuki *et al.*, 2013). Paritas adalah jumlah berapa kali seorang wanita pernah melakukan persalinan fetus usia >24 minggu gestasi baik anak tersebut lahir hidup atau stillborn (Kozuki *et al.*, 2013).

Ibu hamil yang belum pernah melahirkan (nulipara), dan usia ibu ketika hamil <18 tahun berisiko mengalami kejadian *small for gestational age* (SGA), persalinan prematur, dan kematian fetus serta neonatus. Sedangkan ibu hamil dengan usia >35 tahun cenderung berisiko mengalami komplikasi maternal berupa hipertensi, dan diabetes mellitus, serta risiko

luaran neonatal berupa persalinan prematur (Kozuki *et al.*, 2013).

2.1.2.3 Kesehatan Jiwa dan Mental

Depresi, dan kecemasan merupakan salah satu penyakit kejiwaan yang dapat mempengaruhi luaran neonatal (Li *et al.*, 2021). Ibu hamil dengan depresi akan mengalami peningkatan axis hormon HPA (hipotalamus-pituitary-adrenal), serta peningkatan hormon simpatis seperti kortisol, dan katekolamin. Peningkatan hormon simpatis tersebut akan meningkatkan risiko pertumbuhan fetus terhambat sehingga terjadi berat badan lahir rendah, dan persalinan prematur (Szegda *et al.*, 2014). Kecemasan dapat meningkatkan risiko persalinan prematur, premature rupture of membranes (PROM), dan persalinan seksio caesarean (Pavlov *et al.*, 2014).

2.1.2.4 Komplikasi Kehamilan

Komplikasi maternal seperti hipertensi gestasional, diabetes mellitus gestasional, anemia, infeksi, PROM dan ante-partum hemmoragik dapat mempengaruhi luaran neonatus (Bener *et al.*, 2013).

1. Anemia.

Anemia adalah suatu penyakit dimana seseorang mengalami penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb),

dan sel darah merah di dalam tubuh (WHO, 2021). Kadar Hb normal selama kehamilan memiliki batas 11.5-13.5 g/dl, serta kadar sel darah merah normal memiliki rentang $3.42 - 3.55 \times 10^6/\text{mm}^3$ (trimester 1), $2.81 - 4.49 \times 10^6/\text{mm}^3$ (trimester 2), dan $2.72 - 4.43 \times 10^6/\text{mm}^3$ (trimester 3) (Abbassi-Ghanavati *et al.*, 2009; Huch, 1992).

Anemia yang disertai dengan penurunan hemoglobin dapat mempengaruhi pertumbuhan fetus, dimana ketika terdapat penurunan kadar hemoglobin, maka akan terjadi gangguan oksigenasi fetus (Rahman *et al.*, 2020) (Shah *et al.*, 2022). Anemia berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko kejadian persalinan prematur, dan berat badan lahir rendah (Rahman *et al.*, 2020).

2. Hipertensi Gestasional

Hipertensi gestasional adalah peningkatan tekanan darah sistolik di atas 129 mmhg dengan atau tanpa peningkatan tekanan darah diastolik di atas 89 mmhg (Kemenkes.RI, 2014). Klasifikasi hipertensi menurut JNC 8 terdapat pada **tabel 2.1**. Hipertensi pada kehamilan dapat menyebabkan restriksi pertumbuhan janin sehingga mempengaruhi luaran neonatal berupa

berat badan lahir rendah, dan keliling kepala bayi (HC) lebih kecil (De Moura *et al.*, 2021).

3. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional merupakan peningkatan kadar glukosa darah, yang terjadi karena resistensi insulin, dan peningkatan hormon pertumbuhan, kortisol, *human placental lactogen*, prolaktin, dan progesteron selama kehamilan. Ibu hamil dengan diabetes mellitus gestasional cenderung memiliki luaran neonatal berupa makrosomia (ukuran berat badan neonatus >4000 gram), dan persalinan prematur disertai dengan kondisi khas neonatus berupa hiperbilirubinemia, hipoglikemia, asfiksia, dan sindroma distress pernapasan (Bayoumi *et al.*, 2021). Kriteria diagnosis diabetes mellitus gestasional terdapat pada **tabel 2.4.**

4. Ante-partum Hemmoragik

Ante-partum hemoragik merupakan perdarahan vagina yang terjadi dalam rentang usia kehamilan 20 minggu gestasi hingga sebelum proses persalinan. Perdarahan tersebut dapat menyebabkan insufisiensi uteroplasenta sehingga mempengaruhi luaran neonatal

berupa persalinan prematur melalui persalinan seksio caesarean (Long *et al.*, 2021).

5. Premature rupture of membrane (PROM)

PROM adalah ruptur/kebocoran membran amnion > 18 jam sebelum terjadinya proses persalinan, dan dapat menyebabkan berkurangnya cairan membran amnion yang berfungsi untuk proteksi fetus. PROM dapat meningkatkan risiko sepsis neonatus, dan kebutuhan NICU pada neonatus. Selain itu, PROM juga dapat menyebabkan *fetal distress*, solusio plasenta, prolaps dan kompresi tali pusat yang dapat mempengaruhi pertumbuhan fetus. Kejadian PROM dapat meningkatkan risiko persalinan prematur oleh seksio caesarean, berat badan lahir rendah, dan skor apgar 1 menit < 7 (Al-lawama *et al.*, 2019; Gupta *et al.*, 2020; Naveen Chandra *et al.*, 2020).

6. Infeksi

Infeksi seperti infeksi HIV, TBC, dan COVID-19 dapat mempengaruhi kondisi luaran neonatal. Infeksi human immunodeficiency virus (HIV) dapat menurunkan imunitas pada ibu hamil, dan meningkatkan kejadian sepsis pada fetus sehingga berdampak pada luaran neonatal berupa berat badan lahir rendah,

persalinan prematur, kematian neonatus, dan abortus spontan (Twabi *et al.*, 2020; Wedi *et al.*, 2016). Infeksi TBC (tuberculosis) oleh *mycobacterium tuberculosis* dapat mempengaruhi kondisi maternal seperti penurunan imun, perubahan psikologis, dan hormonal ibu hamil sehingga dapat mempengaruhi luaran neonatal berupa *intrauterine growth retardation* (IUGR), persalinan prematur, *small for gestasional age* (SGA), berat badan lahir rendah, hingga kematian neonatus (Lacourse *et al.*, 2016)

7. Infeksi COVID-19

Risiko kejadian *severe neonatal morbidity index* (SNMI) meningkat sebesar 2 kali lipat pada neonatus yang dilahirkan oleh ibu hamil dengan infeksi COVID-19. SNMI merupakan penyakit/morbiditas yang diderita, dan dapat mengancam nyawa neonatus, dimana SNMI dapat berupa displasia bronkopulmonar, *hypoxic-ischemic encephalopathy*, sepsis, anemia yang membutuhkan transfusi, patent duktus arteriosus (PDA), perdarahan intraventrikel, enterocolitis, dan prematuritas retinopati (Villar *et al.*, 2021).

2.2 Infeksi COVID-19 Pada Kehamilan

2.2.1 Definisi, dan Patofisiologi Infeksi COVID-19

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang memiliki morfologi berupa *single stranded-RNA* (ss-RNA), dan masuk ke dalam sel tubuh dengan cara berikatan dengan reseptor ACE-2 (*angiotensin converting enzim-2*). Reseptor ACE-2 diekspresikan dalam kadar tinggi oleh paru-paru (terutama sel epitel, dan alveolar tipe 2), sel miokardium jantung, sel epitel ileum, dan esofagus, serta tubulus kontortus proksimal ginjal (Zou *et al.*, 2020). Virus SARS-CoV-2 memiliki protein S (*spike*), M (membran), E (envelop), dan N (nukleokapsid), dimana protein S memiliki 2 subunit, yaitu subunit S1 (untuk berikatan dengan reseptor ACE-2), dan subunit S2 (untuk membantu fusi virus dengan sel host) (Yuki *et al.*, 2020). Proses fusi tersebut dibantu oleh protein proteolitik, yaitu transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) (Wastnedge, Reynolds, et al., 2021). Kemudian proses replikasi virus akan dimulai segera setelah partikel virus dilepaskan dari vesikel virus ke dalam darah (viremia), dan nukleus sel host (Yuki *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan kematian sel melalui jalur piroptosis, dan mengeluarkan DAMPs (*damage associated moleccular patterns*) yang memicu pada respon inflamasi yang lebih luas yang dimediasi oleh peningkatan sitokin pro-inflamasi, berupa IL-6, CXCL10, dan interferon 1 yang juga berfungsi sebagai kemoatraktan sel monosit, T, dan makrofag menuju tempat

inflamasi (Wastnedge, Reynolds, et al., 2021). Keadaan hiperinflamasi tersebut juga disertai dengan pelepasan *vaskular endothelial growth factor* (VEGF), dan penurunan *ekspresi E-cadherin* pada sel endotel, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas alveoli-kapiler yang akan memicu kebocoran plasma, hipotensi, dan gagal napas (Fatoni *et al.*, 2021).

2.2.2 Infeksi COVID-19 Pada Kehamilan

2.2.2.1 Patofisiologi Infeksi COVID-19 Pada Kehamilan

Infeksi COVID-19 pada ibu hamil memiliki beberapa perbedaan dari kelompok tanpa kehamilan, meliputi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 pada kehamilan, perubahan sistem imun, respirasi, dan koagulasi.

2.2.2.1.1 Peningkatan Ekspresi Reseptor ACE-2

Sel-sel villus sitotrofoblast, sinsiotrofoblas, dan desidua basalis yang terdapat di dalam plasenta akan meningkatkan ekspresi reseptor ACE2 selama kehamilan, terutama pada trimester 1 (Phoswa & Khaliq, 2020). Peningkatan reseptor ACE2 menyebabkan ibu hamil menjadi lebih rentan mengalami infeksi COVID-19.

2.2.2.1.2 Perubahan Sistem Imun

Pada kehamilan terjadi perubahan sistem imun yang mengurangi kemampuannya dalam mengeliminasi sel-sel yang telah terinfeksi virus SARS-CoV-2. Perubahan sistem imun yang dimaksud berupa peningkatan ekspresi sel Th2, dan CD4+ pada kehamilan, yang menyebabkan pergeseran mekanisme imun menjadi imunitas humoral. Selain itu, pada kehamilan juga terjadi penurunan ekspresi sel *natural killer* (NK) yang akan menurunkan *viral clearance* pada infeksi COVID-19. Pada kehamilan terjadi peningkatan kadar progesteron yang akan mempercepat proses perbaikan jaringan paru yang rusak akibat inflamasi (Wastnedge, Reynolds, et al., 2021)

2.2.2.1.3 Perubahan Sistem Respirasi

Perubahan fisiologis saat kehamilan menyebabkan wanita hamil lebih rentan mengalami hipoksia, dan peningkatan risiko perburukan gagal napas pada infeksi COVID-19 dengan kehamilan. Pada saat kehamilan, akan terjadi peningkatan hormon progesteron yang menyebabkan bronkodilatasi, disertai edema dan hiperemis pada mukosa saluran napas. Diafragma pada wanita hamil

akan semakin terdorong ke atas semakin tinggi uterus, dan usia gestasi. Kemudian terjadi peningkatan tekanan negatif pada pleura yang menyebabkan penutupan saluran napas, sehingga terjadi penurunan 20-30% kapasitas residu fungsional (FRC). Pada kehamilan juga terdapat mekanisme kompensasi untuk mengurangi risiko hipoksia, berupa peningkatan volume tidal, dan hiperventilasi yang menyebabkan peningkatan frekuensi pernapasan (Wastnedge, Reynolds, et al., 2021; Yuki et al., 2020; Zou et al., 2020).

2.2.2.1.4 Perubahan Sistem Koagulasi

Pada saat kehamilan, terjadi keadaan hiperkoagulabilitas yang disebabkan oleh peningkatan thrombin, inflamasi intravaskuler, dan faktor koagulasi serta fibrinolitik, seperti plasmin (Wastnedge, Reynolds, et al., 2021). Hal tersebut menyebabkan peningkatan risiko kejadian tromboemboli pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Di Renzo & Giardina, 2020), dari 184 ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 dengan pneumonia, terdapat 31% pasien yang mengalami emboli paru.

2.2.2.2 Komorbiditas Ibu Hamil yang Terinfeksi COVID-19

Komorbid adalah satu atau lebih penyakit lain yang timbul bersamaan maupun sebelum adanya penyakit utama, baik keduanya berhubungan atau tidak, untuk memperburuk kondisi kesehatan seorang pasien (Jakovljević & Ostojić, 2013). Pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19 terdapat beberapa komorbid yang dapat meningkatkan risiko keparahan pada luaran maternal, dan neonatal, seperti penyakit kronik pada saluran napas, hipertensi, kondisi obesitas, dan diabetes mellitus (Vouga *et al.*, 2021).

2.2.2.2.1 Penyakit Kronik Saluran Napas

Penyakit kronik pada saluran napas seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma, dan hipertensi pulmonal dapat meningkatkan risiko kejadian pneumonia pada infeksi COVID-19, jika dibandingkan dengan orang tanpa komorbid tersebut (Beltramo *et al.*, 2021). COVID-19 yang disertai dengan kejadian pneumonia dapat mempengaruhi kondisi luaran neonatus berupa berat badan lahir rendah, persalinan prematur, asfiksia pada neonatus, hingga sindrom distress pernapasan (Nawsherwan *et al.*, 2020). Selain itu,

luaran neonatus juga akan semakin terpengaruh jika infeksi COVID-19 terjadi pada trimester ketiga kehamilan (Nawsherwan *et al.*, 2020).

Pengaruh COVID-19 yang disertai pneumonia terhadap kondisi neonatus belum diketahui secara jelas. Pneumonia pada infeksi COVID-19 dapat menyebabkan hipoksemia, dan meningkatkan derajat keparahan pada kondisi ibu hamil sehingga dapat mempengaruhi perkembangan janin, dan luaran neonatus. Sel epitel pada bronkus, dan alveolus paru-paru normalnya akan mengekspresikan reseptor ACE-2. Namun, pada pasien dengan penyakit kronik saluran napas akan terjadi peningkatan ekspresi ACE-2, dan intracelullar adhesion-1 (ICAM-1) sehingga pasien lebih rentan untuk terinfeksi COVID-19 (Singh *et al.*, 2022).

2.2.2.2.2 Hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik di atas 129 mmhg dengan atau tanpa peningkatan tekanan darah diastolik di atas 89 mmhg (Kemenkes.RI, 2014). Klasifikasi

hipertensi berdasarkan *Joint National Committee*

(JNC) 8: (Unger *et al.*, 2020)

Faktor risiko lainnya	Tinggi-Normal (mmhg)	Grade 1 (mmhg)	Grade 2 (mmhg)
	SBP 130-139 atau/dan DBP 85-89	SBP 140-159 atau/dan DBP 90-99	SBP ≥ 160 atau/dan DBP ≥ 100
Tidak ada faktor risiko	Rendah	Sedang	Sedang-tinggi
1 – 2 faktor risiko	Rendah	Sedang	Tinggi
≥ 3 faktor risiko	Rendah-sedang	Tinggi	Tinggi
Faktor risiko HMOD (<i>Hypertension mediated organ dysfunction</i>), penyakit ginjal kronik, DM, dan penyakit kardiovaskuler	Tinggi	Tinggi	Tinggi

Tabel 2. 2 Kriteria Hipertensi Berdasarkan JNC 8

Reseptor ACE-2 (*angiotensin converting enzym-2*) berhubungan dengan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Aktivasi RAAS dimulai ketika liver mengekspresikan angiotensinogen yang akan diubah menjadi angiotensin-1 (ang-1) oleh renin. Kemudian

ACE akan mengubah angiotensin-1 menjadi angiotensin-2 (ang-2), yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah, dan menyebabkan hipertensi (Rodrigues & de Oliveira, 2021).

Mekanisme kompensasi untuk menurunkan tekanan darah diperantarai oleh ACE-2, dimana ACE-2 akan mengubah angiotensin-2 menjadi angiotensin 1-7 (ang 1-7). Ang 1-7 akan berikatan dengan reseptor Mas (Mas-R), kemudian mengaktifasi bradykinin yang berfungsi sebagai vasodilator, menurunkan tekanan darah, dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Namun, aktivasi angiotensin 1-7 dapat meningkatkan risiko kebocoran kapiler, dan peningkatan inflamasi lokal dengan peningkatan rekrutmen sel neutrofil (Bian & Li, 2021).

Virus SARS-CoV-2 memasuki tubuh, dan berikatan dengan reseptor ACE-2, sehingga akan menyebabkan penurunan kadar ACE-2 dalam tubuh. Hal tersebut menyebabkan penurunan konversi angiotensin-2 menjadi angiotensin-1, sehingga akan menyebabkan hipertensi.

Penurunan kadar ACE-2 dalam plasenta akan menyebabkan stress oksidatif, penurunan faktor proangiogenic plasenta, hingga terjadinya preeklamsia. Penurunan kadar angiotensin-2 juga menyebabkan vasokonstriksi villi plasenta, dan penurunan aliran darah fetus (Khalil, *et al.*, 2022; Eberle *et al.*, 2021).

2.2.2.2.3 Obesitas

Obesitas adalah penumpukan lemak tubuh berlebihan yang dapat mempengaruhi kondisi kesehatan, dan disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan energi dengan energi yang digunakan (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Obesitas dapat ditentukan dengan perhitungan rumus indeks massa tubuh (IMT).

$$IMT = \frac{\text{Berat badan (dalam satuan kg)}}{\text{Tinggi badan (meter)} \times \text{tinggi badan (meter)}}$$

Klasifikasi IMT berdasarkan nasional:

(Kementerian Kesehatan RI, 2018)

Klasifikasi		IMT (kg/m ²)
Kurus/underweight	Ringan	17,0 – 18,4
	Berat	<17,0

Normal		18,5 – 25,0
Gemuk (obesitas)	Ringan	25,1 – 27,0
	Berat	>27

Tabel 2. 3 Klasifikasi IMT

Kondisi obesitas dapat meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi di dalam tubuh, yang dikeluarkan oleh adiponektin yang berada dalam sel adiposit. Pada infeksi COVID-19 yang disertai dengan obesitas, virus akan memiliki cadangan glukosa yang lebih banyak, serta peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi secara signifikan, seperti interferon-1 (IFN-1), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor α (TNF- α). Kondisi peningkatan sitokin pro-inflamasi menyebabkan apoptosis sel endotel, kebocoran vaskuler, trombosis, infiltrat sel inflamasi, dan kerusakan sel alveolar. Peningkatan sitokin pro-inflamasi selama kehamilan menyebabkan kondisi hipoksemia pada plasenta, sehingga menyebabkan abortus spontan, IUGR, persalinan prematur, dan preeklamsia (Mccartney *et al.*, 2020).

2.2.2.2.4 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dalam kehamilan dapat dibedakan menjadi komorbid pre-gestasional (berupa diabetes mellitus pada kehamilan), dan komorbid gestasional (berupa diabetes mellitus gestasional). Diagnosis diabetes mellitus pada kehamilan dapat ditegakkan apabila terdapat salah satu dari kriteria berikut: (Kurniawan, 2017)

Pemeriksaan	Kadar glukosa (mg/dl)
Gula darah puasa	126
Glukosa darah 2 jam pasca pembebanan 75-gram glukosa	200
Glukosa darah sewaktu (dengan gejala khas, meliputi polidipsi, poliuri, dan polifagi)	200

Tabel 2. 4 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus Pada Kehamilan

Kriteria diagnosis diabetes mellitus gestasional

(DMG) meliputi:

Pemeriksaan	Kadar glukosa (mg/dl)
Glukosa darah puasa	92 – 125
Glukosa darah 1 jam pasca pembebanan glukosa 75 gram	180
Glukosa darah 2 jam pasca pembebanan glukosa 75 gram	153 – 199

Tabel 2. 5 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus Gestasional

Virus SARS-CoV-2 dapat mengubah metabolisme glukosa, dan memperburuk profil glikemik sehingga memperparah kondisi maternal ibu hamil yang memiliki komorbid diabetes mellitus baik tipe 1 (T1DM) maupun tipe 2 (T2DM). Kondisi hiperglikemia pada ibu hamil dapat diperparah oleh infeksi COVID-19 sehingga meningkatkan risiko pre-eklampsia, hipoksia, persalinan seksio caesarean, makrosomia, dan hipoglikemia pada neonatus yang dilahirkan (Eberle *et al.*, 2021).

Ibu hamil dengan penyakit diabetes mellitus berada dalam kondisi pro-inflamasi yang semakin diperparah jika ibu hamil tersebut terinfeksi COVID-19. Kondisi hiper-inflamasi dapat menyebabkan plasenta mengalami iskemia, hingga berisiko terjadi pre-eklampsia. Kejadian pre-eklampsia disebabkan oleh penurunan kadar angiotensin-(1-7) selama infeksi COVID-19 sehingga terjadi vasokonstriksi berlebihan. Inflamasi maternal dapat mempengaruhi

perkembangan otak fetus, dan fungsi neuronalnya (Eberle *et al.*, 2021).

2.2.3 Mekanisme Transmisi COVID-19

Infeksi COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan pada tahun 2019, yang diawali dengan penularan *zoonotic* yaitu hewan ke manusia, kemudian berkembang menjadi manusia ke manusia. Penelitian menyebutkan bahwa kelelawar merupakan natural host dari virus SARS-CoV-2, namun belum ada penelitian yang mampu membuktikan proses penularan hewan ke manusia, maupun sebaliknya (Dhama *et al.*, 2020).

Proses penularan COVID-19 (manusia-manusia) dapat terjadi melalui droplets dari pasien yang terinfeksi COVID-19. Droplets merupakan percikan cairan yang keluar dari saluran napas ketika pasien batuk, bersin, dan berbicara. Penularan melalui droplets dapat terjadi secara kontak langsung dengan pasien COVID-19, maupun penularan tidak langsung dengan cara penempelan droplets ke benda-benda sekitar (Tfi *et al.*, 2020). Virus SARS-CoV-2 dapat memasuki tubuh melalui membran mukosa seperti mukosa mata, mulut, dan hidung (World Health Organization, 2020).

2.2.4 Diagnosis COVID-19

2.2.4.1 Anamnesis

Berdasarkan penelitian (Van Loon *et al.*, 2021), dari 186 pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa kehamilan, didapatkan anamnesis keluhan gejala berupa, demam (100%), batuk (82,16%), sakit tenggorokan (50,27%), hidung berair (50,81), sakit kepala (78,38%), myalgia (70,27%), diare (19,46%), kelelahan (76,7%), sulit bernapas (40%), bersin (35,68%), dan kehilangan indera penghidu (39,74%). Dari data tersebut, terdapat perbedaan signifikan pada kelompok pasien dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 berupa, batuk, sakit kepala, dan kehilangan indera penghidu.

Pada penelitian (Ayed *et al.*, 2020), dari 165 ibu hamil dengan infeksi COVID-19 memiliki gejala berupa demam (58%), batuk (50,6%), kehilangan indera penghidu (5,8%), sakit tenggorokan dan hidung berair (24,3%), malaise 15,1%, nyeri dada dan sesak napas (12,8%), diare 6,4%, sedangkan sisanya asimptomatik (11,3%). Anamnesis juga perlu ditanyakan riwayat perjalanan dalam kurun 1 minggu terakhir, riwayat kontak dengan penderita terkonfirmasi COVID-19, dan riwayat bekerja/berkunjung di area terjangkit COVID-19 (Burhan, 2020).

2.2.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik didasarkan pada klasifikasi derajat keparahan gejala, yaitu:

- a. Tanpa gejala

Pasien tanpa gejala, dan hasil pemeriksaan fisik dalam batas normal (Burhan, 2020).

b. Ringan

Pasien dengan gejala tidak spesifik, seperti demam, myalgia, batuk, anoreksia, malaise, sesak ringan, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, dan sakit kepala. Tidak terdapat tanda pneumonia berat (Burhan, 2020).

c. Sedang

Pasien dewasa dengan pneumonia tanpa gejala pneumonia berat, dan tidak membutuhkan terapi oksigen tambahan. Sedangkan pada pasien anak ditandai dengan pneumonia tidak berat yang disertai dengan keluhan batuk atau sulit bernapas, dan napas cepat (Burhan, 2020).

d. Berat

Pasien demam, atau sedang dalam pengawasan infeksi saluran napas atau pneumonia, ditambah dengan salah satu dari (Burhan, 2020):

A. Laju pernafasan >30 x/menit

B. Distress nafas berat

C. $SpO_2 <93\%$ pada suhu kamar atau $PaO_2/FiO_2 <300$

e. Kritis

Pasien dengan gagal napas, ARDS, syok sepsis, dan atau multiple organ failure (Burhan, 2020).

2.2.4.3 Pemeriksaan Penunjang

2.2.4.3.1 Pemeriksaan RT-PCR (*Real Time-Reverse Polymerase Chain Reaction*)

Pemeriksaan RT-PCR menggunakan sampel swab nasofaring merupakan *gold standar* pada diagnosis COVID-19. Pemeriksaan RT-PCR dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan virus SARS-CoV-2 dengan cara membaca urutan genome DNA virus (Donders *et al.*, 2020).

2.2.4.3.2 Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi bertujuan untuk identifikasi antibodi IgG dalam darah, menggunakan teknik ELISA. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Tsatsaris *et al.*, 2020), dari 529 pasien hamil yang terkonfirmasi COVID-19, hanya 4.7% pasien yang memiliki hasil positif pada pemeriksaan serologi.

2.2.4.3.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada infeksi COVID-19 dengan kehamilan, didapatkan hasil berupa peningkatan signifikan marker-marker inflamasi seperti hitung jumlah leukosit, neutrofil, CRP, prokalsitonin, dan D-dimer dibandingkan pada pasien COVID-19 tanpa kehamilan (Wang *et al.*, 2020).

2.2.4.3.4 Pemeriksaan CT-Scan

Pemeriksaan CT-scan dilakukan untuk mengetahui derajat keparahan infeksi COVID-19. Pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat, akan ditemukan gambaran berupa konsolidasi, dan *ground glass opacity* (GGO) paru, yang menandakan penurunan fungsi paru. Pemeriksaan CT-scan juga berfungsi untuk melihat luas lesi, dan lokasi lesi apakah unilateral atau bilateral pada kedua lapang paru. Hasil pemeriksaan CT-scan pasien COVID-19 dengan kehamilan memiliki tingkat konsolidasi, dan efusi pleura yang lebih signifikan dibandingkan pada kelompok pasien tanpa kehamilan (Ashokka *et al.*, 2020) (Nair *et al.*, 2022).

2.3 Hubungan Infeksi COVID-19 Pada Ibu Hamil dengan Luaran Neonatus

Infeksi COVID-19 pada ibu hamil dapat mempengaruhi luaran neonatal, meliputi kematian neonatus, skor APGAR, berat badan lahir rendah, persalinan prematur, gejala berdasarkan infeksi COVID-19 neonatus, dan swab nasofaring neonatus.

2.3.1 Kematian Neonatus

Kematian neonatus adalah kematian bayi pada rentang usia 28 hari pertama kehidupan (UNICEF, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Roro *et al.*, 2019), penyebab kematian neonatus terbanyak

terjadi karena infeksi (60%), asfiksia (23%), kelahiran prematur (16%), dan kelainan kongenital (1%).

2.3.2 Skor APGAR

Berdasarkan penelitian pada neonatus yang dilahirkan oleh ibu hamil dengan infeksi COVID-19 memiliki skor apgar ≥ 7 atau baik (85%), dan <7 atau tidak baik (15%). Neonatus yang mengalami penurunan skor apgar (<7) biasanya disebabkan oleh adanya depresi respirasi sedang-berat pada neonatus (Naveen Chandra *et al.*, 2020).

2.3.3 Berat Badan Lahir Rendah

Berat badan lahir rendah dapat dipengaruhi oleh IUGR (intrauterine growth retardation), dan kelahiran prematur. IUGR disebabkan oleh insufisiensi aliran darah uterine ke plasenta yang dapat dipengaruhi oleh adanya infeksi ekstra-uterin, trauma, dan infeksi pada masa kandungan (Anil *et al.*, 2020). Kondisi tersebut menyebabkan fetus kekurangan nutrisi sehingga mengalami kegagalan dalam proses perkembangan dalam kandungan, yang dapat menyebabkan indeks antropometri, seperti berat badannya lebih rendah dari ukuran normal (Anil *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Dileep *et al.*, 2022), dari 200 ibu hamil dengan infeksi COVID-19, terdapat 35% neonatus yang mengalami persalinan prematur, dan 30,5% neonatus yang mengalami berat badan lahir rendah (BBLR). Risiko berat badan lahir

rendah (BBLR) meningkat pada ibu hamil multigravida, dan ibu hamil dengan gejala COVID-19 yang parah (Dileep *et al.*, 2022).

2.3.2 Persalinan Prematur

Persalinan prematur dipengaruhi oleh 3 komponen penting, yaitu kondisi serviks, kontraksi uteri, dan aktivasi membrana desidua yang berkaitan dengan kejadian infeksi selama masa kehamilan, stress, abrupcio plasenta, plasenta previa, dan *premature preterm ruptur of membran* (PPROM) (Jain & Gyamfi-Bannerman, 2021). Pada kejadian kehamilan dengan infeksi, terjadi peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, dan prostaglandin yang menyebabkan adanya peningkatan metalloproteases yang dapat mendegradasi strobma serviks sehingga menstimulasi pembukaan dan penipisan serviks secara dini (Nadeau *et al.*, 2016). Selain itu, peningkatan prostaglandin juga berhubungan secara langsung terhadap peningkatan kontraksi myometrium, yang memicu proses persalinan prematur (Nadeau *et al.*, 2016).

Infeksi COVID-19 pada ibu hamil juga meningkatkan risiko persalinan prematur pada neonatus, hal tersebut disebabkan oleh komplikasi COVID-19 terhadap kondisi fetus berupa, ketuban pecah dini (n=39), ketuban pecah dini pada kehamilan preterm (n=11), gejala ibu hamil mild-severe (n=3), pneumonia (n=3), dan preeklampsia berat (n=4) (Martinez-perez *et al.*, 2021). Ibu hamil

dengan infeksi COVID-19 seringkali mengalami kontraksi uterus, pembukaan serviks, dan penipisan jalan serviks yang berhubungan dengan peningkatan risiko persalinan prematur iatrogenic dengan seksio sesarea (Bağlı *et al.*, 2021).

2.3.3 Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Neonatus

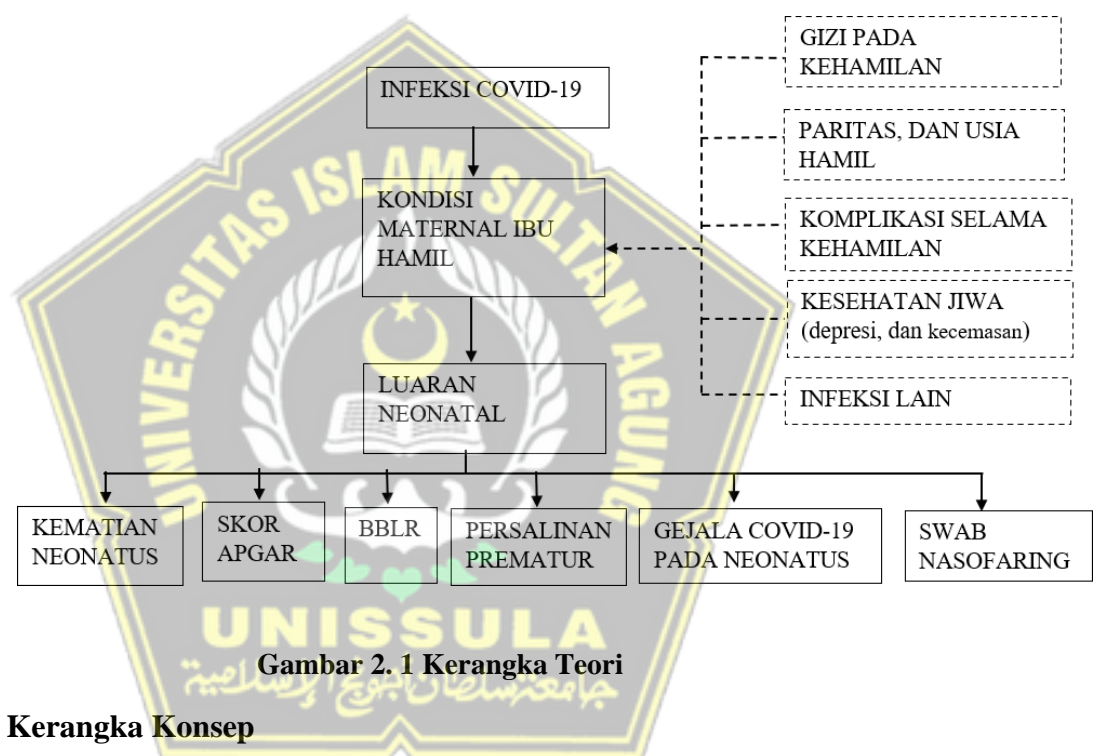
Berdasarkan data penelitian (Zhu *et al.*, 2020), 9 dari 10 neonatus terkonfirmasi infeksi COVID-19 melalui swab nasofaring, yang dilahirkan oleh ibu hamil yang juga terkonfirmasi, dimana neonatus tersebut memiliki gejala berupa dispnea/pasien kesulitan bernapas (n=67%), sianosis (n=33%), muntah dan intoleransi makanan (22%), demam (22%), peningkatan denyut nadi (11%), bayi menangis rewel, dan muncul ruam kemerahan (n=33%). Neonatus yang dilahirkan dari ibu hamil dengan infeksi COVID-19 lebih sering mengalami gejala terkait COVID-19 berupa distress pernapasan, demam, intoleransi makanan, mual, muntah, dan perubahan warna kulit menjadi kuning (ikterik) (Tatura, 2022).

2.3.4 Swab Nasofaring Neonatus

Berdasarkan penelitian (Sharma *et al.*, 2021), terdapat 2 dari 44 neonatus terkonfirmasi COVID-19 melalui swab nasofaring. Transmisi COVID-19 pada neonatus diduga dapat terjadi melalui 2 jalur, yaitu jalur vertikal (maternal-fetal), dan horizontal (maternal-neonatus), namun belum terdapat penelitian yang mampu membuktikan adanya penularan melalui jalur vertikal, maupun

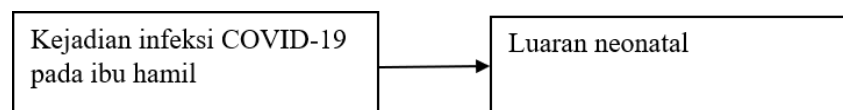
horizontal (Saeedi *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Ma *et al.*, 2020), penularan COVID-19 melalui jalur vertikal tidak dapat dibuktikan, karena hasil pemeriksaan RNA SARS-CoV-2 yang negatif pada seluruh sampel cairan amnion, tali pusat, swab nasofaring neonatus, dan ASI.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

1. Terdapat perbedaan luaran neonatal antara ibu hamil dengan infeksi COVID-19 dan ibu hamil tanpa infeksi COVID-19.
2. Terdapat perbedaan luaran neonatal antara ibu hamil dengan infeksi COVID-19 dengan komorbid, dan tanpa komorbid.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional* dengan memakai data retrospektif berupa rekam medis. Penelitian ini menggambarkan perbedaan luaran neonatal antara ibu hamil dengan dan tanpa infeksi COVID-19, berdasarkan data rekam medis di RSUD K.R.M.T Wongsonegoro.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi *Coronavirus disease* (COVID-19) yang dirawat di RSUD KRMT Wongsonegoro.

3.2.1.2 Variabel Terikat

Variabel Terikat, meliputi:

- Kematian neonatus
- Skor APGAR
- Berat badan lahir rendah (BBLR)
- Persalinan prematur
- Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Neonatus

- Pemeriksaan Serologi SARS-CoV-2 Neonatus

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Infeksi COVID-19 pada Ibu Hamil

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi *Coronavirus disease* (COVID-19). COVID-19 dalam penelitian ini diambil berdasarkan diagnosis yang ditegakkan oleh dokter penanggung jawab pasien yang tercantum dalam rekam medis pasien, dan dibagi menjadi:

- a. Covid 1
- b. Tidak Covid 2

Skala data yang digunakan adalah nominal.

Ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 dibagi lagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok dengan, dan tanpa komorbid. Komorbid pada kehamilan yang dimaksud dalam penelitian ini adalah pasien yang memiliki salah satu atau lebih dari penyakit pada paru-paru, hipertensi, obesitas, dan diabetes mellitus. Data komorbid tercantum dalam rekam medis pasien, dan kemudian dibagi menjadi:

- a. Ibu hamil COVID-19 dengan komorbid 1
- b. Ibu hamil COVID-19 tanpa komorbid 2

Skala data yang digunakan adalah nominal.

3.2.2.2 Berat Badan Lahir Rendah

Berat badan yang diukur beberapa menit setelah bayi tersebut dilahirkan, yang berada dalam rentang $<2,500$ gram. Data tersebut tercantum dalam rekam medis pasien, dan dibagi menjadi:

- a. Berat lahir rendah (2,500-1,501 gram)
- b. Berat lahir sangat rendah (1,500-1001 gram)
- c. Berat lahir amat sangat rendah ($<1,000$ gram)

Skala data yang akan digunakan adalah skala ordinal.

3.2.2.3 Persalinan Prematur

Persalinan neonatus yang berusia di bawah 37 minggu gestasi, dimana data tersebut terdapat dalam rekam medis pasien, dan dibagi menjadi:

- a. Persalinan preterm ekstrem (<28 minggu),
- b. Persalinan sangat preterm (28-32 minggu),
- c. Persalinan moderate-late preterm (32-37 minggu).

Skala data yang akan digunakan adalah skala ordinal.

3.2.2.4 Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Neonatus

Keluhan yang dirasakan oleh neonatus berdasarkan gejala infeksi COVID-19, dimana neonatus menderita satu atau lebih dari gejala seperti distress pernapasan, demam, batuk, intoleransi makanan, mual, muntah, dan ikterik. Data tersebut terdapat dalam rekam medis pasien, dan dibagi menjadi:

- a. Bergejala 1

- b. Asimptomatik 2

Skala data yang akan digunakan adalah skala nominal.

3.2.2.5 Pemeriksaan Serologi SARS-CoV-2 Neonatus

Pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan antigen virus SARS-CoV-2, data tersebut terdapat dalam rekam medis pasien, dan dibagi menjadi:

- a. Serologi SARS-CoV-2 reaktif 1
b. Serologi SARS-CoV-2 negatif 2

Skala data yang akan digunakan adalah skala nominal.

3.2.2.6 Kematian Neonatus

Kematian neonatus adalah kematian bayi baru lahir hingga bayi usia 28 hari, data tersebut terdapat dalam rekam medis pasien, dan dibagi menjadi:

- a. Neonatus lahir kemudian meninggal 1
b. Neonatus tidak meninggal 2

Skala data yang digunakan adalah skala nominal.

3.2.2.7 Skor APGAR

Skor APGAR merupakan skor untuk menilai kondisi kesehatan neonatus yang dilakukan pada menit pertama, dan menit kelima. Data tersebut terdapat dalam rekam medis pasien, kemudian dibagi menjadi:

- a. APGAR Skor kurang (<7) : 1
- b. APGAR Skor baik (≥ 7) : 2

3.3. Populasi

3.3.1. Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19, beserta neonatus yang dilahirkan.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah semua ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 yang melakukan persalinan di RSUD KRMT Wongsonegoro tahun 2020 – 2021.

3.4. Sampel

$$n = \frac{N z^2 p q}{d^2 (N-1) + z^2 p q}$$

$$n = \frac{960 \cdot 1.96^2 \cdot 0.08 \cdot 0.9}{0.05^2 (1164-1) + 1.96^2 \cdot 0.08 \cdot 0.9}$$

$$n = \frac{265}{3} = 88 \text{ sampel}$$

Keterangan:

Z_α = derivat baku alfa

Z_β = derivat baku beta

P_2 = Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya

$Q_2 = 1 - P_2$

P_1 = proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgment peneliti

P = proporsi total = $(P_1 + P_2) / 2$

$Q = 1 - P$

Sampel pada penelitian ini diambil dengan teknik *probability sampling* yaitu *simple random sampling*. Peneliti mengolah data secara acak dari data rekam medis pasien hamil yang terdiagnosis, dan tidak terdiagnosis sebagai COVID-19, beserta neonatus yang dilahirkannya di RSUD KRMT Wongsonegoro.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

Data rekam medis semua pasien hamil yang terdiagnosis, dan tidak terdiagnosis klinis COVID-19, beserta neonatus yang dilahirkannya, periode tahun 2020 – 2021 di RSUD KRMT Wongsonegoro.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

Data rekam medis pasien yang tidak lengkap.

3.6. Instrumen dan Bahan Penelitian

Data yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder berupa data rekam medis pasien.

3.7. Cara Penelitian

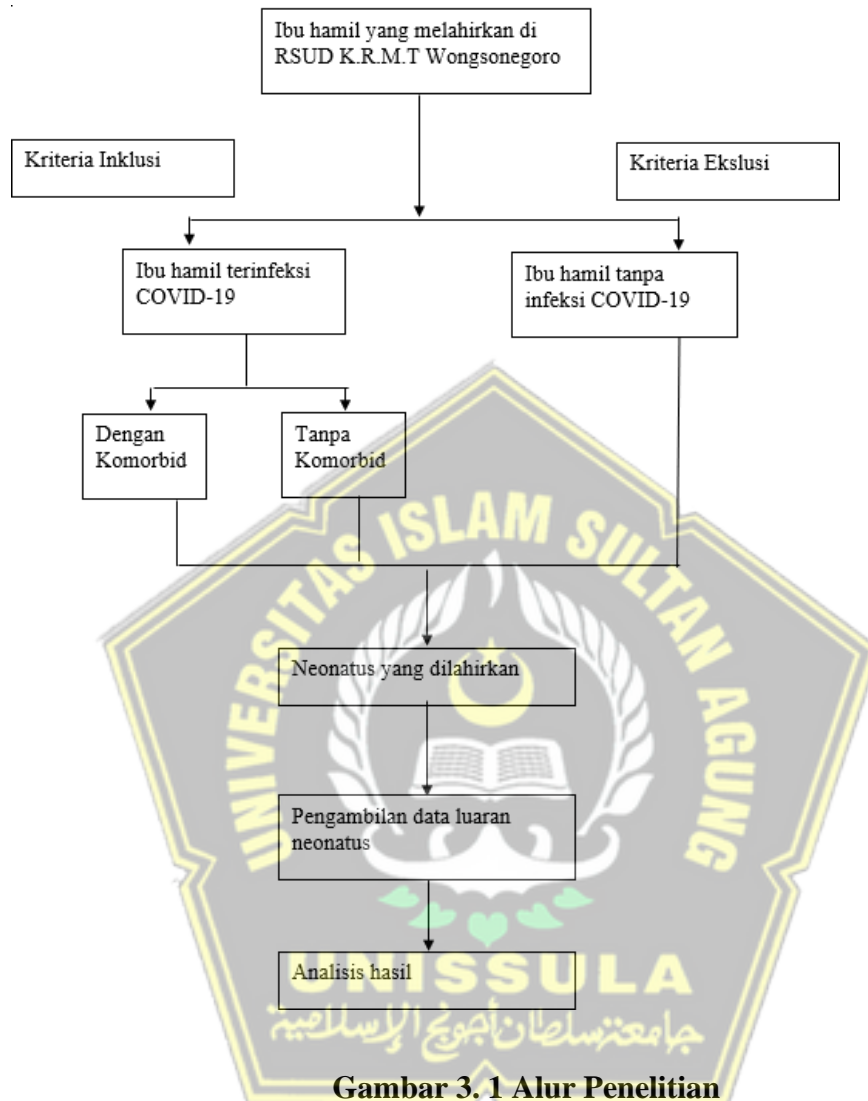
3.7.1. Perencanaan Penelitian

Sebelum dilakukan penelitian, terdapat beberapa hal yang harus dilakukan terlebih dahulu, seperti perumusan masalah, penentuan populasi, sampel, dan metode yang akan digunakan dalam penelitian.

3.7.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Menyusun proposal penelitian dan surat perjanjian dengan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung terkait dengan pelaksanaan penelitian.
2. Membuat surat perizinan kepada RSUD KRMT Wongsonegoro selaku tempat dilaksanakannya penelitian.
3. Mendata ibu hamil yang melakukan persalinan dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 yang terdata di bagian rekam medis RSUD KRMT Wongsonegoro.
4. Mengumpulkan data yang diperlukan dari rekam medis pasien, yaitu luaran neonatal pada ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19, berupa data terkait kejadian berat badan lahir rendah (BBLR), persalinan prematur, gejala berdasarkan infeksi COVID-19 neonatus, pemeriksaan swab nasofaring, kematian neonatus, dan skor apgar.
5. Mencatat data penelitian yang akan digunakan.
6. Mengolah dan menganalisa data yang telah dicatat.

3.7.3. Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.8. Tempat dan Waktu

3.8.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD K.R.M.T Wongsonegoro.

3.8.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus – Oktober 2022.

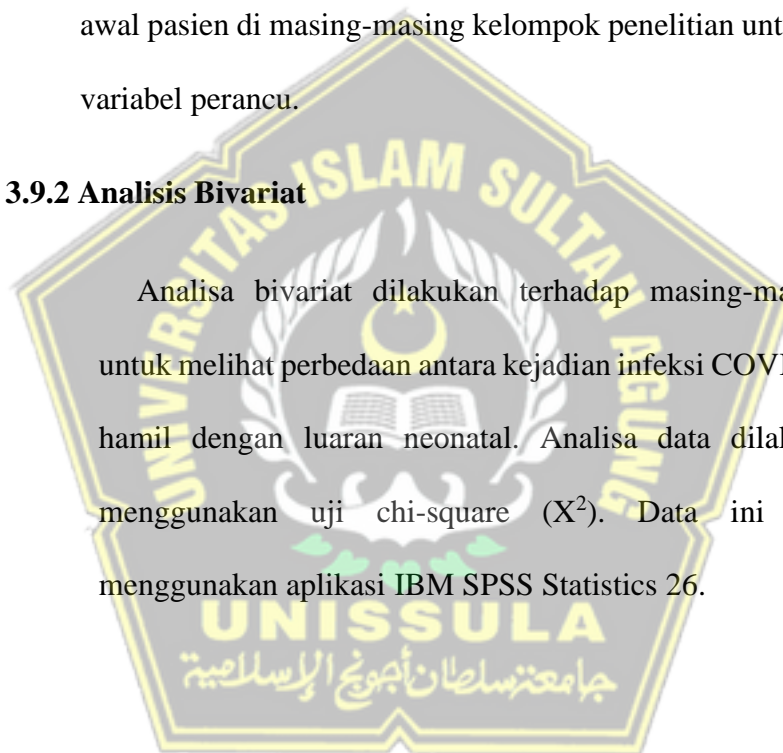
3.9. Analisis Hasil

3.9.1. Analisis Univariat

Data rekam medis yang terkumpul dimasukkan ke dalam tabel penelitian secara manual. Analisa univariat dilakukan terhadap masing-masing variabel untuk melihat distribusi frekuensi. Peneliti akan melihat, dan menyeimbangkan distribusi karakteristik demografi awal pasien di masing-masing kelompok penelitian untuk mengontrol variabel perancu.

3.9.2 Analisis Bivariat

Analisa bivariat dilakukan terhadap masing-masing variabel untuk melihat perbedaan antara kejadian infeksi COVID-19 pada ibu hamil dengan luaran neonatal. Analisa data dilakukan dengan menggunakan uji chi-square (X^2). Data ini akan diolah menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistics 26.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Karakteristik Sampel

Penelitian ini meneliti terkait hubungan infeksi COVID-19 pada ibu hamil dengan luaran neonatal. Penelitian dilakukan di RSUD K.R.M.T Wongsonegoro pada periode Januari 2020-Desember 2021, dan terdapat 960 ibu hamil yang bersalin dalam periode tersebut. Dari 960 data rekam medis ibu hamil yang bersalin di RSUD K.R.M.T Wongsonegoro, peneliti mengambil 88 sampel rekam medis secara acak, dimana didapatkan 48 ibu hamil terkonfirmasi positif COVID-19, dan 40 ibu hamil negatif.

Ibu hamil dengan infeksi COVID-19 adalah pasien yang sudah dinyatakan positif COVID-19 oleh dokter, melalui serangkaian anamnesis, pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan swab nasofaring, dan serologi. Berdasarkan **Tabel 4.1**, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok penelitian pada masing-masing karakteristik ibu hamil. Pada uji serologi IgM COVID-19 terdapat 48 ibu hamil positif, dan 40 ibu hamil negatif yang kemudian dijadikan acuan pembagian dua kelompok penelitian. Uji serologi IgG SARS-CoV-2 hanya dilakukan pada kelompok ibu hamil yang sudah terkonfirmasi COVID-19, dimana dari 48 kasus terkonfirmasi terdapat 30 ibu hamil dengan IgG reaktif. Paritas diklasifikasikan menjadi dua yaitu, nulipara, dan multipara, dimana

kehamilan nulipara lebih berisiko. Usia kehamilan dibedakan menjadi dua yaitu, usia berisiko tinggi (>34 tahun atau <18 tahun), dan usia risiko rendah (18-34 tahun).

Pada penelitian ini, komplikasi maternal yang terjadi pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19 meliputi 19 kasus anemia, 15 kasus hipertensi gestasional, 12 kasus DM gestasional, 7 kasus antepartum hemmoragik, 7 kasus PROM, dan tidak terdapat kasus infeksi lainnya yang bersamaan dengan infeksi SARS-CoV-2. Sedangkan pada kelompok ibu hamil tanpa infeksi COVID-19 terdapat 24 kasus anemia, 15 kasus hipertensi gestasional, 12 kasus DM gestasional, 7 kasus antepartum hemmoragik, 7 kasus PROM, dan 2 kasus ibu hamil terinfeksi demam berdarah. Rekam medis pasien tidak menyebutkan riwayat kesehatan jiwa ibu hamil.

Pada penelitian ini tidak didapatkan data adanya ibu hamil dengan komorbid berupa riwayat penyakit pada saluran napas, dan diabetes mellitus. Didapatkan data komorbid berupa 1 kasus riwayat hipertensi, dan 14 kasus riwayat obesitas pada ibu hamil dengan infeksi COVID-10. Sedangkan pada ibu hamil tanpa infeksi COVID-19 hanya didapatkan komorbid berupa delapan kasus riwayat obesitas.

Tabel 4. 1 Karakteristik Ibu Hamil

Karakteristik Ibu	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Ibu Terkonfirmasi COVID-19 n= 48 (54%)	Ibu Tanpa Infeksi COVID 19 n=40 (46%)	
Serologi SARS-CoV-2			0.00
IGM			
Positif	48 (100%)	0	
Negatif	0	40 (100%)	
IGG			-
Positif	30 (62.5%)		
Negatif	18 (37.5%)		
Paritas			0.53
Nulipara	15 (31.3%)	15 (37.5%)	
Multipara	33 (68.7%)	25 (62.5%)	
Usia Hamil			0.69
Risiko Tinggi	10 (20.8%)	7 (17.5%)	
Risiko rendah	38 (79.2%)	33 (82.5%)	
Riw. Kesehatan Jiwa			
Depresi			-
Ya			
Tidak			
Kecemasan			-
Ya			
Tidak			
Komplikasi Kehamilan			0.056
Anemia	19 (39.6%)	24 (60%)	
Ya	28(60.4%)	16 (40%)	
Tidak			0.35
Hipertensi gestasional	15 (31.3%)	9 (22.5%)	
Ya	33 (68.8%)	31 (77.5%)	
Tidak			0.13
DMG			
Ya	12 (25%)	5 (12.5%)	
Tidak	36 (75%)	35 (87.5%)	
Ante-partum hemmoragik	7 (14.6%)	3 (7.5%)	0.33 [◇]
Ya	41 (85.4%)	37 (92.5%)	
Tidak			
PROM			0.5
Ya	7 (14.6%)	8 (20%)	
Tidak	41 (85.4%)	32 (80%)	

Karakteristik Ibu	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Ibu Terkonfirmasi COVID-19 n= 48 (54%)	Ibu Tanpa Infeksi COVID 19 n=40 (46%)	
Infeksi Lainnya			0.20*
Ya	0	2 (5%)	
Tidak	48 (100%)	38 (95%)	
Komorbid			
Penyakit Saluran Napas			-
Ya			
Tidak			
Hipertensi			1 [◇]
Ya	1	0	
Tidak	47	40	
Obesitas			0.32
Ya	14	8	
Tidak	34	32	
Diabetes Mellitus			-
Ya			
Tidak			

Data diolah menggunakan uji komparatif chi-square. Data yang diberi tanda [◇], tidak memenuhi persyaratan uji chi-square sehingga dianalisis menggunakan uji fisher. Data yang diberi tanda - tidak dapat dilakukan uji komparatif.

4.1.2 Analisis Uji Komparatif

Penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah terdapat perbedaan signifikan luaran neonatal pada neonatus yang dilahirkan dari ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19. Neonatus dirawat secara terpisah dari ibu hamil yang terkonfirmasi COVID-19, dan tidak dilakukan inisiasi menyusui dini untuk mencegah adanya transmisi secara horizontal. Luaran neonatal yang diteliti dalam penelitian ini adalah kematian neonatus, skor apgar, berat badan lahir rendah, persalinan prematur, gejala, dan pemeriksaan serologi IgM IgG SARS-CoV-2.

Berdasarkan **Tabel 4.2.** tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok penelitian pada variabel kematian neonatus (*p-value* 1), skor apgar (*p-value* 0.067), BBLR (*p-value* 0.5), dan persalinan prematur (*p-value* 1). Gejala neonatus memiliki perbedaan signifikan antara kedua kelompok penelitian (*p-value* 0.00). Gejala yang sering muncul pada neonatus adalah distress pernapasan ringan, dan ikterik.

Skor apgar dinilai pada menit pertama, dan kelima, namun pada keduanya tidak terdapat perbedaan signifikan. Pada penelitian ini, skor apgar diklasifikasikan menjadi dua yaitu, buruk (≤ 7), dan baik (> 7). Hasil penelitian ini didapatkan tujuh kasus ibu hamil terinfeksi COVID-19 dengan apgar skor buruk, dan 1 kasus yang tanpa disertai infeksi COVID-19. Berat badan lahir rendah pada penelitian ini dibagi menjadi tiga, yaitu berat badan lahir rendah (2500-1501 gram), sangat rendah (1500-1001 gram), dan ekstrem (< 1000 gram). Dimana pada penelitian didapatkan hasil 6 kasus, dan 3 kasus BBLR pada ibu dengan, dan tanpa infeksi COVID-19.

Persalinan prematur diklasifikasikan menjadi moderate-late (32-37 minggu), sangat prematur (28-31 minggu), ekstrem (< 28 minggu). Persalinan prematur pada ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 masing-masing berjumlah 6 kasus, dan 5 kasus. Pemeriksaan serologi SARS-CoV-2 IgG, dan IgM tidak dapat dilakukan uji komparatif karena pemeriksaan serologi hanya

diselenggarakan untuk neonatus yang dilahirkan dari ibu terkonfirmasi COVID-19. Pada penelitian didapatkan sembilan neonatus IgM reaktif, dan sepuluh neonatus IgG reaktif. Hasil penelitian didapatkan juga sembilan kasus neonatus IgM-IgG SARS-CoV-2 reaktif secara bersamaan ketika dilakukan pemeriksaan.

Tabel 4. 2 Uji Komparatif Chi-Square Antara Infeksi COVID-19 dengan Luaran Neonatal

Luaran Neonatus	Ibu Hamil		Nilai p
	Infeksi COVID-19 n=48 (54%)	Tanpa Infeksi COVID-19 n=40 (46%)	
Kematian Neonatus			1[◇]
Ya	1 (2.1%)	0	
Tidak	47 (97.9%)	40 (100%)	
Skor Apgar			
Menit 1			0.067
Ya	7 (14.6%)	1 (2.5%)	
Tidak	41 (85.4%)	39 (97.5%)	
Menit 5			0.214
Ya	5 (10.4%)	1 (2.5%)	
Tidak	43 (89.6%)	39 (97.5%)	
Berat Badan Lahir Rendah			0.502
Ya	6 (12.5%)	3 (7.5%)	
BBLR	6 (12.5%)	2 (5%)	
BBLSR	0	1 (2.5%)	
BBLR Ekstrem	0	0	
Tidak	42 (87.5%)	37 (92.5%)	
Persalinan Prematur			1[◇]
Ya	6 (12.5%)	5 (12.5%)	
Moderate-late	5 (10.5%)	5 (12.5%)	
Sangat prematur	1 (2%)	0	
Ekstrem	0	0	
Tidak	42 (87.5%)	35 (87.5%)	
Gejala			0.000*
Terdapat Gejala	30 (62.5%)	2 (5%)	
Tidak Terdapat Gejala	18 (37.5%)	38 (95%)	

Luaran Neonatus	Ibu Hamil	Nilai p	Luaran Neonatus
	Infeksi COVID-19 n=48 (54%)	Tanpa Infeksi COVID-19 n=40 (46%)	
Gejala, meliputi:	8 (16.7%)		
Distress Napas	40 (83.3%)	1 (2.5%)	0.036*
Ya		39 (97.5%)	
Tidak	0		
Demam Batuk	48 (100%)	0	-
Ya		40 (100%)	
Tidak	1 (2.1%)		
Intoleransi Makanan	47 (97.9%)	0	-
Ya		40 (100%)	
Tidak	2 (4.2%)		
Mual Muntah	46 (95.8%)	0	1 [◇]
Ya		40 (100%)	
Tidak			
Ikterik	29 (60.4%)		0.000*
Ya	19 (39.6%)	1 (2.5%)	
Tidak		39 (97.5%)	
Pemeriksaan SARS-CoV-2 Neonatus	Serologi Pada		
IgM			-
Reaktif	9 (18.8%)		
Tidak	39 (81.2%)		
IgG			-
Reaktif	10 (20.8%)		
Tidak	38 (79.2%)		

Data diolah menggunakan uji komparatif chi-square. Data yang diberi tanda [◇], tidak memenuhi persyaratan uji chi-square sehingga dianalisis menggunakan uji fisher. Data yang diberi tanda - tidak dapat dilakukan uji komparatif.

Tidak terdapat perbedaan signifikan luaran neonatus pada kelompok penelitian ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19. Berdasarkan **Tabel 4.3**, luaran neonatus cenderung dipengaruhi oleh komplikasi maternal, dan tingkat keparahan yang terjadi pada ibu hamil. Infeksi COVID-19 dapat meningkatkan risiko kejadian komplikasi maternal seperti diabetes mellitus gestasional, anemia, antepartum hemmoragik, dan PROM/ketuban pecah dini. Komplikasi maternal tersebut dapat

mempengaruhi luaran neonatus. Selain itu, pemeriksaan serologi immunoglobulin G SARS-CoV-2 reaktif pada ibu hamil (n=30/48) juga menjadi faktor proteksi pada kondisi ibu hamil, dan luaran neonatus.

Tabel 4. 3 Uji Komparatif Komplikasi Maternal Dengan Luarannya Neonatus

Luaran Neonatus	Komplikasi Kehamilan Pada Ibu Hamil Dengan, dan Tanpa Infeksi COVID-19 (total 88 ibu hamil)											
	Anemia		HT Ges		DM Ges		Antepartum Hemoragik		PROM		Infeksi Lainnya	
	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk
Kematian												
Ya	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Tidak	43	44	23	64	17	70	10	77	15	72	2	85
Nilai p	1 [◇]		0.273 [◇]		1 [◇]		1 [◇]		1 [◇]		1 [◇]	
Skor Apgar												
Buruk	0	8	3	5	4	4	3	5	2	6	0	8
Baik	43	37	21	59	13	67	7	73	13	67	2	78
Nilai p	0.006*		0.678 [◇]		0.042* [◇]		0.044* [◇]		0.62 [◇]		1 [◇]	
BBLR												
Ya	3	6	3	6	3	6	1	8	4	5	0	9
Tidak	40	39	14	65	21	58	9	70	11	68	2	77
Nilai p	0.485 [◇]		0.367 [◇]		0.700 [◇]		1 [◇]		0.042* [◇]		1 [◇]	
Persalinan Prematur												
Ya	3	8	7	4	3	8	1	10	8	3	0	11
Tidak	40	37	13	64	21	56	9	68	12	65	2	75
Nilai p	0.126		0.21 [◇]		1 [◇]		1 [◇]		0.39 [◇]		1 [◇]	
Gejala												
Ya	11	21	11	21	8	24	5	27	4	28	0	32
Tidak	32	24	11	13	9	47	5	51	11	45	2	54
Nilai p	0.04*		0.258		0.307		0.486 [◇]		0.391		0.532 [◇]	

Data diolah menggunakan uji komparatif chi-square. Data yang diberi tanda [◇], tidak memenuhi persyaratan uji chi-square sehingga dianalisis menggunakan uji fisher. Data yang diberi tanda - tidak dapat dilakukan uji komparatif.

Diabetes mellitus gestasional/DMG merupakan kondisi diabetes mellitus yang terdiagnosa setelah kehamilan. DMG pada kejadian COVID-19 dapat dibagi menjadi DMG sebelum, dan setelah terinfeksi COVID-19. Ibu hamil dengan infeksi COVID-19 lebih rentan mengalami peningkatan

kadar glukosa darah/hiperglikemia karena terganggunya hormon adiponektin. Infeksi COVID-19 dapat merusak jaringan adiposit sehingga keseimbangan hormon adiponektin terganggu. Penurunan kadar adiponektin menyebabkan terhambatnya proses glikogenesis sehingga terjadi kondisi hiperglikemia. Ibu hamil yang terdiagnosa DMG sebelum terinfeksi COVID-19 cenderung memiliki luaran neonatus yang lebih buruk. Hal ini dikarenakan hiperglikemia dapat meningkatkan respon inflamasi yang diinduksi infeksi COVID-19, dan memperparah kondisi ibu hamil hingga terjadi distress respirasi berat. Namun, ibu hamil dengan DMG memiliki kadar glukosa darah terkontrol dalam ambang normal cenderung memiliki luaran neonatus yang baik (Kolesnichenko *et al.*, 2022; Kugelman *et al.*, 2022).

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi maternal berupa anemia hemolitik melalui dua mekanisme utama, yaitu proses hemolisis, dan defisiensi enzim G6PD (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*). Kedua jalur tersebut akan menyebabkan peningkatan degradasi hemoglobin sehingga terjadi peningkatan kadar hb bebas, ferritin, dan retikulosit pada ibu hamil. Risiko kejadian anemia hemolitik pada kehamilan dengan infeksi COVID-19 meningkat seiring keparahan inflamasi akibat badai sitokin, dan reactive oxidative yang terbentuk. Ibu hamil dengan inflamasi berat menyebabkan sitokin dapat merusak eritrosit/hemolisis sehingga terjadi anemia. Hemolisis terjadi karena IgM pada ibu hamil dapat menempel pada permukaan eritrosit, dan memicu

pengaktifan sistem komplemen (C3d). Kondisi ibu hamil akan memburuk seiring penurunan kadar eritrosit, dan hb sehingga mempengaruhi luaran neonatus (Itriago *et al.*, 2022; Jawed *et al.*, 2020).

Antepartum hemmoragik adalah perdarahan vagina pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu gestasi. APH seringkali disebabkan oleh adanya kerusakan tingkat plasenta, meliputi plasenta previa, abrupsi plasenta, dan vasa previa. Infeksi COVID-19 adanya kerusakan plasenta karena reseptor ACE-2 juga ditemukan dalam plasenta. Kerusakan yang terjadi dapat berupa lesi nekrosis trophoblast, dan kolaps ruang intervilli plasenta. Kerusakan trofoblas menyebabkan penurunan transpor nutrisi ibu hamil ke janin sehingga menghambat pertumbuhan janin. Ruang intervilli plasenta berada di antara villi chorionic, dan pembuluh darah ibu. Apabila terjadi kolaps pada ruang intervilli, maka plasenta akan kehilangan elastisitasnya sehingga pembuluh darah akan lebih mudah ruptur ketika terjadi kompresi selama kehamilan (Garrido-Pontnou *et al.*, 2021; Pacu *et al.*, 2022; Rad *et al.*, 2021).

Ketuban Pecah Dini (*pre-labor rupture of membrane*) adalah kondisi pecahnya cairan amnion sebelum dimulainya proses intrapartum persalinan, dimana dapat dibagi menjadi ketuban pecah dini aterm (>37 minggu gestasi), dan prematur (<37 minggu gestasi). Kondisi ini ditandai dengan keluarnya cairan bening, dan berbau “fishy.” Hal ini terutama terjadi akibat peningkatan tekanan intrauterine yang dapat disebabkan oleh peningkatan kontraksi uterine berlebihan, dan infeksi intraamnion. Infeksi

COVID-19 dapat menyebabkan adanya peningkatan lokal sitokin sehingga terjadi ketidakseimbangan interaksi antara matriks metalloproteinase, dan inhibitorynya. Akibatnya terjadi peningkatan pembentukan kolagen, dan aktivitas enzim protease yang menyebabkan peningkatan tekanan intrauterine hingga terjadi ruptur pada cairan amnion (Akter et al., 2022; Dayal & Hong, 2022; Du et al., 2021).

Tabel 4. 4 Uji Komparatif Komorbid Pada Ibu Hamil Terinfeksi COVID-19 dengan Luaran Neonatal

Luaran Neonatus	Ibu Hamil dengan Infeksi COVID-19 (n=48)		Nilai p
	Dengan Komorbid	Tanpa Komorbid	
Kematian Neonatus			0.29 [◇]
Ya	1	0	
Tidak	13	34	
Skor Apgar			
Skor Apgar Menit 1			0.65 [◇]
Ya	1	13	
Tidak	6	28	
Skor Apgar Menit 5			1 [◇]
Ya	1	4	
Tidak	13	30	
BBLR			1 [◇]
Ya	2	12	
Tidak	4	30	
Persalinan Prematur			1 [◇]
Ya	2	12	
Tidak	4	30	

Luaran Neonatus	Ibu Hamil dengan Infeksi COVID-19 (n=48)		Nilai P
	Dengan Komorbid	Tanpa Komorbid	
Gejala			0.14
Terdapat Gejala	11	19	
Tidak Terdapat Gejala	3	15	
Rincian Gejala			
Distress Napas			0.08 [◇]
Ya	0	8	
Tidak	14	26	
Demam Batuk			-
Ya	0	0	
Tidak	14	34	
Intoleransi Makanan			1 [◇]
Ya	0	1	
Tidak	14	33	
Mual Muntah			1 [◇]
Ya	0	2	
Tidak	14	32	
Ikterik			0.31
Ya	10	19	
Tidak	4	15	
Serologi Neonatus			
IgM			1 [◇]
Reaktif	2	7	
Tidak	12	27	
IgG			0.7 [◇]
Reaktif	2	8	
Tidak	12	26	

Data diolah menggunakan uji komparatif chi-square. Data yang diberi tanda [◇], tidak memenuhi persyaratan uji chi-square sehingga dianalisis menggunakan uji fisher. Data yang diberi tanda - tidak dapat dilakukan uji komparatif.

Uji komparatif chi-square antara komorbid dengan luaran neonatal dilakukan pada kelompok penelitian ibu hamil dengan infeksi COVID-19. Hasil penelitian menunjukkan bahwa komorbid ibu hamil tidak secara signifikan mempengaruhi luaran neonatus. Namun, kelompok ibu

hamil terinfeksi COVID-19 dengan komorbid masih sangat terbatas pada penelitian ini, yaitu hipertensi ($n=1$), dan obesitas ($n=15$).

4.2 Pembahasan

Penelitian pada pasien ibu hamil yang melahirkan di RSUD K.R.M.T Wongsonegoro dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 didapatkan data berupa karakteristik ibu hamil, dan luaran neonatal. Karakteristik ibu hamil meliputi paritas, usia hamil, riwayat kesehatan jiwa, komorbid, dan komplikasi kehamilan. Luaran neonatus meliputi kematian neonatus, berat badan lahir neonatus, persalinan prematur, gejala, pemeriksaan IgM dan IgG SARS-CoV-2 neonatus, serta skor apgar.

Hasil penelitian terdapat perbedaan signifikan pada luaran neonatus berupa gejala ($p\text{-value } 0.00$) pada kedua kelompok penelitian. Namun, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada luaran kematian neonatus ($p\text{-value } 1$), berat badan lahir ($p\text{-value } 0.5$), persalinan prematur ($p\text{-value } 1$), dan skor apgar ($p\text{-value } 0.067$) tidak memiliki perbedaan signifikan. Salah satu faktor yang menjadi kendala dalam penelitian tersebut dikarenakan penelitian ini belum dapat mengeklusikan derajat keparahan ibu hamil, dan komplikasi maternal ibu hamil sehingga penelitian ini masih memiliki peluang untuk dipengaruhi oleh beberapa faktor lainnya tersebut.

4.2.1 Kematian Neonatus

Kematian neonatus tidak memiliki perbedaan signifikan pada kedua kelompok penelitian, dimana terdapat satu kasus kematian neonatus. Kematian neonatus pada ibu hamil dengan infeksi COVID-

19 cenderung dipengaruhi oleh tingkat keparahan maternal. Ibu hamil yang memiliki derajat keparahan lebih tinggi, hingga terjadi komplikasi maternal, cenderung akan mengalami persalinan prematur, dan BBLR pada neonatus. Kematian neonatus pada infeksi COVID-19 berhubungan erat dengan usia gestasi yang rendah, BBLR, dan kondisi sepsis. Neonatus dengan kekebalan imun yang rendah akan jatuh pada kondisi sepsis hingga terjadi kematian (Kolesnichenko *et al.*, 2022). Sejalan dengan penelitian ini, dimana satu kasus kematian neonatus, yang disertai dengan BBLR dilahirkan oleh ibu hamil dengan preeklampsia berat.

Infeksi COVID-19 juga meningkatkan risiko lahir mati (*stillbirth*), yaitu kematian janin pada usia gestasi lebih dari 20 minggu dengan neonatus tetap lahir namun tidak memiliki tanda-tanda kehidupan. Kondisi lahir mati disebabkan oleh malperfusi plasenta yang sering terjadi pada ibu dengan preeklampsia. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan peneliti yaitu, neonatus yang mengalami lahir mati dilahirkan oleh ibu dengan preeklampsia. Menurut penelitian, ibu hamil dengan preeklampsia cenderung mengalami kerusakan histopatologi pada plasenta yang menyebabkan malperfusi plasenta sehingga janin tidak mendapatkan oksigen yang adekuat, hingga terjadi kematian *intra-uterine* (Basta *et al.*, 2022; DeSisto *et al.*, 2021; Gibbins *et al.*, 2016).

4.2.2 Skor APGAR

Skor apgar pada kedua kelompok penelitian tidak memiliki perbedaan signifikan (*p-value* 0.65). Rasio prevalensi (PR) Ig-G ibu positif dengan apgar skor di bawah 7 adalah 0.56 (CI 0.42-0.73), artinya Ig-G SARS-CoV-2 positif pada ibu hamil merupakan faktor proteksi pada kejadian skor apgar rendah (≤ 7). Berdasarkan penelitian sebelumnya, IgG SARS-CoV-2 dari ibu hamil dapat menembus plasenta sehingga dapat memberikan imunitas tambahan bagi neonatus, dan menyebabkan skor apgar pada neonatus tidak memburuk (Song *et al.*, 2021). Selain itu, ibu hamil dengan IgG SARS-CoV-2 reaktif cenderung asimptomatik hingga mengalami gejala ringan jika mengalami infeksi COVID-19 berulang. Luaran neonatus berhubungan dengan derajat keparahan ibu, artinya jika ibu bergejala ringan maka skor apgar juga akan baik (≥ 7) (Chao *et al.*, 2022; Kugelman *et al.*, 2022).

4.2.3 Berat badan lahir rendah (BBLR)

Kejadian BBLR pada neonatus tidak berhubungan secara langsung dengan kejadian infeksi COVID-19 pada ibu hamil (*p-value* 0.5). Namun, hal tersebut bergantung pada komplikasi maternal yang dialami ibu hamil. Komplikasi kehamilan yang sering menyebabkan kondisi BBLR adalah ketuban pecah dini (PROM). Risiko kejadian ketuban pecah dini pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19 meningkat seiring peningkatan tekanan darah (hipertensi

gestasional), dan preeklampsia (Liu, Wang, *et al.*, 2019). Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini, dimana kejadian BBLR dipengaruhi oleh adanya komplikasi maternal, berupa ketuban pecah dini (*p-value* 0.04), dan pre-eklampsia (*p-value* 0.03).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, ketuban pecah dini, dan pre-eklampsia dapat menyebabkan BBLR melalui dua mekanisme utama, yaitu persalinan prematur, dan kegagalan pertumbuhan janin. Hubungan antara PROM dengan BBLR tidak selalu diakibatkan oleh persalinan prematur. Cairan amnion berfungsi untuk mencegah terjadinya chorioamnionitis (infeksi intrauterin) sehingga PROM dapat meningkatkan risiko infeksi intrauterin hingga terjadi kegagalan pertumbuhan janin (IUGR). Selain itu, PROM dapat menyebabkan adanya insufisiensi uteroplasenta yang menyebabkan inadkuatnya nutrisi, dan oksigenasi dari ibu ke janin, serta terjadinya fetal distress. Sama halnya dengan PROM, preeklampsia juga dapat menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenta, dan iskemia yang menghambat pertumbuhan janin (Abidin *et al.*, 2022; Hammad *et al.*, 2019).

4.2.4 Persalinan prematur

Tidak terdapat perbedaan kejadian persalinan prematur pada ibu hamil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 (*p-value* 1). Persalinan prematur pada ibu hamil tanpa infeksi COVID-19 terjadi secara spontan, dan seksio sesarea yang diakibatkan oleh adanya

KPD. Sedangkan, pada ibu hamil terinfeksi COVID-19, seluruh kasus persalinan prematur dilakukan dengan prosedur seksio sesarea, dimana 4 kasus terindikasi KPD, dan 2 kasus untuk mencegah *fetal distress*. Mekanisme terjadinya *fetal distress* belum diketahui secara penuh, namun ketuban pecah dini merupakan salah satu faktor risiko terjadinya persalinan prematur akibat adanya *fetal distress*. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa infeksi COVID-19 dapat menyebabkan risiko terjadinya ketuban pecah dini. Hal tersebut dikarenakan adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi yang dapat meningkatkan pembentukan kolagen dalam susunan matriks metalloproteinase sehingga meningkatkan tekanan intra-aminon, dan menyebabkan ruptur amnion (Dayal & Hong, 2022).

4.2.5 Gejala Berdasarkan Infeksi COVID-19 Neonatus

Terdapat perbedaan signifikan pada gejala luaran neonatus berdasarkan infeksi COVID-19 antara kedua kelompok penelitian (p -value 0.00). Gejala yang sering muncul pada neonatus yang dilahirkan dari ibu hamil dengan infeksi COVID-19 adalah distress pernapasan ringan (p -value 0.036), dan ikterik (p -value 0.00). Hal tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa infeksi COVID-19 asimtomatik pada ibu hamil juga dapat menyebabkan malperfusi pada pembuluh darah plasenta. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kondisi ikterik karena

hiperbilirubinemia dapat dijadikan suatu indikator kejadian infeksi COVID-19 yang tidak terdeteksi karena asimtomatik. Malperfusi pembuluh darah plasenta menyebabkan penurunan oksigenasi ke janin. Akibatnya, janin melakukan mekanisme kompensasi berupa peningkatan eritropoesis sehingga terjadi polisitemia (Monzani *et al.*, 2022).

4.2.6 Pemeriksaan Serologi SARS-CoV-2

Pemeriksaan serologi IgM-IgG SARS-CoV-2 hanya dilakukan pada neonatus yang dilahirkan dari ibu hamil dengan infeksi COVID-19 sehingga uji beda tidak dapat dilakukan. Terdapat delapan kasus IgM, dan sembilan kasus IgG SARS CoV-2 reaktif dari 88 total sampel. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya, dimana ditemukan reseptor ACE-2, dan adanya infeksi virus SARS-CoV-2 yang terdeteksi pada plasenta Zamaniyan *et al.*, 2020. Hal tersebut dapat menyebabkan transmisi vertikal IgG, dan IgM SARS-CoV-2 dari ibu hamil ke neonatus dapat terjadi, karena virus dapat menembus plasenta. Rawat inap RS K.R.M.T Wongsonegoro memisahkan ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 dengan neonatus yang dilahirkannya, untuk mencegah terjadinya infeksi secara horizontal. Namun, infeksi secara horizontal masih dapat terjadi apabila neonatus dilahirkan per-vagina (Moore, 2021; Zamaniyan *et al.*, 2020).

4.2.7 Komorbid Pada Ibu Hamil Terinfeksi COVID-19 Terhadap Luaran Neonatus

Jumlah ibu hamil terinfeksi COVID-19 dengan komorbid pada penelitian ini masih rendah, terdiri atas hipertensi (n=1), dan obesitas (n=15) sehingga hasil penelitian uji perbedaan luaran neonatus pada bumil dengan, dan tanpa infeksi COVID-19 masih perlu diperdalam. Hasil penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada luaran neonatus kedua kelompok penelitian, sejalan dengan penelitian sebelumnya, infeksi COVID-19 dengan luaran neonatus tidak dipengaruhi secara langsung oleh komorbid ibu hamil. Namun, luaran neonatus pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19 dipengaruhi oleh adanya komplikasi maternal, dan tingkat keparahan ibu (Dileep *et al.*, 2022).

Komorbid pada ibu hamil cenderung meningkatkan risiko kejadian komplikasi maternal (Vouga *et al.*, 2021). Selain itu, penelitian ini tidak dapat mengeksklusikan derajat keparahan ibu hamil, dan komplikasi maternal sehingga kedua kelompok penelitian masih dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor tersebut. Obesitas dapat mempengaruhi luaran neonatus jika kondisi tersebut memicu hiperglikemia hingga terjadi DMG. Sedangkan, ibu hamil obesitas tanpa DM gestasional cenderung memiliki luaran neonatus yang baik (Loh *et al.*, 2021).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Data luaran neonatus yang diteliti pada penelitian ini meliputi kematian neonatus, berat badan lahir rendah, persalinan prematur, skor apgar, gejala sesuai infeksi COVID-19 pada neonatus, dan pemeriksaan serologi IgM IgG SARS-CoV-2. Pada penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan signifikan pada luaran neonatus, berupa kematian neonatus, berat badan lahir rendah, persalinan prematur, dan skor apgar pada kedua kelompok. Sedangkan, luaran neonatus, berupa gejala memiliki perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Pemeriksaan serologi IgM IgG SARS-CoV-2 neonatus tidak dapat dilakukan uji beda namun ditemukan 9 kasus IgM positif, dan 10 kasus IgG positif yang menunjukkan adanya kemungkinan transmisi vertikal. Penelitian ini membuktikan bahwa luaran neonatus tidak dipengaruhi secara langsung oleh infeksi COVID-19 maupun kondisi komorbiditas, melainkan oleh komplikasi maternal yang terjadi akibat infeksi tersebut.

5.2. Saran

Penelitian yang telah dilakukan ini memiliki keterbatasan berupa masih kurangnya jumlah ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 dengan komorbid sehingga diperlukan penelitian yang akan datang terkait perbedaan luaran neonatal antara ibu hamil terinfeksi COVID-19 dengan, dan tanpa

komorbid. Selain itu, pemeriksaan serologi SARS-CoV-2 pada penelitian ini hanya dilakukan pada neonatus yang dilahirkan dari ibu hamil terinfeksi COVID-19 sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut terkait kejadian transmisi vertikal untuk menghindari timbulnya bias.



Daftar Pustaka

- A, K. (2021). *Ultrasound in Obstet Gyne - 2021 - Khalil - Does COVID-19 cause pre-eclampsia.pdf*. Wiley Online Library.
<https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20210914/3738491/kemenke-s-perkuat-upaya-penyelamatan-ibu-dan-bayi/>
- Abbassi-Ghanavati, M., Greer, L. G., & Cunningham, F. G. (2009). Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians. *Obstetrics and Gynecology*, *114*(6), 1326–1331.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8>
- Abidin, Z., Hospital, G., Aceh, B., Wijaya, D., & Darussalam, D. (2022). *Trends in Internal Medicine The Infant Outcomes with Premature Rupture of Membranes after Seven*. *2*(1), 1–4.
- Abu-Shaheen, A., Alfayyad, I., Riaz, M., Nofal, A., Almatary, A., Khan, A., & Heena, H. (2019). Mothers' and caregivers' knowledge and experience of neonatal danger signs: A cross-sectional survey in Saudi Arabia. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1750240>
- Akter, D. J., Ara, P. D. B. H., Akter, P. D. D., Akter, D. M., Parvin, D. S., & Afroje, D. S. (2022). Impact of COVID 19 on Preterm Rupture of Membrane. *Scholars International Journal of Obstetrics and Gynecology*, *5*(8), 383–387. <https://doi.org/10.36348/sijog.2022.v05i08.005>
- Al-lawama, M., AlZaatreh, A., Elrajabi, R., Abdelhamid, S., & Badran, E. (2019). Prolonged Rupture of Membranes, Neonatal Outcomes and Management Guidelines. *Journal of Clinical Medicine Research*, *11*(5), 360–366.
<https://doi.org/10.14740/jocmr3809>
- Algorithm, T., Precautions, C., & Precautions, C. (2020). *TESTING MOTHERS AND INFANTS FOR COVID-19 DOCUMENT TYPE : PROCEDURE Site Applicability Practice Level / Competencies Policy Statement (s) Equipment & Supplies TESTING MOTHERS AND INFANTS FOR COVID-19 DOCUMENT TYPE : PROCEDURE*. 17–20.
- Anil, K. C., Basel, P. L., & Singh, S. (2020). Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. *PLoS ONE*, *15*(6 June), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234907>
- Ashokka, B., Loh, M. H., Tan, C. H., Su, L. L., Young, B. E., Lye, D. C., Biswas, A., Illanes, S. E., & Choolani, M. (2020). Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *223*(1), 66-74.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.005>
- Ayed, A., Embaireeg, A., Benawadh, A., Al-Fouzan, W., Hammoud, M., Al-Hathal, M., Alzaydai, A., Ahmad, A., & Ayed, M. (2020). Maternal and

- perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated with COVID-19 in Kuwait. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s12884-020-03461-2>
- Bağlı, İ., Öcal, E., Yavuz, M., Uzundere, O., & Bozkurt, F. (2021). Maternal deaths due to COVID-19 disease: The cases in a single center pandemic hospital in the south east of Turkey. In *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* (Vol. 47, Issue 11, pp. 4067–4076).
<https://doi.org/10.1111/jog.14928>
- Basta, M., Hanif, K., Zafar, S., Khabazeh, A., Amin, F., Sharif Khan, S., Ghaffar, U., Mohammed Saeed Muthanna, F., & Wali, S. (2022). Impact of Hypertensive Disorders of Pregnancy on Stillbirth and Other Perinatal Outcomes: A Multi-Center Retrospective Study. *Cureus*, 14(3), 10–16.
<https://doi.org/10.7759/cureus.22788>
- Bayoumi, M. A. A., Masri, R. M., Matani, N. Y. S., Hendaus, M. A., Masri, M. M., Chandra, P., Langtree, L. J., D'Souza, S., Olayiwola, N. O., Shahbal, S., Elmalik, E. E., Bakry, M. S., Gad, A. I., & Agarwal, R. (2021). Maternal and neonatal outcomes in mothers with diabetes mellitus in qatari population. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-04124-6>
- Beltramo, G., Cottenet, J., Mariet, A., Georges, M., Piroth, L., Tubert-bitter, P., Bonniaud, P., & Quantin, C. (2021). 34016619.
- Bender, J. M., & Worman, H. J. (2021). Jaundice in patients with COVID-19. *JGH Open*, 5(10), 1166–1171. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12645>
- Bener, A., Nufal, M. Al, Vachhani, P. J., Ali, A. I., Samson, N., & Saleh, N. M. (2013). *O riginal Article Maternal complications and neonatal outcome in Arab women of a fast developing country*. 20(1).
<https://doi.org/10.4103/2230-8229.108181>
- Beyerstedt, S., Casaro, E. B., & Rangel, É. B. (2021). *COVID-19 : angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection*. 2.
- Bian, J., & Li, Z. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.006>
- Burhan, E. (2020). Tatalaksana Klinis COVID-19. *Kemenkes RI*, 50.
- CDC. (2020). *Caring for Newborns | COVID-19 | CDC*.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Maternal Mortality*.
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/index.html>
- Chao, M., Menon, C., & Elgendi, M. (2022). Validity of Apgar Score as an

- Indicator of Neonatal SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Frontiers in Medicine*, 8(January), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782376>
- Ciapponi, A., Bardach, A., Comandé, D., Berrueta, M., Argento, F. J., Cairoli, F. R., Zamora, N., María, V. S., Xiong, X., Zараа, S., Mazzoni, A., & Buekens, P. (2021). COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS ONE*, 16(6 June), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253974>
- Dayal, S., & Hong, P. L. (2022). Premature Rupture Of Membranes. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
- De Moura, M. D. R., Margotto, P. R., Costa, K. N., & Garbi Novaes, M. R. C. (2021). Hypertension induced by pregnancy and neonatal outcome: Results from a retrospective cohort study in preterm under 34 weeks. *PLoS ONE*, 16(8 August), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255783>
- DeSisto, C. L., Wallace, B., Simeone, R. M., Polen, K., Ko, J. Y., Meaney-Delman, D., & Ellington, S. R. (2021). Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization — United States, March 2020–September 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(47), 1640–1645. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7047e1>
- Dhama, K., Kumar, S., Sharun, K., Pathak, M., & Tiwari, R. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Elsevier, January*.
- Di Renzo, G. C., & Giardina, I. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(1), 135. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.017>
- Dileep, A., ZainAlAbdin, S., & AbuRuz, S. (2022). Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Scientific Reports*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07093-8>
- Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta. (2021). *Detail Berita | Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta*. <http://dinkes.jogjaprovo.go.id/berita/detail/pentingnya-vaksinasi-covid-19-pada-ibu-hamil>
- Donders, F., Lonnée-Hoffmann, R., Tsiakalos, A., Mendling, W., De Oliveira, J. M., Judlin, P., Xue, F., & Donders, G. G. G. (2020). ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. *Diagnostics*, 10(4), 1–23. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040243>
- Du, M., Yang, J., Han, N., Liu, M., & Liu, J. (2021). Association between the

- COVID-19 pandemic and the risk for adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *BMJ Open*, 11(2). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047900>
- Eberle, C., James-Todd, T., & Stichling, S. (2021). SARS-CoV-2 in diabetic pregnancies: a systematic scoping review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03975-3>
- Fatoni, A. Z., & Rakhmatullah, R. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. *Journal of Anaesthesia and Pain*, 2(1), 11–24. <https://doi.org/10.21776/ub.jap.2021.002.01.02>
- Garrido-Pontnou, M., Navarro, A., Camacho, J., Crispi, F., Alguacil-Guillén, M., Moreno-Baró, A., Hernandez-Losa, J., Sesé, M., Ramón y Cajal, S., Garcia Ruíz, I., Serrano, B., Garcia-Aguilar, P., Suy, A., Ferreres, J. C., & Nadal, A. (2021). Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise. *Modern Pathology*, 34(9), 1704–1709. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00827-5>
- Geller, S. E., Koch, A. R., Garland, C. E., MacDonald, E. J., Storey, F., & Lawton, B. (2018). A global view of severe maternal morbidity: Moving beyond maternal mortality. *Reproductive Health*, 15(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0527-2>
- Gibbins, K. J., Silver, R. M., Pinar, H., Reddy, U. M., Parke, C. B., & Thorsten, V. (2016). HHS Public Access. *Stillbirth, Hypertensive Disorders of Pregnancy, and Placental Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.04.020>. Stillbirth
- Gupta, S., Malik, S., & Gupta, S. (2020). Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time lapsed since PROM to delivery. *Tropical Doctor*, 50(1), 8–11. <https://doi.org/10.1177/0049475519886447>
- Hammad, M. A., Sulaiman, S. A. S., Aziz, N. A., & Noor, D. A. M. (2019). Prescribing statins among patients with type 2 diabetes: The clinical gap between the guidelines and practice. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(1), 1–7. <https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS>
- Huch, R. (1992). [The critical hemoglobin/hematocrit value in obstetrics]. *Beitrag Zur Infusionstherapie = Contributions to Infusion Therapy*, 30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1284711/>
- Id, Y. W., Liu, J., Id, J. X., Chen, Y., Yang, W., Chen, Y., Id, C. L., Id, Y. W., Liu, H., Zhang, C., Jiang, L., Qian, Z., Id, A. K., Willem, B., Id, M., Id, C. D., Xiong, G., Cheng, B., Yang, J., & Id, H. H. (2020). *PLOS MEDICINE Neonatal outcome in 29 pregnant women with COVID-19: A retrospective study in*. 8, 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003195>
- IDAI. (2013). *IDAI / Pemberian ASI pada Bayi Lahir Kurang Bulan*. <https://www.idai.or.id/artikel/klinik/asi/pemberian-asi-pada-bayi-lahir->

kurang-bulan

- Itriago, E., Lingappan, K., Teruya, J., & Dinu, D. (2022). Hemolysis in Neonates Born to Mothers With History of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy: A Case Series. *International Journal of Clinical Pediatrics*, *11*(1), 27–32. <https://doi.org/10.14740/ijcp479>
- Jain, J. A., & Gyamfi-Bannerman, C. (2021). Preterm Labor. *Evidence-Based Obstetrics and Gynecology*, 385–395. <https://doi.org/10.1002/9781119072980.ch37>
- Jakovljević, M., & Ostojić, L. (2013). Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Psychiatria Danubina*, *25 Suppl 1*(1), 18–28.
- Jawed, M., Hart, E., & Saeed, M. (2020). Haemolytic anaemia: A consequence of COVID-19. *BMJ Case Reports*, *13*(12), 10–13. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238118>
- Kalk, P., Guthmann, F., Krause, K., Relle, K., Godes, M., Gossing, G., Halle, H., Wauer, R., & Hocher, B. (2009). Impact of maternal body mass index on neonatal outcome. *European Journal of Medical Research*, *14*(5), 216–222. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-5-216>
- Kassa, G. M., Arowojolu, A. O., Odukogbe, A. T. A., & Yalew, A. W. (2021). Adverse maternal outcomes of adolescent pregnancy in Northwest Ethiopia: A prospective cohort study. *PLoS ONE*, *16*(9 September), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257485>
- KBBI. (n.d.). *Hasil Pencarian - KBBI Daring*. Retrieved April 18, 2022, from <https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/gejala>
- Kemkes.RI. (2014). Pusdatin Hipertensi. *Infodatin, Hipertensi*, 1–7. <https://doi.org/10.1177/109019817400200403>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Epidemi Obesitas. In *Jurnal Kesehatan* (pp. 1–8). <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-ptm/factsheet-obesitas-kit-informasi-obesitas>
- Kementrian Kesehatan RI. (2021). *Kemenkes Perkuat Upaya Penyelamatan Ibu dan Bayi – Sehat Negeriku*. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20210914/3738491/kemenkes-perkuat-upaya-penyelamatan-ibu-dan-bayi/>
- Kolesnichenko, S. I., Kadyrova, I. A., Lavrinenko, A. V., Zhumadilova, Z. A., Avdienko, O. V., Vinogradskaya, Y. V., Fominykh, Y. A., Panibratc, L. G., & Akhmaltdinova, L. L. (2022). Mortality Risk Factors of Early Neonatal Sepsis During COVID-19 Pandemic. *Infection and Drug Resistance*, *15*(October), 6307–6316. <https://doi.org/10.2147/IDR.S390723>

- Kozuki, N., Lee, A. C., Silveira, M. F., Sania, A., Vogel, J. P., Adair, L., Barros, F., Caulfield, L. E., Christian, P., Fawzi, W., Humphrey, J., Huybregts, L., Mongkolchat, A., Ntozini, R., Osrin, D., Roberfroid, D., Tielsch, J., Vaidya, A., Black, R. E., & Katz, J. (2013). The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: A meta-analysis. *BMC Public Health*, *13*(SUPPL.3).
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-S3-S2>
- Kugelman, N., Nahshon, C., Shaked-Mishan, P., Cohen, N., Sher, M. L., Gruber, M., Marom, I., Zolotarevsky, A., Lavie, O., Damti, A., Zilberlicht, A., Bardicef, M., & Kedar, R. (2022). Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Antibody Levels at Delivery after Receipt of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine during the Second Trimester of Pregnancy. *JAMA Pediatrics*, *176*(3), 290–295.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5683>
- Kurniawan, F. (2017). *Komplikasi Diabetes Gestasional pada ibu dan Bayi Baru lahir*. 2–10. <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-ptm/diabetes-melitus-gestasional-dr-farid-kurniawan>
- Lacourse, S. M., Greene, S. A., Dawson-Hahn, E. E., & Hawes, S. E. (2016). Risk of Adverse Infant Outcomes Associated with Maternal Tuberculosis in a Low Burden Setting: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, *2016*, 21–23.
<https://doi.org/10.1155/2016/6413713>
- Li, H., Bowen, A., Bowen, R., Muhajarine, N., & Balbuena, L. (2021). Mood instability, depression, and anxiety in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *21*(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-04021-y>
- Liu, L., Ma, Y., Wang, N., Lin, W., Liu, Y., & Wen, D. (2019). Maternal body mass index and risk of neonatal adverse outcomes in China: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *19*(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2249-z>
- Liu, L., Wang, L., Yang, W., Ni, W., Jin, L., Liu, J., & Ren, A. (2019). Gestational hypertension and pre-eclampsia and risk of spontaneous premature rupture of membranes: A population-based cohort study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *147*(2), 195–201.
<https://doi.org/10.1002/IJGO.12943>
- Loh, H. H., Taipin, H., & Said, A. (2021). The effect of obesity in pregnancy and gestational weight gain on neonatal outcome in glucose-tolerant mothers. *Obesity Science and Practice*, *7*(4), 425–431.
<https://doi.org/10.1002/osp4.512>
- Long, S. Y., Yang, Q., Chi, R., Luo, L., Xiong, X., & Chen, Z. Q. (2021). Maternal and neonatal outcomes resulting from antepartum hemorrhage in

- women with placenta previa and its associated risk factors: A single-center retrospective study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 31–38. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S288461>
- Ma, X., Zhu, J., & Du, L. (2020). Neonatal management during the coronavirus disease (COVID-19) outbreak: The Chinese experience. *NeoReviews*, 21(5), e293–e297. <https://doi.org/10.1542/neo.21-5-e293>
- Marín Gabriel, M. A., Reyne Vergeli, M., Caserío Carbonero, S., Sole, L., Carrizosa Molina, T., Rivero Calle, I., Cuadrado Pérez, I., Álvarez Fernández, B., Forti Buratti, A., & Fernández-Cañadas Morillo, A. (2020). Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes with COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns during Their First Month of Life. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(12), E393–E397. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002902>
- Martinez-perez, O., Rodriguez, P. P., Hernandez, M. M., Begoña, M., Pardilla, E., Perez, N. P., Rosa, M., Hernandez, V., Yarza, A. V., Velasco, O. N., Guillermo, P., Barrio, D., Acebal, L. F., Maria, C., Lago, O., Colomo, C. A., Muñoz, A. S., & Alicart, L. P. (2021). *The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery : a prospective study with a multivariable analysis. 4*, 1–11.
- Mccartney, S. A., Ms, A. K., & Ms, E. M. H. (2020). *American J Rep Immunol - 2020 - McCartney - Obesity as a contributor to immunopathology in pregnant and non-pregnant adults.pdf*. John Wiley & Sons Ltd.
- Monzani, A., Remorgida, V., & Rabbone, I. (2022). High rates of neonatal polycythemia and hyperbilirubinemia during the first phase of COVID-19 pandemic in Italy: a single-center experience. *Italian Journal of Pediatrics*, 48(1), 1–2. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01293-8>
- Moore, S. (2021). *What is Vertical Transmission?* 1–6. <https://www.news-medical.net/health/What-is-Vertical-Transmission.aspx>
- Nadeau, H. C. G., Subramaniam, A., & Andrews, W. W. (2016). Infection and preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.008>
- Nair, A. V., Ramanathan, S., & Venugopalan, P. (2022). Chest imaging in pregnant patients with COVID-19: Recommendations, justification, and optimization. *Acta Radiologica Open*, 11(2), 205846012210773. <https://doi.org/10.1177/20584601221077394>
- Naveen Chandra, S., Pradeep, M. R., & Shashikumara. (2020). Maternal and neonatal outcomes and the associated risk factors for premature rupture of membranes. *Journal of SAFOG*, 12(6), 402–407. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1836>
- Nawsherwan, Khan, S., Nabi, G., Fan, C., & Wang, S. (2020). Impact of COVID-

- 19 Pneumonia on Neonatal Birth Outcomes. *Indian Journal of Pediatrics*, 87(8), 645–646. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03372-2>
- Nayak, M. K., Panda, S. K., Panda, S. S., Rath, S., Ghosh, A., & Mohakud, N. K. (2021). Neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 in a developing country setup. *Pediatrics and Neonatology*, 62(5), 499–505. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.05.004>
- Oncel, M. Y., Mungan, I., Kanburoglu, M. K., Tayman, C., & Coskun, S. (2020). *A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society*.
- Pacu, I., Zygouropoulos, N., Cristea, A. E., Zaharia, C., Rosu, G. A., Matei, A., Bodei, L. T., Neacsu, A., & Ionescu, C. A. (2022). The Risk of Obstetrical Hemorrhage in Placenta Praevia Associated with Coronavirus Infection Antepartum or Intrapartum. *Medicina (Lithuania)*, 58(8), 1–13. <https://doi.org/10.3390/medicina58081004>
- Pavlov, M., Steiner, N., Kessous, R., Weintraub, A. Y., & Sheiner, E. (2014). Obstetric and neonatal outcome in patients with anxiety disorders. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 27(13), 1339–1342. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.858242>
- Phoswa, W. N., & Khaliq, O. P. (2020). Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 252, 605–609. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.058>
- Rad, H. S., Röhl, J., Stylianou, N., Allenby, M. C., Bazaz, S. R., Warkiani, M. E., Guimaraes, F. S. F., Clifton, V. L., & Kulasinghe, A. (2021). The Effects of COVID-19 on the Placenta During Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 12(September), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.743022>
- Rahman, M. A., Khan, M. N., & Rahman, M. M. (2020). Maternal anaemia and risk of adverse obstetric and neonatal outcomes in South Asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Public Health in Practice*, 1(December 2019), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2020.100021>
- Rodrigues, R., & de Oliveira, S. C. (2021). The impact of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression levels in patients with comorbidities on COVID-19 severity: A comprehensive review. *Microorganisms*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081692>
- Roro, E. M., Tumtu, M. I., & Gebre, D. S. (2019). Predictors, causes, and trends of neonatal mortality at Nekemte Referral Hospital, east Wollega Zone, western Ethiopia (2010–2014). Retrospective cohort study. *PLoS ONE*, 14(10), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221513>
- Saeedi, M., Sangsari, R., & Mirnia, K. (2021). Covid-19 in neonates: A review. *Iranian Journal of Pediatrics*, 31(1), 1–9. <https://doi.org/10.5812/ijp.104423>

- Setiawan, C. (2013). WHO. Neonatal Conditions: Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation” Background Paper 6.23. *Who*, 6, 81–86.
- Shah, T., Khaskheli, M. S., Ansari, S., Lakhan, H., Shaikh, F., Zardari, A. A., Warsi, J., Rind, N. A., Rind, K. H., & Shar, A. H. (2022). Gestational Anemia and its effects on neonatal outcome, in the population of Hyderabad, Sindh, Pakistan. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.053>
- Sharma, R., Seth, S., Sharma, R., Yadav, S., Mishra, P., & Mukhopadhyay, S. (2021). Perinatal outcome and possible vertical transmission of coronavirus disease 2019: Experience from North India. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 64(5), 239–246. <https://doi.org/10.3345/CEP.2020.01704>
- Simon, L., MF, H., & Bragg BN. (2021). *APGAR Score - StatPearls - NCBI Bookshelf*. NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470569/>
- Singh, D., Mathioudakis, A. G., & Higham, A. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(2), 76–83. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000834>
- Song, D., Prah, M., Gaw, S. L., Narasimhan, S. R., Rai, D. S., Huang, A., Flores, C. V., Lin, C. Y., Jigmeddagva, U., Wu, A., Warriar, L., Levan, J., Nguyen, C. B. T., Callaway, P., Farrington, L., Acevedo, G. R., Gonzalez, V. J., Vaaben, A., Nguyen, P., ... Jegatheesan, P. (2021). Passive and active immunity in infants born to mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: Prospective cohort study. *BMJ Open*, 11(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053036>
- Stark, A. R., Adamkin, D. H., Batton, D. G., Bell, E. F., Bhutani, V. K., Denson, S. E., Engle, W. A., Martin, G. I., Blackmon, L. R., Barrington, K. J., Hankins, G. D. V., Raju, T. N. K., Tomashek, K. M., Wallman, C., Riley, L. E., Couto, J., Kilpatrick, S. J., Bell, A. L., Coulehan, J. M., ... Hawks, D. (2006). The Apgar score. *Pediatrics*, 117(4), 1444–1447. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0325>
- Sterpu, I., Pilo, C., Koistinen, I. S., Lindqvist, P. G., Gemzell-Danielsson, K., & Itzel, E. W. (2020). Risk factors for poor neonatal outcome in pregnancies with decreased fetal movements. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99(8), 1014–1021. <https://doi.org/10.1111/aogs.13827>
- Szegda, K., Markenson, G., Bertone-Johnson, E. R., & Chasan-Taber, L. (2014). Depression during pregnancy: A risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 27(9), 960–967. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.845157>
- Tal, O., Taylor, H. S., & Tal, R. (2020). *Systematic Reviews Vertical transmission*

of coronavirus disease 2019 : a systematic review and meta-analysis.
January.

- Tatura, S. N. N. (2022). Case Report: Severe COVID-19 with Late-Onset Sepsis-like Illness in a Neonate. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(4), 1098–1103. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0743>
- Tfi, M. R., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Clinica Chimica Acta*, 508(January), 254–266.
www.elsevier.com/locate/cca Review
- Tsatsaris, V., Mariaggi, A., Launay, O., & Couf, C. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Twabi, H. S., Manda, S. O., & Small, D. S. (2020). Assessing the effects of maternal HIV infection on pregnancy outcomes using cross-sectional data in Malawi. *BMC Public Health*, 20(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09046-0>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- UNICEF. (2020). *Neonatal mortality - UNICEF DATA.*
<https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>
- Van Loon, N., Verbrugghe, M., Cartuyvels, R., & Ramaekers, D. (2021). Diagnosis of COVID-19 Based on Symptomatic Analysis of Hospital Healthcare Workers in Belgium Observational Study in a Large Belgian Tertiary Care Center during Early COVID-19 Outbreak. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 63(1), 27–31.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002015>
- Villar, J., Ariff, S., Gunier, R. B., Thiruvengadam, R., Rauch, S., Kholin, A., Roggero, P., Prefumo, F., Do Vale, M. S., Cardona-Perez, J. A., Maiz, N., Cetin, I., Savasi, V., Deruelle, P., Easter, S. R., Sichitiu, J., Soto Conti, C. P., Ernawati, E., Mhatre, M., ... Papageorghiou, A. T. (2021). Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, 175(8), 817–826.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>

- Vouga, M., Favre, G., Martinez-Perez, O., Pomar, L., Acebal, L. F., Abascal-Saiz, A., Hernandez, M. R. V., Hcini, N., Lambert, V., Carles, G., Sichitiu, J., Salomon, L., Stirnemann, J., Ville, Y., de Tejada, B. M., Gonc e, A., Hawkins-Villarreal, A., Castillo, K., Solsona, E. G., ... Panchaud, A. (2021). Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. *Scientific Reports*, *11*(1), 13898. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92357-y>
- Wang, Z., Wang, Z., & Xiong, G. (2020). Clinical characteristics and laboratory results of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *150*(3), 312–317. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13265>
- Wastnedge, E. A. N., Rebecca, M., Boeckel, S. R. Van, Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., Critchley, H. O. D., Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., Boeckel, S. R. Van, & Stock, S. J. (2021). *Physiological Reviews PREGNANCY AND COVID-19 PREGNANCY AND COVID-19*. 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
- Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, *101*(1), 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
- Wedi, C. O. O., Kirtley, S., Hopewell, S., Corrigan, R., Kennedy, S. H., & Hemelaar, J. (2016). Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*, *3*(1), e33–e48. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00207-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00207-6)
- WHO. (n.d.). *Anaemia*. 2021. Retrieved June 16, 2022, from https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1
- WHO. (2018). *Preterm birth*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- World Health Organization. (2020). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. *Geneva: World Health Organization*; Available(March), 1–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973.Cheng>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Zamaniyan, M., Ebadi, A., Aghajanpoor, S., Rahmani, Z., Haghshenas, M., & Azizi, S. (2020). Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenatal Diagnosis*, *40*(13), 1759–1761. <https://doi.org/10.1002/pd.5713>

- Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., Xia, S., & Zhou, W. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*, 9(1), 51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

