

Perbandingan Luaran Maternal dan Perinatal Kehamilan Terkonfirmasi Covid-19 antara Gelombang Pertama dan Kedua Pandemi

Raissa Alifia Irsan¹, Nur Farhanah², Yuli Trisetiyono³, Ratnasari Dwi Cahyanti³

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi: ¹raissaalifaa@gmail.com, ²nurfarhanah@fk.undip.ac.id, ³yulitrisetiyono@fk.undip.ac.id, ³rcahyanti@fk.undip.ac.id

Submisi: 27 Januari 2023; Revisi: 19 Februari 2024; Penerimaan: 3 Maret 2024

ABSTRACT

Background: New cases of COVID-19 continued to emerge due to the new variants. Pregnant women are more susceptible to severe infections.

Objective: To compare the effect of COVID-19 infection on maternal and perinatal outcomes in the first and second waves.

Method: An analytical observational study with a cross-sectional design was used. Samples were selected by consecutive sampling from the medical record data of RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia, with 47 cases during the first wave (1 August 2020 to 14 May 2021) and 47 cases during the second wave (16 May to 30 September 2021). Data were analysed using univariate, chi-square, fisher's exact, and logistic regression tests with a significant value of $p < 0,05$.

Results and Discussion: Pneumonia, ICU admission, and oxygen consumptions were higher in the second than the first wave as 87.23% VS 70.21%; $p = 0.044$, 36.17% VS 14.89%; $p = 0.018$, 65.96% VS 12.77%; $p < 0.0001$ respectively. The severe COVID-19 infection and maternal mortality increased in the second wave (51,06% VS 14,89%; $p = 0.009$; 29,79% VS 8,51%; $p = <0.001$). There were no differences in perinatal outcomes between the first and second waves such as fetal distress, fetal growth retardation, low birth weight, nICU admission, and mortality (0.00% VS 8.51%; $p = 0.117$, 0.00% VS 4.26%; $p = 0.495$, 12.77% VS 25.53%; $p = 0.116$, 12.77% VS 21.28%; $p = 0.272$, 4.26% VS 8.51%; $p = 0.677$). The incidence of COVID-19 infection in neonates remained low in both waves at 17.02% VS 12.77%; $p = 0.562$.

Conclusion: Even though a high number of severe diseases to maternal deaths were found during the second wave, neonatal COVID-19 infections remained low.

Keywords: COVID-19; Delta variant; maternal outcome; perinatal outcome; wave.

ABSTRAK

Latar belakang: Kasus baru COVID-19 terus bermunculan akibat varian baru. Wanita hamil lebih rentan terinfeksi berat.

Tujuan: Membandingkan akibat infeksi COVID-19 terhadap luaran maternal dan perinatal antara gelombang pertama dan kedua.

Metode: Penelitian observasional analitik desain *cross-sectional*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* rekam medis RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia, sebanyak 47 kasus gelombang pertama (1 Agustus 2020 hingga 14 Mei 2021) dan 47 kasus gelombang kedua (16 Mei 2021 hingga 30 September 2021). Data dianalisis menggunakan uji univariat, *chi-square*, *fisher's exact* dan regresi logistik dengan nilai bermakna $p < 0,05$.

Hasil dan Pembahasan: Pneumonia, perawatan ICU, dan penggunaan alat bantu napas lebih tinggi pada gelombang kedua dibandingkan gelombang pertama yaitu 87,23% vs 70,21%; $p = 0,044$, 36,17% vs 14,89%; $p = 0,018$, 65,96% vs 12,77%; $p < 0,0001$. Infeksi COVID-19 berat dan kematian ibu hamil meningkat pada gelombang kedua (51,06% vs 14,89%; $p = 0,009$; 29,79% vs 8,51%; $p = <0,001$). Tidak ditemukan perbedaan luaran perinatal kehamilan terinfeksi COVID-19 antara gelombang pertama dan kedua seperti gawat janin, pertumbuhan janin terhambat, BBLR, perawatan nICU, dan kematian (0,00% vs 8,51%; $p = 0,117$, 0,00% vs 4,26%; $p = 0,495$, 12,77% vs 25,53%; $p = 0,116$, 12,77% vs 21,28%; $p = 0,272$, 4,26% vs 8,51%; $p = 0,677$). Insidensi infeksi COVID-19 pada neonatus rendah pada gelombang pertama dan kedua (17,02% vs 12,77%; $p = 0,562$).

Kesimpulan: Terjadi peningkatan severitas COVID-19 hingga kematian pada ibu hamil di gelombang kedua, tetapi infeksi COVID-19 pada neonatus tetap rendah.

Kata kunci : COVID-19; gelombang; luaran maternal; luaran perinatal; varian Delta.

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019, wabah *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) dilaporkan di Wuhan, sebuah kota besar di Cina dengan populasi 11 juta orang.¹ Patogen penyebab penyakit ini teridentifikasi sebagai sebuah coronavirus yang baru, yaitu *severe acute respiratory syndrome 2* (SARS-CoV-2).¹ Indonesia sejak 3 Januari 2020 hingga Februari 2022 terdapat 4.667.554 kasus COVID-19 terkonfirmasi dengan 144.858 kematian yang telah dilaporkan ke WHO.² Meskipun berbagai langkah telah dilakukan untuk memerangi COVID-19, puncaknya morbiditas dan mortalitas sebagai akibat munculnya varian baru COVID-19 yaitu varian Delta.³

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan wanita hamil lebih rentan terhadap gejala berat dibanding wanita tidak hamil dengan COVID-19, berdasar data wanita hamil lebih sering dirawat di ICU dan membutuhkan ventilator mekanis dibandingkan wanita tidak hamil.⁴ Sebuah studi meta-analisis dari populasi global menyatakan bahwa terjadi perburukan luaran maternal dan fetal selama pandemi COVID-19.⁵ Walaupun angka infeksi COVID-19 pada ibu hamil di Indonesia tinggi, penelitian mengenai ibu hamil dengan penyakit ini dan bagaimana efeknya terhadap ibu maupun bayi masih terbatas dan masih terus berkembang.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan luaran maternal dan perinatal pada ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 yang terjadi antara dua gelombang berbeda, yaitu gelombang pertama dan kedua pandemi, dikarenakan varian virus SARS CoV-2 yang ada di setiap gelombang berbeda. Sejauh pengetahuan peneliti, belum ada penelitian di Indonesia yang menganalisis perbedaan luaran infeksi COVID-19 yang terjadi pada gelombang pertama dan kedua pada ibu hamil dan bayinya.

METODE

Sampel

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan data retrospektif dari catatan medik, didapatkan data hasil tes RT-PCR, 47 ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 pada gelombang pertama (1 Agustus 2020 – 14 Mei

2021) dan 47 pada gelombang kedua (16 Mei 2021 – 30 September 2021).

Pengumpulan data

Telah diperoleh *ethical clearance* dan izin penelitian RSUP Dr. Kariadi Semarang sebelum data dikumpulkan. Pengambilan data sampel pasien dimulai Juli 2021 hingga September 2021. Pengambilan sampel dilakukan dengan mengumpulkan data sekunder dari catatan medis pasien obstetri RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan metode *consecutive sampling*. Data yang dikumpulkan termasuk karakteristik dasar, riwayat medis, riwayat obstetri, presentasi klinis, luaran maternal dan perinatal.

Analisis data

Variabel dinyatakan dalam bentuk jumlah pasien dan persentase pasien dan dibandingkan antar kelompok menggunakan uji *chi-square* atau *fisher's exact*. Variabel dengan nilai $p < 0,05$ kemudian dianalisis lebih lanjut secara multivariat dengan uji regresi logistik. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS Statistics Base 25.0.

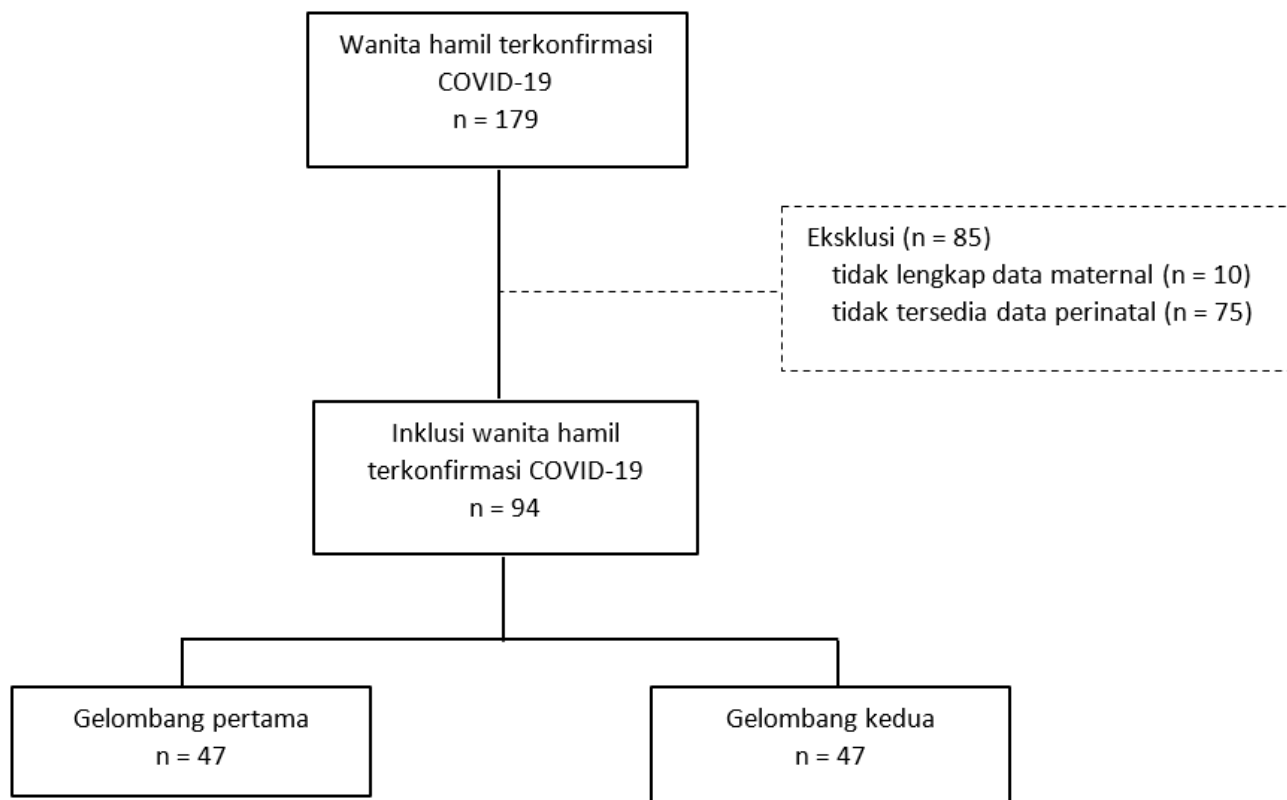
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

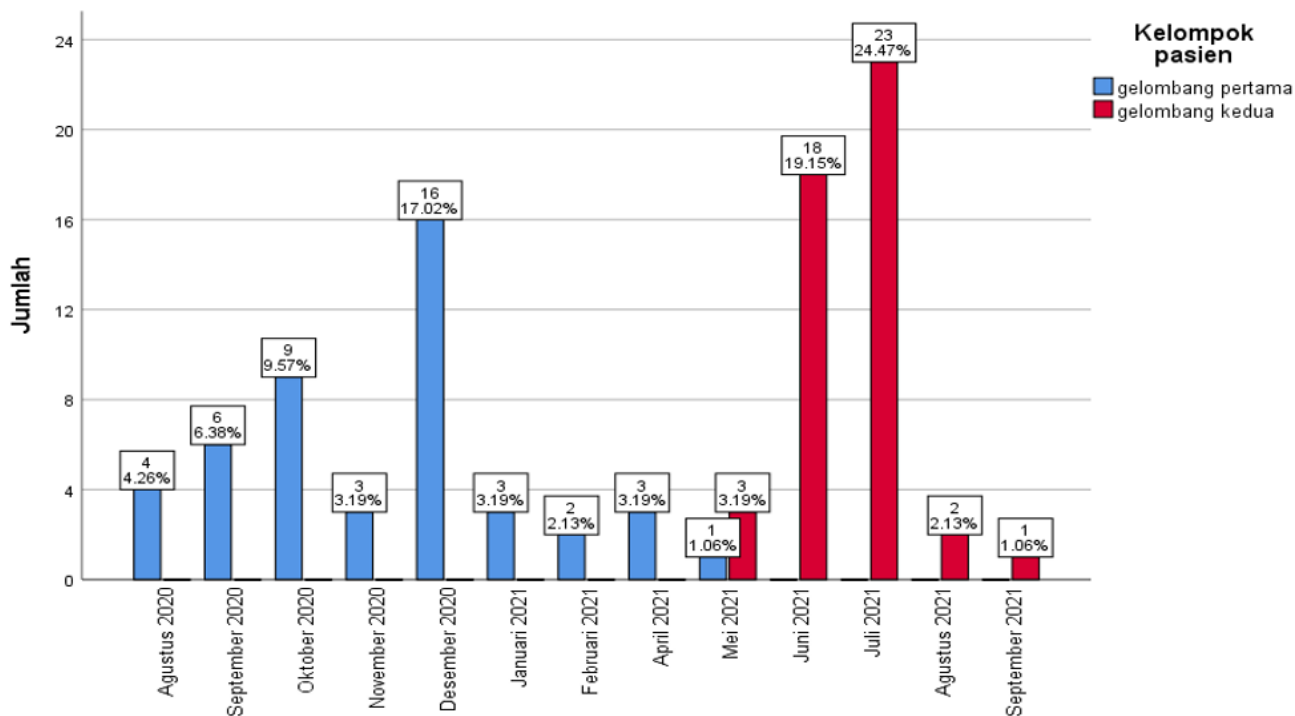
Total 179 wanita hamil dari 863 wanita terkonfirmasi COVID-19 yang tercatat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sepuluh dieksklusi karena tidak lengkapnya data maternal dan tujuh puluh lima dieksklusi karena tidak tersedia data perinatal. Total 94 pasien memenuhi kriteria inklusi, di antaranya 47 ($n = 50\%$) gelombang pertama dan 47 ($n = 50\%$) gelombang kedua (Gambar 1).

Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 94 ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 diikutsertakan dalam penelitian ini. Seperti yang terlihat pada Gambar 2 puncak gelombang pertama terlihat dari Agustus hingga Desember 2020, diikuti oleh penurunan yang stabil selanjutnya kenaikan tajam mendadak gelombang kedua pada bulan Mei dan Juni 2021.



Gambar 1. Alur Seleksi Sampel



Gambar 2. Sebaran Pasien Ibu Hamil dengan Kasus Terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Tabel 1. menunjukkan karakteristik maternal dimana pada kedua gelombang mayoritas berusia 20-35 tahun yaitu sebanyak 74,47% pada gelombang pertama dan 78,72% pada gelombang kedua. Metode persalinan bedah sesar lebih banyak dijumpai daripada pervaginam pada kedua kelompok. Berdasarkan hasil uji bivariat, tidak ditemukan perbedaan bermakna karakteristik antar kelompok sampel penelitian ini.

Gejala Klinis COVID-19

Tabel 2. menunjukkan hubungan antara gelombang dengan gejala klinis COVID-19. Demam lebih banyak terjadi pada kelompok gelombang kedua (40,43%) dibandingkan gelombang pertama (12,77%) dengan nilai perbedaan yang bermakna ($p = 0,002$). Gejala batuk lebih banyak ditemui pada gelombang kedua (65,96%) daripada gelombang pertama (17,02%) dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$). Gejala sesak napas lebih banyak terjadi pada gelombang kedua (53,19%) dibandingkan gelombang pertama (17,02%) dengan nilai perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$). Dari hasil uji regresi logistik, didapatkan bahwa gelombang kedua COVID-19 memiliki pengaruh paling kuat terhadap peningkatan risiko gejala batuk dengan nilai *odds ratio* (OR) (95%CI) sebesar 9,46.

Luaran Maternal dan Perinatal

Berdasarkan hasil dari uji analisis pada Tabel

3, pneumonia lebih banyak ditemukan ibu hamil terinfeksi COVID-19 gelombang kedua (87,23%) daripada gelombang pertama (70,21%) dengan perbedaan yang signifikan ($p = 0,044$). ARDS lebih banyak terjadi di gelombang kedua (34,04%) dibandingkan gelombang pertama (12,77%) dengan perbedaan yang bermakna ($p = 0,015$). Komplikasi gagal fungsi multiorgan lebih banyak terjadi pada gelombang kedua (57,45%) dibandingkan pada gelombang pertama (14,89%) dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,0001$). Perawatan di ruang ICU lebih banyak diperlukan pada gelombang kedua (36,17%) dibandingkan gelombang pertama (14,89%) dengan perbedaan yang bermakna ($p = 0,018$).

Penggunaan alat bantu pernapasan lebih banyak dijumpai pada gelombang kedua (65,96%) daripada gelombang pertama (12,77%) dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,0001$). Mortalitas maternal lebih banyak terjadi pada gelombang kedua (29,79%) dibandingkan gelombang pertama (8,51%) dengan perbedaan bermakna ($p = 0,009$). Infeksi COVID-19 derajat berat lebih banyak dijumpai pada gelombang kedua (51,06%) daripada gelombang pertama (14,89%) dengan nilai yang bermakna ($p = <0,001$). Dari hasil uji regresi logistik, didapatkan bahwa gelombang kedua COVID-19 memiliki pengaruh paling kuat terhadap peningkatan risiko luaran maternal penggunaan alat bantu pernapasan dengan nilai *odds ratio* (OR) (95%CI) sebesar 41,00.

Table 1. Karakteristik Subjek Penelitian Gelombang Pertama dan Kedua

Variabel	Gelombang Pertama		Gelombang Kedua		p
	n (47)	%	n (47)	%	
Usia ibu (tahun)					
<20	1	2,13	0	0,00	0,621 [£]
20-35	35	74,47	37	78,72	
>35	11	23,40	9	19,15	
Usia kehamilan (minggu)					
<37	11	23,40	19	40,43	0,077 [¥]
37-41	36	76,60	28	59,57	
≥42	0	0,00	0	0,00	
Paritas					
Nullipara	17	36,17	17	36,17	0,629 [£]
Primipara	17	36,17	16	34,04	

Variabel	Gelombang Pertama		Gelombang Kedua		p
	n (47)	%	n (47)	%	
Multipara	12	25,53	10	21,28	
Grande multipara	1	2,13	4	8,51	
BMI (kg/m ²)					
<18,5	0	0,00	1	2,13	0,754 [£]
18,5-22,9	31	65,96	35	74,47	
23-24,9	2	4,26	2	4,26	
25-29,9	9	19,15	6	12,77	
≥30	5	10,64	3	6,38	
Penyakit penyerta					
Anemia	14	29,79	15	31,91	0,823 [¥]
Infeksi Saluran Kemih	4	8,51	4	8,51	1 [£]
Penyakit Kardiovaskular	1	2,13	4	8,51	0,361 [£]
Penyakit Ginjal	1	2,13	3	6,38	0,617 [£]
Penyakit Hepar	2	4,26	2	4,26	1 [£]
Gangguan Elektrolit	2	4,26	0	0,00	0,495 [£]
Diabetes Mellitus	1	2,13	0	0,00	1 [£]
Mioma Uteri	0	0,00	1	2,13	1 [£]
Sistemik Lupus Eritematosus	1	2,13	0	0,00	1 [£]
Gangguan Kelenjar Tiroid	0	0,00	1	2,13	1 [£]
Demam Tifoid	1	2,13	1	2,13	1 [£]
Asma	1	2,13	0	0,00	1 [£]
Metode persalinan					
Bedah sesar	39	82,98	37	78,72	0,600 [¥]
Pervaginam	8	17,02	10	21,28	

Keterangan: *Signifikan ($p < 0,05$); ¥Pearson *chi square*; £Fisher's exact

Tabel 2. Gejala Klinis COVID-19 yang Muncul

Tanda dan Gejala	Gelombang Pertama		Gelombang Kedua		p	OR	95%CI
	n (47)	%	n (47)	%			
Demam	6	12,77	19	40,43	0,002 ^{¥*}	0,88	0,21-3,79
Batuk	8	17,02	31	65,96	<0,001 ^{¥*}	9,46	3,58-24,94
Anosmia	1	2,13	1	2,13	1 [£]		
Nyeri tenggorok	1	2,13	5	10,64	0,203 [£]		
Rinorea	3	6,38	4	8,51	1 [£]		
Malaise	4	8,51	6	12,77	0,503 [¥]		
Sesak napas	8	17,02	25	53,19	<0,001 ^{¥*}	1,97	0,61-6,41
Muntah/ diare	2	4,26	5	10,64	0,435 [£]		
Sakit kepala	4	8,51	2	4,26	0,677 [£]		
Ruam kulit	1	2,13	1	2,13	1 [£]		

Keterangan : *Signifikan ($p < 0,05$); ¥Pearson *chi square*; £Fisher's exact

Tabel 3. Luaran Maternal dan Perinatal

Variabel	Gelombang Pertama		Gelombang Kedua		p	OR	95%CI
	n (47)	%	n (47)	%			
Morbiditas akibat COVID-19							
Pneumonia	33	70,21	41	87,23	0,044 ^{¥*}	1,54	0,44-5,47
ARDS	6	12,77	16	34,04	0,015 ^{¥*}	0,64	0,07-5,77
Gagal fungsi multiorgan (Maximum SOFA Score ≥2)	7	14,89	27	57,45	<0,001 ^{¥*}	2,44	0,32-18,51
DIC (Skor DIC ISTH ≥5)	4	8,51	4	8,51	1 [£]		
Perawatan di ICU	7	14,89	17	36,17	0,018 ^{¥*}	0,20	0,02-1,76
Penggunaan alat bantu pernapasan	6	12,77	31	65,96	<0,001 ^{¥*}	41,00	5,09-330,25
Ventilator mekanik	3	6,38	7	14,89			
Oksigenasi non-ventilator	3	6,38	24	51,06			
Morbiditas Obstetri							
Perdarahan	1	2,13	3	6,38	0,617 [£]		
Persalinan prematur	7	14,89	12	25,53	0,199 [¥]		
Sepsis maternal	2	4,26	4	8,51	0,677 [£]		
Preeklampsia							
Ringan	0	0,00	1	2,13	0,617 [£]		
Berat	3	6,38	1	2,13			
Hipertensi gestasional	0	0,00	1	2,13	1 [£]		
Ketuban pecah dini	2	4,26	5	10,64	0,435 [£]		
Tingkat keparahan COVID-19							
Non-severe	40	85,11	23	48,94	<0,001 ^{¥*}	0,79	0,07-9,40
Severe	7	14,89	24	51,06			
Mortalitas Maternal	4	8,51	14	29,79	0,009 ^{¥*}	0,92	0,08-9,99
Morbiditas Perinatal							
Gawat janin	0	0,00	4	8,51	0,117 [£]		
Pertumbuhan janin terhambat	0	0,00	2	4,26	0,495 [£]		
BBLR	6	12,77	12	25,53	0,116 [¥]		
Perawatan NICU	6	12,77	10	21,28	0,272 [¥]		
Status positif COVID-19 perinatal	8	17,02	6	12,77	0,562 [¥]		
Mortalitas perinatal	2	4,26	4	8,51	0,677 [£]		

Keterangan : *Signifikan (p<0,05); ¥Pearson chi square; £Fisher's exact

PEMBAHASAN

Setelah Indonesia berhasil mencapai penurunan kasus hingga 244%, secara tak terduga terjadi lonjakan kasus gelombang kedua dan mengakibatkan kondisi semakin buruk. Penelitian di India juga melaporkan frekuensi COVID-19 derajat berat lebih tinggi selama gelombang kedua.⁶ Perburukan luaran maternal wanita hamil dengan COVID-19 juga dilaporkan Kadiwar dkk dan dikaitkan dengan munculnya jenis SARS-CoV-2 yang lebih patogen.⁷ Pada penelitian ini ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 paling banyak usia reproduksi yaitu rentang usia 20-35 tahun. Gejala COVID-19 paling banyak ditemukan pada kedua gelombang adalah demam, batuk, dan sesak. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi terdahulu oleh Singh dkk yang menemukan lebih banyak pasien ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 yang bergejala pada gelombang kedua dibandingkan gelombang pertama⁶.

Pada studi ini luaran maternal berupa pneumonia lebih banyak diderita pada ibu hamil dengan COVID 19 yang terinfeksi pada gelombang kedua dibandingkan gelombang pertama. Temuan ini sejalan dengan penelitian Lopez dkk dimana pneumonia pada kehamilan dengan COVID-19 ditemukan sebanyak 16,1% pada gelombang ke dua dan sebanyak 5,1% pada gelombang pertama.⁸ Vousden dkk juga menemukan peningkatan risiko sebesar 2,5 kali untuk menderita pneumonia pada kehamilan yang terinfeksi varian Delta.⁹ ARDS lebih banyak terjadi pada kelompok gelombang kedua daripada gelombang pertama. Hal ini sesuai dengan temuan penelitian di Spanyol pada populasi tidak hamil terjadi peningkatan ARDS yaitu 83,4% pada gelombang kedua dan 76,2% pada gelombang pertama.¹⁰ Gagal fungsi multiorgan terdapat lebih banyak pada kehamilan dengan COVID-19 pada gelombang kedua dibandingkan pertama. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa gagal fungsi multiorgan terjadi pada 11% dari pasien COVID-19.¹¹

Pasien hamil dengan COVID-19 yang membutuhkan perawatan di ICU lebih banyak pada gelombang kedua daripada gelombang pertama. Hal ini sejalan dengan penelitian di India oleh Mahajan dkk yang menemukan sebanyak 11,6% pada gelombang kedua dan sebanyak 2,4% pada gelombang pertama wanita hamil dengan COVID-19 yang membutuhkan

perawatan di ICU.¹² Penelitian Vousden dkk menemukan peningkatan risiko perawatan di ICU pada wanita hamil yang terinfeksi COVID-19 varian Delta di Inggris.⁹ Pasien yang membutuhkan alat bantu napas lebih banyak pada gelombang kedua daripada gelombang pertama. Penelitian terdahulu juga mendapatkan bahwa penggunaan alat bantu napas lebih banyak ditemukan pada pasien hamil dengan COVID-19 pada gelombang kedua (4,68% vs 0,00%) dengan peningkatan yang signifikan.¹³ Penelitian di Inggris menemukan satu per tiga wanita hamil terinfeksi varian delta membutuhkan alat bantu napas.⁹ Mortalitas maternal ditemukan lebih banyak pada kehamilan dengan COVID-19 gelombang kedua. Hal serupa ditemukan pada studi terdahulu yang menyatakan kematian ibu hamil dengan COVID-19 lebih banyak pada gelombang kedua (3,64%) dibandingkan gelombang pertama yang tidak dijumpai mortalitas maternal (0,00%).⁶ Tingkat keparahan COVID-19 derajat berat pada kehamilan lebih banyak pada gelombang kedua daripada gelombang pertama. Penelitian terdahulu juga menyatakan hal yang sama dimana kehamilan dengan infeksi COVID-19 berat lebih banyak pada gelombang kedua (8,5%) dibandingkan gelombang pertama (1,7%).¹² Studi menyatakan risiko menderita infeksi COVID-19 derajat berat meningkat 2,5 kali pada infeksi akibat varian Delta.⁹

Pada penelitian ini dengan karakteristik kelompok subjek yang sama ditemukan severitas yang lebih tinggi pada gelombang kedua. Perburukan luaran maternal pada kehamilan dengan COVID-19 di gelombang kedua sejalan penelitian terdahulu dan dikaitkan dengan munculnya jenis SARS-CoV-2 yang lebih patogen.⁷ Pertama kali dilaporkan di India pada Desember 2020, garis keturunan SARS-CoV-2 B.1.617.2 yang disebut varian Delta semakin banyak terdeteksi.¹⁴ Varian Delta (B.1.617.2) dapat menyebabkan peningkatan keparahan infeksi COVID-19, terbukti dari hasil penelitian yang mendapati peningkatan kebutuhan bantuan oksigen, masuk ICU, kematian, jika dibandingkan dengan kasus akibat varian SARS-CoV-2 lainnya.¹⁵

Penelitian oleh Ong dkk mendapatkan bahwa pasien dengan infeksi varian Delta secara signifikan memiliki durasi PCR positif dan nilai Ct < 30 yang lebih lama, mengindikasikan virus SARS-CoV-2 varian Delta

dapat bertahan dalam tubuh manusia dalam durasi yang lebih lama dibandingkan varian terdahulu.¹⁵ Hasil penelitian juga menemukan bahwa pada infeksi oleh varian Delta butuh waktu yang lebih lama untuk virus lepas dari saluran pernapasan.¹⁵ Nilai Ct yang lebih rendah (mengindikasikan untuk *viral load* yang lebih tinggi) dan durasi gugurnya virus yang lebih lama mengindikasikan peningkatan kemampuan transmisi dari varian delta.¹⁵

Peningkatan perburukan luaran infeksi oleh varian Delta SARS-CoV-2 diakibatkan mutasi pada protein *spike* pada varian Delta. Studi menyatakan protein *spike* SARS-CoV-2 adalah target netralisasi antibodi monoklonal, plasma konvalesen, dan vaksin.¹⁶ Studi menyatakan bahwa L452R, T478K, dan P681R adalah tiga mutasi kunci karena meningkatkan transmisibilitas, patogenisitas, dan kemampuan menghindari imunitas dari virus SARS-CoV-2 varian Delta.¹⁷ Mutasi L452R pada varian Delta dapat meningkatkan afinitas pengikatan protein *spike* ke reseptor ACE-2 sel inang.¹⁷ Selain itu, mutasi L452R dapat meningkatkan kemampuan virus SARS-CoV-2 untuk lolos dari antibodi¹⁸ dan plasma konvalesen.¹⁹ Mutasi T478K menyebabkan pergantian asam amino netral atau bermuatan negatif menjadi asam amino bermuatan positif.²⁰ Potensi elektrostatis positif dapat mendukung interaksi antara *receptor binding domain* (RBD) virus yang bermuatan positif dengan ACE-2 yang bermuatan negatif, meningkatkan afinitas pengikatan RBD ke reseptor ACE-2 sehingga meningkatkan kemampuan virus untuk menyerang sel inang.¹⁷ Varian Delta yang membawa mutasi T478K juga lebih rentan mengalami mutasi sekunder di lingkungan antibodi titer rendah, yang menyebabkan kegagalan imunisasi antibodi inang.²⁰ Mutasi lain yang terjadi pada varian Delta yaitu P681R pada protein *spike* yang terletak di situs pembelahan furin, di mana situs ini adalah kunci untuk masuk ke sel inang.²¹ Mutasi P681R memfasilitasi pembelahan protein *spike* SARS-CoV-2 yang dimediasi furin, mempercepat fusi virus, dan meningkatkan infeksi sel-sel.²²

Penelitian ini didapatkan tidak ada perburukan luaran perinatal disaat terjadinya perburukan luaran maternal. Sejalan dengan studi tinjauan sistematis terhadap 22 penelitian yang tidak mendukung transmisi vertikal intrauterin SARS-CoV-2.²³ Risiko

penularan vertikal secara teoritis dapat terjadi pada COVID-19 karena reseptor ACE-2 diekspresikan dalam plasenta.²⁴ Sebaliknya, berbagai penelitian telah mengonfirmasi tidak adanya isolat SARS-CoV-2 dalam cairan ketuban, darah tali pusat, sampel ASI, dan usap tenggorokan neonatus dari ibu yang terinfeksi, yang menunjukkan bahwa penularan intrauterin, penularan selama persalinan pervaginam, atau melalui laktasi tidak terjadi.^{25,26,27,28,29}

Temuan patologi plasenta kehamilan dengan infeksi COVID-19 menunjukkan bahwa ada berbagai tingkat deposisi fibrin di dalam dan di sekitar vili dengan peningkatan nodul sinsitial lokal, tetapi tidak terdapat temuan terkait infeksi SARS-CoV-2 seperti villitis dan korioamnionitis.³⁰ Studi menyatakan bahwa kurangnya subset sel yang rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 pada permukaan maternal dan fetal plasenta menyebabkan tidak terjadi transmisi virus secara vertikal.³¹ Reseptor ACE-2 dari COVID-19 memiliki ekspresi yang sangat rendah di hampir semua jenis sel plasenta, sehingga mungkin tidak ada sel plasenta yang berpotensi rentan terhadap infeksi COVID-19.³¹ Studi terdahulu pada 84 kelahiran hidup menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hasil janin dan neonatus antar kelompok dengan COVID-19 dan tanpa infeksi COVID-19.³² Berdasarkan hasil ini, tidak ada bukti langsung penularan vertikal intrauterin.

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa dengan karakteristik sampel yang sama, terdapat perburukan luaran maternal kehamilan terkonfirmasi COVID-19 gelombang kedua pandemi COVID-19 di Indonesia yang diakibatkan mutasi SARS-CoV-2 varian Delta menjadi lebih patogen. Pada penelitian ini, tidak ditemukan perburukan luaran perinatal mengindikasikan bahwa virus SARS-CoV-2 kecil kemungkinannya untuk ditransmisikan secara vertikal intrauterin.

Keterbatasan penelitian ini adalah data yang diperoleh terbatas pada satu pusat dan tidak tersedianya data sekuensing genomik untuk menunjukkan hubungan langsung varian Delta dengan hasil yang diperoleh, sehingga kesimpulan pasti mengenai efek varian tidak dapat dibuat. Keterbatasan lain berupa penelitian ini tidak mempertimbangkan parameter laboratorium yang

berperan dalam tingkat keparahan infeksi COVID-19. Pada penelitian ini juga tidak tersedia data untuk menilai mortalitas maternal disebabkan komplikasi obstetri atau COVID-19.

KESIMPULAN

Terjadi peningkatan severitas COVID-19 hingga kematian pada ibu hamil di gelombang kedua, tetapi infeksi COVID-19 pada neonatus tetap rendah. Hingga saat ini belum ada bukti penularan COVID-19 secara vertikal pada neonatus. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai infeksi COVID-19 dan dampaknya terhadap kehamilan dikarenakan kondisi pandemi COVID-19 yang masih berlanjut. Disarankan untuk melakukan penelitian multisenter agar mendapatkan hasil yang sesuai dengan perkembangan kesehatan yang sedang terjadi.

REFERENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Brief Report: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20; 382(8): 727.
- WHO. Indonesia: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. WHO. 2022.
- Joyosemito IS, Nasir NM. Gelombang Kedua Pandemi Menuju Endemi Covid-19: Analisis Kebijakan Vaksinasi dan Pembatasan Kegiatan Masyarakat di Indonesia. *J Sains Teknol dalam Pemberdaya Masy*. 2021; 2(1): 55–66.
- Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status-United States, January 22-June 7, 2020. *Obstet Gynecol Surv*. 2020; 75(11): 664–6.
- Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, Van Der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2021; 759–72.
- Singh V, Choudhary A, Datta MR, Ray A. Maternal and Neonatal Outcome of Pregnant Women With SARS-CoV-2 Infection During the First and Second Wave of COVID-19 in a Tertiary Care Institute in Eastern India. *Cureus*. 2022 Feb 18; 14(2).
- Kadiwar S, Smith JJ, Ledot S, Johnson M, Bianchi P, Singh N, et al. Were pregnant women more affected by COVID-19 in the second wave of the pandemic? *Lancet*. 2021; 397(10284): 1539–40.
- Cuñarro-López Y, Pintado-Recarte P, Hernández-Martín C, Paya-Martínez P, López-Pérez R, Cueto-Hernández I, et al. Comparing Infection Profiles of Expectant Mothers with COVID-19 and Impacts on Maternal and Perinatal Outcomes between the First Two Waves of the Pandemic. *J Pers Med*. 2021 Jul 1; 11(7).
- Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson NAB, Gale C, et al. Severity of maternal infection and perinatal outcomes during periods of SARS-CoV-2 wildtype, alpha, and delta variant dominance in the UK: prospective cohort study. *BMJ Med*. 2022 Mar 1; 1(1): e000053.
- Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal Eur*. 2021 Dec 1; 11.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb 15; 395(10223): 507–13.
- Mahajan NN, Pophalkar M, Patil S, Yewale B, Chaithanya IK, Mahale SD, et al. Pregnancy Outcomes and Maternal Complications During the Second Wave of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in India. *Obstet Gynecol*. 2021 Oct 1; 138(4): 660–2.
- Chaudhary D, Chauhan M, Gupta D, Jat S. A comparative review of maternal and neonatal outcome among pregnant women with COVID-19 in first and second wave in a tertiary care centre of South Rajasthan. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2021 Nov 25; 10(12): 4471.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA. 2021.
- Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh MPH, et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24; 75(1): e1128–36.
- Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O'Toole Á, et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021 Nov 18; 184(1): 64-75.e11.
- Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol*. 2021 Nov 30; 12.
- Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet LM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, et al. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations

- that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *bioRxiv*. 2020 Nov 14.
19. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020 Jul 17; 182(5): 1284-1294.e9.
 20. Di Giacomo S, Mercatelli D, Rakhimov A, Giorgi FM. Preliminary report on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike mutation T478K. *J Med Virol*. 2021 Sep 1; 93(9): 5638–43.
 21. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 26; 117(21): 11727–34.
 22. Pascarella S, Ciccozzi M, Zella D, Bianchi M, Benedetti F, Benvenuto D, et al. SARS-CoV-2 B.1.617 Indian variants: Are electrostatic potential changes responsible for a higher transmission rate? *J Med Virol*. 2021 Dec 1; 93(12): 6551–6.
 23. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2020 Aug 1; 37(10): 1055–60.
 24. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2021 Mar 1; 152(3): 291–8.
 25. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar 7; 395(10226): 809–15.
 26. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of 2019 Coronavirus Disease-Associated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Should We Worry? *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1; 72(5): 862–4.
 27. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar; 8(1): e34.
 28. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar 23; 222(6): 521–31.
 29. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020 Jun; 39(3): 246–50.
 30. Shuo C, Bo H, Danju L, Xiang L, Fan Y, Yin Z, et al. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Chinese J Pathol*. 2020 May 1; 49(5): 418–23.
 31. Zheng QL, Duan T, Jin LP. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–fetal interface. *Reprod Dev Med*. 2020 Mar 25; 4(1): 10.
 32. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Neonatal Med*. 2022 Apr 20; 35(8): 1619–22.