

paper 3

by A S

Submission date: 29-Jan-2021 05:10PM (UTC+0500)

Submission ID: 1496959498

File name: 3._Corona_Virus_Disease_2019_COVID-19.docx (76.49K)

Word count: 4714

Character count: 35820

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) pada Wanita Hamil dan Bayi: Sebuah Tinjauan Literatur

Martina Kurnia Rohmah^{1*}, Arif Rahman Nurdianto²

¹Dosen, STIKES Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo

²Dokter Umum, Puskesmas Trosobo, Sidoarjo

ABSTRAK

Diajukan:

Diterima:

Afiliasi Penulis:

STIKES Rumah Sakit Anwar Medika,
Sidoarjo

Korespondensi Penulis:

STIKES Rumah Sakit Anwar Medika,
Sidoarjo

E-mail:

martina.kurniarohmah@gmail.com

LATAR BELAKANG: *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) merupakan gangguan saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dan telah menjadi pandemi di seluruh dunia. COVID-19 telah menjangkit seluruh penduduk dunia tidak terkecuali wanita hamil. Kerentanan wanita hamil terhadap infeksi menjadi latar belakang perlunya studi tentang pengaruh COVID-19 baik pada ibu, janin, maupun bayi yang dilahirkan.

TUJUAN: Studi ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kasus COVID-19 pada ibu hamil, potensi transmisi vertikal, ada tidaknya asam nukleat SARS-CoV-2 pada ASI, pengaruh COVID-19 pada perkembangan janin, serta pengobatan ibu hamil dengan COVID-19.

METODE: Studi ini mengulas dan membandingkan sumber dari artikel penelitian, laporan kasus, dan *review* dari jurnal internasional bereputasi.

HASIL: Sebagian besar kasus COVID-19 yang ditemukan pada wanita hamil adalah tergolong kasus ringan, adanya transmisi vertikal yang rendah dibuktikan dari hasil tes sampel ibu dan bayi, minimnya kasus *spontaneous abortus*, kelahiran bayi prematur, kematian bayi, serta gangguan perkembangan. ASI dari ibu hamil positif COVID-19 juga cukup aman diberikan pada bayi dikarenakan kasus positif asam nukleat SARS-CoV-2 sangat minim ditemukan.

KESIMPULAN: Berdasarkan studi yang komprehensif, COVID-19 pada ibu hamil sejauh ini masih cukup terkendali. Namun demikian perlu adanya tes yang menyeluruh sebab setiap individu memiliki kondisi yang berbeda satu dengan lainnya.

ABSTRACT

BACKGROUND: Corona Virus 2019 (COVID-19) is an acute respiratory tract caused by the SARS-CoV-2 virus and has become a pandemic worldwide. COVID-19 has gathered the entire world population including pregnant women. The vulnerability of pregnant women to infections is become the background was to know the effect of COVID-19 both on the mother, fetus, and baby born.

OBJECTIVE: This study aims to determine the description of COVID-19 pregnant women, the potential for vertical transmission, the presence or absence of nucleic acid SARS-CoV-2 in breast milk, the effect of COVID-19 on fetal development, and the treatment of pregnant women with COVID-19.

METHOD: This study attempts to review and compare sources from research articles, case reports, and reviews from reputable international journals.

RESULT: Most cases of COVID-19 found in pregnant women are classified as mild cases, the presence of low vertical transmission is evidenced from the results of mother and baby sample tests, the lack of cases of spontaneous abortion, premature baby births, infant deaths, and developmental disorders. Breastfeeding from COVID-19 positive pregnant women is also quite safe given to infants because positive cases of SARS-CoV-2 nucleic acid are very low.

CONCLUSION: Based on a comprehensive study, COVID-19 in pregnant women so far is still quite under control. However, there needs to be a thorough test because each individual has different conditions from one another.

1

Keywords: COVID-19, fetus, pregnancy, SARS-CoV-2, transmission

5 Studi Kasus *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* pada Wanita Hamil dan Bayi: Sebuah Tinjauan Literatur

Martina Kurnia Rohmah^{1*}, Arif Rahman Nurdianto²

¹Dosen, STIKES Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo

²Dokter Umum, Puskesmas Trosobo, Sidoarjo

Pendahuluan:

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan gangguan pada saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh Virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang terjadi pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok pada Desember 2019 dan menyebar dengan cepat di seluruh dunia. Kasus infeksi ini pertama kali berasal dari sebuah Pasar yang menjual berbagai seafood dan hewar liar di kota tersebut. Berdasarkan analisis sampel Swab oleh *Chines Centre for Disease Control and Prevention* (CCDC) diketahui terdapat sekuens genome SARS-CoV-2 pada subjek penderita dan juga kelelawar yang dicurigai sebagai hospes reservoir. Hingga saat ini, SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan dari manusia ke manusia.¹

Badan kesehatan dunia, WHO, mengumumkan COVID-19 sebagai wabah pandemi pada tanggal 30 Januari 2020. Hal ini disebabkan karena begitu cepatnya perkembangan kasus COVID-19 dalam 2 minggu dan telah menyebar di seluruh dunia.² Data menyebutkan bahwa terdapat 7.734 kasus yang telah terkonfirmasi di Cina pada hari itu. Pada tanggal 30 Maret 2020, WHO mengkonfirmasi terdapat 632.146 kasus dengan 30.105 kasus kematian di 203 Negara di seluruh dunia.³ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa terdapat total 1.285 terkonfirmasi positif dengan 114 kematian pada hari itu.⁴

Sebanyak 80% infeksi COVID-19 tergolong asimtomatis maupun dengan gejala ringan (*mild*), 15% sedang (*severe*) yang membutuhkan oksigen, dan 5% berat yang membutuhkan ventilator (WHO, 2020). Gejala COVID-19 muncul setelah masa inkubasi (1-5 hari) yaitu masa dimana virus SARS-CoV-2 masuk dan menginfeksi saluran pernapasan pasien. Gejala COVID-19 dapat terjadi pada hari ke 7 hingga ke 14 tergantung dari status sistem imun seseorang. Gejala klinis COVID-19 yang sering muncul yaitu panas tinggi (>37.5°C), bersin, sesak napas, dan batuk kering. Manifestasi klinis lain yang mungkin muncul pada pasien diantaranya diare, limfopenia, dan kerusakan paru-paru yang ditunjukkan dari pemeriksaan foto toraks.⁵

Wanita hamil merupakan kelompok yang rentan mengalami gangguan kesehatan khususnya penyakit infeksi dikarenakan adanya perubahan fisiologi tubuh dan mekanisme respon imun di dalam tubuhnya.⁶ Selain itu juga terdapat perubahan imunitas tubuh dari arah Th1 ke arah Th2.⁷ Berdasarkan data kasus wanita terkonfirmasi positif di Afrika Serikat pada Agustus 2020 sejumlah 15.735 jiwa (0,3% dari total kasus terkonfirmasi positif).⁸ Menurut data Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) Jakarta, 13,7 persen perempuan hamil lebih mudah terinfeksi Covid-19, dibandingkan mereka yang tidak hamil.⁹

Studi ini dilakukan untuk mempelajari kasus wanita hamil, ada tidaknya kemungkinan transmisi pada janin serta kondisi pasca melahirkan sebab proses kelahiran merupakan proses yang sangat menentukan keselamatan ibu dan bayi. Melalui studi ini juga akan dibahas adanya gangguan perkembangan janin ataupun cacat lahir akibat adanya COVID-19 serta pengaruh COVID-19 pada saat menyusui. Adanya upaya perawatan yang maksimal sangat dibutuhkan untuk menjamin kesehatan dan keselamatan ibu dan bayi.

Kasus COVID-19 pada Wanita Hamil

Dari tempat ditemukannya kasus pertama COVID-19 di Wuhan-Tiongkok, *National Health Commission of China* mengidentifikasi sebanyak 118 wanita hamil dengan COVID-19 dari 50 rumah sakit di seluruh kota Wuhan dari 8 Desember 2019 hingga 20 Maret 2020. Berdasarkan *Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment*, dari 118 kasus COVID-19 yang ditemukan, terdapat 84 (71%) wanita hamil dengan hasil tes PCR menunjukkan positif SARS-

CoV-2 dan 34 (29%) orang sisanya menunjukkan gambaran infiltrat pada paru berdasarkan CT scan. Dari data tersebut menunjukkan bahwa jumlah wanita hamil dengan COVID-19 ini menyumbang 0.24% angka kasus COVID-19 pada saat itu. Sebanyak 75 (64%) wanita hamil dengan COVID-19 berada pada trimester ketiga. Dari 118 kasus, sebanyak 112 menunjukkan gejala (*symptomatic*) dan 6 sisanya adalah asimtomatis. Gejala yang paling banyak dirasakan antara lain demam tinggi (75%), batuk (73%), nyeri dada (18%), kelelahan (17%), sesak napas (7%), diare (7%), dan sakit kepala (5%). Berdasarkan tanda klinis juga menyebutkan sebanyak 44% pasien menderita limfopenia dan berdasarkan CT scan menunjukkan terdapat 79% menunjukkan adanya *multiple patchy nodular opacities bilaterally* dan *ground glass opacity* pada paru-paru. Meskipun terdapat banyak penderitanya, tidak ada kematian ibu hamil yang dilaporkan pada saat itu. Dari 118 kasus, 92% merupakan kasus ringan dan 8% sedang dengan 1 orang mendapatkan perawatan dengan ventilator. Berdasarkan ini terlapor sebanyak 68 pasien melahirkan (93%) dengan operasi Caesar, 3 kasus abortus, 2 kehamilan ektopik, 14 kelahiran prematur, dan 0 kasus asfiksia pada bayi.¹⁰

Rendahnya kasus abortus pada data awal COVID-19 di Wuhan sejalan dengan kasus yang ditemukan pada 116 kasus wanita hamil dari 25 sampel Rumah Sakit di Cina antara 20 Januari 2020 hingga 24 Maret 2020. Berdasarkan hasil penelitian tersebut diketahui bahwa dari 116 kasus, terdapat 8 kasus Pneumonia sedang (trimester I, II, dan III) dengan tanpa kematian. Hanya 1 dari 8 kasus pneumonia sedang mengalami keguguran (*spontaneous abortion*). Dari 99 pasien yang melahirkan, 6 diantaranya mengalami kelahiran prematur. Berdasarkan uji PCR pada 100 neonatus, 86 diantaranya menunjukkan hasil negatif COVID-19. Setelah dilakukan uji sampel cairan amnion dan *cord blood* pada 10 neonatus didapatkan seluruh sampel menunjukkan hasil yang negatif.¹¹ Kasus bayi lahir prematur dan kematian bayi terjadi pada pasien wanita hamil dengan obesitas, diabetes, hipertensi dan asma. Berdasarkan kasus ini diketahui bahwa kelahiran bayi prematur dan kematian bayi pada wanita hamil dengan COVID-19 dapat terjadi karena adanya faktor lain seperti obesitas dan penyakit penyerta.¹²

Uji hematologi menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar limfosit dan monosit, total sel darah putih, peningkatan jumlah trombosit, dan peningkatan Hb. Uji biokimia menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar Alanin Aminotransferase (ALT) dan Aspartat aminotransferase (AST), peningkatan laktat dehidrogenase, penurunan kreatinin, fibrinogen dan D-Dimer. Meskipun terjadi penurunan S-reactive protein, namun terjadi peningkatan serum ferritin.¹³

Pada umumnya, adanya perubahan fisiologis dan mekanis pada saat kehamilan dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap infeksi karena pada kehamilan terdapat perubahan sistem kardiorespiratorik seperti peningkatan diafragma sehingga *total lung capacity* juga berkurang. Hal ini dapat mendorong terjadinya gagal napas pada ibu hamil. Ibu hamil pada umumnya mengalami perubahan fisiologi yang memicu perubahan respon imun dari respon Th1 ke arah respon Th2.¹⁴ Th2 merupakan sel limfosit yang memproduksi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan TGFβ.¹⁵ Hal tersebut menyebabkan, ibu hamil lebih rentan untuk terinfeksi termasuk terinfeksi SARS-CoV-2. Pada ibu hamil yang telah mengalami infeksi SARS-CoV-2, terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi yaitu IL-6, IL-12, IL-1β, dan IFNγ yang menyebabkan kerusakan paru-paru. Adanya perubahan hormonal yang mengubah kondisi fisiologi dan sistem imun menjadi Th2 yang lebih dominan menyebabkan ekspresi sitokin antiinflamasi dapat mengimbangi ekspresi sitokin proinflamasi,¹⁶ seperti IL-6 yang menyebabkan keparahan dan kematian pada pasien COVID-19. Hal ini menyebabkan tingkat keparahan COVID-19 pada ibu hamil lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil.¹⁷

Meski sebagian besar data multisenter menyebutkan bahwa sebagian besar kasus COVID-19 pada ibu hamil ringan dan sedang, pada kondisi sedang dan kritis dapat menyebabkan ibu hamil dapat masuk ruang ICU dan mengalami kematian. Dari 13 pasien kritis COVID-19 yang masuk ruang ICU dengan ventilator di 10 Rumah Sakit di New York, 2 (15%) diantaranya mengalami kematian dan 11 sisanya (85%) dapat keluar dari ruang ICU. Adapun sebagian besar pasien merupakan etnis *Hispanic*.¹⁸ Namun sejauh ini, belum ada studi yang menghubungkan antara perbedaan etnik dengan tingkat keparahan COVID-19.¹¹

Wanita hamil yang terpapar SARS-CoV-2 dapat terjadi baik pada trimester pertama, kedua, maupun ketiga. Pada tahap awal kehamilan, infeksi SARS-CoV-2 mungkin berpotensi dapat mempengaruhi organogenesis dan perkembangan janin, walaupun sejauh ini transmisi SARS-CoV-2 secara vertikal dari ibu kepada janin belum terbukti. Hal yang pasti bahwasannya semakin dini

terjadinya kasus infeksi, maka resiko abortus semakin besar sebab kondisi ibu yang menurun dapat mempengaruhi aliran nutrisi dan oksigen melalui plasenta pada perkembangan janin.¹⁹

Kondisi ibu hamil sangat beragam dan sangat menentukan kondisi ibu dan janin selama masa kehamilan dan post-partum. Gejala yang timbul pada setiap wanita bisa sangat berbeda tergantung dari banyak hal, salah satunya kondisi obesitas dan adanya penyakit penyerta. Obesitas pada wanita hamil dengan COVID-19 berpotensi menyebabkan emboli paru (*pulmonary embolism*). Hal ini disebabkan karena kondisi obesitas sangat berkaitan erat dengan aktivasi protrombotik yang memicu terjadinya pembekuan pada pembuluh darah yang menyebabkan resiko terjadinya emboli paru. Selain obesitas, emboli paru juga dapat terjadi jika pasien telah mengalami infeksi pada paru-paru sebelumnya misalkan Karena adanya infeksi bakteri seperti *Streptococcus aureus* yang menyebabkan pneumonia. Terjadinya emboli paru pada ibu hamil menyebabkan oksigen saturasi mengalami penurunan ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) dan laju napas hingga 30 kali per menit (*tachypnea*).¹³

Transmisi Vertikal SARS-CoV-2 dari Ibu ke Janin

- Transmisi atau penularan COVID-19 secara vertikal mungkin dapat terjadi dari ibu ke janin. Perlu adanya studi kasus dan penelitian yang memadai untuk membuktikan ada tidaknya transmisi vertikal COVID-19 tersebut. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di 50 Rumah Sakit di Kota Wuhan menyebutkan, dari 55 kasus kehamilan terinfeksi COVID-19, 46 neonatus yang terlahir tidak menunjukkan adanya transmisi virus SARS-CoV-2 secara vertical dari ibu ke janinnya.²⁰ Hal ini dibuktikan dengan hasil pemeriksaan cairan amniotik, *cord blood*, ASI, dan hasil swab tenggorokan bayi yang baru lahir yang negatif. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa transmisi COVID-19 secara vertikal terbukti tidak terjadi. Hal ini ditunjukkan baik dari hasil laboratorium pada sampel Ibu dan juga sampel neonatus. Pada hari pertama kelahiran, dilakukan pengujian terhadap cairan amnion, secret vagina, *cord blood*, plasenta, serum, dan swab anal. Adapun hasil yang didapat, semua sampel tidak ditemukan adanya SARS-CoV-2. Sedangkan hasil pengamatan yang dilakukan pada neonatus sejak hari pertama kelahiran hingga hari ke-14 juga menunjukkan hasil negatif COVID-19 pada sampel swab tenggorokan dan anal, serum, dan urin.²¹

Transmisi vertikal COVID-19 mungkin dapat terjadi namun kasusnya sangat jarang. Dari 179 kelahiran bayi dengan ibu yang terkonfirmasi positif, hanya ditemukan 8 kasus yang dicurigai adanya transmisi vertikal yaitu 5 kasus positif dari hasil RT-PCR SARS-CoV-2 dan 3 kasus dengan IgM reaktif.²² Ada transmisi vertikal juga dapat didukung oleh adanya infeksi pada plasenta Ibu, namun sampai saat ini kasusnya masih sangat jarang.²³

Berdasarkan studi profiling ekspresi *Single-Cell RNA Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) pada *Human Maternal-Fetal Interface* (plasenta) ditemukan adanya ekspresi ACE2 yang sangat rendah. Data diperoleh melalui analisis bioinformatik dengan menggunakan *single-cell RNA-sequencing database dari ArrayExpress* (E-MTAB-6678).²⁴ Hasil penelitian ini mendukung fakta bahwa transmisi vertikal mungkin dapat terjadi dari ibu ke janin dengan kasus yang sangat rendah dikarenakan ekspresi ACE2 pada plasenta ditemukan sangat rendah.

Persalinan pada Wanita dengan COVID-19

Persalinan merupakan tahapan yang penting bagi ibu dan bayi. Setelah perdebatan mengenai ada tidaknya transmisi vertikal, penularan melalui persalinan baik normal (*vaginal delivery*) maupun *Sectio Caesarea* (SC) juga menjadi pertanyaan. Berdasarkan studi kasus menyebutkan bahwa bayi yang dilahirkan secara normal dari ibu yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan hasil yang negatif pada tes swabnya. Suatu tindakan persalinan yang baik dapat mencegah terjadinya paparan virus SARS-CoV-2 dari Ibu ke bayi maupun petugas medis.²⁵

Jika dibandingkan antara persalinan ibu hamil normal dengan COVID19, resiko gagal napas pada wanita hamil dengan COVID19 lebih berat dibandingkan dengan kondisi normal. Pada ibu hamil dengan COVID-19 diupayakan agar kadar oksigen ibu normal ($\text{PaO}_2 > 70 \text{ mmHg}$ atau sebanding dengan oksigen saturasi $>95\%$). Selain itu faktor *iatrogenik* seperti kesalahan diagnosis, komplikasi, dan kekeliruan tenaga medis diminimalisir.¹⁹

Pengaruh COVID-19 pada Perkembangan Bayi

Pada infeksi COVID-19 di usia kelahiran *late pregnant* menunjukkan tidak satupun bayi lahir terkonfirmasi positif dari 7 kelahiran yang terjadi berdasarkan tes RT-PCR. Dari keseluruhan bayi tidak ada yang mengalami asfiksia. Rata-rata berat lahir bayi yang dilaporkan yaitu $2096 \pm 660g$ diantaranya terdapat 2 bayi prematur yang mengalami gejala mendengkur sedang (*mild grunting*) namun mereda dengan bantuan *non-invasive continuous positive airway pressure (nCPAP) ventilation*. Berdasarkan pengamatan X-ray dada ditemukan bahwa 2 kasus bayi premature tersebut mengalami *neonatal respiratory distress syndrome (NRDS)*.²⁶

COVID-19 pada trimester ketiga terbukti tidak menimbulkan respon imunitas seluler maupun humoral pada fetus, serta tidak ada aktivitas diferensiasi limfosit yang berlebihan. Tidak satupun dari 51 bayi yang terlahir dari ibu dengan COVID-19 yang menunjukkan gejala seperti demam maupun gangguan pernapasan. Berdasarkan analisis ekspresi sel limfosit diketahui bahwa kadar limfosit secara umum normal yaitu pada CD3, CD4, CD8 dan CD19. Sedangkan pada CD16-CD56 terdapat sedikit penurunan kadar. Hanya ada 1 dari 51 (1.96%) bayi yang mengalami peningkatan sitokin IL-6 yang ekstrim dan ditemukan adanya enterokolitis selama 3 minggu awal paska kelahiran. Namun demikian, 50 dari 51 bayi (98.04%) tidak ditemukan adanya gejala abnormal.²⁷

Pengaruh COVID-19 pada terhadap perkembangan janin selama kehamilan belum banyak diketahui. Sebuah korespondensi menyebutkan bahwa terdapat potensi COVID-19 saat kehamilan dapat memicu terjadinya gangguan perkembangan syaraf (*neurodevelopmental disorder*).²⁸ Hal ini mungkin terjadi sebab COVID-19 dapat mempengaruhi sistem imun dari ibu yang memungkinkan terjadinya perubahan epigenetik pada DNA janin.²⁹ Selain dapat menimbulkan epigenetik, peningkatan kadar sitokin sebagai aktivitas sistem imun dapat memicu terjadinya *Autism Spectrum Disorder (ASD)* dan *Scizophrenia*.³⁰ Peningkatan IL-6 pada ibu hamil juga dapat menimbulkan perubahan struktur otak, gangguan fungsi otak seperti gangguan fungsi memori, serta gangguan neuropsikiatrik.³¹ Namun sejauh ini, belum ada kasus klinis yang menunjukkan adanya gangguan perkembangan syaraf otak pada janin yang terjadi karena adanya COVID-19 pada ibu hamil.

COVID-19 pada Ibu Menyusui

ASI merupakan nutrisi penting bagi kehidupan pertama bayi. Pada kasus kelahiran dengan ibu yang positif COVID-19, inisiasi dini untuk memberikan ASI sangat berbahaya untuk dilakukan. Jika memungkinkan, ASI tidak diberikan langsung namun dengan *pumping*. Namun pertanyaannya adalah, apakah di dalam Air Susu Ibu (ASI) ditemukan asam nukleat virus SARS-CoV-2. Jika di dalam ASI terdapat material genetik virus SARS-CoV-2, hal ini tentukan akan menjadi media penularan COVID-19.

Berdasarkan berbagai studi yang telah dilakukan pada berbagai penelitian, diketahui bahwa tidak ditemukan asam nukleat SARS-CoV-2 pada sampel ASI ibu terkonfirmasi positif COVID-19. Sejak hari pertama kelahiran sampai hari ke-14, tidak ditemukan adanya asam nukleat virus SARS-CoV-2 pada sampel ASI dari ibu terkonfirmasi positif.²¹ Begitu juga dengan penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ditemukan adanya materi genetik virus SARS-CoV-2 pada sampel ASI dari ibu yang terkonfirmasi positif COVID-19.²⁰ Pada penelitian lain telah dilakukan uji asam nukleat virus SARS-CoV-2 antara tanggal 1 Februari sejak persalinan 5 orang pasien hamil positif COVID-19 hingga 20 Februari 2020. Dilakukan sebanyak 3 kali tes yaitu pada tanggal 4, 5 dan 20 Februari 2020. Dari ketiga tes tersebut, 4 dari 5 sampel ASI menunjukkan hasil negatif.³²

Perawatan Wanita Hamil dengan COVID-19

Berdasarkan studi yang dilakukan pada 13 pasien wanita hamil terkonfirmasi positif COVID-19 di 10 Rumah Sakit di New York mendapatkan obat antivirus yaitu hydrochloroquine sebanyak 11 orang (85%) dan Remdesivir sebanyak 3 orang (23%). Pada pasien dengan gejala pneumonia juga mendapatkan antibiotik sebanyak 12 orang (92%). Seluruh pasien mendapatkan antikoagulan profilaksis dan terapi. Pasien juga mendapatkan immunomodulator seperti kortikosteroid (54%), inhibitor IL-1 (15%), inhibitor IL-6 (38%) dan plasma coalescent (15%).¹⁸

Berdasarkan berbagai studi klinis yang ada di Asia, ada berbagai jenis obat antivirus yang diberikan pada ibu hamil. Di Hong Kong, Tiongkok, penggunaan kombinasi lopinavir/ritonavir dan ribavirin sebanyak 41 pasien memiliki resiko yang lebih rendah terhadap *Adverse Events* dibandingkan dengan terapi tunggal ribavirin seperti *Acute Respiratory Disease Syndrome (ARDS)* dan kematian lebih rendah (2.5% dibandingkan 28.8%).³³ Berdasarkan studi yang dilakukan pada 236 pasien di lebih

dari 10 Rumah Sakit di Provinsi Hubei, Tiongkok, diketahui bahwa remdesivir tidak memiliki manfaat klinis yang signifikan secara statistik.³⁴

Pemberian obat pada pasien COVID-19 wanita hamil dengan gejala ringan sebaiknya memperhatikan obat yang *non teratogenik*. Pasien dengan kebutuhan oksigen yang tinggi pada awal kehamilan perlu dilakukan monitor terhadap kondisi hipoksemia untuk menjamin keselamatan ibu dan bayi. Untuk pasien yang mengalami gejala infeksi berat selama awal kehamilan, prioritas pertama adalah untuk memastikan keselamatan ibu. Keputusan penghentian kehamilan dini harus dipertimbangkan pada faktor-faktor risiko termasuk *viral load*, generasi penularan, kisaran lesi paru oleh CT Scan (lebih dari dua lobus), usia ibu, dan penyakit komorbid ibu (diabetes, penyakit kardiovaskular, dll).¹⁹

Berdasarkan rekomendasi penanganan infeksi virus Corona (COVID-19) pada maternal (wanita hamil, bersalin, dan nifas) Pokja infeksi saluran reproduksi Perkumpulan Obstetri dan ginekologi Indonesia Tahun 2020, wanita hamil dengan COVID-19 membutuhkan penanganan khusus meliputi antenatal, persalinan, dan *post partum*. Prinsip-prinsip manajemen COVID-19 pada kehamilan meliputi isolasi awal, prosedur pencegahan infeksi sesuai standar, terapi oksigen, hindari kelebihan cairan, pemberian antibiotik empiris (mempertimbangkan risiko sekunder akibat infeksi bakteri), pemeriksaan SARS-CoV-2 dan pemeriksaan infeksi penyerta yang lain, pemantauan janin dan kontraksi uterus, ventilasi mekanis lebih dini apabila terjadi gangguan pernapasan yang progresif, perencanaan persalinan berdasarkan pendekatan individual / indikasi obstetri, dan pendekatan berbasis tim dengan multidisipin.³⁵

Pembahasan

Artikel ini merupakan artikel review yang disusun dengan membahas sejumlah artikel penelitian, laporan kasus (*case report*), dan artikel review yang didapatkan dari Jurnal Internasional bereputasi. Terdapat sekitar 60 artikel dari sejumlah jurnal bereputasi seperti Elsevier, Scencedirect, Lancet, dan sejumlah *publisher* lainnya. Berdasarkan kriteria inklusi maka terdapat 31 artikel yang diulas pada review ini.

Berdasarkan studi kasus COVID-19 pada ibu hamil, maka dapat diketahui sejumlah fakta penting antara lain: (1) Kasus COVID-19 pada ibu hamil terbanyak merupakan kategori ringan (*mild*), diikuti sedang (*severe*), dan kritis (*critical*); (2) Hasil pengamatan gejala, hasil pemeriksaan laboratorium, serta CT scan menunjukkan bahwa COVID-19 pada ibu hamil secara umum sama dengan pasien COVID-19 lainnya; (3) Potensi *spontaneous abortion* ibu hamil dengan COVID-19 sangat rendah; (4) Kondisi obesitas dan adanya penyakit penyerta pada ibu hamil dengan COVID-19 dapat meningkatkan risiko bayi lahir prematur bahkan terjadi kematian; (5) semakin dini usia kehamilan terinfeksi COVID-19, maka semakin berpotensi terjadinya *spontaneous abortion*; (6) Obesitas pada wanita hamil dengan COVID-19 berpotensi menyebabkan emboli paru, (7) Perubahan hormonal pada ibu hamil dapat mempengaruhi perubahan status imunitas menjadi lebih rentan terhadap infeksi virus namun mampu menghambat kerusakan organ oleh adanya produksi sitokin anti-inflamasi.

Jika dibandingkan antara beberapa artikel, temuan yang didapatkan menunjukkan fakta yang tidak berbeda. Hampir di semua artikel menyebutkan bahwa kasus COVID-19 tertinggi pada ibu hamil berada pada tingkatan rendah (*mild*). Adapun hal yang mungkin menyebabkan sebagian besar kasus COVID-19 ringan pada ibu hamil karena adanya perubahan hormonal dengan progesteron yang dominan menyebabkan perubahan dominasi sel limfosit Th2 yang lebih banyak memproduksi sitokin anti-inflamasi. Sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan TGFβ mampu menyeimbangkan ekspresi sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan kerusakan organ terutama IL-6, IL-12, IL-1β, dan IFNγ. Bahkan dalam ulasan di atas, kondisi ibu hamil dengan COVID-19 lebih mudah untuk sembuh dibandingkan dengan wanita biasa sebab perubahan hormonal memicu terjadi perubahan. Begitu juga dengan potensi terjadinya *spontaneous abortion*, dari sejumlah penelitian menunjukkan sedikit kejadian bahkan tidak ada sama sekali kasus *spontaneous abortion* dari sejumlah ibu hamil terkonfirmasi positif COVID-19. *Spontaneous abortion* dapat terjadi karena berbagai faktor seperti faktor janin (kelainan genetik), faktor ibu (usia, anemia, hipertensi, solusio plasenta, diabetes mellitus), infeksi, faktor gaya hidup, dan lingkungan (gangguan fisik). Ibu hamil dengan COVID-19 memiliki risiko peningkatan Angiotensin II karena ACE2 mengalami gangguan fungsi oleh SARS-CoV-2. Hal ini menyebabkan ibu hamil dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi mengalami gangguan metabolik yang dapat memicu terjadinya *spontaneous abortion*. Namun dengan adanya peningkatan

faktor antiinflamasi oleh Th2 menyebabkan ibu hamil mampu menurunkan potensi peradangan dan kerusakan jaringan. Jika dilihat dari segi kemungkinan terjadinya infeksi, SARS-CoV-2 tidak terbukti dapat ditransmisikan secara vertikal dari ibu ke janin sehingga kecil kemungkinan menjadi faktor pemicu *spontaneous abortion*.

Ada tidaknya pengaruh kejadian COVID-19 pada ibu hamil terhadap kondisi kehamilan, janin, bayi yang dilahirkan serta kondisi ASI yang diproduksi juga menjadi pembahasan yang sangat vital. Berdasarkan kajian literatur diperoleh sejumlah fakta penting antara lain: (1) Transmisi vertikal SARS-CoV-2 dari ibu ke janin hampir tidak terjadi dibuktikan dengan hasil pemeriksaan Cairan Amnion dan Serum Bayi yang dilahirkan negatif mengandung Asam nukleat SARS-CoV-2. Pada sejumlah penelitian yang telah dipaparkan di atas, terbukti kejadian transmisi vertikal sangat jarang terjadi, dan ekspresi reseptor ACE-2 sangat rendah baik pada trimester pertama, kedua dan ketiga. Namun demikian, masih perlu penelitian lebih banyak lagi berkaitan dengan transmisi vertikal; (2) proses persalinan normal (*vaginal delivery*) tidak terbukti mentransmisikan virus SARS-CoV-2 dari ibu ke bayi dibuktikan dari hasil tes swab negatif; (3) Pada persalinan ibu hamil positif COVID-19 diupayakan agar kadar oksigen saturasinya normal yaitu >95%; (4) Asam nukleat SARS-CoV-2 hampir tidak ditemukan pada ASI dari Ibu Hamil positif COVID-19.

Dari sejumlah artikel terkait dengan transmisi vertikal, sebagian besar menyebutkan bahwa transmisi vertikal SARS-CoV-2 dari ibu ke janin tidak terjadi didukung dari pemeriksaan sampel ibu (cairan amniotik, cairan vagina, *cord blood*, serum, dan swab anal) dan sampel bayi (swab tenggorokan bayi, serum darah bayi, dan urin). Meskipun demikian terdapat satu dua artikel yang menyebutkan masih ditemukan adanya transmisi vertikal pada sebagian kasus dengan jumlah yang sangat jarang. Adanya perbedaan hasil penelitian ini mungkin berkaitan dengan adanya ekspresi ACE2 pada sel plasenta yang sangat rendah, sehingga kasus transmisi vertikal mungkin terjadi namun sangat jarang. Proses persalinan normal yang tidak terbukti mentransmisikan SARS-CoV-2 secara vertikal sebab tidak ditemukan asam nukleat SARS-CoV-2 pada cairan vagina. Transmisi SARS-CoV-2 pada cairan ASI sebagian besar tidak terbukti pada sejumlah besar penelitian. Adanya sampel cairan ASI yang positif mengandung asam nukleat SARS-CoV-2 sangat jarang terjadi. Namun fakta ini juga menjadi perhatian agar seluruh tes dapat dilakukan baik pada sampel ibu maupun sampel bayi termasuk juga sampel ASI. Sebab ASI merupakan nutrisi penting di kehidupan pertama bayi, maka ASI dapat diberikan selagi tidak ada kontak langsung antara ibu dan bayi dan pengambilan ASI dilakukan dengan protokol kesehatan yang baik.

Meskipun infeksi SARS-CoV-2 saat ini dirasa sangat mengkhawatirkan, belum ada laporan dan bukti yang cukup mengenai pengaruh COVID-19 pada ibu hamil terhadap perkembangan janin yang dikandungnya. Laporan dan bukti tersebut masih sangat minim dan terbatas. Namun demikian, dari sejumlah laporan kasus dan penelitian, diketahui bahwa pengaruh COVID-19 pada ibu sangat jarang menimbulkan pengaruh pada janinya dibuktikan dengan angka dan bukti yang sangat rendah. Sejumlah laporan kasus dan penelitian menunjukkan fakta penting diantaranya: (1) Berat lahir bayi rendah tanpa asfiksi, (2) terjadi *mild grunting* dan segera mereda dengan bantuan *non-invasive continuous positive airway pressure (nCPAP) ventilation*, (3) hampir tidak ada demam dan gangguan pernapasan, (4) tidak ada respon imun pada fetus, serta (5) gangguan perkembangan syaraf (*neurodevelopment disorder*). Adanya bukti yang minim ini menunjukkan masih perlu banyaknya penelitian berkaitan dengan pengaruh COVID-19 ibu hamil terhadap ada tidaknya gangguan perkembangan janin. Secara teoritis, jika transmisi vertikal dari ibu ke janin tidak terjadi maka gangguan perkembangan juga sangat rendah. Namun yang perlu dipahami bahwa, COVID-19 yang terjadi pada ibu hamil mungkin berpengaruh terhadap kadar oksigen dan respon imun ibu yang mempengaruhi keadaan janin. Jikalau pun terjadi transmisi vertikal, maka perubahan epigenetik dan tingginya IL-6 pada janin menjadi faktor yang mungkin dapat menyebabkan gangguan perkembangan pada janin.

Antivirus yang banyak diberikan pada ibu hamil dengan COVID-19 antara lain hydroxychloroquine, remdesivir, lopinavir, ritonavir, dan ribavirin. Belum ada penelitian yang spesifik bagaimana antivirus tersebut digunakan pada penderita COVID-19. Antivirus yang dipakai ini didasarkan pada pendekatan aktivitasnya pada penyakit infeksi virus lain misalnya hydroxychloroquine untuk malaria, remdesivir untuk Ebola, Lopinavir dan Ritonavir untuk HIV, dan Ribavirin untuk Hepatitis. Hydrochloroquine memiliki aktivitas menghambat ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2, transport protein virus ke nukleus, serta sintesis protein virus dan replikasi virus.

Remdesivir berperan untuk menonaktifkan protein virus di dalam sel inang. Lopinavir berperan menonaktifkan enzim protease virus. Ribavirin berperan sebagai analog guanosisin untuk merusak RNA atau DNA virus.

Beberapa studi antivirus untuk COVID-19 ibu hamil juga telah dilakukan. Berdasarkan studi klinis penggunaan hydroxychloroquine terbukti dapat digunakan dengan aman bagi ibu hamil.³⁶ Berdasarkan uji klinis Fase 3 baik di Amerika Serikat dan Cina, penggunaan Remdesivir pada wanita hamil dengan COVID-19 (ringan hingga sedang) terbukti aman digunakan.¹⁷ Lopinavir/ritonavir dan ribavirin lebih aman diberikan pada ibu hamil dengan kombinasi dengan resiko *Adverse Event* lebih rendah dibandingkan dengan terapi tunggal.³³

1 Kesimpulan:

Berdasarkan studi yang komprehensif, COVID-19 pada ibu hamil ditemukan sebagian besar kasus ringan, adanya transmisi vertikal yang rendah dibuktikan dari hasil tes sampel ibu dan bayi, minimnya kasus *spontaneous abortus*, kelahiran bayi prematur, kematian bayi, serta sedikit gangguan perkembangan. ASI dari ibu hamil positif COVID-19 juga cukup aman diberikan pada bayi dikarenakan kasus positif asam nukleat SARS-CoV-2 sangat minim ditemukan. Meskipun demikian perlu adanya uji yang menyeluruh sebab setiap individu memiliki kondisi yang berbeda satu dengan lainnya. Sejauh ini, penelitian terkait dengan SARS-CoV-2 dan COVID-19 pada wanita hamil masih terus berkembang dan memerlukan studi lebih lanjut terkait penelitian terbaru.

Daftar Pustaka:

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-402. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 12. World; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2.
3. World Health Organization. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 70*. World; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200330-sitrep-70-covid-19.pdf?sfvrsn=7e0fe3f8_4.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Situasi COVID-19*. Indonesia; 2020. <https://www.kemkes.go.id/>.
5. Rohmah MK, Nurdianto, AR. Perspective of molecular immune response of sars-cov-2 infection. *Jurnal Teknologi Laboratorium.* 2020; 9(1):58–66 .
6. Nurdianto, AR, Aryati, Suryokusumo MG, Mufasirin, Suwanti LT et al. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on IL-17, Fetal Body Weight and Total Fetus in Pregnant Rattus Norvegicus Infected with Tachyzoite Toxoplasma Gondii. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020; 11(3):628–34.
7. Nurdianto AR, Aryati, Mohammad GS, Mufasirin. Downregulates of icam1 expression in myometrium from pregnant rattus norvegicus infected with tachyzoite of toxoplasma gondii with hyperbaric oxygen therapy. *Hang Tuah Medical Journal.* 2019;17:77–83 .
8. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in the U.S. CDC. 2020 [cited 13 Agustus 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases.in-us.html> .
9. Wijaya, C. Hamil Saat Pandemi COVID-19: Mau Periksa Disuruh Pulang Hingga Harus Tunggu Hasil Tes COVID-19 Meski Sudah Buka dan Sudah Delapan. *BBC News.* 2020 [cited 13 Agustus 2020]. Available from: <https://www.bbc.com/indonesia/indonesia-53476188> .
10. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou Li, et al. Clinical characteristics of pregnant women with covid-19 in wuhan, china. *Nengl j med.* 2020; 382(25): 1-3. DOI: 10.1056/NEJMc2009226.
11. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223: 111. e1-14.
12. Lokken EK, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, et al. Clinical characteristics of 46

- pregnant women with a severe acute respiratory syndromw coronavirua 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. [https:// doi.org/ 10.1016/ j.ajog. 2020. 05. 031](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031).
13. Martinellia I, Ferrazzib E, Ciavarella A, Errab R, Iurlarob E, et al. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Elsevier*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.022> .
 14. Nurdianto AR, Suryokusumo MG. Efek Proteksi Dari Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Ekspresi Bcl-2 Miometrium Rattus Norvegicus Bunting Yang Terinfeksi Oleh Tachyzoite Toxoplasma Gondii Protective. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 2020 (1):85–96 .
 15. Nurdianto AR, Aryati, Suryokusumo MG, Mufasirin. Effect of hyperbaric oxygen therapy to ifn gamma and tnf alpha expression in pregnant rattus norvegicus infected with tachyzoite of *Toxoplasma gondii*. *Bali Medical Journal*. 2019;8(1): 94–100 .
 16. Nurdianto AR. Effect of hyperbaric oxygen therapy on ICAM-1 expression in artery spiralis of pregnant Rattus norvegicus infected by Tachyzoite from Toxoplasma gondi . *EurAsian Journal of BioSciences Eurasia J Biosci*. 2020; 14: 1757 - 1762 .
 17. Dashraath P, Wong JLJ, Lim XK, Lim LM, Li S, et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecologic*. 2020. Special Report: 521 - 529 .
 18. Blitz MJ, Rochelson B, Minkoff H, Meirowitz N, Prasannan L, et al. Maternal mortality among women with coronavirus disease 2019 admitted to the intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2020 : 1-4e5 . [https:// doi .org/10 . 1016 / j.ajog. 2020. 06.020](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.020) .
 19. Briet J, McAuliffe FM, Baalman JH. Is termination of early pregnancy indicated in women with COVID-19 . *Correspondence/European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 251: 266–284.
 20. Chen H, Guo JMS, Chen W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of covid-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical record. *Lancet* . 2020; 392(10226): 809-15.
 21. Peng Z, Wang J, Mo J, Duan W, Xiang G, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child : a case report. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13: 818-820.
 22. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical*. 2020; 128.
 23. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, et al. Pregnant women with new corona virus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. 2020. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138> .
 24. Zheng QL, Duang T, Jin LP. Single cell ma expression profiling of ace2 and axl in the human maternal-fetal interface. *Reproductive and Developmental Medicine*. 2020; 4(1): 7 - 10 .
 25. Valente RP, Moucho, Tavares, Vilam Montenegro, Rodrigues. Vaginal delivery in a woman infected with SARS-CoV-2 the first case reported in Portugal. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 250: 253 - 254 .
 26. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B et al. Cilinical characteristic and risk assessment of newborns born to mothers with Covid-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 127: 1-5 .
 27. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang P, Wang X, et al. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2 infected mother in Wuhan, China. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020; 146 (1): 101 - 109. [https:// doi .org/10 .1016/ j.jaci. 2020.04 .038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.038).
 28. Martin-Filho PR, Santos HP, Santos VS. COVID-19 during pregnancy: Potential risk for neurodevelopmental disorders in neonates? *European Journal of Obstetrics & Gynecological and Reproductive Biology*. 2020 ; 250 : 255-256 .
 29. Estes MI, Mc Allis AK. Maternal immune activatio : Implications for neuropsychiatric disorder. *Science*. 2016; 353 : 772 - 7 .
 30. Rudolph MD, Graham AM, Freczko E, Miranda-Domingues O, Rasmussen JM, et al. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat Neurosci*. 2018. 21: 765-72 .

31. Rasmussen JM, Graham AM, Enteringer S, Gilmore JH, Styner M, et al. Variation in fronto-limbic white matter and cognitive development in early life. *Neuroimage*. 2019; 185 : 825-35.
32. Zhu C, Liu W, Su H, Li S, Shereen MA, et al. Breastfeeding risk from detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in breastmilk. *Journal of Infection*. 2020: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.001>.
33. Zhao X., Jiang Y., Zhao, Y., Xi H., Liu C. et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease*. 2020:1-12. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03897-6>
34. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020; doi: [http://10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
35. POGI. Rekomendasi Penanganan Infeksi Virus Corona (COVID-19) pada Maternal (Hamil, Bersalin, dan Nifas) [Internet]. POGI. 2020 [cited 13 Agustus 2020]. Available from: <https://pogi.or.id/publish/wp-content/uploads/2020/03/Rekomendasi-Penanganan-Infeksi-COVID-19-pada-maternal.pdf>.
36. Kaplan YC, Koren G. Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: An update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Motherisk International Journal*. 2020: 1-6.

Penulis dan Institusi

- 1) Martina Kurnia Rohmah, S.Si., M.Biomed, STIKES Rumah Sakit Anwar Medika, Sidoarjo.
- 2) Dr. dr. Arif Rahman Nurdianto, M.Imun, Puskemas Trosobo, Sidoarjo.

paper 3

ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	medicahospitalia.rskariadi.co.id Internet Source	5%
2	journal.uwks.ac.id Internet Source	2%
3	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	1%
4	Submitted to Universitas Negeri Malang Student Paper	1%
5	garuda.ristekbrin.go.id Internet Source	1%
6	www.dream.co.id Internet Source	1%
7	www.bbc.com Internet Source	<1%
8	expeditiorepositorio.utadeo.edu.co Internet Source	<1%
9	Submitted to Universitas Sam Ratulangi Student Paper	<1%

10

www.dw.com

Internet Source

<1%

11

utehlela.blogspot.com

Internet Source

<1%

12

www.scielo.org.pe

Internet Source

<1%

13

news.detik.com

Internet Source

<1%

14

repository.ub.ac.id

Internet Source

<1%

15

www.researchgate.net

Internet Source

<1%

16

www.alomedika.com

Internet Source

<1%

17

www.amniaura.net

Internet Source

<1%

18

drwido.com

Internet Source

<1%

19

radarjogja.jawapos.com

Internet Source

<1%

20

jamberita.com

Internet Source

<1%

21

dokterpediatri.com

Internet Source

<1%

22

infomedika.web.id

Internet Source

<1%

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On