

Clinical Symptoms on Covid-19 Patient According to Pregnancy Status

Anita Rahmawati^{1*}, Pertiwi Perwiraningtyas²

¹ Program Studi S1 Keperawatan, STIKes Patria Husada Blitar, Indonesia

² Program Studi Ilmu Keperawatan, Universitas Tribhuwana Tungadewi Malang, Indonesia

*email: anitarahmawati2017@gmail.com

Received: 3-4-2023

Revised: 12-4-2023

Accepted: 25-4-2023

Abstract

Physiological adaptation in pregnant women may increase the risk of more severe symptoms of Covid-19 than women who are not pregnant but there was not much supporting data. Aim of this study was to compare the severity category between women who are pregnant and not pregnant with positive Covid-19. The study was conducted using a retrospective approach which obtained secondary data from patient medical records after being tested positive for COVID-19 from November 2020 to December 2021. Sample size for the study consisted of 67 women COVID-19 patients who were pregnant and 67 women who were not pregnant. Samples were taken by accidental sampling. Categorization of clinical symptoms of COVID-19 was divided into 5 categories (no symptoms, mild, moderate, severe/severe pneumonia, critical). Data were analysis with the Mann Whitney test. Results showed that there were significant differences in the categories of clinical symptoms between groups of pregnant women and groups of non-pregnant women who were exposed to Covid-19 with a value of $p=0.000$ ($p<0,05$). Clinical symptoms in Covid-19 patients who are pregnant more severe than women who are not pregnant. This may be caused by increased levels of coagulation and fibrinolytic factors during pregnancy. It is hoped that the handling of Covid-19 patients, especially pregnant women, will receive more detailed attention to avoid the appearance of more severe clinical symptoms.

Keywords: Covid-19; Clinical Symptoms; Pregnancy

Abstrak

Adaptasi fisiologis pada wanita hamil dimungkinkan dapat meningkatkan resiko gejala yang lebih parah pada covid-19 dibanding wanita yang tidak hamil tetapi belum banyak data yang mendukung. Penelitian ini untuk mengetahui perbandingan kategori keparahan antara wanita yang sedang hamil dengan tidak hamil dengan positif covid-19. Penelitian dilakukan dengan pendekatan retropektif yang mendapatkan data sekunder dari rekam medis data pasien setelah dinyatakan positif covid-19 mulai November 2020 sampai Desember 2021. Besar sampel penelitian terdiri dari 67 pasien wanita covid-19 yang sedang hamil dan 67 orang wanita tidak sedang hamil. Sampel diambil dengan *accidental sampling*. Pengkategorian gejala klinis covid-19 dibagi dalam 5 kategori (tanpa gejala, ringan, sedang, berat/pneumonia berat, kritis). Analisis data menggunakan *uji mann whitney*. Hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan signifikan pada kategori gejala klinis antara kelompok wanita hamil dengan kelompok wanita tidak hamil yang terpapar covid-19 dengan nilai $p=0.000$ ($p<0,05$). Gejala klinis pada pasien Covid-19 yang sedang hamil lebih berat daripada Wanita yang tidak hamil kemungkinan disebabkan oleh peningkatan kadar faktor koagulasi dan fibrinolitik pada kondisi kehamilan. Diharapkan penanganan pasien covid-19 khususnya pada wanita hamil mendapat perhatian lebih mendetail untuk menghindari munculnya gejala klinis yang lebih parah.

Kata kunci: Covid-19; Gejala Klinis; Hamil; Keparahan

1. Pendahuluan

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi virus corona yang dapat menyerang siapa saja dalam segala usia maupun jenis kelamin. Pada Wanita hamil dilaporkan lebih rentan terkena infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan dimungkinkan terjadi peningkatan resiko gejala yang lebih parah dibanding wanita yang tidak hamil [1].

Kondisi ibu hamil secara imunologis memiliki daya tahan tubuh yang lebih rentan terkena infeksi. Menurut panduan dari *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2022 menyatakan bahwa terpapar Covid-19 saat kondisi hamil lebih mungkin sakit parah dibandingkan dengan orang yang tidak hamil. Selain itu juga memiliki resiko lebih tinggi mengalami komplikasi yang dapat mempengaruhi kehamilan dan perkembangan bayi. Penelitian di Italia menunjukkan dari 77 ibu hamil dengan covid-19, 84 % bergejala, 18 % memiliki sakit parah, 16 % menjalani persalinan darurat karena gangguan pernafasan, 12 % memiliki persalinan premature dan 8 % membutuhkan perawatan di *Intensif Care Unit* (ICU) [2]. Secara kontradiktif sumber lain menyebutkan bahwa meskipun adaptasi fisiologis ibu hamil diketahui meningkatkan risiko penyakit parah sebagai respons terhadap infeksi virus tetapi beberapa data justru tidak mendukung kerentanan yang lebih besar terhadap keparahan infeksi covid-19 dibanding populasi umum [3].

Data dari Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) mencatat 20 persen angka kematian ibu hamil antara tahun 2020 sampai 2021 di Indonesia terjadi pada ibu yang terinfeksi Covid-19. Pada periode April 2020 sampai dengan April 2021 terdapat 536 ibu hamil terpapar Covid-19 dan 3 persennya meninggal dunia. Data Direktorat Kesehatan Keluarga menunjukkan peningkatan kematian ibu dan bayi selama pandemi Covid-19, sebanyak 1086 ibu meninggal dengan hasil swab PCR atau antigen positif per September 2021 [4].

Penilaian keparahan penyakit, kelangsungan hidup dan respon pengobatan pada covid-19 menggunakan tingkat sitokin, dimana keparahan penyakit ditandai dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi, aktivitas berlebihan limfosit T, makrofag, dan sel endotel. Penelitian yang membandingkan profil sitokin antara wanita hamil yang terkonfirmasi infeksi covid-19 dan wanita hamil yang tidak terkonfirmasi infeksi covid-19 menunjukkan bahwa secara signifikan wanita hamil yang terkonfirmasi infeksi covid-19 memiliki tingkat komplikasi kehamilan, tingkat sedimentasi eritrosit, protein C-reaktif, prokalsitonin, ferritin, D-dimer, laktat dehidrogenase, IFN, dan nilai IL-6 lebih tinggi. Sedangkan pada wanita hamil yang tidak terkonfirmasi covid-19 memiliki nilai hemoglobin, leukosit, trombosit, limfosit, IL-2, IL-17 yang secara signifikan lebih tinggi [5].

Di Indonesia, untuk mempermudah pengkategorian derajat keparahan pada penderita covid-19 ditetapkan pedoman tatalaksana covid-19 dimana berdasarkan beratnya kasus, derajat covid-19 dibedakan menjadi 5 kategori yaitu tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat/pneumonia berat, dan kritis. Berdasarkan hasil 18 penelitian dengan 114 wanita hamil yang terkonfirmasi positif covid-19, 87,5 % menunjukkan gejala demam, batuk 53,8 %, kelelahan 22,5 %, diare 8,8 %, dispnea 11,3 %, sakit tenggorokan 7,5 %. Myalgia 16,3 %. Untuk metode kelahiran sebanyak 91 % secara sesar karena berbagai indikasi. Kelahiran premature 21,3 %, berat badan lahir rendah 5,3 %, mengalami gawat janin 10,7 %, asfiksia neonatal 1,2 %, kematian neonatal 1,2 % dan lahir mati 1,2 % [6]. Penelitian untuk melihat derajat keparahan covid-19 pada ibu hamil masih terbatas dan umumnya masih dalam

populasi di luar Indonesia sehingga belum menunjukkan kategori keparahan yang digunakan di Indonesia. Perbandingan keparahan antara wanita yang sedang hamil dan tidak hamil juga belum jelas, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan kategori keparahan antara wanita yang sedang hamil dengan tidak hamil dengan positif covid-19.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif, analisis deskriptif dengan pendekatan retropektif yang mendapatkan data sekunder dari rekam medis data pasien setelah dinyatakan positif covid-19 dari hasil swab PCR pada dua RS rujukan covid-19 di kota Blitar dalam rentang waktu mulai November 2020 sampai dengan Desember 2021. Besar sampel penelitian sebanyak 134 pasien wanita yang terkonfirmasi positif covid dari hasil swab PCR dengan rincian 67 orang merupakan wanita yang sedang hamil dan 67 orang wanita tidak sedang hamil. Sampel diambil dengan *accidental sampling* yang memenuhi kriteria yaitu pasien wanita yang terkonfirmasi positif covid dari hasil swab PCR dalam rentang usia subur/produktif (14 – 49 tahun). Pengkategorian gejala klinis covid-19 dibagi dalam 5 kategori (tanpa gejala, ringan, sedang, berat/pneumonia berat, kritis) berdasarkan pedoman tatalaksana covid-19 edisi 3 yang diterbitkan bersama oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Analisis data secara univariat berupa distribusi frekuensi dan bivariat dengan uji *mann whitney*.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Responden penelitian terdiri dari pasien Wanita dengan covid-19 yang dalam kondisi sedang hamil dan tidak sedang hamil.

Tabel 1. Karakteristik Responden berdasarkan usia dan penyakit penyerta

Karakteristik	Wanita hamil dengan covid-19		Wanita tidak hamil dengan covid-19	
	Σ	%	Σ	%
Usia (tahun) :				
21-27	7	10,45	15	22,38
28-34	13	19,40	2	2,99
35-41	21	31,34	3	4,48
42-49	26	38,81	47	70,15
<i>p value = 0, 023</i>				
Penyakit penyerta/komorbid:				
Tidak ada	59	88,05	43	64,18
DM	2	2,99	4	5,96
Hipertensi	3	4,48	12	17,91
Asma	2	2,99	3	4,48
Kanker/tumor	0	0	1	1,49
CKD	0	0	2	2,99
	1	1,49	2	2,99

Karakteristik	Wanita hamil dengan covid-19		Wanita tidak hamil dengan covid-19	
	Σ	%	Σ	%
Penyakit jantung				
<i>p value = 0,001</i>				
Jumlah	67	100	67	100

Berdasarkan tabel 1, dari 67 wanita hamil yang terkena covid-19 sebanyak 26 orang (38,81 %) dalam rentang usia 42-49 tahun, sedangkan pada wanita yang tidak hamil dengan rentang usia tersebut sebanyak 47 orang (70,15 %). Dari hasil uji beda juga menunjukkan adanya perbedaan kelompok rentang usia antara wanita hamil dengan wanita tidak hamil yang terkonfirmasi positif covid-19 (nilai *p value* = 0,023). Pada kelompok wanita yang hamil maupun yang tidak hamil mayoritas tidak memiliki komorbid atau penyakit penyerta yaitu sebanyak 59 orang (88,05 %) pada kelompok wanita yang hamil dan 43 orang (64,18 %) pada wanita yang tidak hamil. Namun dari uji beda menunjukkan adanya perbedaan penyakit penyerta/komorbid yang signifikan antara wanita hamil dengan tidak hamil dimana terlihat pada tabel 1, pada wanita yang tidak hamil lebih banyak dan lebih beragam jenis komorbidnya.

Tabel 2 Hubungan Usia gestasi dan status paritas dengan kategori gejala klinis covid-19 pada wanita hamil

Karakteristik	Kategori gejala klinis									
	ringan		sedang		berat		kritis		Σ total	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%
T1 (1-13 mgg)	1	1,5	1	1,5	0	0	0	0	2	2,9
T2 (14- 26 mgg)	3	4,5	0	0	2	3,0	1	1,5	6	9,0
T3 (27 – 40 mgg)	27	40,	13	19,	10	14,	9	13,	59	88,
		3		4		9		4		1
Jumlah	31	46,	14	20,	12	17,	10	14,	67	100
		3		9		9		9		
<i>p value = 0,911</i>										
Primigravida	14	20,	8	11,	5	7,5	6	9,0	29	43,
Multigravida	17	9	6	9	7	10,	4	5,9	38	3
		25,		9,0		4				56,
		4								7
Jumlah	31	46,	14	20,	12	17,	10	14,	67	100
		3		9		9		9		
<i>p value = 0,574</i>										

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan antara kategori gejala klinis dengan trimester kehamilan maupun status paritas pada kehamilan. Pada kategori gejala klinis ringan, sedang, berat maupun kritis semuanya lebih banyak terjadi pada ibu hamil trimester 3 (usia kehamilan 27-40 minggu). Berdasarkan status paritas, antara primigravida maupun

multigravida mempunyai potensi yang sama masuk kategori gejala klinis ringan, sedang, berat atau kritis.

Tabel 3. Kategori gejala klinis covid-19 pada kelompok wanita hamil dan kelompok wanita tidak hamil

Kategori gejala klinis	Wanita hamil dengan covid-19		Wanita tidak hamil dengan covid-19	
	Σ	%	Σ	%
Tanpa gejala	0	0	4	5,97
Ringan	31	46,27	45	67,16
Sedang	14	20,89	9	13,43
Berat	12	17,91	6	8,96
Kritis	10	14,93	3	4,48
Jumlah	67	100	67	100

Uji *Mann Whitney* p value = 0,000 (p<0,05)

Kategori gejala klinis yang dapat menunjukkan keparahan penyakit terlihat pada tabel 3 dimana pada kelompok wanita hamil yang masuk kategori sedang, berat, dan kritis yang lebih banyak daripada pada wanita yang tidak sedang hamil. Pada kelompok wanita yang hamil semuanya menunjukkan gejala saat terpapar covid-19 sedangkan pada wanita yang tidak hamil ada yang tidak bergejala sebanyak 4 orang (5,97%). Berdasarkan hasil uji beda dengan *mann whitney* diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada kategori gejala klinis antara kelompok wanita hamil dengan kelompok wanita tidak hamil yang terpapar covid-19 (hasil swab PCR positif).

Pembahasan

Karakteristik responden berdasarkan hasil penelitian terlihat ada perbedaan rentang usia antara pasien covid-19 pada kelompok wanita hamil dengan wanita yang tidak hamil. Pada wanita hamil yang dirawat dengan positif covid-19 cenderung lebih banyak pada wanita hamil dengan usia diatas 35 tahun yaitu 21 orang (31,34 %) pada rentang usia 35-41 tahun dan sebanyak 26 orang (38,81 %) pada rentang usia 42-49 tahun. Usai > 35 tahun merupakan usia resiko tinggi bagi wanita untuk hamil karena kehamilan yang terjadi pada usia tersebut beresiko mengalami berbagai komplikasi kehamilan seperti hipertensi, DM gestasional, gangguan plasenta, kelainan kromosom, kelahiran prematur, preeklamsi atau eklamsi. Pada usia > 35 tahun dimungkinkan telah terjadi penurunan fungsi organ dan hormon karena telah

mulai proses penuaan. Kondisi tersebut akan lebih menurunkan imunitas sehingga lebih berisiko terkena infeksi termasuk covid-19. Kehamilan resiko tinggi terjadi pada usia > 35 tahun, grandemultipara dan yang mempunyai pendidikan kategori rendah [7]. Pada wanita yang tidak hamil dengan covid-19 lebih didominasi oleh wanita pada rentang usia 42-49 tahun yaitu sebanyak 47 orang (70,15 %). Pada usia kerja, wanita yang terdiagnosis covid-19 jauh lebih banyak daripada pria, tetapi pola ini berbalik saat masa pensiun, tingkat infeksi pada wanita menurun pada usia 60-69 tahun dan kerugian dalam infeksi memuncak [8].

Pasien Covid-19 pada ibu hamil dalam penelitian ini paling banyak terjadi pada usia kehamilan trimester 3 (27-40 minggu). Jika dilihat dari tingkat keparahan covid-19 yang dinyatakan dalam kategori gejala klinis menunjukkan pada ibu hamil trimester 3 ada yang mempunyai gejala klinis berat dan kritis tapi pada trimester 1 dan trimester 2 tidak ditemukan. Beberapa komplikasi kehamilan terjadi pada trimester 3 diantaranya Diabetes gestasional, peningkatan tekanan darah atau preeklamsi, plasenta previa, solutio plasenta dan anemia. Faktor resiko terbanyak yang menyebabkan ibu hamil trimester 3 terkena covid-19 adalah hipertensi. Hipertensi, diabetes melitus dan obesitas merupakan komorbid pada pasien covid-19 yang dapat meningkatkan keparahan dan resiko kematian [9]. Peningkatan ekspresi ACE-2 pada hipertensi, gangguan fungsi sel T dan peningkatan kadar interleukin-6 pada diabetes melitus berperan penting dalam meningkatkan keparahan pasien covid-19 [10]. Meskipun dalam penelitian ini gejala klinis berat dan kritis hanya ditemukan pada ibu hamil trimester 3 tetapi tidak ada hubungan yang signifikan antara kategori gejala klinis dengan trimester kehamilan (p value = 0,911). Wanita hamil trimester 1 dan 3 berada dalam fase pro-inflamasi. COVID-19 merupakan penyakit pro-inflamasi oleh karena itu dapat dengan mudah menyerang wanita hamil trimester 1 dan 3 [11].

Dalam penelitian ini, status paritas tidak berhubungan signifikan dengan keparahan covid-19 (p value = 0,574). Berdasarkan status paritas, ibu hamil dibedakan menjadi primigravida dan multigravida. Kondisi fisiologis pada ibu yang baru pertama kali hamil (primigravida) dan ibu yang hamil lebih dari satu kali (multigravida) secara umum tidak ada perbedaan. Perbedaan yang mendasar hanya pada kecepatan proses pembukaan dan penipisan portio saat proses persalinan. Endothelin merupakan derivat endothelium sebagai vasokonstriksi paling kuat. Peningkatan endothelin menyebabkan resistensi diseluruh sistem vaskuler maternal yang memiliki endotel sehingga menyebabkan hipertensi. Tidak ada perbedaan kadar endothelin antara primigravida dengan multigravida [12].

Kategori gejala klinis pasien covid-19 pada kelompok wanita hamil menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok wanita yang tidak hamil. Dalam penelitian ini berdasarkan hasil uji beda dengan *mann whitney* diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Kategori gejala klinis yang cenderung lebih parah pada wanita hamil dengan covid-19 dipengaruhi juga oleh factor koagulasi. Pada populasi umum atau wanita yang tidak hamil dengan covid-19 sering dikaitkan dengan tingginya tingkat komplikasi tromboemboli yang disebabkan aktivasi jalur koagulasi dan perkembangan potensial menjadi koagulopati vaskular diseminata (DIC) dan fibrinolisis dengan hasil hiperkoagulasi dinamis yang terjadi bersamaan dengan trombositopenia. Sedangkan keadaan kehamilan merupakan keadaan hiperkoagulasi dengan peningkatan produksi thrombin dan peradangan intravascular. Selama kehamilan terjadi peningkatan kadar faktor koagulasi dan fibrinolitik yang mungkin terlibat dalam pathogenesis infeksi SARS-CoV-2 [13]. Oleh karena itu, wanita hamil dengan covid-19

memiliki factor resiko tambahan untuk terjadinya trombosis sehingga ada peningkatan resiko kejadian tromboemboli dan mortalitas.

Penelitian ini juga menunjukkan kategori gejala klinis covid-19 pada wanita hamil semuanya bergejala sedangkan pada wanita yang tidak hamil ada 4 orang (5,97 %) yang tidak bergejala. Hal ini dapat dijelaskan kondisi fisiologis pada ibu hamil akan mengalami perubahan yang dapat memberikan beberapa gejala klinis. Perubahan tersebut terjadi pada semua sistem seperti sistem respirasi, kardiovaskuler, integument, hematologi, endokrin dan muskuloskeletal. Pada sistem respirasi, ibu hamil sering merasakan dyspnea fisiologis, sesak dan peningkatan ventilasi. Kapasitas residu fungsional pada ibu hamil berkurang dibandingkan wanita yang tidak hamil. Perubahan anatomi sistem pernapasan seperti bentuk dada, elevasi diafragma akibat splinting oleh uterus saat kehamilan menyebabkan perubahan fungsi pernapasan yang membuat wanita hamil lebih rentan terhadap infeksi pernapasan berat. Pada ibu hamil terjadi peningkatan sirkulasi volume darah dan penurunan konsentrasi hemoglobin sehingga meningkatkan resiko anemia, penurunan fungsi imun, peningkatan resiko infeksi dan kematian. Perubahan hormonal juga dapat mempengaruhi perubahan sistem imunologi yang berpotensi berdampak pada fungsi paru [13].

4. Kesimpulan

Pada pasien wanita dengan covid-19 menunjukkan perbedaan gejala klinis secara signifikan antara wanita yang sedang dalam masa kehamilan dengan wanita yang tidak sedang hamil. Pada wanita yang sedang hamil semuanya bergejala dengan distribusi gejala ringan relatif sama dengan gejala sedang, berat dan kritis. Sedangkan pada wanita yang tidak hamil, ada yang tidak bergejala dan presentase gejala lebih cenderung dalam kategori ringan. Perubahan fisiologis pada masa kehamilan berpotensi meningkatkan keparahan gejala klinis pada wanita hamil dengan covid-19. Dalam penanganan pasien covid-19 khususnya pada wanita hamil perlu mendapat perhatian lebih mendetail agar tidak jatuh pada gejala klinis yang lebih parah. Tindakan pencegahan lebih baik dilakukan lebih hati-hati pada wanita yang sedang dalam masa kehamilan. Mekanisme keparahan covid-19 khususnya pada ibu hamil perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan kejelasan yang lebih detail dan menyeluruh.

Referensi

- [1] Y. Liu, H. Chen, K. Tang dan Y. Guo, "Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy.," *The Journal of infection*, pp. 4-11, 2020.
- [2] V. M. Savasi, F. Parisi, L. Patane, E. Ferrazzi, L. Frigerio, A. Pellegrino, A. Spinillo, S. Tateo, m. Ottoboni, P. Veronese, F. Petraglia, p. Vergani, F. Facchinetti, D. Spazzini dan I. Cetin, "Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," *Obstet Gynecol*, vol. 136, no. 2, pp. 252-258, 2020.

- [3] S. Rasmussen, J. Smulian, J. Lednický, T. Wen dan D. Jamieson, “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: what obstetricians need to know..” *Am J Obstet Gynecol* , vol. 222, no. 4, pp. 15-26, 2020.
- [4] K. R. Biro Komunikasi dan Pelayanan masyarakat, “Sehat Negeriku,” Kementerian Kesehatan RI, 15 September 2021. [Online]. Available: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id>. [Diakses 2 Agustus 2022].
- [5] A. Tanacan, N. Yazihan, S. Erol, A. Anuk, Y. F. Yucel, D. Biriken, E. A. Ozgu, H. Keskin, T. O. Moraloglu dan D. Sahin, “The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study..” *Cytokine*, vol. 140, no. 155431, 2021.
- [6] Z. Yang, M. Wang, Z. Zhu dan Y. Liu, “Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review,” *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 35, no. 8, pp. 1619 - 1622, 2022.
- [7] A. H. Pontoh, “LEVEL OF CHARACTERISTICS (Age, Parity, Education) PREGNANT MOTHER ABOUT THE EVENT OF HIGH RISK PREGNANCY,” *Midwifery Journal of Akbid Griya Husada Surabaya*, vol. 5, no. 2, pp. 52-59, 2018.
- [8] T. Sobotka, Z. Brzozowska, R. Muttarak, K. Zeman dan V. Lego, “Age, gender and COVID-19 infections..” *MedRxiv*, pp. 1-16, 2020.
- [9] A. S. Posumah, M. F. Wowor dan G. I. Rambert, “Gambaran Faktor Risiko pada Wanita Hamil Trimester 3 yang Terkonfirmasi Positif SARS-CoV-2,” *eBiomedik*, vol. 9, no. 2, 2021.
- [10] L. Rahayu, J. Admiyanti, Y. Khaldi , F. Ahda, N. Agistany, S. Setiawati, N. Shofiyanti dan C. Warnaini, “HYPERTENSION, DIABETES MELLITUS, AND OBESITY AS THE MAIN COMORBIDITY FACTORS OF MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS: A LITERATURE REVIEW,” *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, vol. 9, no. 1, pp. 90-97., 2021.
- [11] W. N. Phoswa dan O. P. Khaliq, “Is pregnancy a risk factor of COVID-19?,” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 252, pp. 605-609, 2020.
- [12] J. E. Rahmadhani, M. A. Arsyad dan S. Arifudin, “PERBANDINGAN KADAR ENDOTHELIN-1 PADA KEHAMILAN PRIMIGRAVIDA DAN MULTIGRAVIDA,” 8 August 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.31227/osf.io/3uw49>.
- [13] E. A. Wastnedge, R. M. Reynolds, S. R. V. Boeckel, S. J. Stock, F. C. Denison, J. A. Maybin dan H. O. Critchley, “Pregnancy and COVID-19,” *Physiol Rev*, vol. 101, no. 1, pp. 303-318, 2021.