

GAMBARAN KEMATIAN MATERNAL DENGAN *CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID 19)* DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2020-2021

(Skripsi)

**Oleh
Roviq Umam Syahroni**



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

GAMBARAN KEMATIAN MATERNAL DENGAN *CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID 19)* DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2020-2021

Oleh
ROVIQ UMAM SYAHRONI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



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

Judul Skripsi : **GAMBARAN KEMATIAN MATERNAL
DENGAN CORONAVIRUS DISEASE 2019
(COVID-19) DI RUMAH SAKIT UMUM
DAERAH ABDUL MOELOEK BANDAR
LAMPUNG PERIODE 2020-2021**

Nama Mahasiswa : **Roviq Umam Syahroni**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1818011017

Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**

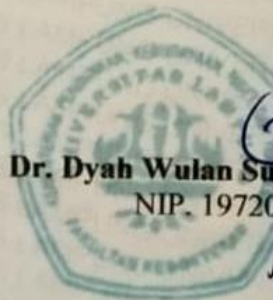


dr. Efriyan Imanika, M.Sc., Sp. OG.
NIP. 198304082008122003

dr. Diana Mayasari, M.K.K.
NIP. 198409262009122002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

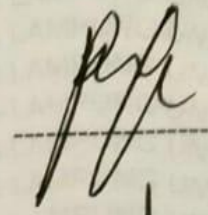
Prof. Dr. Dyah Wulan Sunekar KW, S.K.M., M.Kes.
NIP. 197206281997022001



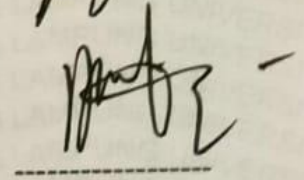
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

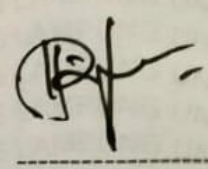
Ketua : **dr. Efriyan Imantika, M.Sc.,Sp.OG.**



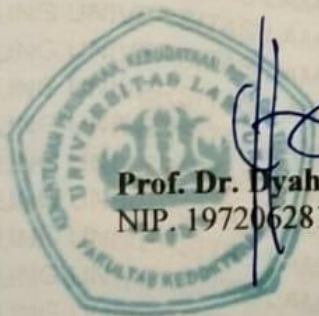
Sekretaris : **dr. Diana Mayasari, MKK.**



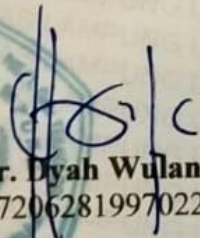
Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Rodiani, M.Sc.,Sp.OG.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M.,M.Kes.
NIP. 197206281997022001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **17 Juni 2022**

PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Roviq Umam Syahroni
NPM : 1818011017
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Pendidikan Dokter

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul “GAMBARAN KEMATIAN MATERNAL DENGAN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2020-2021” adalah benar karya penulis sendiri, bukan hasil menjiplak atau karya orang lain. Jika dikemudian hari ada hal yang melanggar dari ketentuan akademis universitas, maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberikan sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini yang dibuat penulis dengan sebenar-benarnya, atas perhatian dan kerja samanya penulis ucapkan terima kasih

Bandar Lampung, 09 Juni 2022



Roviq Umam Syahroni
NPM. 1818011017

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Ambarawa pada tanggal 18 Mei 2000, merupakan anak keempat dari empat bersaudara, dari Ayahanda Tahrir dan Ibunda Musliah.

Pendidikan Taman Kanak Kanak (TK) diselesaikan di TK Aisyiyah Bustanul Athfal Ambarawa pada tahun 2006, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Muhammadiyah Ambarawa pada tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 1 Ambarawa pada tahun 2015, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Pringewu pada tahun 2018.

Tahun 2018 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung lewat jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis sempat menjabat sebagai Sekretaris Jendral FSI Ibnu Sina, ketua Unit Fungsional Organisasi Apertura, dan ketua Asisten Dosen Patologi Klinik. Selain itu, penulis sempat menjadi tenaga pengajar bimbil siswa SMA di Pringsewu. Penulis sempat mewakili FK Unila pada Regional Medical Olympiad (RMO) tahun 2021 dan berhasil mendapatkan medali perunggu di bidang digestif.

“Wahai orang-orang yang beriman! Bersabarlah kamu dan kuatkanlah kesabaranmu dan tetaplah bersiap siaga dan bertakwalah kepada Allah agar kamu beruntung.”

(Q.S. Ali Imron [3] : 200)

SANWACANA

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillahirobbil ‘alamiin puji syukur kepada Allah SWT, berkat rahmat, petunjuk, nikmat sehat dan limpahan kasih sayang penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat beserta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang dinantikan syafaatnya di akhirat kelak.

Skripsi penulis dengan judul “GAMBARAN KEMATIAN MATERNAL DENGAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE 2020-2021” ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, izinkan penulis mengucapkan terimakasih kepada

1. Ayah dan Ibu atas doa, kesabaran, dan dukungan yang selalu mengalir setiap saat.
2. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Dr. dr. Khairunnisa Berawi M. Kes., AIFO., selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr Efriyan Imantika, M.Sc. Sp. OG., selaku pembimbing utama atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuannya bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

6. dr. Diana Mayasari., MKK., selaku pembimbing kedua atas ketersediaannya menjadi pembimbing dan atas bimbingan, ilmu, waktu, kritik dan saran bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
7. dr. Rodiani M.Sc., Sp.OG., selaku pembahas atas kesediaannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, dan bantuannya untuk perbaikan penulisan skripsi ini;
8. Dokter Pembimbing akademik: dr. M. Yusran M.Sc., Sp.M., dan dr. Diana Mayasari, MKK., atas kesediannya memberikan bimbingan dan nasehat selama ini;
9. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Unila atas bimbingan, ilmu, dan waktu, yang telah diberikan dalam proses perkuliahan, serta telah membantu dan memberikan waktu selama proses penyelesaian penelitian ini;
10. Seluruh keluarga besar saya yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, dan kasih sayang;
11. Staff bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang membantu saya selama penelitian;
12. Teman-teman group online (Adit, Aprin, Athallah, Arci, Dyah, Dhani, Gusnanto, Paisal, Raihan, Naomi, Rian, Reivan) atas ilmu yang sangat bermanfaat;
13. Teman-teman DPA 11 (Mich, Rian, Malyca, Afta, Ipeh, Athaya, Nova, Mbet, Deana) atas pengalaman selama ini;
14. *Partner* DPA 17 (Kak Hasna) dan adik-adik DPA 17 (Fredison, Ameer, Lutfia, Syafira, Gadis, Pute, Umniya, Ayu, Ghina, Salma) atas pengalaman yang tidak pernah terlupakan;
15. *Partner* DPA 8 (Helsa) dan adik-adik DPA 8 (Arif, Besti, Hasbi, Amarin, Dewi, Fathian, Diah, Lubna, Zahra, Yona) atas pengalaman selama masa pandemi COVID-19;
16. Teman-teman FSI Ibnu Sina dan Apertura FK Unila, atas pengalaman yang sangat berharga selama berorganisasi;
17. Teman-teman Asisten Dosen Patologi Klinik, atas pengalaman selama menjadi asdos;

18. Teman-teman F18rinogen (mahasiswa FK Unila angkatan 2018) terimakasih atas motivasi, doa, dan bantuannya selama ini;
19. Teman-teman Land of Dawn dan Teyvat, atas hiburannya;
20. Semua yang terlibat dalam pembuatan skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari jika masih banyak kekurangan dalam pembuatan skripsi ini. Namun, penulis berharap skripsi yang jauh dari kata sempurna, tetapi dikerjakan dengan penuh semangat ini, dapat bermanfaat untuk kita semua khususnya bagi penulis. Semoga kita semua selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin

Wassalamualaikum Wr. Wb

Bandar Lampung, 09 Juni 2022

Penulis



Roviq Umam Syahroni

ABSTRACT

DESCRIPTION OF MATERNAL DEATH WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AT REGIONAL HOSPITAL ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIOD OF 2020-2021

By

Roviq Umam Syahroni

Background: COVID-19 is an infectious disease caused by SARSCoV-2. COVID-19 infects all groups including pregnant women. Pregnant women experience physiological changes in the body that make them susceptible to infectious diseases that lead to death. Currently, there is little literacy regarding maternal mortality with COVID-19, so the author examines the description of maternal death with COVID-19

Methods: This study was a descriptive quantitative using secondary data of maternal medical records who have died with COVID-19 at Regional Hospital Abdul Moeloek Bandar Lampung for the period April 2020-October 2021 using total sampling method.

Results: The results of the univariate analysis on subject showed that as many as 14 (7,7%) died of all maternals with COVID-19, namely 181 patients. A total of 8 (57,1%) maternal with low risk age, 14 maternals (100%) had entered the third trimester with severe degree of symtomp, 6 maternals (42,9%) had comorbid hypertension, 1 maternal (7,1%) had asthma, 7 maternals (50%) had coagulopathy, 4 maternals (28,6%) had pneumonia, and 3 maternals (21,4%) had ARDS.

Conclusion: The number of maternal who died was 14 maternals. Most of maternal age status is low risk. All maternal gestational ages have entered the third trimester with a severe degree of symptoms. The comorbidities that found in maternals were hypertension and asthma. The most common complication is coagulopathy.

Keywords: COVID-19, Maternal Mortality, Comorbid of COVID-19, Complication of COVID-19

ABSTRAK

GAMBARAN KEMATIAN MATERNAL DENGAN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2020-2021

Oleh

Roviq Umam Syahroni

Latar Belakang: COVID-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan SARS-CoV-2. COVID-19 menginfeksi seluruh kelompok termasuk ibu hamil. Saat ini masih sedikit literasi mengenai kematian maternal dengan COVID-19 sehingga penulis meneliti mengenai gambaran kematian dengan COVID-19.

Metode: Jenis penelitian yang digunakan adalah deskriptif kuantitatif menggunakan data sekunder berupa rekam medik maternal meninggal dengan COVID-19 di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung periode April 2020-Oktober 2021 dengan metode *total sampling*.

Hasil: Analisis univariat maternal ditemukan sebanyak 14 maternal (7,7%) meninggal dari keseluruhan maternal dengan COVID-19 yaitu 181 pasien. Sebanyak 8 maternal (57,1%) dengan usia risiko rendah, 14 maternal (100%) telah memasuki trimester III dengan derajat gejala klinis berat, 6 maternal (42,9%) memiliki komorbid hipertensi, 1 maternal (7,1%) memiliki asma, 7 maternal (50%) mengalami koagulopati, 4 maternal (28,6%) pneumonia, dan 3 maternal (21,4%) ARDS.

Kesimpulan: Jumlah maternal yang meninggal adalah 14 maternal. Sebagian besar usia maternal berstatus risiko rendah. Semua usia kehamilan maternal telah memasuki trimester III dengan derajat gejala berat. Komorbid yang ditemukan yaitu hipertensi dan asma. Komplikasi paling banyak ditemukan berupa koagulopati.

Kata Kunci: COVID-19, Kematian Maternal, Komorbid COVID-19, Komplikasi COVID-19

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN INTEGRITAS.....	
RIWAYAT HIDUP	
SANWACANA	
ABSTRACT	
ABSTRAK	
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 <i>Corona Virus Disease</i> 2019	6
2.1.1 Epidemiologi	6
2.1.2 Genom dan Struktur SARS-CoV-2	8
2.1.3 Patogenesis	9
2.1.4 Perjalanan Penyakit	10

2.1.5 Gejala Klinis.....	14
2.1.6 Diagnosis	16
2.1.7 Penatalaksanaan	17
2.1.8 Komplikasi	18
2.2 COVID 19 Pada Ibu Hamil	19
2.3 Kematian Maternal	22
2.3.1 <i>Pregnancy Related Death</i>	22
2.3.2 <i>Late Maternal Death</i>	22
2.3.3 <i>Direct Maternal Death</i>	23
2.3.4 <i>Indirect Maternal Death</i>	23
2.4 Kerangka Teori.....	24
2.5 Kerangka Konsep	25

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.3 Penentuan Populasi dan Sampel.....	26
3.4 Cara Pengumpulan Data.....	27
3.5 Identifikasi Variabel	28
3.6 Definisi Operasional.....	30
3.7 Analisis Data	32
3.8 <i>Ethical Clearance</i>	32

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Gambaran Umum Penelitian	33
4.2 Hasil Penelitian	33
4.3 Pembahasan.....	37
4.4 Keterbatasan Penelitian	43

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan.....	44
5.2 Saran.....	44

DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Definisi Operasional.....	30
2. Distribusi Frekuensi Maternal menurut <i>Outcome</i>	34
3. Distribusi Frekuensi Maternal menurut Usia	34
4. Distribusi Frekuensi Maternal menurut Usia Kehamilan.....	35
5. Distribusi Frekuensi Maternal menurut Derajat Gejala Klinis.....	36
6. Distribusi Frekuensi Maternal menurut Penyakit Komorbid	37
7. Distribusi Frekuensi Maternal menurut Komplikasi.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur SARS-CoV-2	8
2. Kurva <i>Viral Load</i> dan Antibodi	12
3. <i>Natural history</i> COVID-19	14
4. Kerangka Teori.....	24
5. Kerangka Konsep	25
6. Alur Penelitian	28

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) merupakan penyakit tipe baru yang belum sempat diidentifikasi sebelumnya pada manusia. COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang merupakan virus dari famili Coronavirus. Coronavirus merupakan famili virus yang menimbulkan penyakit dengan indikasi ringan hingga berat. Terdapat paling tidak 2 tipe coronavirus yang dikenal menimbulkan penyakit yang bisa memunculkan gejala berat semacam Middle East Respiratory Syndrome (MERS) serta Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). COVID-19 pertama kali ditemukan di China pada akhir Desember 2019. Ciri serta indikasi universal peradangan COVID- 19 antara lain indikasi kendala respirasi kronis semacam demam, batuk serta sesak napas dengan masa inkubasi terpanjang ialah 14 hari. Pada permasalahan COVID- 19 yang berat bisa menimbulkan pneumonia, sindrom respirasi kronis, gagal ginjal, serta yang paling parah adalah kematian. Tanda serta indikasi klinis yang dilaporkan pada sebagian besar permasalahan merupakan demam, dengan sebagian kasus mengalami kesusahan bernapas, serta hasil rontgen menampilkan infiltrat pneumonia luas di kedua paru (Kemenkes RI, 2020).

World Health Organization menyatakan bahwa COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* pada 30 Januari 2020. Perihal tersebut disebabkan terdapatnya kenaikan jumlah permasalahan COVID- 19 yang berlangsung lumayan cepat serta menyebar ke bermacam negara dalam waktu pendek. Hingga bertepatan pada 30 September 2021, *World Health*

Organization memberikan informasi terdapatnya 233. 176. 709 kasus terkonfirmasi dengan 4.776.688 kematian di seluruh dunia dengan 89.850.672 kasus positif di Amerika, 70.073.883 kasus positif di Eropa, 42.997.892 kasus positif di Asia Tenggara, 15.756.999 kasus positif di Mediterania Timur, 8.467.707 kasus positif di Pasifik Barat, dan 6.028.792 kasus positif di Afrika (WHO, 2021).

Dampak COVID-19 sangat dirasakan oleh penduduk dunia. Dampak tersebut juga dirasakan pada masa kehamilan, persalinan, dan nifas. Sebuah penelitian di Swedia menunjukkan risiko yang lebih tinggi pada wanita hamil yang membutuhkan perawatan di unit perawatan intensif dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil (Collin *et al.*, 2020). Nakamura *et al.*, (2020) telah melaporkan 5 kasus kematian maternal di Brazil hingga 10 April 2020. Pada akhir Mei 2020, Kementerian Kesehatan Brazil melaporkan terjadinya 36 kasus kematian ibu akibat COVID-19 dan 252 kasus *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) yang terjadi hingga minggu ke-21 epidemiologis pada 17-23 Mei 2020. Identifikasi dari 36 kematian tersebut telah menempatkan Brazil dalam tingkat tertinggi kematian maternal akibat COVID-19 di dunia, walaupun menambahkan semua kematian maternal yang dipublikasikan dalam literatur sejauh ini.

Menurut laporan kasus Hantoushzadeh *et al.*, (2020) gambaran maternal yang meninggal akibat COVID-19 menunjukkan beberapa gejala COVID-19 seperti demam, batuk, mialgia, dan penurunan saturasi oksigen. Rentang usia maternal yaitu berkisar 25-49 tahun dan beberapa maternal yang dilaporkan disertai penyakit komorbid seperti obesitas, hipotiroid subklinis, diabetes gestasional, dan *advanced maternal aged*. Tujuh maternal yang meninggal 2 diantaranya mengalami *Intra Uterine Fetal Death* (IUFD) dan 1 diantaranya mengalami *neonatal death*.

Dengan terdapatnya wabah yang COVID- 19, pemerintah Indonesia menyatakan kasus awal bertepatan pada 2 Maret 2020. Kasus bertambah serta menyebar dengan cepat di segala penjuru daerah Indonesia. Hingga bertepatan pada 30 Oktober 2021, pemerintah mengumumkan adanya 4.215.104 kasus konfirmasi COVID-19 (1.690 kasus baru), 141.939 kasus kematian dan 4.037.024 kasus sembuh dari 490 kabupaten/kota di seluruh 34 provinsi (Kemenkes RI, 2021). Sebaran data di Provinsi Lampung per 7 Oktober 2021 mencapai 49.276 jumlah kasus positif, dengan 4.004 kasus di Pringsewu, 4.484 kasus di Lampung Tengah, 4.552 kasus di Lampung Selatan, 5.861 kasus di Lampung Timur, dan pada ibukota Provinsi Lampung yaitu Bandar Lampung memiliki 11.272 kasus terkonfirmasi positif dan 790 kasus kematian (Dinkes Provinsi Lampung, 2021).

Berdasarkan paparan data kasus positif COVID-19 tersebut, belum terdapat data yang menyatakan kematian maternal dengan COVID-19 di Provinsi Lampung. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik apa saja dan bagaimana gambaran kasus dari kematian maternal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang masalah di atas, rumusan masalah yang akan dibahas dalam penelitian ini yaitu:

- 1.2.1** Bagaimana karakteristik kematian maternal dengan COVID-19 meliputi usia maternal dan usia kehamilan di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung?
- 1.2.2** Bagaimana gambaran kasus kematian maternal dengan COVID-19 meliputi jumlah maternal yang meninggal, derajat gejala klinis, penyakit komorbid, dan komplikasi yang ditemukan di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik dan gambaran kasus maternal yang meninggal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui jumlah maternal yang meninggal dengan COVID-19 dari total maternal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2.2 Untuk mengetahui usia maternal yang meninggal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2.3 Untuk mengetahui usia kehamilan maternal yang meninggal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2.4 Untuk mengetahui derajat gejala terkait COVID-19 yang timbul pada kasus kematian maternal dengan COVID-19 yang ditemukan di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2.5 Untuk mengetahui penyakit komorbid pada kasus kematian maternal dengan COVID-19 yang ditemukan di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2.6 Untuk mengetahui komplikasi yang timbul pada kasus kematian maternal dengan COVID-19 yang ditemukan di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat, yaitu:

1.4.1 Bagi peneliti

Sebagai bentuk aplikasi disiplin ilmu yang sudah dipelajari sehingga bisa meningkatkan pengetahuan keilmuan peneliti.

1.4.2 Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan bermanfaat sebagai bahan kepustakaan dalam lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk memberikan informasi mengenai karakteristik kematian maternal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4.4 Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk memberikan informasi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik penelitian yang sama.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Coronavirus Disease 2019*

2.1.1 Epidemiologi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ialah penyakit menular yang ditimbulkan oleh Coronavirus jenis baru. Penyakit ini diawali dengan munculnya masalah pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, China di akhir Desember 2019 (Li *et al*, 2020). Sesuai hasil penyelidikan epidemiologi, masalah tersebut diduga berhubungan dengan pasar *seafood* di Wuhan. Pada tanggal 7 Januari 2020, pemerintah China lalu mengumumkan bahwa penyebab masalah tersebut adalah Coronavirus jenis baru yang kemudian diberi nama SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (CDC China, 2020). Proses penularan yang cepat membuat WHO memutuskan COVID-19 menjadi *Public Health Emergency of International Concern* di tanggal 30 Januari 2020. Angka kematian kasar bervariasi tergantung negara serta tergantung pada populasi yang terpengaruh, perkembangan wabahnya di suatu negara, serta ketersediaan pemeriksaan laboratorium (Wu & McGoogan, 2020).

Thailand ialah negara pertama di luar China yang melaporkan adanya masalah COVID-19. Sesudah Thailand, negara berikutnya yang melaporkan masalah pertama COVID-19 merupakan Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara-negara lain. Hingga pada tanggal 30 September 2021, WHO melaporkan 233.176.709 kasus

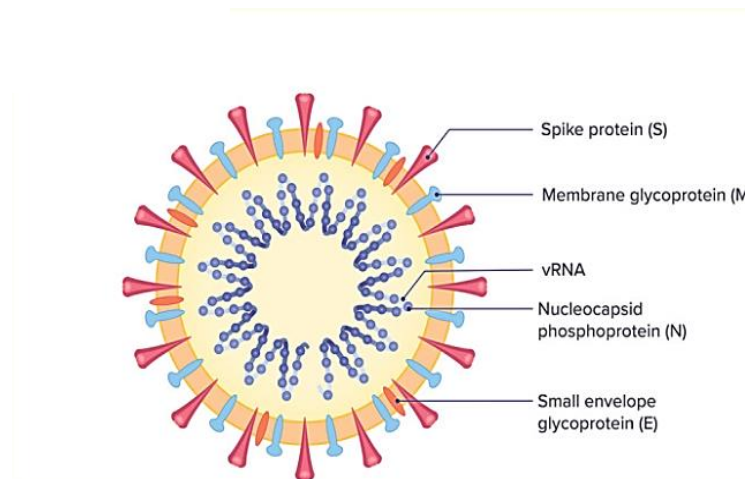
konfirmasi dengan 4.776.688 kematian di semua belahan dunia. Negara dengan kasus konfirmasi terbanyak yaitu Amerika Serikat, India, Brazil dan Inggris. Kasus kematian terbanyak berada di Amerika Serikat, Brazil, India, dan Mexico (WHO, 2021).

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga sekarang. Sampai dengan tanggal 30 September 2021 Kementerian Kesehatan melaporkan 4.215.104 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 141.939 kasus meninggal yang tersebar di 34 provinsi. Provinsi dengan kasus konfirmasi terbanyak yaitu DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Jawa Timur. Provinsi dengan tingkat kematian terbanyak berada di Jawa Tengah, Jawa Timur, Jawa Barat, dan DKI Jakarta (Kemenkes RI, 2021).

Sesuai penelitian yang dilakukan oleh CDC China 2020, diketahui bahwa masalah paling banyak terjadi pada laki-laki (51,4%) serta terjadi di usia 30-69 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). sebesar 81% kasus merupakan masalah yang ringan, 14% parah, dan 5% kritis. Orang dengan usia lanjut atau yang mempunyai penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut jua diduga berafiliasi dengan tingkat kematian. CDC China melaporkan bahwa CFR pada pasien usia ≥ 80 tahun ialah 14,8%, sementara CFR holistik hanya 2,3%. Hal yang sama pula ditemukan pada penelitian di Italia, di mana CFR pada usia ≥ 80 tahun adalah 20,2%, sementara CFR holistik ialah 7,2% (Onder *et al.*, 2020). Taraf kematian pula dipengaruhi oleh adanya penyakit bawaan pada pasien. Taraf 10,5% ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, 7,3% pada pasien menggunakan diabetes, 6,3% pada pasien dengan penyakit pernapasan kronis, 6% pada pasien dengan hipertensi, serta 5,6% pada pasien dengan kanker (CDC China, 2020).

2.1.2 Genom dan Struktur SARS-CoV-2

Virus corona secara taksonomi termasuk dalam ordo *Nidovirales* dengan famili *Coronaviridae*. Famili *Coronaviridae* terbagi dalam 2 subkeluarga yaitu *Coronavirinae* dan *Torovirinae*. Subkeluarga *Coronavirinae* selanjutnya terbagi lagi menjadi 4 genus yaitu *Alfa-*, *Beta-*, *Gamma-*, dan *Deltacoronavirus* (Phan *et al.*, 2018). Berdasarkan analisis filogeni, SARS-CoV-2 berkerabat dekat dengan *betacoronavirus*. Genom dari SARS-CoV-2 adalah *positive-sense single-stranded RNA* [(+) ssRNA] dengan *5'-cap*, *3'-UTR poly (A) tail*, sama seperti *coronavirus* yang lainnya. Panjang genom SARS-CoV-2 kurang dari 30 kb dengan 14 *open reading frames* (ORFs), yang mengkode *non-structural proteins* (NSPs) yang berfungsi sebagai proses replikasi dan penyusunan tubuh virus, protein struktural seperti protein *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N), serta protein tambahan lainnya (Abduljalil & Abduljalil, 2020).



Gambar 1. Struktur SARS-CoV-2

Sumber : Chams *et al.*, 2020

Protein S merupakan protein transmembran yang berfungsi untuk memfasilitasi perlekatan *envelope* virus ke reseptor *angiotensin-*

converting enzyme 2 (ACE2) yang diekspresikan oleh permukaan sel pejamu yang banyak ditemukan pada jaringan tubuh mamalia, terutama di paru, ginjal, saluran gastrointestinal, jantung, liver, dan pembuluh darah (Devaux *et al.*, 2020). Secara fungsional, protein S berperan sebagai subunit pengikat reseptor dan fusi membrane sel. Protein N menempel pada genom virus yang berkaitan dengan proses replikasi RNA, pembentukan virion dan komponen yang berperan dalam penghindaran sistem imun pejamu (Mu *et al.*, 2020). Protein M merupakan salah satu protein terbanyak dan terkonservasi dengan baik pada struktur virion. Protein tersebut berperan dalam proses perakitan dan *budding* partikel virus melalui interaksi dengan protein N dan protein aksesoris (Astuti & Israil, 2020). Protein E merupakan komponen terkecil dari SARS-CoV-2 yang memfasilitasi proses produksi, pematangan, dan pembebasan virion (Naqvi *et al.*, 2020).

2.1.3 Patogenesis

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel di saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan menggunakan reseptor-reseptor dan menghasilkan jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang ada di protein S virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 di SARS-CoV-2. Pada sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik serta mensintesis protein-protein yang diperlukan, kemudian membentuk virion baru yang muncul pada bagian atas sel (Liu *et al.*, 2020).

Sesudah virus masuk ke pada sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan diterjemahkan menjadi 2 poliprotein serta protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi serta set lainnya menerjemahkan komponen protein virus. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk akan disusun ulang membentuk partikel virus baru dengan dukungan retikulum endoplasma dan

aparatus golgi. Pada akhirnya, vesikel yang memiliki partikel virus akan bersatu dengan membran plasma untuk mengeluarkan komponen virus yang baru (Mohammadian *et al.*, 2021).

Replikasi dan pelepasan virus di sel paru menyebabkan gejala non-spesifik seperti demam, mialgia, sakit kepala, dan gejala pernapasan. Distribusi reseptor ACE2 di jaringan yang berbeda dapat menjelaskan lokasi infeksi dan gejala pasien. Misalnya, reseptor ACE2 ditemukan pada epitel organ lain seperti usus dan sel endotel di ginjal dan pembuluh darah, yang dapat menjelaskan gejala gastrointestinal dan komplikasi kardiovaskular. Endotelitis limfositik telah diamati pada pemeriksaan patologi postmortem dari paru, jantung, ginjal, dan hati serta nekrosis sel hati dan infark miokard pada pasien yang meninggal karena COVID-19. Temuan ini menunjukkan bahwa virus secara langsung mempengaruhi banyak organ (Cevik *et al.*, 2020).

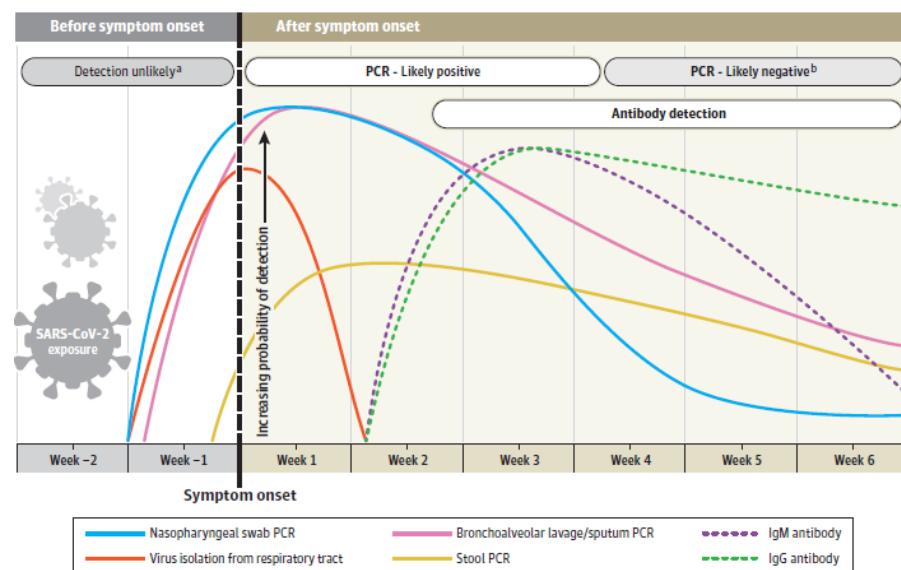
Faktor virus serta pejamu mempunyai kiprah pada infeksi SARS-CoV-2. Pengaruh sitopatik virus serta kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun lalu berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tak adekuat mengakibatkan replikasi virus serta kerusakan jaringan. Pada sisi lain, respons imun yang berlebih bisa mengakibatkan kerusakan jaringan (Li *et al.*, 2020).

2.1.4 Perjalanan Penyakit COVID-19

Viral shedding dapat terjadi sekitar 3 hari sebelum timbulnya gejala dan berlanjut selama seminggu setelah timbulnya gejala. Pada pasien yang bergejala, masa inkubasi beragam dari 2 hari hingga 14 hari dengan mean 5 hari (Marian, 2020). Sebagian besar individu dengan infeksi

COVID-19 yang bergejala, RNA virus pada swab nasofaring yang diukur menggunakan *cycle threshold* (Ct) bisa dideteksi di hari pertama simtomp serta mencapai puncaknya pada minggu pertama timbulnya simtomp. Ct artinya jumlah daur replikasi yang dibutuhkan untuk membentuk sinyal fluoresen, dengan nilai Ct yang lebih rendah memberikan beban RNA virus yang lebih tinggi. Nilai Ct < 40 dilaporkan secara klinis menjadi PCR positif. Kepositifan ini mulai menurun di minggu ke-3 serta kemudian menjadi tak terdeteksi. Infeksi COVID-19 pula bisa dideteksi secara tak eksklusif dengan mengukur respon imun pejamu terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Sethuraman *et al.*, 2020).

Selain investigasi PCR, investigasi serologis sangat krusial bagi pasien dengan penyakit ringan hingga sedang yang mungkin tiba terlambat sesudah 2 minggu pertama onset penyakit. Penaksiran serologis pula sebagai alat krusial untuk tahu taraf COVID-19 pada warga serta untuk mengidentifikasi individu yang kebal dan berpotensi terlindungi supaya tak terinfeksi (Sethuraman *et al.*, 2020). Menurut penelitian pada 85 pasien oleh Xiang *et al.*, serokonversi IgM dan IgG terjadi pada semua pasien antara minggu ketiga dan keempat onset gejala klinis. Setelah itu IgM mulai menurun dan mencapai tingkat yang lebih rendah pada minggu ke-5 dan hampir menghilang pada minggu ke 7, sedangkan IgG bertahan lebih dari 7 minggu (Xiang *et al.*, 2020).



Gambar 2. Kurva *Viral Load* dan Antibodi

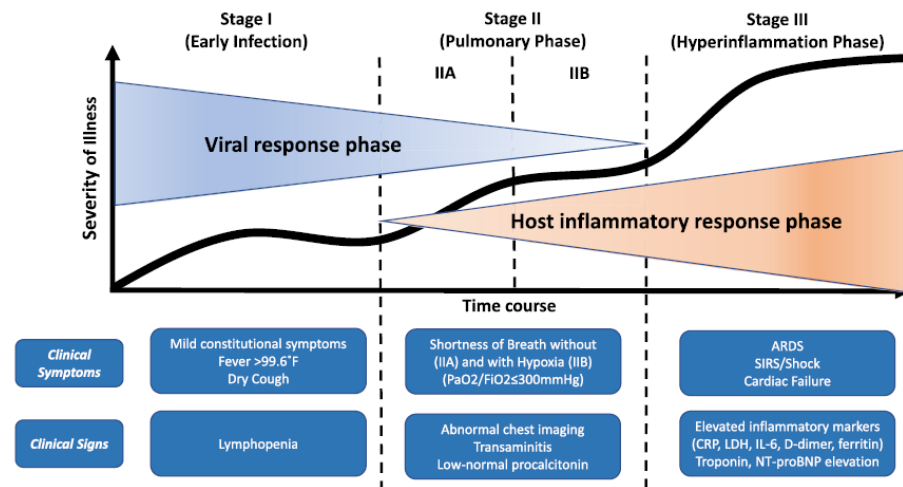
Sumber : Sethuraman *et al.*, 2020.

Menurut Siddiqi & Mehra (2020), perjalanan penyakit yang disebabkan SARS-CoV-2 ini terbagi atas tiga tahapan, yaitu tahap 1 (infeksi awal), tahap 2 (fase pulmoner), tahap 3 (hiperinflamasi sistemik). Tahap pertama terjadi disaat inokulasi dan awal terjadinya penyakit. Pada sebagian besar pasien, tahap ini melibatkan masa inkubasi yang terkait dengan gejala ringan dan seringkali tidak spesifik, seperti malaise, demam, dan batuk kering. Selama periode tersebut, SARS-CoV-2 bereplikasi dan menetap di inang, terutama berfokus pada sistem pernapasan. SARS-CoV-2 mengikat targetnya menggunakan reseptor ACE 2 pada sel manusia. Reseptor ACE 2 banyak terdapat di paru, epitel intestinum, dan endotel kardiovaskular.

Pada tahap kedua terdapat multiplikasi virus dan inflamasi lokal di paru. Selama tahap tersebut, peradangan di paru dapat berkembang menjadi pneumonia, dengan gejala batuk, demam, dan mungkin hipoksia ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg). Pencitraan dengan rontgenogram thoraks

atau *computed tomography* (CT) mengungkapkan infiltrat bilateral atau tanda *ground glass appearance*. Hasil analisis darah mengungkapkan terjadinya limfopenia, bersama dengan peningkatan transaminase. Penanda inflamasi sistemik mungkin meningkat, tetapi tak terlalu tinggi. Pada tahap inilah kebanyakan pasien dengan COVID-19 perlu dirawat di rumah sakit untuk observasi dan manajemen lebih lanjut (Siddiqi & Mehra, 2020).

Tahap terakhir yaitu penyakit dengan hiperinflamasi sistemik. Sebagian kecil pasien COVID-19 akan bertransisi ke tahap penyakit ketiga dan paling parah, yang bermanifestasi sebagai sindrom hiperinflamasi sistemik ekstrapulmoner. Pada tahap ini, penanda peradangan sistemik tampaknya meningkat. Infeksi COVID-19 mengakibatkan penurunan jumlah sel *T helper*, *T suppressor*, *T regulatory*. Penelitian sudah mengungkapkan bahwa sitokin dan penanda inflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-7, *granulocyte colony-stimulating factor*, makrofag inflamasi protein 1-a, *tumor necrosis factor-a*, protein C-reaktif, feritin, dan D-dimer meningkat secara bermakna pada pasien dengan penyakit yang memiliki derajat lebih parah. Troponin dan peptida natriuretik tipe pro B terminal-N juga bisa meningkat. Suatu bentuk yang mirip dengan limfohistiositosis hemofagositosis sekunder bisa terjadi pada pasien dengan tingkatan lanjut penyakit ini. Pada tahap ini, syok, vasoplegia, gagal napas, dan bahkan kolaps kardiopulmoner dapat terlihat. Keterlibatan organ sistemik, bahkan miokarditis, akan bermanifestasi selama tahap ini (Siddiqi & Mehra, 2020).



Gambar 3. *Natural History COVID-19.*

Sumber : Siddiqi & Mehra 2020.

2.1.5 Gejala Klinis

Menurut WHO (2021) berdasarkan derajat beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tidak berat, berat, dan kritis.

2.1.5.1 Tidak Berat

Pada kasus tidak berat dikelompokkan menjadi 2 yaitu derajat ringan dan sedang.

2.1.5.1.1 Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, nafas pendek, nyeri otot. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, hidung tersumbat, nyeri kepala, diare, mual dan muntah, anosmia, ageusia yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan.

2.1.5.1.2 Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ lebih dari 90% dengan udara ruangan. Pada anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas disertai napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).
Kriteria napas cepat: usia kurang dari 2 bulan, lebih dari sama dengan 60x/menit; usia 2 sampai 11 bulan, lebih dari sama dengan 50x/menit; usia 1–5 tahun, lebih dari sama dengan 40x/menit.

2.1.5.2 Berat

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas lebih dari 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO₂ kurang dari atau sama dengan 90% pada udara ruangan. Pada pasien anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini: sianosis sentral atau SpO₂ kurang dari atau sama dengan 90%; distress pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat); tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia kurang dari 2 bulan, lebih dari atau sama dengan 60x/menit; usia 2 sampai 11 bulan, lebih dari atau sama dengan 50x/menit; usia 1 sampai 5 tahun, lebih dari atau sama dengan 40x/menit.

2.1.5.3 Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, syok sepsis, thrombosis akut, atau inflamasi multi organ.

2.1.6 Diagnosis

COVID-19 didiagnosis berdasarkan pertanyaan tentang kontak dan perjalanan pasien selama dua minggu terakhir dan tes seperti metode molekuler, serologi, dan kultur virus (Wang *et al.*, 2020). Menurut Kemenkes RI 2021, salah satu alat untuk menunjang diagnosis adalah Rapid Diagnostic Test Antigen (RDT Ag) yang terbagi menjadi 3 kriteria yaitu kriteria A, kriteria B, dan kriteria C.

Kriteria A: bila ada akses NAAT dan pemeriksaan bisa dikerjakan dengan segera (waktu pengiriman kurang dari 24 jam dan waktu tunggu kurang dari 24 jam) maka pelacakan kontak dan penegakan diagnosis menggunakan NAAT, sedangkan skrining bisa menggunakan RDT-Ag dan konfirmasi dengan NAAT. Kriteria B: bila ada akses NAAT tetapi pemeriksaan tak bisa dikerjakan dengan segera (waktu pengiriman kurang dari 24 jam dan waktu tunggu lebih dari 24 jam) atau bila tak ada akses NAAT tetapi pemeriksaan bisa dilakukan dengan cepat (waktu pengiriman lebih dari 24 jam dan waktu tunggu kurang dari 48 jam) maka pelacakan kontak, penegakan diagnosis, dan *skrining* bisa memakai RDT-Ag yang kemudian dikonfirmasi dengan NAAT. Kriteria C: apabila tidak ada akses NAAT dan pemeriksaan tidak bisa dikerjakan dengan segera (waktu pengiriman lebih dari 24 jam dan waktu tunggu lebih dari 48 jam), maka *tracing*, penegakan diagnosis, dan *skrining* bisa memakai RDT-Ag (Kemenkes RI, 2021).

Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) adalah metode bioselmol yang umum dipakai untuk penegakkan diagnosis. Sampel

saluran pernapasan bagian bawah lebih baik daripada yang di atas karena memiliki viral load yang lebih tinggi. Metode lain memiliki beberapa kekurangan yaitu deteksi antibodi kurang sensitif dan kultur virus membutuhkan waktu lebih lama. Komisi kesehatan dan kesehatan nasional China merekomendasikan *Computed Tomography Scan* (CT scan) sebagai cara utama untuk diagnosis karena RT-PCR mungkin memiliki beberapa kesalahan dalam sampel. Tes radiologi penting untuk deteksi dini penyakit. Gambar CT dada pasien COVID-19 berspektrum luas, tetapi hasil CT dada biasa adalah distribusi bilateral dari bayangan bercak dan *ground glass opacity* (GGO) (Wang *et al.*, 2020).

2.1.7 Penatalaksanaan

Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi simptomatik dan antivirus. Menurut Siddiqi & Mehra (2020), penatalaksanaan pasien COVID-19 dapat disesuaikan dengan perjalanan penyakitnya. Pada perjalanan penyakit tahap I, tatalaksana difokuskan untuk menangani gejala klinis yang timbul pada pasien. Kemudian diberikan antiviral, seperti remdesivir. Remdesivir terbukti dapat menurunkan durasi gejala klinis, meminimalisir penularan, dan mencegah perburukan penyakit. Jika system imun pasien dapat mencegah perkembangan virus lebih lanjut, maka prognosis dari pasien adalah bonam.

Pada perjalanan penyakit tahap 2, tatalaksana utama tetap melakukan terapi suportif dan terapi antiviral berupa remdesivir. Pada awal tahap 2 (tanpa hipoksia yang signifikan), pemakaian kortikosteroid bisa dihindari. Namun ketika terjadi hipoksia, yang kemungkinan mengalami perburukan yang progresif sehingga pasien memerlukan ventilasi mekanik, pemakaian obat anti inflamasi seperti kortikosteroid dapat membantu pasien. Terkhusus terapi pada tahap 3 yaitu bergantung pada agen immunomodulator untuk mengurangi inflamasi

sistemik sebelum menyebabkan disfungsi multiorgan. Pada fase ini, penggunaan kortikosteroid dapat diberikan bersamaan dengan *cytokine inhibitor* seperti tocilizumab (*IL-6 inhibitor*) atau anakinra (*IL-1 receptor antagonis*). Pemberian immunoglobulin intravena dapat juga berperan mengatur sistem imun pada keadaan hiperinflamasi. Secara keseluruhan, prognosis dari tahap ini buruk. Namun jika mengenali keadaan dengan cepat dan diberikan penanganan segera maka dapat memberikan hasil yang lebih baik (Siddiqi & Mehra, 2020).

2.1.8 Komplikasi

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah salah satu komplikasi utama infeksi SARS-CoV-2. Sebuah penelitian yang melibatkan 138 pasien di Wuhan, Cina menunjukkan bahwa 19,6% pasien mengembangkan ARDS. Komplikasi umum lainnya yang diidentifikasi dalam penelitian termasuk syok (8,7%), aritmia (16,7%), dan cedera jantung akut (7,2%) (Guan *et al.*, 2020). COVID-19 ARDS didiagnosis ketika seseorang dengan infeksi COVID-19 yang dikonfirmasi memenuhi kriteria diagnostik ARDS Berlin 2012 untuk (i) kegagalan pernapasan hipoksemia akut; (ii) gejala pernapasan memburuk setelah presentasi dalam 1 minggu; (iii) opasitas bilateral pada rontgen dada hasil *computed tomography* (CT) atau *ultrasound* yang bukan karena efusi, kolap lobar, atau nodul; dan (iv) gagal jantung bukan penyebab utama gagal napas hipoksemia akut (Gibson *et al.*, 2020).

Pada penyakit COVID-19 yang berat, hiperkoagulabilitas dapat terjadi karena disfungsi sel endotel, peningkatan viskositas darah akibat hipoksia, atau jalur pensinyalan yang berkaitan dengan faktor transkripsi yang dipengaruhi hipoksia. Tromboemboli vena akut (VTE) telah dilaporkan pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. Sebuah penelitian di Belanda yang melibatkan 184 ICU dengan COVID-19

ditemukan 31% insiden komplikasi trombotik, di mana 27% terdiri dari VTE yang dikonfirmasi secara radiografi. Emboli paru adalah yang paling sering dari komplikasi trombotik ini (Chams *et al.*, 2020).

Studi lain di Wuhan, Cina menunjukkan bahwa 66 dari 143 pasien rawat inap dengan COVID-19 yang termasuk dalam penelitian tersebut mengembangkan trombosis vena dalam (DVT) ekstremitas bawah. Penyebab multifaktorial DVT pada pasien tersebut termasuk usia yang lebih tua, penyakit yang lebih parah, penyakit yang lebih kronis, stasis, dan kelainan trombotik dan inflamasi yang tinggi (Zhang *et al.*, 2020). Pada wanita hamil, selain karena komplikasi COVID-19 yang menyebabkan thrombosis, kondisi kehamilan itu sendiri dapat meningkatkan risiko dari thrombosis sehingga wanita hamil dengan COVID-19 memiliki risiko yang lebih tinggi lagi terjadi koagulopati (Ahmed *et al.*, 2020).

2.2 COVID-19 Pada Ibu Hamil

Berdasarkan pernyataan Federasi Obstetri Ginekologi Internasional, kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan dari sel kelamin jantan yaitu spermatozoa dan sel kelamin betina yaitu ovum, dilanjutkan dengan nidasi atau implantasi. Nidasi merupakan proses zigot menempel pada dinding uterus. Dihitung dari saat fertilisasi sampai kelahiran bayi, kehamilan normal biasanya berlangsung dalam waktu 40 minggu. Usia kehamilan tersebut dibagi menjadi tiga trimester yang masing-masing berlangsung dalam beberapa minggu. Trimester 1 berlangsung selama 12 minggu, trimester 2 berlangsung selama 15 minggu (minggu ke-13 sampai dengan minggu ke-27), dan trimester 3 berlangsung selama 13 minggu (minggu ke-28 sampai dengan minggu ke-40) (Hanafiah, 2016).

Selama kehamilan, banyak terjadi perubahan faal tubuh ibu termasuk sistem kekebalan tubuh. Sistem kekebalan tubuh maternal mengalami adaptasi terhadap janin dengan tujuan untuk melindungi janin dari sel imun maternal yang menganggap janin adalah benda asing. Adaptasi yang dimaksud yaitu, perubahan sel *T helper* 1 (Th1) dan *T helper* 2 (Th2) dimana Th1 akan menurun namun Th2 akan meningkat, sehingga kehamilan membuat ibu dan janin sangat rentan terhadap infeksi (Areia & Mota, 2020). Sel Th1 berfungsi pada keadaan inflamasi sedangkan Th2 pada mekanisme alergi. Aktifitas Th1 membuat kondisi menjadi proinflamasi sebaliknya aktifitas Th2 membuat kondisi anti-inflamasi. Sel Th2 yang meningkat juga bisa mencegah aktivasi sel NK melawan sel janin (Kraus, 2012). Pada penyakit autoimun seperti *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dapat memberikan komplikasi serius pada kehamilan (Peart and Clowse, 2014).

Secara umum, wanita hamil memiliki peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas yang parah akibat infeksi pernapasan tertentu, seperti H1N1 dan pneumonia varicella termasuk COVID-19 dan infeksi virus pernapasan lainnya, seperti influenza. Laporan pertama dari tujuh ibu hamil dengan COVID-19 di China menunjukkan manifestasi klinis demam (86%), batuk (14%), sesak napas (14%) dan diare (14%) (Ryan *et al.*, 2020). Pada ibu hamil dengan COVID-19, dapat diklasifikasikan menurut tingkat keparahan infeksi saluran pernapasan menjadi kasus ringan, sedang, atau berat. Pada infeksi ringan terdapat gejala lokal pada saluran pernafasan atas (batuk, sakit tenggorokan, rinorea, atau anosmia) dengan atau tanpa gejala non spesifik seperti demam atau mialgia dan skor CURB (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure*) bernilai 0. Pada kasus sedang terdapat pneumonia ringan, yang dikonfirmasi dengan rontgen thorak, tanpa menunjukkan tanda-tanda keparahan (basal SO₂ > 90%, tidak memerlukan vasopresor atau bantuan ventilasi, dan skor CURB 1). Pasien harus dirawat di bangsal isolasi dengan pemantauan tanda-tanda vital dan di bawah konsultasi spesialis obstetri-ginekologi, spesialis anesthesiologi, dan spesialis penyakit infeksi menular (Lopez *et al.*, 2020).

Pada derajat berat terdapat pneumonia yang berat, gangguan pernapasan, sepsis, atau syok septik. Pasien dapat dikatakan mengalami pneumonia berat ketika salah satu kriteria berikut terpenuhi: lebih dari satu kegagalan organ, SO_2 basal $<90\%$, laju pernapasan ≥ 30 kali permenit, atau kebutuhan akan vasopresor. Pada *respiratory distress*, temuan klinis sugestif (dispnea, retraksi dada, upaya pernapasan) atau bukti radiologis infiltrat bilateral ditambah defisit oksigenasi yaitu ketika rasio SO_2 /fraksi oksigen inspirasi (FiO_2) bernilai < 315 (jika tekanan parsial oksigen (PaO_2) tidak tersedia) atau PaO_2 / rasio FiO_2 < 300). Ringan jika rasio PaO_2 / FiO_2 200–300; sedang: 100–200; berat: 100. *Sepsis-Related Organ Failure Assessment* (SOFA) dapat digunakan untuk mengevaluasi keparahan sepsis (pertimbangkan jika skor > 2). Kriteria SOFA dalam mengevaluasi sepsis harus memenuhi dua dari tiga kriteria berikut: *glasgow* 13, tekanan darah sistolik 100 mmHg, atau laju pernapasan 22 kali permenit. Pada syok septik terjadi hipotensi arteri yang menetap setelah volume resusitasi dan membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 65 mm Hg dan laktat 2 mmol/L (18 mg/dL) tanpa adanya hipovolemia (Lopez *et al.*, 2020).

Semenjak permasalahan awal COVID- 19 dilaporkan dari provinsi Wuhan Cina pada 12 Desember 2019, penyakit ini telah menyebar dengan segera serta jadi pandemi nyaris ke segala penjuru dunia. Permasalahan COVID- 19 pada maternal pula terus menjadi bertambah kejadiannya. Berbagai laporan ilmiah banyak diterbitkan di media sosial serta publikasi ilmiah tentang epidemiologi, indikasi klinis, ekspedisi penyakit, etiologi, patomekanisme molekuler serta seluler, upaya deteksi dini, penaksiran, penangkalan serta penyembuhannya (Shereen *et al.*, 2020). Virus yang menimbulkan COVID- 19 berasal dari kalangan virus yang sama dengan virus pemicu SARS (*severe acute respiratory syndrome*) serta MERS (*middle- east respiratory syndrome*). Maternal dengan SARS ataupun MERS berisiko lebih besar hadapi keguguran ataupun melahirkan bayi prematur (Berghella *et al.*, 2020). Hal tersebut karena penyakit pernapasan ibu yang parah yang mempengaruhi suplai oksigen ke

janin. Kegagalan pernapasan ibu yang parah dan hipoksemia dapat mengganggu aliran plasenta uterus dan menyebabkan keguguran, IUGR, kematian janin intrauterine, atau kematian neonates (Wong *et al.*, 2020). Kejadian ini juga dapat terjadi pada maternal dengan COVID-19 (Berghella *et al.*, 2020).

2.3 Kematian Maternal

World Health Organization (WHO) dalam *the International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems tenth revision*, (ICD-10) mendefinisikan kematian ibu (*maternal death*) sebagai kematian seorang perempuan dalam masa kehamilan atau dalam waktu 42 hari setelah berakhirnya kehamilan, tanpa memandang lama kehamilan atau lokasi persalinan, yaitu kematian yang dipicu oleh kehamilan atau penatalaksanaannya tetapi bukan karena kecelakaan atau insiden.

The International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems tenth revision (ICD-10) merupakan sistem klasifikasi statistik internasional mengenai penyakit dan masalah yang berhubungan dengan kesehatan. Sistem klasifikasi tersebut memudahkan pengaturan pencatatan, pengumpulan, penyimpanan, pengambilan dan analisis data kesehatan. ICD 10 merupakan sistem klasifikasi dari WHO yang di pakai sejak tahun 1996 sampai sekarang sesuai peraturan dari Departemen Kesehatan. Selanjutnya pada ICD-10, WHO memperkenalkan istilah yang berkaitan dengan kematian ibu yaitu :

2.3.1 *Pregnancy Related Death*

Pregnancy Related Death (Kematian Terkait Kehamilan) merupakan kematian seorang wanita saat masa kehamilan atau dalam waktu 42 hari setelah melahirkan terbebas dari perihai yang menjadi kausa kematiannya. Perbedaannya dengan definisi kematian maternal ialah

kematian terkait kehamilan meliputi semua kematian tanpa meninjau penyebabnya termasuk kecelakaan dan insiden.

2.3.2 *Late Maternal Death*

Late Maternal Death (Kematian Ibu Lanjut) ialah kematian seorang wanita karena penyebab kehamilan langsung maupun tak langsung yang terjadi dalam waktu > 42 hari, tetapi < 1 tahun setelah akhir kehamilan. Mengidentifikasi adanya kematian ibu lanjut dapat digunakan untuk menghitung kemungkinan kasus-kasus wanita yang mengalami masalah sejak kehamilannya walaupun telah melewati 42 hari terminasi kehamilan.

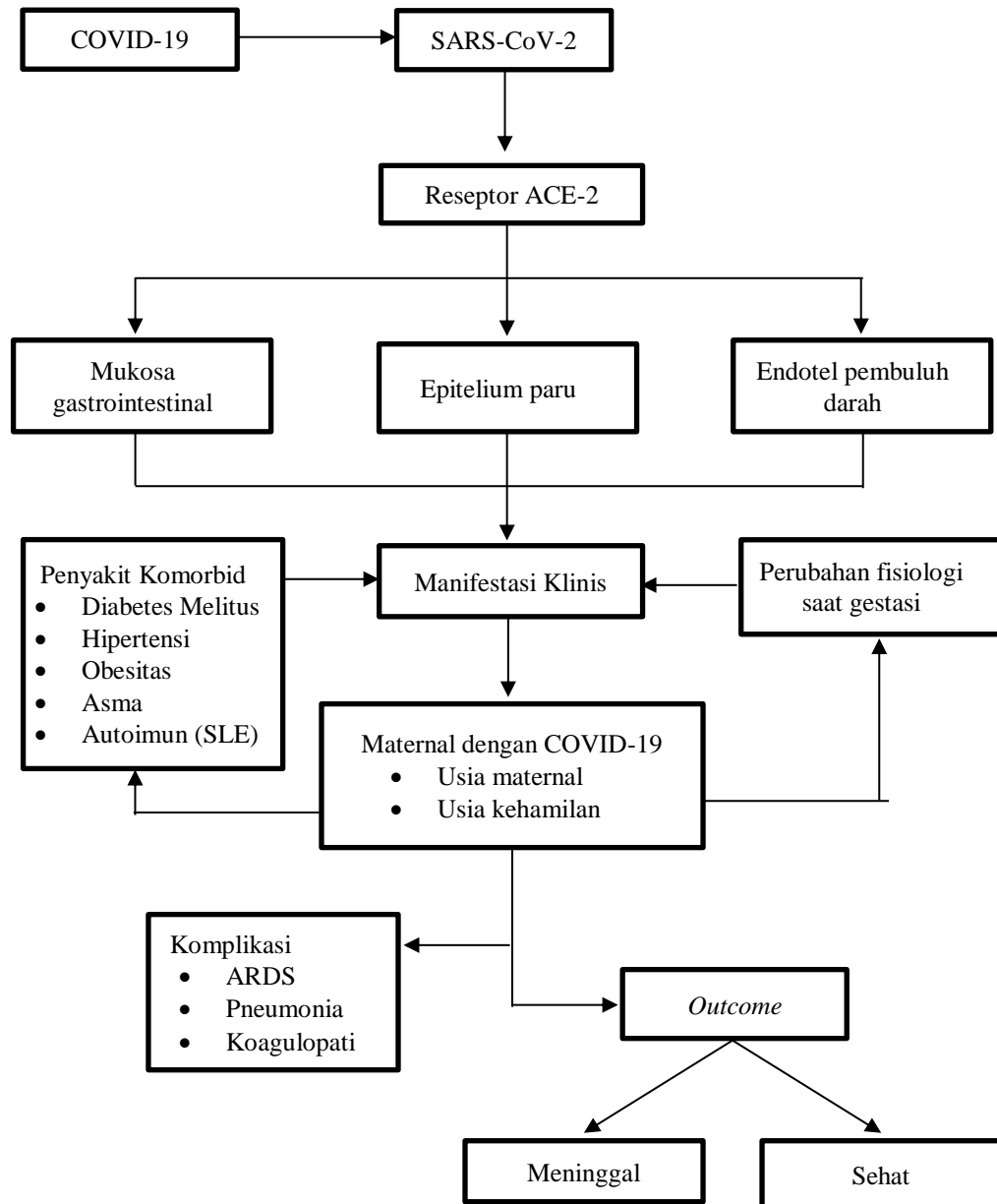
2.3.3 *Direct Maternal Death*

Direct Maternal Death (Kematian Ibu Langsung) adalah kematian seorang wanita akibat komplikasi obstetrik pada saat kehamilan, persalinan dan nifas, tindakan-tindakan, kesalahan-kesalahan, penanganan yang tidak benar atau gabungan kejadian dari berbagai hal tersebut.

2.3.4 *Indirect Maternal Death*

Indirect Maternal Death (Kematian Ibu Tidak Langsung) merupakan kematian seorang wanita yang disebabkan oleh penyakit yang sudah ada sebelumnya atau penyakit yang menjadi berkembang selama kehamilan, bukan karena penyebab obstetrik langsung tetapi karena diperburuk oleh efek fisiologis kehamilan.

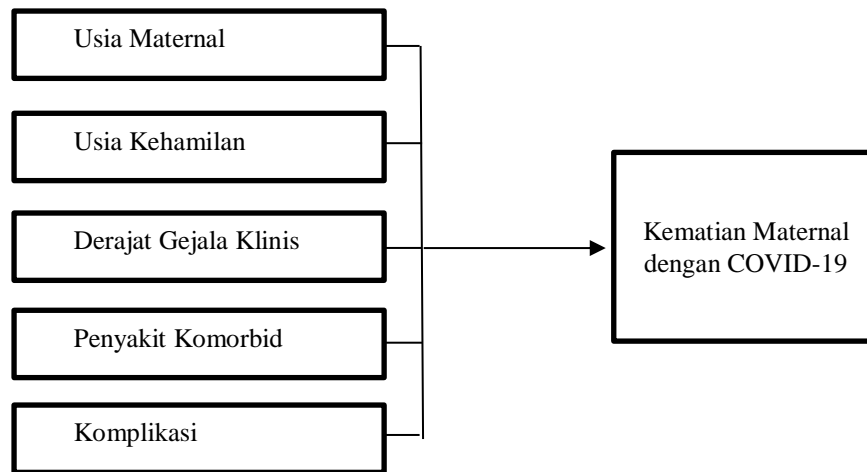
2.4 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

Sumber : Kemenkes RI, 2020; Devaux *et al*, 2020 Cevik *et al.*, 2020 Areia & Mota, 2020

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah kuantitatif dengan desain deskriptif observasional dan dilakukan analisis univariat.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung. Penelitian dilaksanakan pada Januari – Maret 2022.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan untuk penelitian ini adalah data rekam medis maternal yang meninggal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Bandar Lampung periode April 2020 – Oktober 2021, yaitu berjumlah 14 rekam medis.

3.3.2 Sampel Penelitian

Peneliti menggunakan teknik *total sampling*. Menurut Sugiyono (2014) menyatakan bahwa *total sampling* ialah teknik pengambilan sampel jika seluruh anggota populasi digunakan sebagai sampel. Sampel ini digunakan apabila jumlah populasi relatif kecil yaitu < 30

orang. Maka menurut hasil *presurvey* data populasi maternal yang meninggal dengan COVID-19 di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung periode April 2020-Oktober 2021, penarikan sampel yang digunakan sebagai penelitian adalah sebanyak 14 rekam medis.

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.1.1 Kriteria Inklusi

Pasien maternal yang meninggal dengan COVID-19 yang memiliki rekam medik lengkap.

3.3.1.2 Kriteria Eksklusi

Pasien maternal dengan COVID-19 yang memiliki rekam medik yang tidak terbaca, pasien dengan status dipulangkan atau pulang dengan keinginan sendiri.

3.4 Cara Pengumpulan Data

3.4.1 Bahan

Dengan menggunakan catatan rekam medik maternal yang telah meninggal dengan COVID-19 yang dirawat RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.

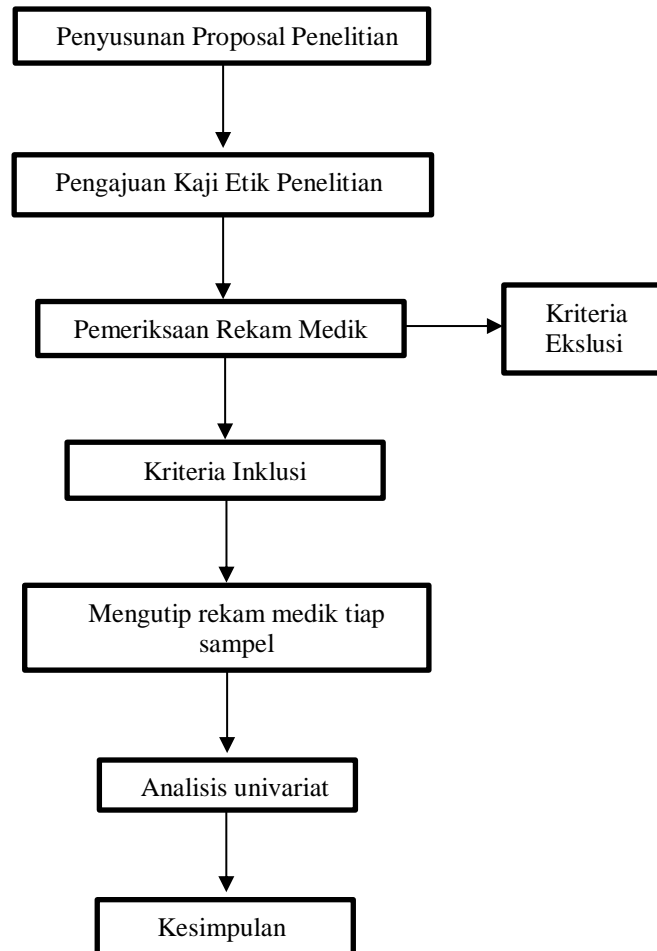
3.4.2 Jenis Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder.

3.4.3 Cara Pengumpulan Data

Pengumpulan data dikerjakan dengan cara mengutip catatan medik. Data yang dikumpulkan adalah usia maternal, usia kehamilan, hasil diagnosis, tingkat saturasi oksigen, D-dimer, penyakit komorbid, dan komplikasi.

3.4.4 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.5 Identifikasi Variabel

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah maternal yang telah meninggal dengan COVID-19 yang dirawat RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung yang memiliki rekam medik dengan variabel:

- 3.5.1** Karakteristik maternal yaitu berupa usia maternal dan usia kehamilan pada saat proses terdiagnosis COVID-19.
- 3.5.2** Derajat gejala klinis yaitu berupa tingkatan manifestasi klinis yang ditemukan pada subjek penelitian.

- 3.5.3** Penyakit komorbid yaitu berupa penyakit penyerta yang sudah dimiliki pasien sebelum terdaignosis COVID-19 seperti obesitas, hipertensi, asma, dan diabetes mellitus.
- 3.5.4** Komplikasi yaitu penyakit yang muncul karena COVID-19 seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pneumonia, dan koagulopati
- 3.5.5** *Outcome* maternal yaitu luaran maternal dengan COVID-19 sampai keluar dari rumah sakit

3.6 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel

No.	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Usia Maternal	Waktu yang dihitung berdasarkan tanggal lahir sampai meninggal dalam tahun.	Melihat usia subjek di lembar rekam medis dan dikonfirmasi dengan kalender	Rekam Medis dan Kalender	1. Usia 20-35 tahun (risiko rendah) 2. Usia < 20 atau > 35 tahun (risiko tinggi)	Ordinal
2.	Usia Kehamilan	Waktu yang dihitung dari Hari Pertama Haid Terakhir sampai bayi dilahirkan atau akhir usia maternal.	Melihat usia kehamilan subjek di lembar rekam medis.	Rekam Medis dan Kalender	1. Timester I 2. Trimester II 3. Trimester III	Ordinal
3.	Derajat Gejala Klinis	Tingkat keparahan gejala klinis yang ditemukan pada subjek penelitian.	Melihat gejala yang timbul terkait COVID-19 di lembar rekam medis.	Rekam Medis	1. Ringan (Terdapat gejala lokal pada saluran pernafasan atas : batuk, sakit tenggorokan, rinorea, atau anosmia, dapat disertai demam, mialgia) 2. Sedang (Terdapat pneumonia ringan,	Ordinal

Tabel. 1 (lanjutan)

					SO2 > 90%, tidak memerlukan vasopresor atau bantuan ventilasi)	
					3. Berat (Terdapat pneumonia berat, gangguan pernapasan, sepsis, atau syok septik)	
4.	Penyakit Komorbid	Penyakit penyerta yang sudah dimiliki pasien sebelum terdiagnosis COVID-19	Melihat penyakit komorbid di lembar rekam medis.	Rekam Medis	1. Hipertensi 2. Diabetes mellitus 3. Obesitas 4. Asma 5. Autoimun (SLE)	Nominal
5.	Komplikasi	Penyakit yang muncul karena COVID-19	Melihat komplikasi yang timbul terkait COVID-19 di lembar rekam medis.	Rekam Medis	1. Pneumonia` 2. Koagulopati 3. ARDS	Nominal
6.	Outcome maternal	Luaran subjek selama masa kehamilan atau masa nifas yang memiliki gejala atau terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSAM	Penghitungan jumlah <i>outcome</i> maternal dari keseluruhan subjek yang memiliki gejala atau terkonfirmasi COVID-19 di lembar rekam medis	Rekam Medis	1. <i>Survive</i> 2. <i>Mortal</i>	Nominal

3.7 Analisis Data

Data yang dikumpulkan dan diperoleh dari hasil pengamatan melalui catatan medik tiap individu pasien diolah dengan program komputer melalui analisis univariat, disajikan dalam bentuk tabel serta penjelasannya

3.8 Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No: 415/UN26.18/PP.05.02.00/2022

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Jumlah maternal yang meninggal dunia dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode April 2020 – Oktober 2021 adalah 14 (7,7%) dari keseluruhan maternal dengan COVID-19 yaitu 181 pasien.
2. Sebagian besar usia maternal berada pada rentang 20-35 tahun yaitu sebanyak 8 maternal.
3. Semua maternal yang meninggal dengan COVID-19 telah memasuki trimester III.
4. Semua maternal yang meninggal dengan COVID-19 memiliki derajat gejala klinis yang berat.
5. Setengah populasi maternal yang meninggal memiliki komorbid, meliputi hipertensi sebanyak 6 maternal dan asma sebanyak 1 maternal.
6. Komplikasi yang paling banyak ditemukan yaitu berupa koagulopati dan paling sedikit berupa ARDS.

5.2 Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya dapat memperluas variabel penelitian yang berkaitan dengan maternal dengan COVID-19, subjek yang digunakan tidak hanya maternal yang telah meninggal, namun dapat ditambah dengan maternal yang masih hidup agar dapat membandingkan keduanya.

2. Bagi ibu yang sedang hamil dan mengalami gejala COVID-19 dapat segera mengunjungi fasilitas layanan kesehatan untuk dilakukan penanganan lebih lanjut, terutama jika ibu memiliki penyakit penyerta dan usia kehamilan ibu telah memasuki trimester III.
3. Bagi tenaga medis dapat memperhatikan perkembangan gejala klinis pasien, terutama jika pasien mengalami sesak atau setelah pasien memasuki hari ke 8 pasca gejala tanpa perbaikan dengan pertimbangan terjadinya ARDS yang disesuaikan dengan kriteria ARDS.

DAFTAR PUSTAKA

- Abduljalil JM, & Abduljalil BM. 2020. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic sars-cov-2: a recent view. *New Microbes and New Infections*. 35, 100672.
- Ahmed I, Azhar A, Eltaweel N, Tan BK. 2020. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol*. 190(1):e37-e38.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. 2020. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 370, m3320.
- Amorita NA, Syahriarti I. 2021. Karakteristik ibu hamil dengan covid-19 dan luaran persalinannya di rumah sakit kasih ibu Surakarta. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 8(1): 1-6
- Areia AL, & Mota-Pinto A. 2020. Can immunity during pregnancy influence sars-cov-2 infection? - a systematic review. *Journal of Reproductive Immunology*. 142, 103215.
- Astuti I, & Israfil. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes & metabolic syndrome*. 14(4): 407–412.
- Berghella V, Lockwood CJ, & Barss VA. 2020. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Pregnancy issues-UpToDate 2020.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. 2020. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- CDC China, Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China. *China CDC Weekly*. 2(8): 113-122.
- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. 2020. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 *BMJ*. 371
- Chams N, Chams S, Badran R, et al. 2020. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health*.
- Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, et al. 2021. COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS ONE* 16(6): e0253974.
- Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. 2020. Public health agency of sweden's brief report: pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 99(7): 819–822.
- Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy|Guidance |RCOG [Internet]. *Rcog.org.uk*. 2020 [cited 12 Juni 2022]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-inpregnancy.pdf>
- Dashraath P, Wong J, Lim M, et al. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *AJOG*. 222(6): 521–531.
- Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. 2020. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immun Infect = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 53(3): 425-435.
- Dinkes Provinsi Lampung. 2021. Dashboard Pemantauan COVID-19 Provinsi Lampung. <https://geoportal.lampungprov.go.id/gis/apps/webappviewer/index.html?id=1264d172d3a34d59a99210733672695e>. Diakses pada 13 Oktober 2021

- Ejaz H, et al. 2020. COVID-19 and comorbidities : Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. 13(12): 1833–1839.
- Elviani R, Anwar C, & Sitorus RJ. 2021. Gambaran usia pada kejadian covid-19. *JMJ*. 9(2): 204-209.
- Fuadi, Tuti Marjan & Irdalisa. 2020. Covid 19: antara angka kematian dan angka kelahiran. *Jurnal Sosiologi Agama Indonesia*. 1(3): 199-211.
- Gaertner J & Photo Library S. 2019. Coronavirus spike protein and receptor, illustration. *Lancet Respir Med*. 8(4)
- Gibson PG, Qin L, Pua SH. 2020. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 213(2): 54-56.
- Golden TN & Simmons RA. 2020. Maternal and neonatal response to COVID-19. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 319(2): E315–E319.
- Gonçalves B, Franco R, & Rodrigues AS. 2021. Maternal mortality associated with covid-19 in brazil in 2020 and 2021: comparison with non-pregnant women and men. *PloS one*, 16(12), e0261492.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. 2020. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. *N Engl J Med*. 382(18): 1708-1720.
- Gunawan A, Prahasanti K, Utama MR, Airlangga MP. 2020. Pengaruh komorbid hipertensi terhadap severitas pasien coronavirus disease 2019. *Jurnal Implementa Husada*. 1(2): 1-16.
- Hanafiah TM. 2016. Ilmu kebidanan sarwono prawirohardjo. Dalam AB Saifuddin, T Rachimhadhi, GH Wiknjosastro. Jakarta : PT Bina PUSTaka Sarwono Prawirohardjo.
- Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. 2020. Maternal death due to covid-19. *AJOG*. 223(1) : 109.e1- e16

- Herwani CK, Cukarso SNA, Maulana IM, & Utami SA. 2020. Dampak covid-19 pada kesehatan ibu hamil : literature review. *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai*. 13(2): 76-85.
- Ilpaj SM & Nurwati, N. 2020. Analisis pengaruh tingkat kematian akibat covid-19 terhadap kesehatan mental masyarakat di Indonesia. *Jurnal Pekerjaan Sosial*. 3(1).
- Kemenkes RI. 2021. Peta Sebaran COVID-19. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>. Diakses pada 13 Oktober 2021
- Kemenkes RI. 2021. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/4641/2021 Tentang Panduan Pelaksanaan Pemeriksaan, Pelacakan, Karantina, dan Isolasi Dalam Rangka Percepatan Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).
- Kemenkes RI. 2020. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/431/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
- Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S, Escribese MM, Garrido JL, Singh T, Loubeau M, & Moran TM. 2012. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *Journal of clinical immunology*. 32(2): 300–311.
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 92(4): 424-32.
- Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* 2020. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *NEJM*. 382(13): 1199-1207.
- Liu W, Tao ZW, Wang L, et al. 2020. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J*. 133(9):1032–8
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. 2020. The reproductive number of covid-19 is higher compared to sars coronavirus. *J Travel Me*. 27(2).

- López M, Gonce A, Meler E, et al. 2020. Coronavirus Disease 2019 in pregnancy: a clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther.* 47(7):519-528.
- Marian AJ. 2021. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovasc Pathol.*
- Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Torres-Torres J, et al. 2020. Risk factors for mortality in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.*
- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, et al. 2021. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 23(2):e3303.
- Mu J, Xu J, Zhang L, et al. 2020. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of rna interference in cells. *Science China Life sciences.* 63(9): 1413–1416.
- Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Pacagnella RDC, et al. 2020. COVID-19 and maternal death in brazil: an invisible tragedy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 42(8): 445–447.
- Naqvi A, Fatima K, Mohammad T, et al. 2020. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis Of Disease.* 1866(10).
- Onder G, Rezza G, Brusaferro B. 2020. Case-Fatality Rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 323(18): 1775-1776.
- PDPI. 2020. *Pneumonia covid-19: diagnosis & penatalaksanaan di indonesia.* Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
- Pearl E and Clowse ME. 2014. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 26(2):118-23.
- Perez A, Naljayan M, Shuja I, Florea A, Reisin E. 2021. Hypertension, obesity, and covid-19: a collision of pandemics. *Curr Hypertens Rep.* 23(6):36.

- Phan MVT, Ngo Tri T, Hong AP, Baker S, Kellam P, Cotten M. 2018. Identification and characterization of coronaviridae genomes from vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol.* 4(2).
- Popa M, Peltecu G, Gica N, et al. 2021. Asthma in pregnancy. Review of current literature and recommendations. *Maedica*, 16(1), 80–87.
- Richardson S, Hirsch JS, & Narasimhan M, et al. 2020. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with covid-19 in the new york city area. *JAMA*. 323(20): 2052–2059.
- Rohmah MK, Nurdianto AR. 2020. Corona virus disease 2019 (covid-19) pada wanita hamil dan bayi: sebuah tinjauan literatur. *Medica Hospitalia*. 7(1A): 329 -336.
- Ryan GA, Purandare NC, McAuliffe FM, Hod M, Purandare CN. 2020. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article. *J Obstet Gynaecol Res*. 46(8):1235-1245
- Schwartz DA. 2020. An analysis of 38 pregnant women with covid-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of sars-cov-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 144(7): 799–805.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. 2020. Interpreting diagnostic tests for sars-cov-2. *JAMA*. 323(22):2249-2251.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. 2020. Covid-19 Infection: origin, transmission, and characteristics of human coronavirus. *J Advanced Reasearch*. 24: 91–98.
- Siddiqi HK, & Mehra MR. 2020. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 39(5):405-407.

- Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, & Renz H. 2020. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(6), 1295–1301.
- Smith V, Seo D, Warty R, et al. 2020. Maternal and neonatal outcomes associated with covid-19 infection: a systematic review. *Plos One*. 15(6).
- Sugiyono. 2014. *Metode penelitian pendidikan pendekatan kuantitatif, kualitatif, dan r&d*. Bandung: Alfabeta.
- Sukma DR & Sari RDP. 2020. Pengaruh faktor usia ibu hamil terhadap jenis persalinan di rsud dr. h. abdul moeloek provinsi lampung. *Majority*. 9(2): 1-5.
- Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, et al. 2020. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG*. 127(13):1618-1626
- Vermonte P & Wicaksono TY. 2020. Karakteristik dan persebaran covid-19 di indonesia: temuan awal. *CSIS Commentaries*.
- Wang H, Yang P, Liu K, et al. 2008. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 18(2): 290-301.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china. *JAMA*. 323(11): 1061-1069.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. 2004. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 191(1): 292-297.
- World Health Organization. 2021. *COVID-19 clinical management: living guidance*. Geneva: World Health Organization.

- World Health Organization. 2011. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, edition 2. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Diakses pada 13 Oktober 2021.
- Wu Z & McGoogan JM. 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA.
- Xiao AT, Gao C, Zhang S. 2020. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. J Infect. 81(1): 147–178.
- Yao T, Gao Y, Cui Q, et al. 2020. Clinical characteristics of a group of deaths with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a retrospective case series. BMC Infect Dis 20, 695.
- Yu N, et al. 2020. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. The Lancet Infectious Disease. 20(5):559-564
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. 2020. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. Circulation. 142(2):114-128.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. 2020. Clinical course and risk factor for mortality of adult in patient with covid-19 in Wuhan, China: a restrospective cohort study. Lancet. 395(10229): 1054-1062