

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT GEJALA COVID-19 DENGAN
KEJADIAN PERSALINAN PREMATUR DI RSUD Dr. H. ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE 2020-2021**

(Skripsi)

Oleh

**MELISSA DWI MAYANG SARI
1858011023**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2022**

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT GEJALA COVID-19 DENGAN
KEJADIAN PERSALINAN PREMATUR DI RSUD Dr. H. ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE 2020-2021**

**Oleh
MELISSA DWI MAYANG SARI**

**Skripsi
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**Judul Skripsi : HUBUNGAN DERAJAT GEJALA COVID-19
DENGAN KEJADIAN PERSALINAN PREMATUR
DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG PERIODE 2020-2021**

Nama Mahasiswa : Melissa Dwi Mayang Sari

No. Pokok Mahasiswa : 1858011023

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG
NIP. 19800415 201404 2 001


Sutarto, S.K.M., M.Epid
NIP. 19720706 199503 1 002

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R. W., S.K.M., M.Kes.
NIP 19720628 199702 2 001

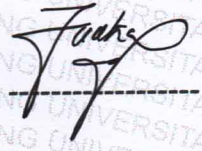


MENGESAHKAN

1. **Tim Penguji**

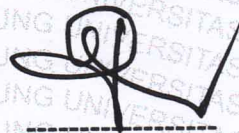
Ketua

: dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG



Sekretaris

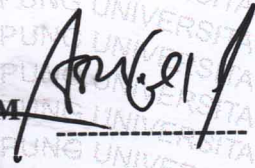
: Sutarto, S.K.M., M.Epid



Penguji

Bukan Pembimbing

: Dr. dr. T. A. Larasati, M.Kes., FISP.H., FISC.M



2. **Dekan Fakultas Kedokteran**



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R. W., S.K.M., M.Kes

NIP 19720623 199702 2 001

Tanggal Ujian Skripsi : 27 Mei 2022

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA DERAJAT GEJALA COVID-19 DENGAN KEJADIAN PERSALINAN PREMATUR DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE 2020-2021”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 27 Mei 2022

Pembuat pernyataan,



Melissa Dwi Mayang Sari

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Tangerang pada tanggal 07 Mei 1999, sebagai anak kedua dari dua bersaudara, dari Bapak Pahala Sitohang dan Ibu Tota Siahaan.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Dwi Asih II Tangerang pada tahun 2005, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Strada Slamet Riyadi II Tangerang pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Strada Slamet Riyadi Tangerang pada tahun 2014, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Presiden Bekasi pada tahun 2017.

Penulis terdaftar menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2018 melalui jalur Seleksi Mandiri Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SMMPTN) Barat. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah aktif pada lembaga kemahasiswaan PMPATD PAKIS Rescue Team sebagai anggota pada tahun 2019-2020 dan sebagai sekretaris umum pada tahun 2020-2021.

SANWACANA

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan kasih-Nya yang melimpah sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi dengan judul “Hubungan antara Derajat Gejala Covid-19 dengan Kejadian Persalinan Prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 2020-2021” merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan dan kritik dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si. selaku Rektor Universitas Lampung,
2. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Dr. dr. Khairun Nisa, M. Kes., AIFO selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp.OG. selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk membimbing serta memberi kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi ini,
5. Sutarto, S.K.M., M.Epid selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing serta memberi kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi ini,
6. Dr. dr. T. A. Larasati, M. Kes., FISPH., FISCAM selaku Pembahas atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membahas, memberi kritik, saran, dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini,

7. dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, M. Kes., Sp. PK dan dr. Tri Umiana Soleha, M. Kes. selaku Pembimbing Akademik atas kritik dan saran yang membangun selama masa pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung,
8. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah bersedia memberikan bimbingan, ilmu, dan waktunya selama ini,
9. Para petugas ruangan rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia meluangkan waktu untuk turut berpartisipasi sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian ini,
10. Papa, Mama, dan Abang tercinta yang selalu mendukung, mendoakan dan selalu ada. Terima kasih atas semua nasihat, bimbingan, serta kasih sayang yang melimpah,
11. Mendiang opung doli dan opung boru siantar yang selalu memberi motivasi,
12. Opung boru dan mendiang opung doli hinalang yang terus mendukung dan mendoakan yang terbaik,
13. Bintang teman serumah yang selalu mendukung, menyemangati, dan selalu siap sedia. Terimakasih sudah selalu siap dalam mengusir tikus, kecoa, laba-laba, dan ular bersama-sama. Terimakasih sudah selalu mau diajak cari makan jam berapa pun dan kemana pun, semoga kita bisa sukses bersama sebagai dokter yang baik dan berbudi luhur,
14. Sahabat-sahabat ku tersayang PPM (Para Pencari Makan), Agnes Bintang Kartika, Stevani Febeline, Darryl Jessica Tobing, Adli Sutan Pabelo, Aka Al Fahrezi, Afriza Alafwandy Winata, Muhammad Rachmadi, terimakasih telah menjadi tempat suka maupun duka, terimakasih untuk semua pengalaman yang pernah kita jalani bersama, terimakasih telah menjadi tempat selama proses pendewasaan ini, terimakasih untuk selalu sedia menemani penelitian ini hingga selesai. Semoga kelak kita bisa bertumbuh dan berkembang bersama, menjadi dokter sesuai yang kita cita-citakan bersama
15. Keluarga SC13 yang sudah menjalani susah senang di PMPATD PAKIS sejak Semester 2, yang telah memberikan semangat, bantuan dan doa selama menyelesaikan skripsi ini,

16. Adik-adik SC14 di PMPATD PAKIS Rescue Team yang sudah memberikan semangat dan canda tawa,
17. Teman-teman seperjuangan angkatan 2018 (Fibrinogen) terimakasih atas kebersamaannya selama ini, terimakasih untuk pengalaman yang tidak akan dilupakan, semoga kita menjadi dokter yang kompeten dan berbudi pekerti,

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi semua yang membacanya.

Bandar Lampung, 27 Mei 2022

Penulis

Melissa Dwi Mayang Sari

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN STAGE OF COVID-19 SYMPTOMS AND THE INCIDENCE OF PRETERM DELIVERY AT DR. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL IN LAMPUNG PROVINCE OF 2020-2021 PERIOD

By

MELISSA DWI MAYANG SARI

Background: Preterm delivery is the biggest contributor to neonatal mortality in Indonesia and the world. One of the risk factors for preterm delivery is infection, such as Covid-19, which is currently a pandemic. This study aims to determine the association between stage of covid-19 symptoms and the incidence of preterm delivery at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital in Lampung Province of 2020-2021 period.

Methods: This study is a quantitative study used an analytical observational method with a cross-sectional study design. Using secondary data in the form of medical records of postpartum mothers with a history of Covid-19 at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital in Lampung Province, a total of 104 people, by assessing the symptoms of Covid-19 experienced, RT-PCR, and the patient's gestational age. The analysis used in this study is the Chi-square analysis test with $p\text{-value} \leq 0.05$.

Results: The results of this study showed that most of the research respondents had full-term delivery as many as 57 (54.8%) people and 48 (46.2%) people suffered from asymptomatic Covid-19 infection. There is a significant association between stage of Covid-19 symptoms and the incidence of preterm delivery at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital in Lampung Province of 2020-2021 period with a $p\text{-value} < 0.001$ ($p \leq 0.05$).

Conclusion: There is a significant association between stage of Covid-19 symptoms and the incidence of preterm delivery at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital in Lampung Province of 2020-2021 period.

Keyword: Symptoms of Covid-19, Covid-19, Preterm Delivery

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA DERAJAT GEJALA COVID-19 DENGAN KEJADIAN PERSALINAN PREMATUR DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE 2020-2021

Oleh

MELISSA DWI MAYANG SARI

Latar Belakang : Persalinan prematur merupakan salah satu penyumbang kematian neonatal tertinggi di Indonesia maupun dunia. Salah satu faktor risiko terjadinya persalinan prematur ialah infeksi, seperti Covid-19 yang sedang menjadi pandemi saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif metode observasional analitik dengan desain studi *cross-sectional*. Menggunakan data sekunder berupa rekam medis ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung sejumlah 104 orang, dengan menilai gejala Covid-19 yang dialami, RT-PCR, dan usia kehamilan pasien. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini yaitu uji analisis *Chi-square* dengan nilai $p \leq 0,05$.

Hasil : Hasil dari penelitian ini menunjukkan sebagian besar responden penelitian mengalami persalinan cukup bulan sebanyak 57 (54,8%) orang dan menderita infeksi Covid-19 asimtomatik sebanyak 48 (46,2%) orang. Terdapat hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021 dengan nilai $p < 0,001$ ($p \leq 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021.

Kata Kunci : Gejala Covid-19, Covid-19, Persalinan Prematur

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Bagi Peneliti.....	4
1.4.2. Bagi Ilmu Pengetahuan.....	5
1.4.3. Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Persalinan Prematur	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Klasifikasi	7
2.1.3. Faktor Risiko.....	8
2.1.4. Patofisiologi.....	17
2.1.5. Diagnosis	18
2.2. Covid-19	20
2.2.1. Definisi Covid-19	20
2.2.2. Definisi Status Klinis.....	21
2.2.3. Manifestasi Klinis	24
2.2.4. Patofisiologi.....	26
2.2.5. Diagnosis	28
2.3. Hubungan Covid-19 dengan Persalinan Prematur.....	30
2.4. Kerangka Teori	32
2.5. Kerangka Konsep.....	32
2.6. Hipotesis	32

BAB III METODE PENELITIAN	33
3.1. Desain Penelitian	33
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.3. Populasi dan Sampel	33
3.3.1. Populasi Penelitian.....	33
3.3.2. Sampel Penelitian	33
3.3.3. Besar Sampel	34
3.3.4. Kriteria Penelitian	34
3.4. Identifikasi Variabel Penelitian.....	34
3.4.1. Variabel Bebas	34
3.4.2. Variabel Terikat	35
3.5. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	35
3.6. Intrumen dan Prosedur Penelitian	35
3.6.1. Metode Pengumpulan Data.....	35
3.6.2. Instrumen Penelitian	35
3.6.3. Prosedur Penelitian	36
3.7. Alur Penelitian	37
3.8. Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	37
3.8.1. Pengolahan Data	37
3.8.2. Analisis Data.....	38
3.9. Etika Penelitian	39
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	 40
4.1. Gambaran Umum Penelitian	40
4.2. Hasil Penelitian	41
4.2.1. Karakteristik Responden Penelitian.....	41
4.2.2. Analisis Univariat	43
4.2.3. Analisis Bivariat	44
4.3. Pembahasan.....	44
4.3.1. Karakteristik Responden Penelitian.....	44
4.3.2. Analisis Univariat	46
4.3.3. Analisis Bivariat	47
4.4. Keterbatasan Penelitian.....	51
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 52
5.1. Kesimpulan	52
5.2. Saran	52
 DAFTAR PUSTAKA	 53
 LAMPIRAN.....	 60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Sistem Skoring Risiko Creasy	16
Tabel 2. Definisi Operasional.....	35
Tabel 3. Karakteristik Obstetri	41
Tabel 4. Karakteristik Klinis	42
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Pasien Berdasarkan Jumlah Karakteristik Klinis..	42
Tabel 6. Distribusi Frekuensi Persalinan Prematur	43
Tabel 7. Distribusi Frekuensi Derajat Gejala Covid-19	43
Tabel 8. Hasil Analisis Bivariat.....	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skema perjalanan penyakit Covid-19.....	25
Gambar 2. Algoritma diagnostik Covid-19	30
Gambar 3. Kerangka Teori	32
Gambar 4. Kerangka Konsep.....	32
Gambar 5. Alur Penelitian	37

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik.....	61
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung	62
Lampiran 3. Lembar Pengumpulan Data	63
Lampiran 4. Dokumentasi Pengambilan Data.....	64
Lampiran 5. Hasil Analisis Data Penelitian	64

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Persalinan prematur dapat mengakibatkan kelainan dalam jangka pendek maupun jangka panjang bagi bayi. Kelainan jangka pendek yang kerap terjadi ialah sepsis, *respiratory distress syndrome*, paten duktus arteriosus, *necrotizing enterocolitis*, perdarahan peri/intraventrikular, *bronchopulmonary dysplasia*, hingga kematian. Kemudian, kelainan dalam jangka panjang dapat terjadi kelainan neurologik seperti neurobehavioral, serebral palsy, retardasi mental, retinopati, gangguan intelektual, kehilangan pendengaran, penglihatan, penyakit paru kronik, dan kecacatan seumur hidup (March of Dimes *et al.*, 2012; Saifuddin, 2020). Pada saat persalinan, semakin muda usia kehamilan, semakin besar morbiditas dan mortalitas. Selain usia kehamilan, berat bayi lahir juga mempengaruhi tingkat kesuksesan persalinan prematur (Saifuddin, 2020). Di negara-negara maju, kontributor terbesar pada mortalitas dan morbiditas bayi ialah persalinan prematur (Cunningham *et al.*, 2015).

Prevalensi prematuritas secara akurat tidak diketahui karena kurangnya data aktual di banyak negara, terutama negara yang memiliki penghasilan rendah (Walani, 2020). Diperkirakan terdapat 15 juta bayi kurang bulan lahir setiap tahunnya, jumlah ini terus meningkat, dan lebih dari sejuta bayi meninggal akibat prematuritas (March of Dimes *et al.*, 2012). Menurut *World Health Organization* (WHO), angka kelahiran prematur terbesar di dunia diduduki oleh India, dimana terjadi 3.519.100 kasus. Sedangkan, pada urutan ke-5 dengan total 675.700 kasus atau 15,5% dari 100.000 kelahiran hidup diduduki oleh Indonesia (WHO, 2018).

Prematuritas dapat diketahui melalui kejadian berat badan lahir rendah (BBLR) (Jamil *et al.*, 2017). Angka kejadian persalinan prematur di Indonesia belum ada, namun dapat tercermin dengan kasar melalui angka kejadian bayi dengan BBLR. Di Indonesia prevalensi BBLR pada tahun 2018 sebesar 6,2% (Riskesdas, 2018). Pada tahun 2019, prevalensi BBLR terjadi penurunan menjadi 3,4%, tetapi BBLR merupakan kontributor terbesar dalam kematian neonatal (0-28 hari) yaitu sebanyak 7.150 kasus (35,3%) (Kemenkes RI, 2020c). Prevalensi BBLR di Provinsi Lampung pada tahun 2017 sebesar 6,9% dan pada tahun 2018 sebesar 4,94% (BKKBN *et al.*, 2018; Riskesdas, 2019).

Persalinan prematur dapat terjadi akibat beberapa faktor yang dapat dikelompokkan menjadi faktor penyakit medis dan keadaan hamil, faktor sosiodemografi, faktor infeksi, dan faktor maternal (POGI, 2011). Pada saat masa pandemi *Coronavirus Disease* (Covid-19), persalinan prematur sangat sulit untuk dihindari. Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus ini menular antar manusia dari berbagai kondisi penyerta, jenis kelamin, dan usia. Kehamilan merupakan salah satu kondisi penyerta yang memiliki risiko tinggi untuk terinfeksi Covid-19 (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021).

Terjadi perubahan fisiologis dan imunologis pada saat kehamilan. Hal ini dapat menyebabkan penurunan kekebalan parsial, sehingga meningkatkan risiko ibu hamil terhadap infeksi virus. Perubahan pada sistem kardiovaskular dan pernapasan ibu, termasuk peningkatan nadi, *stroke volume*, kebutuhan oksigen, dan penurunan kapasitas paru, meningkatkan risiko bagi wanita hamil untuk mengembangkan penyakit pernapasan yang parah. Perubahan yang merupakan komponen normal saat kehamilan tersebut dapat memiliki efek sistemik yang mampu meningkatkan risiko komplikasi obstetri dari infeksi saluran pernapasan pada ibu hamil. Oleh sebab itu, pada masa pandemic Covid-19 ini sangat memungkinkan ibu hamil untuk terjangkit Covid-19, mulai dari tanpa gejala sampai dengan derajat gejala yang berat, dan mengalami dampak yang serius bagi ibu maupun janin (Schwartz, 2020). Dampak buruk yang paling

umum ditemukan pada kehamilan dengan Covid-19 ialah persalinan prematur, ketuban pecah dini, gawat janin, hingga kematian janin (Chi *et al.*, 2021).

Apabila wanita hamil terinfeksi Covid-19, dilaporkan lebih berisiko mengalami gejala berat bila dibandingkan dengan wanita tidak hamil (Zambrano *et al.*, 2020). Menurut Karasek, *et al.* ibu hamil dengan Covid-19 dapat meningkatkan risiko *preterm birth* sebesar 40%, risiko *very preterm birth* sebesar 60%, dan meningkatkan risiko *early term birth* sebesar 10% (Karasek *et al.*, 2021). Pada penelitian Dileep *et al.*, 2022 mendapatkan hasil bahwa sebagian besar ibu hamil dengan Covid-19 dengan derajat gejala sedang atau berat mengalami persalinan prematur dengan $p < 0,001$ dan berisiko 5,7 kali dibandingkan dengan ibu yang memiliki derajat gejala asimtomatik atau ringan (Dileep *et al.*, 2022).

Pada 11 Maret 2020, WHO mengumumkan Covid-19 sebagai pandemi (WHO, 2020e). Covid-19 dilaporkan pertama kali di Indonesia pada 2 Maret 2020 dengan jumlah kasus dua orang (WHO, 2020a), hingga 1 Desember 2021 telah tercatat 4.256.687 kasus terkonfirmasi dan 143.840 kematian (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021). Provinsi dengan kasus Covid-19 terbanyak di Indonesia adalah DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Kalimantan Timur (Kemenkes RI, 2021). Provinsi Lampung menduduki peringkat ke-18 skala nasional dengan 49.680 kasus terkonfirmasi Covid-19, kasus terbanyak berasal dari Kota Bandarlampung yaitu 11.358 kasus (BAPPEDA Provinsi Lampung, 2021). Hingga saat ini, pencatatan wanita hamil dengan Covid-19 masih sangat terbatas. Di Indonesia, per tanggal 1 Desember 2021 baru tercatat 5.985 data lengkap mengenai kondisi penyerta pada kasus positif Covid-19, 10.2% dari data tersebut merupakan wanita hamil (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021).

Berdasarkan data dan uraian di atas, Covid-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya persalinan prematur. Persalinan prematur merupakan salah satu penyumbang kematian neonatal tertinggi di Indonesia maupun dunia. RSUD Dr. H. Abdul Moeloek merupakan rumah sakit penanganan Covid-19 dan

rujukan tertinggi di Provinsi Lampung. Peneliti menyadari bahwa kondisi seorang ibu sangat berperan penting terhadap diri ibu hamil, persalinan, dan perkembangan janin, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Hubungan antara Derajat Gejala Covid-19 dengan Kejadian Persalinan Prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 2020-2021.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah ini adalah "Apakah terdapat hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 2020-2021?".

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 2020-2021.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui frekuensi dan distribusi persalinan prematur pada ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021.
- b. Mengetahui frekuensi dan distribusi derajat gejala Covid-19 pada ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Sebagai sarana melakukan penelitian dan diharapkan akan menambah wawasan serta pengalaman peneliti.

1.4.2. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi mengenai hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat mengenai hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan juga sebagai acuan untuk dapat meningkatkan pelayanan kesehatan ibu dan bayi, serta dapat merubah perilaku masyarakat menjadi lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Persalinan Prematur

2.1.1. Definisi

Menurut Kamus Saku Kedokteran Dorland, persalinan didefinisikan fungsi organisme yang dimiliki oleh wanita yaitu mengeluarkan hasil konsepsi ke dunia luar dari uterus melalui vagina, dimana proses tersebut terbagi dalam empat tahap yaitu tahap dilatasi serviks, tahap pengeluaran, tahap plasenta, dan tahap satu atau dua jam setelah kelahiran (Dorland, 2012). Menurut Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI), persalinan ialah proses pengeluaran bayi yang sudah cukup bulan, kemudian dilakukan pengeluaran plasenta dan selaput janin dari tubuh ibu, baik melalui jalan lahir atau melalui jalan lain, dan dapat berlangsung dengan bantuan atau tanpa bantuan (kekuatan ibu sendiri) (Kurniarum, 2016).

Beberapa ahli menjelaskan pengertian persalinan prematur secara berbeda, namun sebagian besar dapat ditemukan kesamaan yaitu persalinan pada usia kehamilan sebelum 37 minggu. Persalinan prematur adalah persalinan yang terlaksana pada usia kehamilan 20 minggu sampai dengan 37 minggu terhitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT) (Saifuddin, 2020). Persalinan prematur didefinisikan persalinan yang terjadi sebelum 37 minggu (Cunningham *et al.*, 2015). Menurut World Health Organization (WHO), persalinan prematur ialah persalinan yang terjadi sebelum lengkap 37 minggu sejak HPHT (March of Dimes *et al.*, 2012).

2.1.2. Klasifikasi

Menurut kejadiannya, persalinan prematur dikelompokkan menjadi:

a. Spontan/idiopatik

Persalinan prematur yang tidak diketahui penyebabnya, oleh karena itu disebut dengan kelompok idiopatik. Sekitar 12,5% persalinan prematur spontan diawali oleh ketuban pecah dini (KPD), yang kebanyakan disebabkan oleh faktor infeksi salah satunya korioamnionitis (POGI, 2011).

b. Elektif/iatrogenik

Kehamilan harus diakhiri, apabila kelanjutan kehamilan membahayakan janin maupun ibu, sehingga harus dipindahkan dari rahim ibu ke lingkungan luar yang lebih baik (Cunningham *et al.*, 2015). Persalinan prematur dengan keadaan seperti ini disebut *elective preterm* (POGI, 2011).

Keadaan ibu yang kerap menyebabkan persalinan prematur elektif atau iatrogenik yaitu perdarahan antepartum (plasenta previa dan solusio plasenta), preeklamsi berat dan eklamsi, penyakit jantung atau paru atau ginjal yang berat, korioamnionitis. Selain itu, keadaan janin pun dapat menyebabkan persalinan prematur, seperti pertumbuhan janin terhambat (PJT), gawat janin, isoimunisasi rhesus, infeksi *intrauterine*, tali pusat kusut (*cord entanglement*) pada kembar monokorionik (Herman & Joewono, 2020).

Menurut usia kehamilan, dikelompokkan dalam (Herman & Joewono, 2020) :

a. *Preterm* (kurang bulan): 32 - <37 minggu

b. *Very preterm* (sangat kurang bulan): 28 - <32 minggu

c. *Extremely preterm* (ekstrim kurang bulan): <28 minggu

Berdasarkan proses persalinan prematur dapat dibagi menjadi tiga yaitu (Blencowe *et al.*, 2012) :

- a. Persalinan prematur diinisiasi oleh tenaga kesehatan (terkait indikasi maternal dan fetus)
- b. Persalinan prematur spontan
- c. Ketuban pecah dini (KPD)

2.1.3. Faktor Risiko

A. Faktor Sosio-Demografi

1. Kecemasan dan Depresi

Timbulnya penyakit dan komplikasi kehamilan dan persalinan, baik pada ibu maupun bayi dapat dipengaruhi oleh gangguan kecemasan dan depresi pada ibu hamil (Cunningham *et al.*, 2015). Gejala depresi dapat terjadi tumpang tindih dengan gejala kecemasan. Depresi didominasi perasaan kemurungan dan kesedihan, sedangkan gangguan kecemasan lebih didominasi keluhan perasaan takut dan khawatir (Hapisah *et al.*, 2010).

Ibu yang mengalami *depressive symptoms* berisiko melahirkan prematur 3,3 kali lebih besar dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak mengalami *depressive symptoms*. Gejala ini lebih banyak dirasakan pada kehamilan trimester III, yaitu pada usia kehamilan >32 minggu. Gejala yang dirasakan lebih didominasi oleh rasa resah, takut, dan cemas terhadap kehamilannya. Selain itu, perasaan bersalah kadang-kadang muncul apabila kehamilan tidak berjalan semestinya (Hapisah *et al.*, 2010).

Penyebab tingginya depresi diduga karena perubahan tingkat hormon yang drastis selama kehamilan termasuk hormon stres yang di aksis hipotalamus-pituitari-adrenokortikal (HPA). Selain itu, perubahan fisik dan emosi pada saat semakin bertambahnya usia kehamilan (trimester III), mengharuskan tubuh ibu beradaptasi secara anatomi dan fisiologi yang menimbulkan keluhan-keluhan

fisik yang berdampak pada meningkatnya keluhan psikis (Hapisah *et al.*, 2010).

2. Pekerjaan

Ibu hamil yang bekerja dapat meningkatkan kejadian persalinan prematur (Cunningham *et al.*, 2015) karena dipengaruhi oleh kelelahan fisik atau stress, depresi, dan kecemasan yang timbul akibat pekerjaannya. Pekerjaan yang berisiko adalah ibu hamil yang bekerja di kantor, bekerja dengan posisi lebih banyak duduk, bekerja dengan *full time* (Araya *et al.*, 2017), berdiri berjam-jam, dan mengangkat beban berat (Herman & Joewono, 2020).

3. Merokok

Ibu hamil perokok aktif maupun perokok pasif selama kehamilan dapat meningkatkan risiko kelainan pada perkembangan bayi, termasuk *sudden infant death syndrome* (SIDS), kelahiran prematur, cacat lahir pada mulut dan bibir, dan berat badan lahir rendah (CDC, 2020a). Rokok elektrik, sigaret, maupun produk tembakau lainnya yang mengandung nikotin tidak aman digunakan selama kehamilan. Nikotin merupakan bahan yang berbahaya bagi kesehatan ibu hamil dan bayi yang sedang berkembang, organ yang rusak selama masa perkembangan ini ialah otak dan paru-paru. Selain nikotin, kandungan perasa dalam rokok elektrik pun berbahaya bagi perkembangan bayi (CDC, 2020b).

4. Status Gizi

Pola makan seimbang bertujuan agar terpenuhi gizi makro dan gizi mikro. Kekurangan gizi makro (karbohidrat, protein dan lemak) pada ibu hamil akan berakibat pada gizi kurang, gizi buruk, dan stunting pada anak yang akan dilahirkan. Kekurangan gizi mikro akan berdampak pada ibu diantaranya anemia, rabun senja, abortus, preeklamsia, goiter, hipertensi, dan

pada bayi yang dikandungnya (prematurnya, BBLR, kelainan kongenital, *neural tube defect*, dan tuli) (Kemenkes RI & GAVI, 2015).

Status gizi ibu hamil dapat ditentukan dengan beberapa indikator yaitu pengukuran berat badan, tinggi badan, dan lingkar lengan atas. Ibu hamil yang memiliki BMI <19 kg/m atau berat pra hamil <50 Kg dapat meningkatkan risiko persalinan prematur. Wanita dengan perawakan pendek (<145 cm) berisiko lebih tinggi terjadi persalinan prematur, dibandingkan wanita yang memiliki perawakan lebih tinggi terjadi penurunan risiko (Irwindi *et al*, 2019; Herman & Joewono, 2020). Ibu yang memiliki lingkar lengan atas (LILA) ≤ 250 mm menunjukkan gizi kurang sehingga memiliki risiko lebih tinggi untuk melahirkan prematur, hal ini dapat disebabkan oleh ibu yang terlalu kurus berhubungan dengan terjadinya penurunan volume darah dan berkurangnya aliran darah uterus (Shah *et al.*, 2014).

5. Usia Ibu

Persalinan prematur sebagian besar terjadi pada ibu dengan usia kurang dari 20 tahun. Kecenderungan persalinan prematur sedikit menurun pada ibu yang berusia 20 sampai 34 tahun. Diduga bahwa seiring dengan bertambahnya usia wanita saat melahirkan membuat wanita sudah semakin matang dan memiliki pemahaman lebih besar tentang kehamilan sehingga kecenderungan kejadian kelahiran prematur akan semakin rendah (Sulistiarini & Berliana, 2016).

Pada wanita usia <20 tahun umumnya rahim masih relatif kecil karena pembentukan belum sempurna dan pertumbuhan tulang panggul belum cukup lebar. Usia <20 tahun juga merupakan tahap pertumbuhan, sehingga akan terjadi kompetisi dalam pengambilan gizi antara ibu dan janin, hal ini dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin. Sedangkan pada

usia >35 tahun risiko terjadinya komplikasi kehamilan juga meningkat yang berdampak pada morbiditas dan mortalitas bayi yang akan dilahirkan (Eliza *et al.*, 2017).

B. Faktor Maternal

1. Inkompetensi Serviks

Inkompetensi serviks adalah ketidakmampuan serviks dalam mempertahankan janin, tanpa disertai tanda dan gejala kontraksi uterus dan persalinan (ACOG, 2014). Inkompetensi serviks biasanya ditandai dengan dilatasi progresif dari serviks pada trimester kedua atau trimester ketiga awal yang tidak disertai nyeri. Inkompetensi serviks dapat menyebabkan ketuban pecah dini, prolaps membran, atau kelahiran prematur (Brown *et al.*, 2019). Diagnosis inkompetensi serviks dapat dilakukan menggunakan bishop score dan pemeriksaan dalam (POGI, 2011).

2. Ketuban Pecah Dini (KPD)

KPD adalah selaput ketuban yang pecah sebelum persalinan. Apabila ketuban pecah dini terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu disebut ketuban pecah dini pada kehamilan prematur. Pecahnya selaput ketuban berhubungan dengan perubahan proses biokimia yang terjadi dalam kolagen matriks ekstraselular amnion, korion, dan apoptosis membran janin. Membran janin dan desidua bereaksi terhadap stimulus seperti infeksi dan peregangan selaput ketuban dengan memproduksi mediator seperti sitokin, prostaglandin, dan protein hormon yang merangsang aktivitas “*matrix degrading enzym*” (Saifuddin, 2020). Wanita yang mengalami KPD sebelumnya, terjadi peningkatan risiko kekambuhan pada persalinan berikutnya (Cunningham *et al.*, 2015).

3. Riwayat Persalinan Prematur

Faktor risiko utama untuk persalinan prematur adalah riwayat persalinan prematur (Cunningham *et al.*, 2015). Riwayat persalinan prematur pada ibu dilaporkan dapat meningkatkan risiko persalinan prematur berulang sebesar 1,5 hingga 2 kali. Angka kejadian prematur dan usia kehamilan pada riwayat persalinan sebelumnya dapat memengaruhi rekurensi kejadian persalinan prematur secara bermakna (Irwindi *et al.*, 2019). Ketika persalinan prematur sebelumnya terjadi dibawah usia kehamilan 34 minggu pada kehamilan kembar, maka terjadi peningkatan risiko persalinan prematur pada kehamilan berikutnya. Semakin rendah usia kehamilan kembar pada persalinan sebelumnya, maka semakin tinggi persentase risiko persalinan prematur pada kehamilan berikutnya (Gabbe *et al.*, 2017).

4. Paritas

Paritas adalah jumlah persalinan terdahulu yang telah mencapai batas viabilitas dan telah dilahirkan (hidup atau mati), tanpa mengingat jumlah anaknya. Paritas dapat diklasifikasikan berdasarkan jumlah anak yang dilahirkan yaitu (Cunningham *et al.*, 2015) :

1. Nulipara, seorang wanita yang belum pernah melakukan persalinan.
2. Primipara, seorang wanita yang pernah satu kali persalinan.
3. Multipara, seorang wanita yang pernah mengalami dua sampai lima kali persalinan.
4. Grandemultipara, seorang wanita dengan persalinan lebih dari lima kali.

Jumlah persalinan sebelumnya berhubungan dengan persalinan prematur. Persalinan prematur lebih sering terjadi pada kehamilan pertama. Peningkatan jumlah paritas yang cukup bulan sampai

dengan paritas keempat akan mengurangi tingkat risiko (Leal *et al.*, 2016).

5. Riwayat Abortus

Ibu dengan riwayat abortus memiliki risiko mengalami persalinan prematur 5,29 kali dibandingkan dengan ibu yang tidak memiliki riwayat abortus. Abortus dapat berdampak terjadinya perdarahan sampai persalinan prematur. Perdarahan dapat mengakibatkan infeksi alat reproduksi dan penipisan dinding uterus, apabila kuretase yang dilakukan tidak steril (Malka *et al.*, 2013). Menurut Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI), ibu yang pernah mengalami abortus trimester II akan memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya persalinan prematur (POGI, 2011).

6. Jarak Kehamilan

Risiko persalinan prematur meningkat pada jarak kehamilan <3 bulan, 3 – 5 bulan, dan 6 -12 bulan. Jarak antar kehamilan <3 bulan pun berhubungan dengan *very preterm birth* (Nerlander *et al.*, 2015). Jarak antar kehamilan terakhir dengan kehamilan berikutnya yang optimal ialah 18 – 23 bulan, maka risiko persalinan prematur akan berkurang (Sungkar, n.d.).

C. Faktor Penyakit Medis dan Keadaan Hamil

Keadaan kehamilan dapat dipengaruhi oleh berbagai penyakit ibu, kondisi, dan pengobatan medis. Hal ini juga mampu meningkatkan kejadian persalinan prematur. Penyakit sistemik yang melibatkan sistem peredaran darah, oksigenasi, atau nutrisi ibu dapat menyebabkan gangguan sirkulasi plasenta yang akan mengurangi nutrisi dan oksigen bagi janin, sehingga dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan janin dan meningkatkan kejadian preeklamsi/eklamsi yang juga sering menjadi penyebab persalinan prematur buatan untuk menyelamatkan ibu dan janin dari kematian. Penyakit-penyakit pada

ibu yang diketahui menyebabkan hal tersebut adalah (Krisnadi *et al* , 2009) :

- a. Anemia berat
- b. Hidramnion
- c. Hipertiroidism
- d. Penyakit ginjal
- e. Penyakit paru restriktif
- f. Kelainan kongenital
- g. Hipertensi kronis dan hipertensi dalam kehamilan
- h. Diabetes melitus pregestasional dan gestasional
- i. Penyakit jantung
- j. Lupus eritematosus sistemik

D. Faktor Infeksi

Infeksi bisa disebabkan oleh bakteri, virus, dan parasit, sedangkan penularan dapat terjadi intrauterin, pada waktu persalinan atau pascalahir. Transmisi bisa secara transplasenta ataupun melalui aliran darah atau cairan amnion (Saifuddin, 2020).

Infeksi saluran kemih dan saluran genital terbukti berhubungan erat dengan kejadian persalinan prematur. Vagina normal wanita dihuni oleh koloni *Laktobasilus asidofilus* yang menyebabkan pH vagina menjadi asam dan memproduksi hidrogen peroksida, hanya sedikit mikroorganisme lain yang terdapat pada vagina seperti berbagai spesies *Streptococcus*, *Staphylococcus*, dan *Gardnerella vaginalis*. Estrogen juga memengaruhi distribusi mikroorganisme ini sepanjang kehidupan wanita. Infeksi pada umumnya mulai di vagina, menjaral secara asendens menuju korion, amnion, dan dapat menyebabkan ketuban pecah atau menyebabkan inisiasi persalinan. Infeksi yang telah dinyatakan berhubungan dengan persalinan prematur adalah *Treponema pallidum*, *Group Streptococcus*, *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides fragilis* dan *Bakterial vaginosis* (Krisnadi *et al* , 2009).

Jalur pertama yang memulai persalinan prematur adalah pelepasan endotoksin dan eksotoksin dari mikroorganisme yang menginvasi korioamnion dan desidua. Kemudian akan mengaktivasi desidua dan selaput janin untuk memproduksi sejumlah sitokin seperti TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL 8, dan *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF). Selanjutnya sitokin, endotoksin, dan eksotoksin menstimulasi sintesis prostaglandin dan melepaskan serta mengawali kemotaksis, infiltrasi, dan aktivasi neutrofil yang pada akhirnya akan menyebabkan sintesis dan pelepasan metalloprotease dan substansi bioaktif lainnya. Prostaglandin akan merangsang kontraksi uterus, sedangkan metalloprotease akan menyerang korioamnion dengan melunakkan kolagen di serviks yang berakibat robeknya selaput janin (Krisnadi *et al.*, 2009).

Jalur kedua yang bisa berperan adalah prostaglandin dehidrogenase di jaringan korion yang dapat menghambat produksi prostaglandin di cairan amnion, menghambat masuknya prostaglandin ke miometrium, sehingga mencegah terjadinya kontraksi uterus. Infeksi korionik dapat menurunkan aktivitas dehidrogenase ini, menyebabkan peningkatan jumlah prostaglandin yang mencapai miometrium (Krisnadi *et al.*, 2009).

Jalur ketiga melibatkan janin itu sendiri. Pada janin yang terinfeksi, terjadi peningkatan produksi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) oleh hipotalamus janin dan plasenta yang menyebabkan peningkatan sekresi kortikotropin janin, yang selanjutnya meningkatkan produksi kortisol oleh adrenal janin. Pada akhirnya sekresi kortisol akan meningkatkan produksi prostaglandin dan menyebabkan timbulnya kontraksi uterus (Krisnadi *et al.*, 2009).

Selain itu, pada janin yang terinfeksi terjadi peningkatan produksi sitokin dan waktu persalinan semakin cepat, dalam waktu 48-72 jam kemudian. Perbedaan waktu antara terjadinya infeksi dengan kejadian

persalinan prematur belum diketahui jelas penyebabnya (Krisnadi *et al.*, 2009).

E. Skoring Risiko

Dari sekian banyak faktor risiko persalinan prematur, Creasy mengelompokkannya ke dalam suatu sistem skoring.

Tabel 1. Sistem Skoring Risiko Creasy

Skoring	Karakteristik Ibu	Riwayat Obstetri	Kebiasaan	Keadaan Kehamilan Sekarang
1	a. Dua anak b. Sosioekonomi rendah	Abortus <1 tahun terakhir	Bekerja di luar rumah	Kelelahan fisik
2	Usia <20 tahun	Dua kali abortus	Merokok >10 batang per hari	Kenaikan BB <13 kg sampai 32 minggu
3	Sosioekonomi sangat rendah	Tiga kali abortus	Bekerja berat	a. Sungsang pada kehamilan 32 minggu b. BB turun 2 kg c. Kepala sudah engaged d. Demam
4	Usia <18 tahun	Riwayat pielonefritis		a. Perdarahan sebelum 12 minggu b. Pendataran serviks c. Iritabilitas uterus d. Plasenta previa
5		Abortus trimester II		a. Anomali uterus b. Hidramnion c. Terpapar dietilstilbestrol (DES)
6		a. Abortus trimester II berulang b. Pernah persalinan prematur		a. Hamil kembar b. Operasi abdomen

Sumber : (POGI, 2011)

Suatu kehamilan dikatakan berisiko rendah terhadap persalinan prematur apabila hasil skoring risikonya antara 1-5, risiko sedang apabila hasil skoring ibu 6-9, dan risiko tinggi apabila hasil skoringnya ≥ 10 (POGI, 2011).

2.1.4. Patofisiologi

A. Aktivasi aksis *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA)

Terdapat bukti bahwa persalinan yang dipicu oleh HPA aksis terjadi pada sekitar 30% persalinan prematur. Adanya stres pada maternal dan fetal meningkatkan kadar CRH plasenta. Proses pematangan dan aktivasi aksis HPA meningkatkan kadar kortisol janin dan *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS). Peningkatan kortisol menstimulasi produksi CRH plasenta. Peningkatan CRH ini mendukung pembentukan androgen (DHEAS). Selanjutnya androgen tersebut dikonversi menjadi estrogen (E3) yang merangsang reseptor oksitosin dan memicu kontraksi (Gabbe *et al.*, 2017).

B. Inflamasi

Saat ini antara 30-40% penyebab persalinan prematur diakibatkan oleh karena adanya infeksi pada ibu dan dapat dicegah. Infeksi asenden dari saluran genital atau bakteri yang menyebar secara sistemik, serta infeksi virus dapat memicu sitokin lokal atau sistemik yang merupakan salah satu alur terjadinya persalinan prematur. Hal ini memicu peningkatan IL-1 β dan TNF. Selanjutnya keduanya menstimulasi uterotonin (prostaglandin, endotelin, leukotrien) dan protease (kolagenase, plasmin) yang diproduksi miometrium, sel-sel serviks, dan desidua (Pribadi *et al.*, 2015).

Efek memperkuat persalinan dihasilkan oleh IL-1/TNF yang menginduksi peningkatan (Pribadi *et al.*, 2015) :

- a. IL-6 dan CRH yang selanjutnya meningkatkan produksi prostaglandin.
- b. IL-8 dan *granulocyte chemotactic*, yang menyebabkan pelepasan elastase dan kolagenase.

Granulocyte stimulating factor (G-CSF) adalah sitokin lainnya yang memegang peranan dalam respon inflamasi.

C. Perdarahan Desidua

Perdarahan desidua rekuren dengan gejala perdarahan pervaginam pada trimester pertama dan kedua berhubungan dengan peningkatan 3 kali lipat risiko terjadinya persalinan prematur. Alur ini terjadi pada sekitar 20% kasus persalinan prematur (Pribadi *et al.*, 2015)

Perdarahan menyebabkan pembentukan lokal trombin yang berikatan dengan reseptor seluler di desidua yang meningkatkan produksi protease. Trombin termasuk dalam komponen kaskade pembekuan darah dan berperan juga sebagai uterotonik yang poten (Pribadi *et al.*, 2015)

D. Peregangan uterus

Peregangan uterus yang berlebihan terjadi pada penambahan volume intrauterin seperti kehamilan multipel, polihidramnion, dan makrosomia. Kondisi lain yang mudah menyebabkan peregangan berlebihan adalah bentuk kelainan uterus karena anomali duktus mulleri seperti *uterus didelphys*, *bicornuate uterus*, dll (Pribadi *et al.*, 2015).

Mekanisme yang terjadi adalah transduksi sinyal dari teregang berlebihan memicu “*stretch*” mekanik dari miometrium (melalui peningkatan aktivitas *gap junction*), serviks, dan membran fetus untuk mengaktifasi protein kinase (Pribadi *et al.*, 2015).

2.1.5. Diagnosis

Terjadinya kontraksi pada kehamilan sering kali tidak benar-benar merupakan ancaman proses persalinan, sehingga dalam menegakkan diagnosis sering terjadi kesulitan. Kriteria diagnosis ancaman persalinan prematur ialah (Saifuddin, 2020):

- a. Perdarahan bercak
- b. Terjadi pada usia kehamilan 22-37 minggu
- c. Presentasi janin rendah, sampai mencapai *spina ischiadica*

- d. Selaput ketuban pecah dapat merupakan tanda awal terjadinya persalinan prematur
- e. Perasaan menekan daerah serviks
- f. Kontraksi yang berulang sedikitnya 7-8 menit sekali atau 2-3 kali dalam waktu 10 menit
- g. Pemeriksaan serviks menunjukkan telah terjadi pembukaan sedikitnya 2 cm dan penipisan 50-80%
- h. Adanya nyeri pada punggung bawah

Selain kriteria di atas, terdapat beberapa indikator yang dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya persalinan prematur, sebagai berikut (Saifuddin, 2020):

a. Indikator Klinik

Indikator klinik yang dapat dijumpai seperti timbulnya kontraksi dan pemendekan serviks (secara manual maupun ultrasonografi) <1 cm. Terjadinya ketuban pecah dini juga meramalkan akan terjadinya persalinan prematur.

b. Indikator Laboratorik

Beberapa indikator laboratorik yang bermakna antara lain adalah jumlah leukosit dalam cairan ketuban (20/m atau lebih), pemeriksaan CRP (>0,7 mg/ml), dan pemeriksaan leukosit dalam serum ibu (>13.000/ml).

c. Indikator Biokimia

1. Fibronectin janin: peningkatan kadar fibronectin janin pada vagina, serviks, dan air ketuban memberikan indikasi adanya gangguan pada hubungan antara korion dan desidua. Pada kehamilan 24 minggu atau lebih, kadar fibronectin janin 50 ng/ml atau lebih mengindikasikan risiko persalinan prematur.

2. *Corticotropin releasing hormone* (CRH): peningkatan CRH dini atau pada trimester 2 merupakan indikator kuat untuk terjadinya persalinan prematur.

3. Sitokin inflamasi: seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α telah diteliti sebagai mediator yang mungkin berperan dalam sintesis prostaglandin.
4. Isoferitin plasenta: pada keadaan normal (tidak hamil) kadar isoferitin sebesar 10 U/ml. Kadarnya meningkat secara bermakna selama kehamilan dan mencapai puncak trimester akhir yaitu 54,8 \pm 53 U/ml. Penurunan kadar dalam serum akan berisiko terjadinya persalinan prematur.
5. Feritin: Rendahnya kadar feritin merupakan indikator yang sensitif untuk keadaan kurang zat besi. Peningkatan ekspresi feritin berkaitan dengan berbagai keadaan reaksi fase akut termasuk kondisi inflamasi. Beberapa peneliti menyatakan ada hubungan antara peningkatan kadar feritin dan kejadian penyulit kehamilan termasuk persalinan prematur.

2.2. Covid-19

2.2.1. Definisi Covid-19

Covid-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Penularan dimulai dari 48 jam sebelum onset gejala (presimtomatik) sampai dengan 14 hari setelah onset gejala (simtomatik) (Kemenkes RI, 2020a). Penularan Covid-19 terjadi melalui droplet dengan cara kontak langsung oleh orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan oleh orang yang terinfeksi. Droplet saluran napas memiliki ukuran diameter $> 5-10 \mu\text{m}$ sedangkan droplet yang berukuran diameter $\leq 5 \mu\text{m}$ disebut sebagai *droplet nuclei* atau aerosol. Kontak langsung terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang terinfeksi dan memiliki gejala pernapasan (misalnya batuk atau bersin), sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata) (WHO, 2020c).

Selain transmisi melalui kontak, dapat terjadi pula transmisi melalui udara. Transmisi melalui udara didefinisikan sebagai penyebaran agen infeksius oleh droplet nuklei (aerosol) yang tetap infeksius saat melayang di udara dan bergerak hingga jarak yang jauh (WHO, 2020c). Transmisi ini dapat mungkin terjadi dalam keadaan khusus dimana prosedur atau perawatan suportif yang menghasilkan aerosol seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, *suction* terbuka, pemberian pengobatan nebulisasi, ventilasi manual sebelum intubasi, mengubah pasien ke posisi tengkurap, memutus koneksi ventilator, ventilasi tekanan positif non-invasif, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmoner (Kemenkes RI, 2020a).

2.2.2. Definisi Status Klinis

Istilah dan definisi operasional status klinis saat ini sudah berubah. Pedoman sebelumnya menggunakan istilah orang dalam pemantauan (ODP), pasien dalam pengawasan (PDP), orang tanpa gejala (OTG). Per tanggal 13 Juli 2020 pedoman direvisi, hingga saat ini menggunakan istilah kasus suspek, kasus *probable*, kasus konfirmasi, dan kontak erat (Kemenkes RI, 2020b).

A. Pasien Suspek (WHO, 2020d)

Seseorang dengan salah satu kriteria berikut:

- a. Seseorang dengan salah satu kriteria klinis dan salah satu kriteria epidemiologis:

Kriteria Klinis:

1. Terdapat tiga atau lebih gejala / tanda akut berikut: demam / riwayat demam, batuk, *fatigue*, sakit kepala, myalgia, nyeri tenggorokan, pilek / hidung tersumbat, sesak nafas, anoreksia / mual / muntah, diare, penurunan kesadaran;
2. Demam akut ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) / riwayat demam dan batuk

Kriteria Epidemiologis:

1. Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan, baik melakukan pelayanan medis, dan

- non-medis, serta petugas yang melaksanakan kegiatan investigasi, pemantauan kasus dan kontak;
2. Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bepergian di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal;
 3. Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan;
- b. Seseorang tanpa gejala (asimtomatik) yang tidak memenuhi kriteria epidemiologis dengan hasil *rapid antigen SARS-CoV-2* positif.
 - c. Seseorang dengan ISPA berat, yaitu demam akut ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) / riwayat demam, dan batuk, dan tidak lebih dari 10 hari sejak onset, dan membutuhkan perawatan rumah sakit.

B. Pasien *Probable* (WHO, 2020d)

Seseorang yang mempunyai salah satu dari kriteria berikut:

- a. Kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif ke arah Covid-19, yaitu:
 1. X-Ray toraks: *hazy opacities* yang terdistribusi di bagian basal dan perifer paru.
 2. CT Scan toraks: opasitas *ground glass* multipel bilateral yang terdistribusi di bagian basal dan perifer paru.
 3. USG paru: penebalan pleural lines, B lines (multifokal, diskret, atau konfluens), pola konsolidasi dengan atau tanpa *air bronchograms*.
- b. Seseorang dengan gejala akut anosmia (hilangnya kemampuan indra penciuman) atau ageusia (hilangnya kemampuan indra perasa) dengan tidak ada penyebab lain yang dapat diidentifikasi
- c. Seseorang yang memenuhi kriteria klinis dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* / terkonfirmasi / berkaitan dengan kluster Covid-19.

- d. Orang dewasa yang meninggal dengan distres pernapasan dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* / terkonfirmasi / berkaitan dengan kluster Covid-19.

C. Pasien Konfirmasi (WHO, 2020d)

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus Covid-19 dengan kriteria sebagai berikut:

- a. Seseorang tanpa gejala (asimtomatik) dengan hasil *rapid antigen* SARS-CoV-2 positif dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi.
- b. Seseorang dengan hasil *rapid antigen* SARS-CoV-2 positif dan memenuhi kriteria definisi kasus *probable* atau kasus suspek.
- c. Seseorang dengan hasil *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* positif.

Kasus konfirmasi dibagi menjadi dua:

- a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simtomatik)
- b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik)

D. Kontak Erat (Burhan *et al.*, 2020)

Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus *probable* atau konfirmasi Covid-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

- a. Sentuhan fisik langsung dengan kasus *probable* atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
- b. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus *probable* atau kasus konfirmasi dalam radius meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
- c. Keadaan lainnya yang menandakan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.
- d. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus *probable* atau konfirmasi tanpa menggunakan alat pelindung diri (APD) yang sesuai standar.

2.2.3. Manifestasi Klinis

Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala yang paling sering ditemukan ialah demam, batuk kering, dan *fatigue*. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah mual / muntah, sakit tenggorokan, kongesti konjungtiva, diare, batuk produktif, mialgia / *arthralgia*, nyeri kepala, sesak napas, nyeri abdomen, menggigil, kongesti nasal, dan hemoptisis. Suhu puncak pada 40% pasien Covid-19 yang mengalami demam antara 38,1-39°C, sementara pada 34% mengalami demam suhu >39°C (Susilo *et al.*, 2020).

Berdasarkan derajat keparahannya, Covid-19 terbagi menjadi asimtomatik, ringan, sedang, berat, dan kritis (Burhan *et al.*, 2020; Kementerian Kesehatan RI, 2020; National Institutes of Health, 2021).

1. Asimtomatik

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak memiliki gejala apapun.

2. Sakit Ringan

Pasien yang mengalami salah satu atau beberapa tanda dan gejala Covid-19, seperti anoreksia, mialgia, demam, diare, *fatigue*, napas pendek, sakit kepala, sakit tenggorokan, batuk, kongesti hidung, mual dan muntah, kehilangan penghidu atau pengecapan, tetapi tidak memiliki sesak napas, dispnea, atau pencitraan dada abnormal. Pasien usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti mobilitas menurun, *fatigue*, hilang nafsu makan, penurunan kesadaran, delirium, diare, dan tidak ada demam.

3. Sakit Sedang (Pneumonia Ringan)

Pada pasien remaja atau dewasa terdapat tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat), dan saturasi oksigen (SpO₂) >93% pada udara kamar.

4. Sakit Berat (Pneumonia Berat)

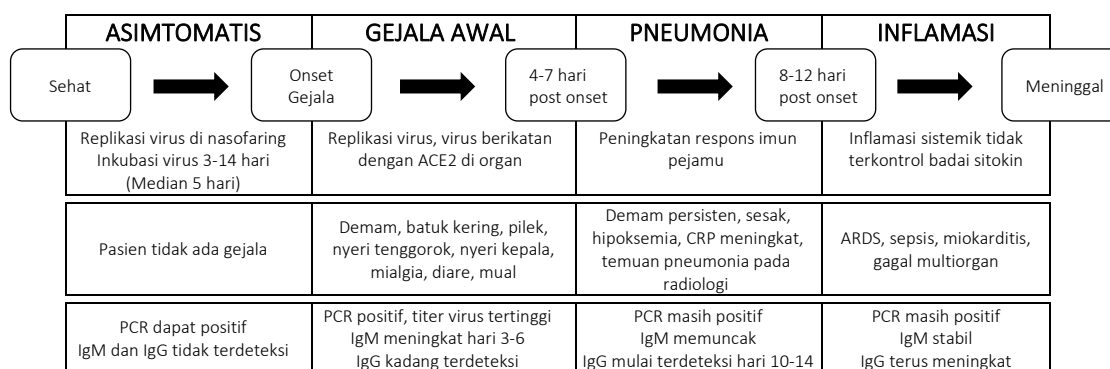
Pada pasien remaja atau dewasa memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat), ditambah satu dari berikut ini:

rasio tekanan parsial oksigen arteri terhadap fraksi oksigen inspirasi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg, distress pernapasan berat, atau $\text{SpO}_2 <93\%$ pada udara kamar, frekuensi napas >30 x/menit.

5. Sakit Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok sepsis, dan sepsis.

Perjalanan penyakit Covid-19 dimulai dari masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (Gambar 1). Pada masa ini leukosit dan limfosit dalam batas normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase selanjutnya (gejala awal) terjadi viremia, kemudian virus berikatan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) di organ-organ seperti saluran cerna, paru-paru, dan jantung. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun, merupakan penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika fase ini tidak dapat diatasi, akan terjadi fase selanjutnya yaitu inflamasi semakin tidak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Susilo *et al.*, 2020).



Gambar 1. Skema perjalanan penyakit Covid-19 (Susilo *et al.*, 2020)

2.2.4. Patofisiologi

SARS-CoV-2 bisa menular antar manusia melalui droplet dan transmisi fekal-oral, dengan masa inkubasi 4-14 hari, tapi beberapa literatur mengatakan ada yg sampai 24 hari (D'Amico *et al.*, 2020). Saat SARS-CoV-2 memasuki saluran pernapasan, mampu melewati pertahanan tubuh dan langsung ke alveolus dimana virus akan menempel pada pneumosit tipe 2. Pneumosit tipe 2 berperan untuk menghasilkan surfaktan. SARS-CoV-2 memiliki banyak *spike protein* (protein S) di permukaannya, berfungsi sebagai protein antigenik utama yang dapat berikatan dengan reseptor yang ada di tubuh host. Protein S akan menempel dengan reseptor spesifik di permukaan pneumosit yaitu ACE2 (Wiersinga *et al.*, 2020).

Setelah terjadi penempelan, terjadi endositosis virus ke sel host. SARS-CoV-2 akan melepaskan materi genetiknya yaitu *single-stranded RNA* (ssRNA) ke sitoplasma, kemudian akan ditranslasikan di ribosom, yaitu penerjemahan urutan nukleotida pada mRNA menjadi polipeptida (Parasher, 2021). SARS-CoV-2 secara virologi memiliki materi genetik sense-positif, artinya bisa menggunakan enzim lain yaitu RNA dependen dan RNA polimerase untuk replikasi, sehingga akan semakin banyak ssRNA yang dihasilkan (Trougakos *et al.*, 2021). Sedangkan, polipeptida akan dipecah oleh protease menjadi protein spesifik untuk struktur virus seperti *envelope* dan *spike*, gabungan inilah yang selanjutnya akan menghasilkan virus baru yang utuh, sehingga akan terjadi eksositosis dan bersiap replikasi kembali di sel lain (Parasher, 2021).

Jika dilihat secara imunitas seluler, setelah virus menginfeksi pneumosit, antigen akan dikenali oleh *antigen presenting cell* (APC) yang disajikan ke limfosit *T-helper 1* (CD4⁺), kemudian terjadi pengeluaran *interferon gamma* (IFN- γ) dan *interleukin-12* (IL-12). Pengeluaran tersebut akan memanggil limfosit T sitotoksik (CD8⁺), yang berperan dalam *natural killer* (NK) cell (Li *et al.*, 2020) CD4⁺ memiliki *positive feedback loop*

yang terus menerus, sehingga menghasilkan IFN- γ dan IL-12 yang akan memanggil CD4⁺ lebih banyak lagi (Yamane & Paul, 2013).

Salah satu APC spesifik adalah makrofag, sehingga pemanggilan makrofag akan melisiskan sel yang berisi virus. Pemanggilan makrofag berikutnya akan menyebabkan pengeluaran sitokin seperti IL-1, IL-6, *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α), yang selanjutnya akan membuat endotel berdilatasi, lalu meningkatkan permeabilitas kapiler. Hal ini akan menimbulkan kebocoran plasma ke interstisial dan alveolus dengan lisisnya pneumosit tipe 2 yang berperan dalam sekresi surfaktan. Tidak terproduksinya surfaktan akan menyebabkan peningkatan tegangan permukaan alveolus sehingga akhirnya kolaps. Gangguan proses difusi akibat kolapsnya alveolus mengakibatkan hipoksemia, hal ini dapat terlihat pada peningkatan usaha bernapas pasien (Bohn *et al.*, 2020).

Hasil *CT scan* pasien Covid-19 berbeda-beda. Secara umum dapat dibagi menjadi tiga gambaran, yaitu *ground glass opacities multi-ground* dan *focal ground* (konsolidasi), hipoperfusi atau mirip ARDS, dan atelektasis tidak homogen (Himayani *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 yang masuk ke dalam tubuh tidak hanya menginfeksi saluran pernapasan, tetapi dapat menginfeksi organ lain juga. Organ yang dapat terinfeksi ialah otak, saluran cerna, jantung dan pembuluh darah, hati, dan ginjal. Ini menyebabkan gejala dan tanda Covid-19 yang tidak terbatas hingga dapat termasuk penyakit multisistem (Himayani *et al.*, 2021).

Infeksi akibat virus, pada inang mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi sistemik yang disebut badai sitokin. Badai sitokin merupakan reaksi inflamasi berlebihan, dimana sitokin diproduksi dengan cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Dalam kaitannya dengan Covid-19, ditemukan adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun nonspesifik karena blokade oleh protein nonstruktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan

kemokin (IL-6, TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-1 β , CCL2, CCL5, dan IFN) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya ARDS dan kegagalan multiorgan yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat (Fitriani, 2020).

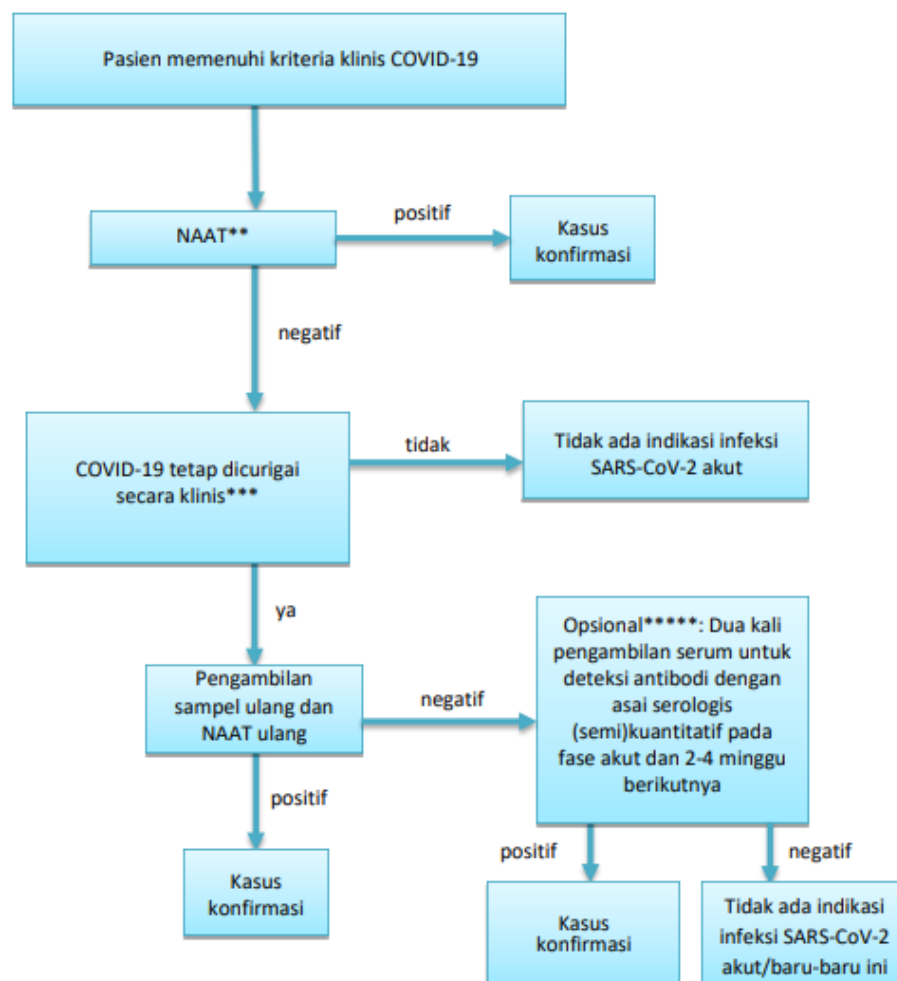
Penyajian antigen SARS-CoV-2 lebih bergantung pada *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Penyajian antigen menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imunitas humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV-2. IgM terhadap SARS-CoV-2 hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang sehingga mampu memegang peranan terhadap proteksi tubuh (Susilo *et al.*, 2020).

2.2.5. Diagnosis

Pemeriksaan molekuler direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis Covid-19 pada seluruh pasien yang diduga terinfeksi Covid-19, maupun asimtomatik. Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah metode deteksi molekuler / *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) seperti pemeriksaan RT-PCR (Kemenkes RI, 2020a). Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2), bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2; atau rRT-PCR positif *betacoronavirus*, didukung dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2. Hasil negatif palsu dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh

karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARS-CoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi (Susilo *et al.*, 2020).

Spesimen yang diambil untuk menegakkan diagnosis dapat memberikan hasil yang optimal bergantung pada manifestasi klinis dan onset munculnya gejala. Minimal, spesimen yang harus diambil ialah saluran pernapasan. Tes infeksi tahap awal, terutama pada kasus asimtomatik atau ringan, cukup menggunakan spesimen saluran pernapasan atas (SPA). Tes gabungan usap nasofaringeal dan orofaringeal dari satu orang telah terbukti dapat meningkatkan sensitivitas deteksi virus pada saluran pernapasan dan meningkatkan kepercayaan hasilnya. Disamping itu, sejumlah penelitian pun menemukan bahwa usap nasofaringeal memberikan hasil yang lebih dipercaya dibandingkan usap orofaringeal. Pengambilan spesimen saluran pernapasan bawah (SPB) dianjurkan pada tahap lanjut penyakit Covid-19 atau pada pasien dengan hasil sampel SPA yang secara klinis diduga kuat mengalami Covid-19. Spesimen SPB dapat terdiri dari sputum yang dihasilkan secara spontan dan/atau aspirat endotrakeal atau *bronchoalveolar lavage* pada pasien dengan penyakit saluran pernapasan parah (WHO, 2020b). Alur penegakkan diagnosis untuk deteksi infeksi SARS-CoV-2 akut pada orang yang diduga klinis mengalami Covid-19 dapat disusun menjadi sebuah algoritma (Gambar 2).



Gambar 2. Algoritma diagnostik Covid-19 (WHO, 2020b)

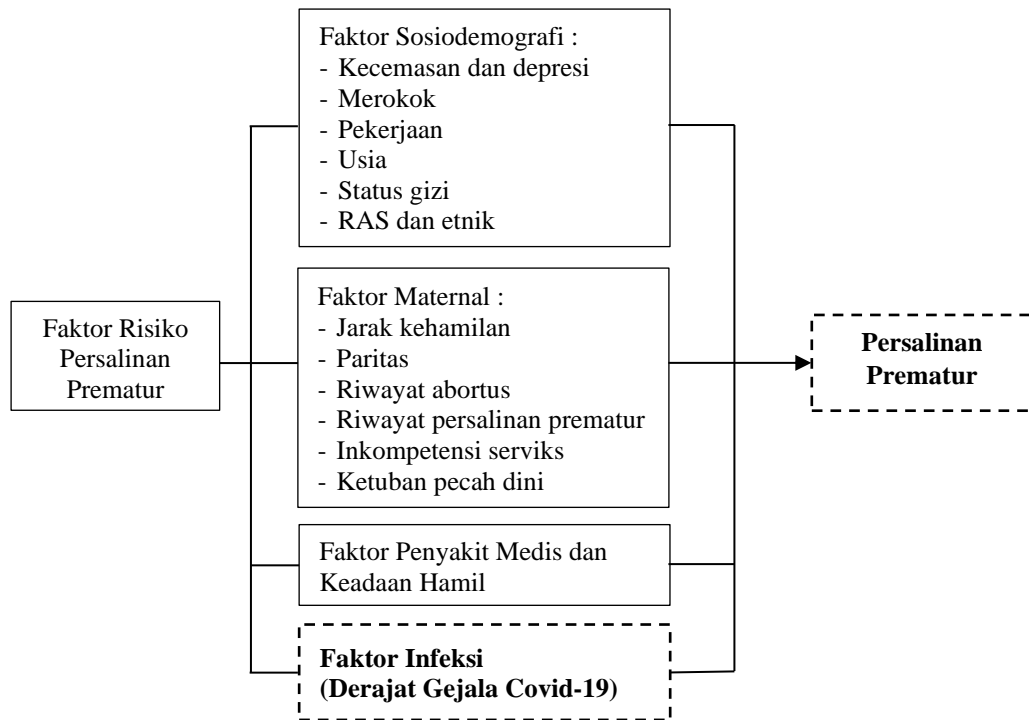
2.3. Hubungan Covid-19 dengan Persalinan Prematur

Menurut CDC, wanita hamil yang terkonfirmasi Covid-19 lebih berpotensi mengalami kelahiran prematur, lahir mati, dan komplikasi kehamilan lainnya apabila dibandingkan dengan wanita hamil tanpa Covid-19 (CDC, 2021). Hal yang sama didapatkan pada studi prospektif multisenter dalam menganalisis hubungan antara paparan SARS-CoV-2 dengan infeksi pada kehamilan. Studi ini menemukan bahwa wanita hamil dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko lebih besar mengalami kelahiran prematur, ketuban pecah dini, dan perawatan *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) dibandingkan dengan wanita hamil yang tidak terpapar (Martinez-Perez *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan pada 11.078 wanita hamil dengan kelahiran tunggal menunjukkan bahwa wanita hamil terkonfirmasi Covid-19 memiliki peningkatan risiko

terhadap hasil kelahiran yang merugikan, termasuk kelahiran prematur dan persalinan dengan operasi caesar, bila dibandingkan dengan wanita hamil tanpa Covid-19 (Yang *et al.*, 2020). Penelitian Karasek, *et al.* menguji subkelompok etnis dan prematuritas untuk membuktikan peningkatan risiko persalinan premature pada ibu yang menderita Covid-19. Penelitian ini mendapatkan hasil Covid-19 dapat meningkatkan risiko *preterm birth* sebesar 40%, risiko *very preterm birth* sebesar 60%, dan meningkatkan risiko *early term birth* sebesar 10% (Karasek *et al.*, 2021).

Berdasarkan uraian di atas, terdapat peningkatan risiko terjadinya persalinan prematur pada ibu hamil terkonfirmasi Covid-19. Hal ini dapat terjadi akibat adanya infeksi virus yang merupakan salah satu faktor risiko dapat terjadinya persalinan prematur pada ibu hamil (Herman & Joewono, 2020). Infeksi virus dapat memicu peningkatan sitokin lokal atau sistemik. Selanjutnya keduanya menstimulasi uterotonin (prostaglandin, endotelin, leukotrien) dan protease (kolagenase, plasmin) yang diproduksi miometrium, sel-sel serviks, dan desidua (Pribadi *et al.*, 2015).

2.4. Kerangka Teori

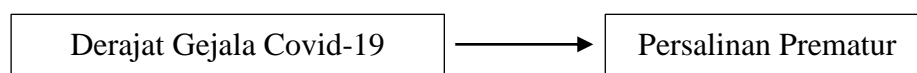


Keterangan

: Tidak diteliti
 : Diteliti

Gambar 3. Kerangka Teori (POGI, 2011; Cunningham *et al.*, 2015)

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu:

H0 : Tidak terdapat hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

H1 : Terdapat hubungan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif metode observasional analitik dengan desain studi *cross-sectional* yaitu mengamati korelasi antara faktor dan efek variabel independen dan variabel dependen, tanpa adanya intervensi, yang dilakukan dalam satu waktu sekaligus (Masturoh & Anggita, 2018).

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Oktober 2021–April 2022.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 yang tercatat dalam rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tahun 2020 – 2021 yang berjumlah 109 orang.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 yang tercatat dalam rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tahun 2020 - 2021 yang memenuhi kriteria inklusi – eksklusif. Adapun teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling*.

3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel yang akan diambil dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi (Masturoh & Anggita, 2018). Dari hasil perhitungan didapatkan minimal sampel yang dibutuhkan setelah dibulatkan yaitu 86 orang.

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

$$n = \frac{3,8416 \times 0,5 (1-0,5)109}{0,0025 (109-1) + 3,8416 \times 0,5 (1-0,5)}$$

$$n = \frac{104,68}{0,27 + 0,96}$$

$$n = \frac{104,68}{1,23}$$

$$n = 85,10$$

Keterangan:

- n = Jumlah sampel
- N = Jumlah populasi (109)
- Z = Derajat kepercayaan (biasanya pada tingkat 95% = 1,96)
- p = Proporsi suatu kasus tertentu terhadap populasi, bila tidak diketahui proporsinya, ditetapkan 50% (0,50)
- d = Derajat penyimpangan terhadap populasi yang diinginkan: 5% (0,05)

3.3.4. Kriteria Penelitian

- A. Kriteria inklusi sampel penelitian ini ialah rekam medis ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19.
- B. Kriteria eksklusi sampel penelitian ini ialah rekam medis tidak terbaca, atau mengalami kerusakan, atau tidak lengkap.

3.4. Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah derajat gejala Covid-19.

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah persalinan prematur.

3.5. Definisi Operasional Variabel Penelitian

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Persalinan Prematur	Persalinan yang berlangsung pada usia kehamilan ≤ 37 minggu dihitung dari hari pertama haid terakhir (March of Dimes <i>et al</i> , 2012)	Analisis Data Rekam Medis	Usia Gestasi	1. Persalinan prematur 2. Persalinan tidak prematur	Nominal
2	Derajat Gejala Covid-19	Tingkat keparahan Covid-19 berdasarkan gejala yang diderita oleh ibu hamil	Analisis Data Rekam Medis	Klasifikasi Gejala Covid-19 Menurut Kemenkes RI	1=Kritis 2=Berat 3=Sedang 4=Ringan 5=Asimtomatik	Ordinal

3.6. Instrumen dan Prosedur Penelitian

3.6.1. Metode Pengumpulan Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini berupa data sekunder. Data sekunder yang digunakan yaitu rekam medis ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.6.2. Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

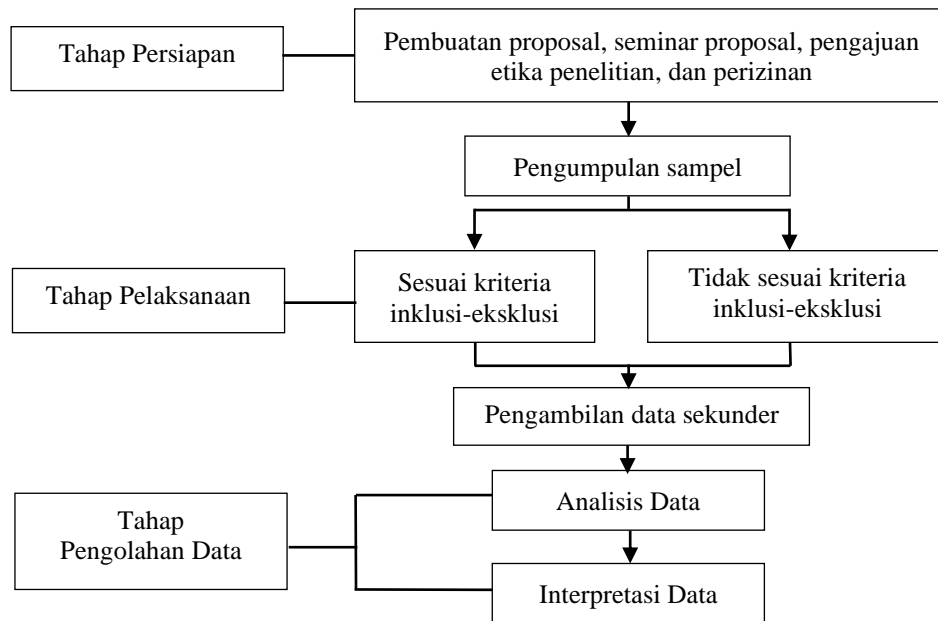
1. Rekam medis dan data register
2. Alat tulis dan lembar penelitian
3. Perangkat lunak olah data penelitian

3.6.3. Prosedur Penelitian

Tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah :

1. Melakukan survei terdahulu mengenai populasi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek sebelum seminar proposal dengan surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Meminta surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan penelitian setelah proposal disetujui oleh pembimbing.
3. Mengajukan etik penelitian dan permohonan izin untuk melakukan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
4. Peneliti mengambil surat izin penelitian di Bagian Pendidikan dan Latihan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, kemudian meneruskan surat ke bagian Obstetri dan Ginekologi untuk menjelaskan maksud dan tujuan penelitian.
5. Mengambil data dan memeriksa kelengkapan data.
6. Pencatatan jumlah populasi dan sampel pada formulir lembar penelitian.
7. Memindahkan data dari lembar penelitian ke tabel dalam *software* statistik SPSS.
8. Pengolahan dan analisis data.
9. Melakukan seminar hasil penelitian.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.8. Rencana Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1. Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh diubah ke dalam bentuk tabel, kemudian data diolah menggunakan software uji statistik dengan langkah-langkah sebagai berikut :

1. *Editing*, melakukan pemeriksaan kelengkapan dan kesesuaian data penelitian yang dibutuhkan dalam penelitian.
2. *Coding*, melakukan pengkodean variabel, kemudian dipindahkan ke dalam format *software* uji statistik. Data yang didapatkan dibuatkan kode menjadi :

A. Kejadian Persalinan Prematur

1 = Ya

2 = Tidak

B. Derajat Gejala Covid-19

1 = Kritis

2 = Berat

3= Sedang

4= Ringan

5= Asimtomatik

3. *Processing*, proses pengolahan data, setelah memasukan data yang sudah melewati pengkodean.
4. *Cleaning*, melakukan pengecekan data kembali untuk membersihkan kesalahan yang mungkin terjadi selama proses pemasukan data ataupun data yang *missing*, dibersihkan dengan memasukan data yang benar.

3.8.2. Analisis Data

A. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan proses analisis data untuk mendeskripsikan karakteristik data-data yang ditemukan dalam penelitian. Hasil analisis data berupa gambaran umum yang menggambarkan distribusi frekuensi masing-masing variabel, baik variabel terikat maupun variabel bebas.

B. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mencari hubungan antara dua variabel. Penelitian ini memiliki jenis hipotesis komparatif tidak berpasangan dengan skala pengukuran kategorik yaitu nominal dan ordinal, maka uji analisis bivariat yang digunakan ialah *chi-square* dengan nilai signifikansi $p \leq 0,05$ untuk menentukan hubungan antara derajat gejala Covid-19 (variabel bebas) dengan kejadian persalinan prematur (variabel terikat). Syarat uji *chi-square* sudah terpenuhi dalam penelitian ini yaitu besar sampel > 40 , pada tabel $2 \times k$, frekuensi harapan (E) yang nilainya < 5 tidak melebihi 20% total jumlah *cell* (Dahlan, 2013).

3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan mendapat surat keterangan lolos kaji etik dengan nomor surat 625/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V

KESIMPULAN & SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Frekuensi dan distribusi persalinan prematur pada ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021 yaitu 47 (45,2%) pasien persalinan prematur dan 57 (54,8%) mengalami persalinan tidak premature.
2. Frekuensi dan distribusi derajat gejala Covid-19 pada ibu pascapersalinan dengan riwayat Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021 yaitu ibu yang memiliki riwayat derajat gejala berat sebanyak 10 (9,6%) orang, derajat gejala sedang 34 (32,7%) orang, derajat gejala ringan 12 (11,5%) orang, dan derajat asimtomatik 48 (46,2%) orang.
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat gejala Covid-19 dengan kejadian persalinan prematur di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2020-2021.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka peneliti memberikan saran untuk penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian lanjutan menggunakan metode penelitian yang berbeda dengan adanya kelompok kasus dan kelompok kontrol penelitian seperti ibu tanpa riwayat infeksi Covid-19 agar dapat membandingkan peningkatan risiko. Kemudian untuk ibu hamil, peneliti menyarankan agar menjalankan protokol kesehatan dengan disiplin, menjaga jarak, mengurangi mobilitas, memakai masker, serta tidak menunda vaksinasi Covid-19, guna mencegah penularan dan tidak memperparah gejala Covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

- ACOG. 2014. Cerclage for the Management of Cervical Insufficiency. Practice Bulletin : Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists. 123(2): 372–379.
- Araya BM, Díaz M, Paredes D, Ortiz, J. 2017. Association between Preterm Birth and Its Subtypes and Maternal Sociodemographic Characteristics during The Post-transitional Phase in A Developing Country with A Very High Human Development Index. Public Health. 147: 39–46.
- Badr DA, Picone O, Bevilacqua E, Carlin A, Meli F, Sibiude J, *et al.* 2021. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection. CDC - Emerging Infectious Diseases. 27(10): 2535–2543.
- BAPPEDA Provinsi Lampung. 2021. Peta Zonasi Resiko dan Data Covid-19 Provinsi Lampung, 1 Desember 2021. [Online] [diunduh 01 Desember 2021]. Tersedia dari: <http://bappeda.lampungprov.go.id/grafik-sebaran.html>.
- BKKBN, BPS, Kemenkes RI, ICF. 2018. Indonesia Demographic and Health Survey 2017. Jakarta: BKKBN, BPS, Kemenkes RI, ICF. hlm 314.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, *et al.* 2012. National, Regional, and Worldwide Estimates of Preterm Birth Rates in The Year 2010 with Time Trends since 1990 for Selected Countries: A Systematic Analysis and Implications. The Lancet. 379: 2162–2172.
- Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. 2020. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. Physiology. 35(5): 288–301.
- Brown R, Gagnon R, Delisle MF. 2019. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 41(2): 233–247.
- Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo W, *et al.* 2020. Pedoman Tatalaksana Covid-19. Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. hlm. 3-7

- Cardona-perez JA, Acevedo-gallegos S, Rodrı M, Aguilar-ayala D, Coronado-zarco I, Moreno-verduzco ER, *et al.* 2021. Prevalence , Clinical Features , and Outcomes of SARS-Cov-2 Infection In Pregnant Women With or Without Mild / Moderate Symptoms : Results From Universal Screening In A Tertiary Care. *Plos One.* 16(4): 1–19.
- CDC. 2020a. Smoking during Pregnancy. CDC [Online] [diunduh 14 Oktober 2021]. Tersedia dari: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/pregnancy/index.htm.
- CDC. 2020b. Substance Use During Pregnancy. CDC [Online] [diunduh 14 Oktober 2021]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/substance-abuse/substance-abuse-during-pregnancy.htm>.
- CDC. 2021. Pregnant and Recently Pregnant People At Increased Risk for Severe Illness from COVID-19. CDC [Online] [diunduh 30 November 2021]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html>.
- Chi J, Gong W, Gao Q. 2021. Clinical Characteristics and Outcomes of Pregnant Women with COVID-19 and The Risk of Vertical Transmission: A Systematic Review. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 303(2): 337–345.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, *et al.* 2015. *Obstetrics* (24th ed.). New York: McGraw-Hill. hlm. 170-171; 829-843
- Dahlan MS. 2013. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan.* Jakarta: Salemba Medika. hlm. 4-19
- D’Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. 2020. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 18(8): 1663–1672.
- 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.
- Dorland WAN. 2012. *Kamus Kedokteran Dorland* (31st ed.). Jakarta: EGC. hlm. 1650
- Eliza E, Nuryani DD, Rosmiyati R. 2017. Determinan Persalinan Prematur di RSUD dr. Abdul Moeloek. *Jurnal Kesehatan.* 8(2): 305–309.
- Fitriani NI. 2020. Tinjauan Pustaka COVID-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis. *Jurnal Medika Malahayati.* 4(3): 194–201.

- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, *et al.* 2017. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Philadelphia: Elsevier. hlm. 619-628
- Hapisah, Dasuki D, Prabandari YS. 2010. Depressive Symptoms pada Ibu Hamil dan Bayi Berat Lahir Rendah. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 26(2): 81–89.
- Hapshy V, Aziz D, Kahar P, Khanna D, Johnson KE, Parmar MS. 2021. COVID-19 and Pregnancy: Risk, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 3: 1477–1483.
- Herman S, Joewono HT. 2020. *Buku Acuan Persalinan Kurang Bulan (Prematur)*. Kendari: Yayasan Avicenna Kendari. hlm. 26; 43; 50-51
- Hidayati T, Handayani I, Ikasari IH. 2019. *Statistika Dasar*. Purwokerto: Pena Persada. hlm. 37-38
- Himayani R, Ismunandar H, Khairunnisa A, Humaera G. 2021. Efek Infeksi Virus SARS-CoV-2 Pada Organ. *Medula*. 11(1): 43–47.
- Iacobucci G. 2022. Covid-19: Severe Infection In Pregnancy Significantly Increases Risks, Study Shows. *BMJ*.
- Irwindi R, Sungkar A, Wibowo N. 2019. *Panduan Persalinan Preterm*. Jakarta: POGI. hlm. 18-19; 30
- Jamil SN, Sukma F, Hamidah. 2017. *Buku Ajar Asuhan Kebidanan Pada Neonatus, Bayi, Balita dan Anak Pra Sekolah*. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta. hlm. 37-38; 209-211
- Karasek D, Baer RJ, Mclemore MR, Bell AJ, Blebu BE, Casey JA, *et al.* 2021. The Association Of Covid-19 Infection In Pregnancy With Preterm Birth: A Retrospective Cohort Study In California. *The Lancet Regional Health*, 2.
- Kemenkes RI. 2020a. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK.01.07/MENKES/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).
- Kemenkes RI. 2020b. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 40-43
- Kemenkes RI. 2020c. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 121-123
- Kemenkes RI. 2021. Laporan Media Harian COVID-19 Tanggal 1 Desember 2021 Pukul 12.00 WIB. [Online] [diunduh 02 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini>

perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-01-desember-2021

- Kemenkes RI, GAVI. 2015. Buku Ajar Kesehatan Ibu dan Anak. Jakarta: Pusat Pendidikan dan Pelatihan Tenaga Kesehatan. hlm. 28
- Krisnadi SR, Effendi JS, Pribadi A. 2009. Prematuritas. Bandung: Refika Aditama. hlm. 56-58; 77-81
- Kurniarum A. 2016. Asuhan Persalinan & Bayi Baru Lahir. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 3
- Lassi ZS, Ali A, Das JK, Salam RA, Padhani ZA, Irfan O, *et al.* 2021. A Systematic Review And Meta-Analysis of Data on Pregnant Women With Confirmed COVID-19 : Clinical Presentation, and Pregnancy and Perinatal Outcomes Based on COVID-19 Severity. *Journal of Global Health.* 11: 05018.
- Leal MDC, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RMSM, *et al.* 2016. Prevalence and Risk Factors Related to Preterm Birth in Brazil. *Reproductive Health.* 13(3): 164–174.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* 2020. Coronavirus Infections and immune responses. *Journal of Medical Virology.* 92(4): 424–432.
- Malka S, Amirudin R, Saifuddin S. 2013. Analisis Faktor Risiko Kejadian Kelahiran Prematur Di Blud RSUD Tenriwaru Kelas B Kabupaten Bone Tahun 2013. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
- March of Dimes, PMNCH, WHO. 2012. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: WHO. hlm. 19; 25-30
- Martinez-Perez O, Rodriguez PP, Hernandez MM, Pardilla MBE, Perez N, Hernandez MRV, *et al.* 2021. The Association Between SARS-CoV-2 Infection and Preterm Delivery: A Prospective Study with A Multivariable Analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 21(1): 1–11.
- Masturoh I, Anggita N. 2018. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 129; 189
- National Institutes of Health. 2021. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 34–42.
- Nerlander LM, Callaghan WM, Smith RA, Barfield WD. 2015. Short Interpregnancy Interval Associated with Preterm Birth in US Adolescents. *Maternal and Child Health Journal.* 19(4): 850–858.
- Parasher A. 2021. COVID-19: Current Understanding of Its Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal.* 97(1147): 312–320.

- Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M, Hernandez A, *et al.* 2021. Coronavirus Disease 2019 Infection and Placental Histopathology In Women Delivering At Term. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 382: 1–18.
- POGI. 2011. Panduan Pengelolaan Persalinan Preterm Nasional. Jakarta: POGI. hlm. 3-9
- Pribadi A, Mose JC, Anwar AD. 2015. Kehamilan Risiko Tinggi. Jakarta: Sagung Seto. hlm. 214-216
- Rebutini PZ, Zanchettin AC, Therezinha E, Stonoga S, Margarita D, Pra M, *et al.* 2021. Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features. *Frontiers in Immunology.* 12: 685919.
- Riskesdas. 2018. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Riskesdas. 2019. Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- RSUD dr. H. Abdul Moeloek. 2018. Profil Rumah Sakit Umum Daerah dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. hlm. 5-8
- Saifuddin AB. 2020. Ilmu Kebidanan. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. hlm. 667-672
- Schwartz DA. 2020. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19 , Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2. *Arch Pathol Lab Med.* 144: 799–805.
- Shah R, Mullan LC, Darmstadt GL, Mannan I, Rahman SM, Talukder RR, *et al.* 2014. Incidence and Risk Factors of Preterm Birth in A Rural Bangladeshi Cohort. *BMC Pediatrics.* 14(1): 112.
- Sulistiarini D, Berliana M. 2016. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kelahiran Prematur di Indonesia: Analisis Data Riskesdas 2013. *E-Journal WIDYA Kesehatan Dan Lingkungan.* 1(2): 109–115.
- Sungkar A. n.d.. Persalinan Prematur. 1-13.
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, *et al.* 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 7(1): 45–67.

- Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, *et al.* 2021. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*. 28(1): 1–18.
- Walani SR. 2020. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 150(1): 31–33.
- Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. 2021. The Impact of COVID-19 on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 193(16): 540–548.
- WHO. 2018. Preterm birth. World Health Organization [Online] [diunduh 02 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- WHO. 2020a. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 42.
- WHO. 2020b. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2.
- WHO. 2020c. Transmisi SARS-CoV-2: implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi.
- WHO. 2020d. WHO COVID-19 : Case Definitions.
- WHO. 2020e. WHO Director - General’s Opening Remarks At The Media Briefing On COVID-19. World Health Organization [Online] [diunduh 02 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 324(8): 782–793.
- Wong YP, Khong TY, Tan GC. 2021. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy. *MDPI*. 11(94): 1–13.
- Yamane H, Paul WE. 201. Memory CD4+ T Cells: Fate Determination, Positive Feedback and Plasticity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 69(10): 1577–1583.
- Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka S, *et al.* 2020. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Medicine*. 18(1): 1–7.

Zambrano LD, Ellington S, Strid, P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, *et al.* 2020. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 69(44): 1641-1647.