



# Transmisi Vertikal COVID 19 selama Kehamilan

Fenyta Christyani,<sup>1</sup> Astrid Fransisca Padang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atmajaya

<sup>2</sup>Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atmajaya, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit *Coronavirus* (COVID-19) yang terjadi sejak Desember 2019 saat ini sudah menjadi pandemi global. Virus ini menimbulkan infeksi saluran pernapasan dari ringan hingga berat. Kondisi ini perlu menjadi perhatian lebih jika terjadi saat kehamilan karena perubahan fisiologi dalam kehamilan memengaruhi perjalanan virus COVID-19. Selain itu, risiko transmisi ke janin secara vertikal dan transversal juga perlu diperhatikan karena akan menimbulkan morbiditas seperti persalinan prematur, trombosis, dan pertumbuhan janin terhambat.

**Kata kunci:** *Coronavirus*, kehamilan, transmisi

## ABSTRACT

The Coronavirus disease (COVID-19) outbreak that occurred in December 2019 now becomes a global pandemic. The virus causes mild to severe respiratory tract infection. Infections during pregnancy may cause physiological changes that affect the course of the COVID-19 virus itself. The risk of vertical and transversal transmission to the fetus also needs to be considered as it may result in several conditions such as preterm labor, thrombosis, and fetal growth restriction. **Fenyta Christyani, Astrid Fransisca Padang. Vertical Transmission of COVID 19 during Pregnancy**

**Keywords:** Coronavirus, pregnancy, transmission

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease* (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang saat ini menyerang berbagai negara dan menjadi pandemi. Virus ini pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina, pada Desember 2019. Saat ini COVID-19 sudah menyebar ke 216 negara, termasuk Amerika Serikat, Eropa, dan Asia,<sup>1</sup> di mana hingga saat ini sudah menyebabkan kesakitan pada 21 juta jiwa.<sup>2</sup> Virus ini menyerang manusia dari berbagai usia, jenis kelamin, dan kondisi penyerta, termasuk pada ibu hamil.

Di Indonesia, kasus mencapai 165.887 jiwa dengan angka kematian sebesar 4,3%.<sup>3</sup> Penelitian epidemiologi COVID-19 dalam kehamilan masih terbatas; namun menurut Data Rutin Kesehatan Keluarga Kementerian Kesehatan RI, terdapat peningkatan jumlah kematian maternal selama pandemi pada daerah dengan sebaran kasus COVID-19.<sup>4</sup> Tulisan ini akan membahas COVID-19 pada kehamilan dan potensi transmisi secara vertikal intrauterin

## SEJARAH DAN EPIDEMIOLOGI

COVID-19 merupakan salah satu virus dari kelompok *coronavirus* yang baru ditemukan pada tahun 2019 dan menyebabkan gangguan sistem pernapasan. Kasus COVID-19 yang pertama kali menyerang manusia ditemukan di Wuhan, Cina, dan dihubungkan dengan perdagangan pasar hewan. Beberapa bukti sampai saat ini menunjukkan bahwa virus tersebut berasal dari hewan atau zoonosis. Beberapa hewan yang diduga sebagai perantara dapat berupa hewan peliharaan atau hewan liar seperti musang dan kelelawar yang sampai saat ini belum dapat diidentifikasi.<sup>5</sup> Berdasarkan penelitian *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) kasus lebih banyak pada pria (51,4%) dengan rentang usia 30-79 tahun. Dari segi keparahan kasus, 81% merupakan kasus ringan, 14% kasus berat, dan 5% kasus kritis. Beberapa risiko yang dapat meningkatkan mortalitas seperti usia tua, memiliki penyakit penyerta (kardiovaskular, diabetes, asma, hipertensi, kanker), dan obesitas.<sup>6</sup> Pada kasus kehamilan, gejala yang ditimbulkan sama dengan orang tidak hamil dan lebih sering ditemukan pada

kehamilan trimester III.<sup>7</sup> Pada penelitian di New York, dari 215 wanita hamil yang menjalani penapisan menjelang persalinan, 33 wanita (15%) menunjukkan hasil SARS-CoV-2 positif; dari 33 wanita tersebut, 87% kasus asimtomatik, sedangkan sisanya bergejala.<sup>5</sup> Penelitian lain mengemukakan bahwa 10 dari 14 wanita hamil positif COVID-19 asimtomatik dapat bergejala selama proses persalinan atau postpartum.<sup>5</sup>

## ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Penyebab COVID-19 adalah virus dalam famili *coronavirus* yang merupakan virus RNA *strain* tunggal positif, berkapsul, dan tidak bersegmen. Virus ini mampu bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik, sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas, dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak seperti eter, etanol, dan disinfektan yang mengandung klorin, asam perioksiasetat, dan kloroform (kecuali klorheksidin).<sup>6</sup> Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, penularan utama berasal dari orang yang bergejala ke orang yang berada jarak dekat melalui *droplet*.<sup>6</sup> Penularan virus COVID-19



dapat melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan benda yang digunakan orang terinfeksi.<sup>8</sup>

SARS-CoV-2 masuk ke epitel sistem pernapasan melalui reseptor *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang dominan berada di alveoli paru, namun juga ditemukan di organ lain seperti mukosa saluran pencernaan dan rongga mulut.<sup>9</sup> Enzim ACE2 akan mengubah angiotensin II menjadi angiotensin I yang menyebabkan vasodilatasi, antitrombosis, dan antiinflamasi. Pada kehamilan terjadi peningkatan reseptor ACE2, sehingga pada ibu hamil berisiko lebih besar terinfeksi SARS-CoV-2.<sup>10</sup> Ikatan virus terhadap ACE2 menurunkan regulasi perubahan angiotensin II menjadi angiotensin I, sehingga terjadi peningkatan angiotensin II. Hal ini mengakibatkan vasokonstriksi dan disfungsi endotel. Kondisi ini menyerupai keadaan preeklampsia. Pada keadaan lebih lanjut dapat menyebabkan gangguan pembekuan darah, trombosis, *stroke*, dan emboli pulmonal.<sup>11-13</sup> Infeksi SARS-CoV-2 akan meningkatkan sitokin proinflamasi, seperti interleukin IL-2, IL-7, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- $\gamma$ -inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, *macrophage inflammatory protein 1 alpha*, dan *tumor necrosis factor alpha*.<sup>14</sup> Peningkatan konsentrasi interleukin merupakan efek sitotoksik langsung virus COVID-19 yang akan menyebabkan badai sitokin.<sup>15</sup>

Perubahan sistem imun selama kehamilan diperlukan untuk proteksi ibu dan janin dari infeksi mikrobakterial. Seiring dengan perubahan usia gestasi, mekanisme respons imun adaptif juga berubah. Pada trimester pertama disebut stadium proinflamasi untuk menunjang implantasi embrio. Pada trimester kedua disebut stadium anti-inflamasi; stadium ini sangat dibutuhkan untuk memelihara pertumbuhan janin dan pada trimester akhir disebut stadium proinflamasi karena mendekati waktu persalinan.<sup>16</sup> Mekanisme ini yang mendasari mengapa kasus COVID-19 pada kehamilan terbanyak pada trimester akhir.<sup>7</sup>

### TRANSMISI VERTIKAL

Sampai saat ini transmisi vertikal intrauterin dari ibu ke bayi masih terus diteliti. Data menyebutkan bahwa transmisi infeksi

COVID-19 secara vertikal masih mungkin.<sup>17</sup> Imunitas maternal dapat melewati sawar darah plasenta yang dapat menyebabkan terbentuknya imunitas pasif pada janin. Pada kasus yang dilaporkan oleh Dong, *et al*, terdapat hasil IgM dan IgG SARS CoV-2 positif pada bayi baru lahir, namun negatif hasil PCR *Swab test*.<sup>18</sup> Penelitian lain menunjukkan ditemukannya ACE-2 reseptor dalam jumlah sedikit pada plasenta yang memungkinkan infeksi vertikal melalui plasenta.<sup>19</sup> Ketika SARS CoV-2 berikatan dengan ACE-2 *receptor maka transmembrane protease serine 2 enzyme* (TMPRSS2) teraktivasi, sehingga virus dapat melewati sel.<sup>20</sup> Hal ini memungkinkan ditemukannya virus SARS CoV-2 RNA di plasenta atau selaput ketuban seperti yang dilaporkan oleh Penfield, *et al*.<sup>21</sup> Sebuah studi kasus dari Iran menyebutkan hasil SARS CoV-2 RNA positif pada air ketuban seorang bayi prematur diikuti hasil *swab* nasofaring positif 24 jam setelah kelahiran.<sup>22</sup> Kirtsman, *et al*, melaporkan adanya kemungkinan terjadi infeksi kongenital SARS CoV-2 yang dibuktikan dengan hasil *swab* positif pada nasofaring bayi, plasenta, air susu, dan vagina ibu.<sup>23</sup> Pada penelitian yang lebih besar, dari 666 bayi baru lahir dari wanita positif SARS CoV-2, 28 (4%) bayi terinfeksi SARS CoV-2 setelah kelahiran.<sup>24</sup>

Selain isu transmisi intrauterin, transmisi intrapartum juga menjadi perhatian. Berdasarkan laporan kasus Carroosa, *et al*, terdapat hasil *swab* nasofaring positif pada bayi yang lahir spontan pervaginam dari ibu dengan hasil *swab* feses dan rektal positif. Hal ini menunjukkan bahwa sangat mungkin terjadi kontaminasi dari feses saat persalinan pervaginam.<sup>25</sup> SARS-CoV-2 telah ditemukan pada tinja pada 1 dari 3 orang yang tidak hamil.<sup>25</sup> Hingga saat ini masih sedikit kasus *swab* rektal positif pada ibu hamil. Hasil *swab* negatif juga dihubungkan dengan rendahnya jumlah *viral load*, sehingga rute transmisi ini perlu dikonfirmasi lagi dengan penelitian lanjutan mengingat data kelahiran spontan pervaginam pada COVID-19 masih terbatas.<sup>26</sup>

Hal bertentangan ditemukan dalam sebuah *review* sistematis pemeriksaan PCR pada plasenta, cairan ketuban, tali pusat, dan cairan ASI dari 24 wanita hamil dengan COVID-19. Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan virus dari sampel yang ada.<sup>27</sup> Dalam sebuah studi meta-analisis yang melibatkan 87 wanita hamil trimester ke-3 dengan infeksi SARS CoV-

2 tidak ditemukan adanya bukti penularan vertikal, meskipun risiko prematuritas dan gawat janin meningkat.<sup>28</sup>

Meski demikian terlepas dari ada tidaknya transmisi vertikal, terdapat efek jangka pendek dan jangka panjang inflamasi pada tahap perkembangan fetus. Beberapa komplikasi antara lain aborsi, trombotik vaskulopati yang mengakibatkan penurunan aliran darah uteroplasenta sehingga perfusi ke janin menurun. Komplikasi lain yang dapat terjadi adalah kematian perinatal, kelahiran prematur, pertumbuhan janin yang terhambat.<sup>29</sup> Studi Shanes, *et al*, menunjukkan bahwa dari 16 wanita hamil terinfeksi COVID-19, pada 12 (75%) di antaranya terdapat malperfusi sirkulasi maternal fetal.<sup>30</sup> Studi lain menunjukkan kejadian ketuban pecah dini, solusio plasenta, persalinan prematur, dan berat badan lahir rendah pada kelompok wanita hamil dengan COVID-19.<sup>31</sup>

### DIAGNOSIS PADA IBU HAMIL

Skrining sebaiknya dilakukan saat kontak pertama kali dengan fasilitas kesehatan dengan anamnesis termasuk riwayat kontak, pemeriksaan fisik peningkatan suhu dan laju napas, pemeriksaan penunjang laboratorium dan pencitraan.<sup>32</sup>

Manifestasi klinis infeksi COVID-19 dalam kehamilan tidak berbeda dari infeksi virus pada umumnya. Gejala meliputi demam (53%), batuk (42%), sesak napas (12%), nyeri kepala, dan kehilangan penciuman atau anosmia.<sup>33</sup> Gejala lebih berat ditemukan pada ibu hamil yang memiliki faktor risiko seperti ras Asia, berkulit gelap, usia di atas 35 tahun, obesitas, dan memiliki penyakit komorbiditas (gangguan sistem imun, diabetes, kanker, dan penyakit paru kronik).<sup>34</sup> Ras dan kulit gelap berkaitan dengan kurangnya pigmen melanin yang meningkatkan risiko defisiensi vitamin D yang berkaitan dengan terjadinya sindrom *distress* pernapasan akut.<sup>35</sup>

Penentuan diagnosis COVID-19 dalam kehamilan sama dengan populasi wanita tidak hamil, yaitu berdasarkan klinis dan pemeriksaan *Reverse Transcription followed by Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) sebagai diagnosis baku.<sup>36</sup> Pencitraan *CT scan* atau rontgen thorax sangat berguna saat pasien masuk, sebanyak 93% kasus menunjukkan gambaran *CT scan* yang spesifik.<sup>37</sup> Pemeriksaan penunjang lain



seperti laboratorium, yaitu darah rutin, hitung jenis sel darah putih, *C-reactive protein* (CRP), *rapid test antibody* juga direkomendasikan sebagai skrining. Peningkatan CRP dan penurunan jumlah limfosit ditemukan pada wanita hamil dengan COVID-19.<sup>38</sup> Perhitungan rasio neutrofil-limfosit (NLR) mudah dilakukan dan dapat dipakai sebagai salah satu metode skrining, namun nilainya sangat dipengaruhi kondisi seperti preeklampsia, HELLP sindrom, diabetes gestasional, kehamilan ektopik, dan hiperemesis gravidarum.<sup>39</sup> Sebagai metode skrining, nilai NR ditetapkan pada wanita hamil sebesar 5,8.<sup>40</sup>

Penggolongan diagnosis tidak berbeda dengan orang tidak hamil, yaitu terbagi menjadi kasus suspek, kasus *probable*, dan kasus konfirmasi. Kriteria kasus suspek yaitu orang dengan gejala dan dalam 14 hari terakhir memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di wilayah transmisi lokal, namun belum dibuktikan dengan hasil *swab*. Kasus *probable* yaitu kasus suspek, namun belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Kasus konfirmasi adalah seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR<sup>6</sup>

#### TATALAKSANA

Pandemi COVID-19 tidak menggantikan pentingnya pemeriksaan antenatal. Namun dalam pelaksanaannya, pemeriksaan antenatal dimodifikasi dengan mengurangi jumlah dan waktu kunjungan. Rekomendasi minimal kunjungan asuhan antenatal sebanyak 6 kali yang terbagi menjadi satu kali pada trimester pertama, dua kali pada trimester kedua, dan tiga kali pada trimester ketiga.<sup>40</sup> Kunjungan wajib pertama dilakukan pada trimester pertama untuk skrining faktor risiko (HIV, sifilis, hepatitis B). Kunjungan pada trimester kedua pada 20-24 minggu dan 28 minggu; saat kunjungan dilakukan USG untuk skrining preeklampsia atau kelainan bawaan. Kunjungan pada trimester 3 dilakukan oleh dokter untuk persiapan persalinan. Sebelum kunjungan akan dilakukan skrining COVID-19. Jika ada gejala seperti batuk, demam, nyeri tenggorok, maka kunjungan dapat ditunda selama 7 hari. Jika ada riwayat kontak dengan kasus positif maka kunjungan dapat ditunda selama 14 hari.<sup>41</sup> Pada wanita hamil dengan COVID-19 positif asimtomatik dan gejala

ringan, kunjungan dapat ditunda 14 hari; namun jika muncul kegawatan obstetri (persalinan prematur, gerak janin berkurang, perdarahan, mual dan muntah) atau perburukan gejala COVID-19 seperti sesak dan syok, segera ke rumah sakit. Indikasi rawat inap apabila kategori ringan disertai komorbid atau kategori sedang-kritis.<sup>41</sup>

Penanganan saat perawatan meliputi oksigen dengan target saturasi oksigen >95%, pemberian *unfractionated heparin* 5000 unit subkutan per 12 jam atau *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) 40 mg/hari untuk yang belum melahirkan dalam waktu dekat sebagai pencegahan tromboemboli dan pemberian antivirus, yaitu remdesivir atau lopinavir atau ritonavir dikombinasikan dengan interferon- $\beta$ .<sup>42</sup> Penelitian menunjukkan remdesivir efektif menghambat replikasi SARS-CoV-2 secara *in vitro* dan tidak ada bukti efek teratogenik. Pemberian klorokuin untuk menghambat proliferasi SARS-CoV-2 dengan mekanisme mengganggu glikosilasi terminal ACE2. Klorokuin dapat melewati sawar darah plasenta namun tergolong aman dan tidak terbukti berhubungan dengan berat lahir, pertumbuhan, dan perkembangan janin.<sup>37</sup> Selain itu, kortikosteroid untuk pematangan paru masih dapat diberikan jika usia kehamilan 22 hingga kurang dari 34 minggu. Pemberian kortikosteroid disertai pemberian tokolitik seperti nifedipin.<sup>43</sup> Profilaksis dengan aspirin dosis rendah diindikasikan pada wanita yang memiliki risiko preeklampsia. Obat-obat lain seperti vitamin C, vitamin D, zink, dan antibiotik sesuai klinis masing-masing ibu hamil.<sup>41</sup>

Terminasi dilakukan sesuai usia kehamilan dan indikasi. Pada kasus ringan dan tidak ada kegawatan obstetri, terminasi dapat ditunda hingga pasien sembuh atau negatif COVID-19. Pada kasus berat dipertimbangkan terminasi, jika terminasi akan memperbaiki kondisi ibu maka dilakukan pada usia kehamilan 32-34 minggu.<sup>44</sup> Hal ini karena kehamilan akan meningkatkan konsumsi oksigen, menurunkan kapasitas residual paru, dan meningkatkan tekanan diafragma yang akan memperberat gejala pneumonia.<sup>45</sup> Pemilihan teknik persalinan disesuaikan indikasi obstetri. *Sectio cesarea* (SC) dilakukan sesuai indikasi atau jika ada perburukan kondisi ibu dan bayi. Persalinan pervaginam bukan kontraindikasi pasien konfirmasi dan jika pasien sudah

*inpartu* dapat dipertimbangkan percepatan proses persalinan, misalnya dengan induksi atau bantuan alat seperti vakum dan forsep pada kala II.<sup>40</sup> Kombinasi induksi mekanik dengan Foley kateter dan misoprostol 25 mcg atau oksitosin direkomendasikan.<sup>40</sup> Pembatasan cairan dengan total cairan kurang dari 75 mL/jam karena risiko edema paru, penjepitan tali pusat dini untuk mengurangi risiko penularan.<sup>41</sup> Peralatan penunjang lain berupa penggunaan *barrier* selama persalinan (*chamber* persalinan dan hepafilter).<sup>46</sup>

Perawatan postpartum dengan pemantauan ibu dan bayi. Ibu dengan kasus ringan dan asimtomatik dievaluasi hingga 24 jam jika lahir spontan pervaginam dan 48 jam jika secara SC. Setelahnya pasien boleh keluar dari rumah sakit dan dilanjutkan dengan isolasi mandiri di rumah atau tempat isolasi komunitas.<sup>41</sup> Pada kasus berat atau kritis disarankan perawatan intensif. Bayi yang lahir dari ibu kasus suspek atau kasus konfirmasi menjalani *swab* PCR dalam 24 jam pertama, jika hasil pertama negatif dilanjutkan pemeriksaan ulang pada usia 48 jam.<sup>45</sup> Inisiasi Menyusui Dini (IMD) dilakukan jika klinis ibu dan bayi stabil. Bayi yang lahir dari ibu suspek atau konfirmasi COVID-19 dirawat di ruang isolasi khusus tidak bersama dengan bayi lain.<sup>42</sup> Menurut WHO dan CDC ibu dan bayi boleh dirawat gabung jika klinis ibu dan bayi baik, keduanya kasus konfirmasi, ingin menyusui namun dengan tetap menggunakan alat pelindung diri (masker dan *face shield*).<sup>45</sup>

#### SIMPULAN

COVID-19 merupakan infeksi saluran pernapasan yang saat ini menjadi wabah yang mengenai semua populasi termasuk ibu hamil. Diagnosis COVID-19 pada kehamilan berdasarkan gejala klinis dan dibuktikan dengan *RT-PCR swab test*. Ibu hamil dengan suspek atau konfirmasi berisiko menjadi sumber penularan baik ke janin ataupun penolong persalinan. Hingga saat ini, transmisi vertikal dari ibu ke bayi masih belum dipastikan. Komplikasi pada ibu dan janin dapat dihindari dengan tatalaksana yang tepat.



## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. QA for public [Internet]. 2020 [cited 2020 August 20]. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/qa-for-public>.
2. Info infeksi emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2020 [cited 2020 August 20]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/#>.
3. Satuan Tugas Penanganan Covid-19. Analisis data COVID-19 Indonesia. 2020 August.
4. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pelayanan bagi ibu hamil, bersalin, nifas, dan bayi baru lahir. Pedoman Pelayanan Bagi Ibu Hamil, Bersalin, Nifas dan Bayi Baru Lahir. 2019
5. WHO. Coronavirus disease 2019 [Internet]. 2020 [cited 2020 August 20]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0_4).
6. Departemen Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19). Jakarta: Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit; 2020.
7. Qiancheng, X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Internat J Infect Dis.* 2020;95:376-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.065>
8. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2163-4. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009316>
9. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100118. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>
10. Narang, Enninga E, Gunaratne M, Ibrogba E, Trad A, Elrefaei A, et al.. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: A multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(8):1750-65. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. 2020 April 10. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
12. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imag.* 2020;2(2):e200067.
13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, He Q, Chen S, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [Internet]. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
14. Dashraath P, Wong J, Lim M, Lim L, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
15. Cetin Gulcin U. SARS-CoV-2 during pregnancy and associated cytokine-storm. *Imedpub J.* 2020;6(3:1):1-3. <https://doi.org/10.36648/2471-9803.6.3.1>
16. Mor G, Aldo P, Alvero A. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Rev Immunol.* 2017;17(8):469-82. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
17. Rcoq.org.uk. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy [Internet]. 2020 [cited 2020 August 23]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-07-24-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
18. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020;323(18):1846-8. doi: 10.1001/jama.2020.4621
19. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. First case of placental infection with SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.20083907v1.full.pdf>
20. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: A systematic review. *J Maternal-Fetal Neonatal Med [Internet].* 2020:1-8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1793322>
21. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of SARS-COV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100133
22. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanzadeh S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020;10.1002/pd.5713. DOI:10.1002/pd.5713
23. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(24):647-50.
24. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, J Dorling, J L Comeau, W Li, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. *. BJOG: Int J Obstet Gynecol* 2020;127(11):1324-36.
25. Carosso A, Cosma S, Borella F, Marozio L. Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;249:98-9.
26. Kasraeian M, Zare M, Vafaei H, Asadi N, Faraji A, Bazrafshan K, et al. COVID-19 pneumonia and pregnancy; A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-8. DOI: 10.1080/14767058.2020.1763952
27. Martins-Filho PR, Santos VS, Santos HP, Jr. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica* 2020;44:59. doi: 10.26633/RPSP.2020.59
28. Ejog.org. Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it? [Internet]. 2020 [cited 2020 August 31]. Available from [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30202-5/pdf](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30202-5/pdf).
29. Zheng QL, Duan T, Jin LP. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal-fetal interface. *Reprod Dev Med.* 2020;4(1):7-10.
30. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32.
31. Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa352. DOI:10.1093/cid/ciaa352
32. WHO. Clinical management of COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 August 23]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim considerations for infection prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in inpatient obstetric healthcare settings [Internet]. 2020 [cited 2020 June 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare->



guidance.html

34. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, et al. Saving lives, improving mothers' care [Internet]. 2019. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrace-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202019%20-%20WEB%20VERSION.pdf>
35. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* 2020;100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041
36. Lopes de Sousa A, Carvalho H, Oliveira L, Schneider G, Camargo E, Watanabe E, et al. Effects of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal prognosis: What is the evidence? *Internat J Environmental Res Publ Health* 2020;17(11):4176. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114176>
37. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 2020;296(2):32-40.
38. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Sit Rep—72 [Internet]. 2020 [cited 2020 August 23]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2)
39. Hai L, Hu Z. The clinical utility of neutrophil to lymphocyte ratio in pregnancy related complications: A mini-review. *J Lab Precision Med.* 2020;5:1-1. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.10.03>
40. Update rekomendasi POGI penanganan infeksi virus corona (COVID-19) pada maternal (hamil, bersalin dan nifas) dalam masa new normal. PP POGI. 2020.
41. POGI. Rekomendasi penanganan infeksi virus corona (COVID-19) pada maternal (hamil, bersalin dan nifas) [Internet]. 2020 [cited 2020 August 24]. Available from: <https://pogi.or.id/publish/wp-content/uploads/2020/03/Rekomendasi-Penanganan-Infeksi-COVID-19-pada-maternal.pdf>.
42. Mei Y, Luo D, Wei S, Liao X, Pan Y, Yang X, et al. Obstetric management of COVID-19 in pregnant women. *Frontiers In Microbiology* 2020;11:1186. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01186>
43. McIntosh J. Corticosteroid guidance for pregnancy during COVID-19 pandemic. *Am J Perinatol.* 2020;37(08):809-12. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709684>
44. Boelig R, Manuck T, Oliver E, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am J Obstetr Gynecol MFM.* 2020;2(2):100110. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100110>
45. UpToDate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues [Internet]. 2020 [cited 2020 August 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues>.
46. UpToDate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Anesthetic concerns, including airway management and infection control [Internet]. 2020 [cited 2020 August 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-anesthetic-concerns-including-airway-management-and-infection-control>.