

Review Article

Hubungan antara Infeksi COVID-19 dengan Preeklamsia pada Ibu Hamil

Dita Diana Parti¹, Elly Nurus Sakinah², Cindy Meylania Pradana³, Ricky Roosdiana Dewi⁴

1) Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

2) Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

3) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

4) Staf Medis Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Jember

ABSTRAK

Ibu hamil ialah kelompok yang rentan terinfeksi COVID-19 akibat adanya perubahan fisiologis di masa kehamilan dan cenderung mempunyai kondisi klinis yang lebih buruk. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ibu hamil dengan COVID-19 yang parah berisiko mengalami preeklamsia 5 kali lipat dibandingkan ibu hamil dengan COVID-19 tanpa gejala. Identifikasi hubungan infeksi COVID-19 dengan preeklamsia pada ibu hamil sangat penting dilakukan untuk membantu menentukan langkah penanganan yang tepat. Penelitian ini ditulis menggunakan metode *literature review*. Sumber pustaka atau data yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari publikasi ilmiah baik internasional maupun nasional yang tercantum dalam *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci “COVID-19, *preeclampsia*, SARS-CoV-2, *angiotensin converting enzyme (ACE2)*, *renin-angiotensin system (RAS)*”. *Review* dilakukan terhadap 16 jurnal internasional dan 4 jurnal nasional.

Infeksi COVID-19 berhubungan dengan kejadian preeklamsia. Risiko preeklamsia pada ibu hamil dengan COVID-19 meningkat sebanding dengan derajat keparahan COVID-19 yang diderita. COVID-19 dapat menyebabkan preeklamsia melalui beberapa mekanisme, yakni melalui disfungsi endotel, peningkatan kaskade koagulasi, dan peningkatan respon inflamasi. Infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya *down-regulasi* pada *Renin-Angiotensin System (RAS)* akibat pengikatan SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2. Kondisi ini dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel yang nantinya menyebabkan preeklamsia. Infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya preeklamsia melalui peningkatan aktivitas kaskade koagulasi, yaitu perubahan pada PT (*prothrombin time*), BT (*bleeding time*), aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*), dan CT (*clotting time*). Infeksi COVID-19 juga diketahui dapat meningkatkan respon inflamasi yang ditandai adanya peningkatan nilai pada CRP (*C-reactive protein*), D-dimer, dan NLR (*neutrophil lymphocyte ratio*) yang pada akhirnya juga memicu terjadinya preeklamsia.

Kata Kunci : Covid-19, preeklamsia, kehamilan

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 merupakan suatu penyakit yang disebabkan virus SARS-CoV-2. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah kasus konfirmasi COVID-19 per tanggal 3 Januari 2022 di Indonesia sebanyak 4.263.433 kasus. COVID-19 dapat menyerang semua golongan (Terpos et al., 2020). Ibu hamil ialah kelompok yang rentan terinfeksi COVID-19 akibat adanya perubahan fisiologis di masa kehamilan dan cenderung mempunyai kondisi klinis yang lebih buruk (Liang & Acharya, 2020). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan pada 30 Juli 2021, sebanyak 2.179 ibu hamil meninggal dunia selama pandemi dan 18% di antaranya akibat COVID-19.

Ibu hamil dengan COVID-19 diketahui juga berisiko mengalami preeklamsia, kelahiran prematur, dan kematian janin (Lai et al., 2021). Disfungsi endotel berperan penting dalam terjadinya preeklamsia dan infeksi COVID-19 (Lai et al., 2021). Berdasarkan penelitian sebelumnya, ibu hamil dengan COVID-19 yang parah berisiko mengalami preeklamsia 5 kali lipat dibandingkan ibu hamil dengan COVID-19 tanpa gejala (Lai et al., 2021). Identifikasi hubungan infeksi COVID-19 dengan preeklamsia pada ibu hamil sangat penting dilakukan untuk membantu menentukan langkah penanganan yang tepat. Atas dasar permasalahan tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti “Hubungan antara Infeksi COVID-19 dengan Preeklamsia pada Ibu Hamil” (Terpos et al., 2020).

METODE

Penelitian ini ditulis menggunakan metode *literature review*. Sumber pustaka atau data yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari publikasi ilmiah baik internasional maupun nasional yang tercantum dalam *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan untuk menelusuri sumber pustaka dalam penelitian ini ialah “COVID-19, *preeclampsia*, SARS-CoV-2, *angiotensin converting enzyme (ACE2)*, *renin-angiotensin system (RAS)*”. Kriteria inklusi sumber pustaka yang digunakan yakni jurnal yang dipublikasi maksimal 5 tahun terakhir dan dapat diakses *full-text*. Berdasarkan hasil penelusuran sumber pustaka, terdapat 33 jurnal ilmiah yang sesuai dengan topik pembahasan tetapi hanya 20 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi. *Review* dilakukan terhadap 16 jurnal internasional dan 4 jurnal nasional.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ibu hamil mengalami perubahan fisiologis dan anatomi selama kehamilan. Kondisi ini dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh ibu hamil dan mengakibatkan ibu hamil rentan mengalami infeksi, salah satunya infeksi SARS-CoV-2.² SARS-CoV-2 adalah virus penyebab COVID-19 yang tergolong dalam famili *coronavirus* genus *beta coronavirus* dan memiliki subgenus yang sama dengan *coronavirus* penyebab SARS tahun 2002-2004 (Aditia, 2021). Virus ini ialah virus RNA yang berkapsul dan tidak bersegmen. Virus ini memiliki 4 protein struktural, yakni glikoprotein M (membran),

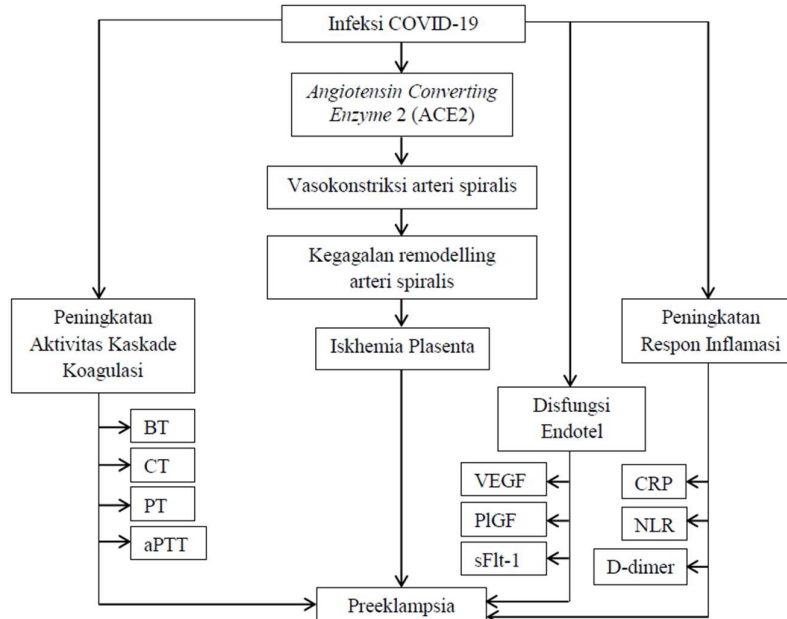
protein N (nukleokapsid), glikoprotein E (selubung), dan glikoprotein S (*spike*) yang merupakan protein utama saat penempelan dan pemasukan virus pada sel host (Shereen, Khan, Kazmi, Bashir, & Siddique, 2020). COVID-19 mempunyai banyak manifestasi klinis, dari asimtomatik, gejala ringan, gejala berat, hingga kondisi yang mengancam jiwa seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Huang et al., 2020).

SARS-CoV-2 menular antar manusia melalui droplet, baik secara langsung maupun tidak langsung. Penularan SARS-CoV-2 melalui kontak langsung terjadi ketika berdekatan dengan penderita COVID-19, sehingga droplet beresiko mengenai mukosa (hidung atau mulut) atau konjungtiva. Penularan SARS-CoV-2 secara tidak langsung terjadi ketika berkontak dengan permukaan benda yang terkontaminasi droplet SARS-CoV-2 (Kemenkes RI, 2020). Droplet SARS-CoV-2 dapat menempel pada benda dan dapat bertahan dalam jangka waktu tertentu, bergantung pada jenis permukaan benda, kelembapan lingkungan atau suhu, dan lainnya (Doremalen et al., 2020).

Coronavirus masuk ke sel host melalui penempelan protein S virus pada reseptor ACE2 di organ target seperti paru-paru, sistem gastrointestinal, sistem renal, jantung, dan lainnya (Gennaro et al., 2020). Di dalam sel, virus menduplikasi protein dan materi genetik yang diperlukan sehingga terbentuk virion baru (Zhang, Wu, & Zhang, 2020). Setelah terbentuknya virion baru, virus menyebar ke organ lain yang mengekspresikan ACE2 (Fitriani, 2020). Ketika SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 di paru, makrofag alveolus dan sel dendritik sebagai imunitas bawaan di saluran pernafasan akan mengenali antigen SARS-CoV-2 dan mempresentasikan antigen tersebut untuk disajikan ke sel T melalui MHC (*major histocompatibility complex*). Sel T CD8⁺ akan membunuh sel terinfeksi dan sel T CD4⁺ akan mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi spesifik virus. Mekanisme ini akan mengaktifkan imunitas adaptif dan bawaan yang memproduksi kemokin dan sitokin jumlah besar. Pada beberapa pasien, proses imunitas tubuh dapat terjadi secara masif sehingga timbul kondisi badai sitokin (Li, Geng, Peng, Meng, & Lu, 2020). Kondisi badai sitokin memicu respon imun inflamasi hebat yang berkontribusi terhadap terjadinya kerusakan paru pada epitel dan endotel, gangguan fungsi paru, fibrosis paru, hingga hipoperfusi sistemik. Kerusakan ini dapat mengakibatkan terjadinya *Acute Distress Respiratory Syndrome* (ARDS) dan kegagalan multiorgan, seperti *Acute Kidney Injury* (AKI) dan lainnya, yang dapat memicu kematian (Gennaro et al., 2020.).

ACE2 merupakan komponen penting dari *Renin-Angiotensin System* (RAS) yakni enzim yang mengubah angiotensin II menjadi angiotensin 1-7 (Lumbers, Delforce, Arthurs, & Pringle, 2019). Reseptor ACE2 banyak diekspresikan pada epitel sistem pernapasan, sistem kardiovaskular, sistem reproduksi, dan lainnya. Pada sistem reproduksi, ACE2 berperan mengatur perkembangan folikel dan ovulasi, memodulasi angiogenesis dan degenerasi luteal, mempengaruhi perubahan reguler pada jaringan endometrium, perkembangan embrio, dan mempromosikan vasokonstriksi arteri spiral. Infeksi SARS-

CoV- 2 di sistem reproduksi wanita ketika hamil berkorelasi dengan gangguan seperti preeklamsia dan eklamsia(Salamanna, Maglio, Landini, & Fini, 2020).



Gambar 1. Patomekanisme COVID-19 dan Preeklamsia

Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya oleh Agudelo *et al* (2021) bahwa terdapat hubungan antara infeksi COVID-19 dengan kejadian preeklamsia. Gambar 1 menunjukkan patomekanisme COVID-19 dan preeklamsia. Infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya *down-regulasi* pada *Renin-Angiotensin System* (RAS) akibat pengikatan SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2(Conde-Agudelo & Romero, 2022). *Down-regulasi* pada *Renin-Angiotensin System* (RAS) ditandai dengan penurunan kadar angiotensin 1-7, angiotensin yang berperan sebagai vasodilator. Penurunan kadar angiotensin 1-7 ini memicu peningkatan efek vasokonstriksi arteri sistemik oleh angiotensin II, termasuk vasokonstriksi arteri spiralis (Alfhad *et al.*, 2020). Kondisi ini dapat mengakibatkan terjadinya kegagalan *remodelling* arteri spiralis. *Remodelling* arteri spiralis yang gagal ini memicu terjadinya iskemia plasenta dan peningkatan stress oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan ketidakseimbangan angiogenik dengan peningkatan ekspresi sFlt-1 sebagai protein anti-angiogenik dan penurunan protein pro-angiogenik. Ketidakseimbangan angiogenik yang terjadi, memicu terjadinya disfungsi endotel yang nantinya menyebabkan preeklamsia(Rana, Lemoine, Granger, & Karumanchi, 2019).

Hasil penelitian Verma *et al* (2021) menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga diketahui dapat menyerang reseptor ACE2 di plasenta, yang memicu perubahan pada *Renin-Angiotensin System* lokal dan memicu respon inflamasi(Verma *et al.*, 2021). Hasil

penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Youssef *et al* (2021) yang menyatakan bahwa infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya preeklamsia melalui peningkatan aktivitas kaskade koagulasi. Peningkatan aktivitas kaskade koagulasi ditandai dengan adanya perubahan pada PT (*prothrombin time*), BT (*bleeding time*), aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*), CT (*clotting time*)(Youssef *et al.*, 2021). Penelitian oleh Baboolall *et al* (2019) juga menyatakan bahwa infeksi COVID-19 diketahui dapat meningkatkan respon inflamasi yang ditandai adanya peningkatan nilai pada CRP (*C-reactive protein*), D-dimer, dan NLR (*neutrophil lymphocyte ratio*) yang pada akhirnya juga memicu terjadinya preeklamsia(Baboolall *et al.*, 2019). Risiko preeklamsia pada ibu hamil dengan COVID-19 meningkat sebanding dengan derajat keparahan COVID-19 yang diderita. Ibu hamil dengan COVID-19 derajat parah memiliki risiko preeklamsia 5 kali lipat dibandingkan ibu hamil dengan COVID-19 tanpa gejala. Kemudian, Ibu hamil dengan COVID-19 derajat sedang memiliki risiko preeklamsia 3,3 kali lipat dibandingkan ibu hamil dengan COVID-19 derajat ringan atau tanpa gejala(Lai *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelusuran sumber pustaka dan pembahasannya, dapat disimpulkan bahwa infeksi COVID-19 terbukti berhubungan dengan terjadinya preeklamsia. COVID-19 dapat menyebabkan preeklamsia melalui beberapa mekanisme, yakni melalui disfungsi endotel, peningkatan kaskade koagulasi, dan peningkatan respon inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditia, A. 2021. Covid-19 : Epidemiologi, Virologi, Penularan, Gejala Klinis, Diagnosa, Tatalaksana, Faktor Risiko dan Pencegahan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, vol. 3, no. 3, hh. 653-660.
- Agudelo, A. C. dan R. Romero. 2021. SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Risk of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- Alfhad, H., F. Saftarina, dan B. Kurniawan. 2020. Dampak Infeksi SARS-CoV-2 terhadap Penderita Hipertensi. *Majority*, vol. 9, no. 1.
- Baboolall, U., Y. Zha, X. Gong, D. R. Deng, F. Qiao, dan H. Liu. 2019. Variations of Plasma D-dimer Level at Various Points of Normal Pregnancy and Its Trends in Complicated Pregnancies. *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, no. 23, hh. 15903.
- Baresti, S. W. 2015. Hubungan Kadar Hiperhomosistein dengan Kejadian Preeklampsia. *Jurnal Agromed Unila*, vol. 2, no. 2.
- Doremalen, N. V., T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, *et al.* 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as

- Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 16, hh. 1564-1567.
- Fitriani, N. I. 2020. Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis. *Jurnal Medika Malahayati*, vol. 4, no. 3, hh. 194-201.
- Gennaro, F. D., D. Pizzol, C. Marotta, M. Antunes, V. Racalbutto, N. Veronese, dan L. Smith. 2020. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 8, hh. 2690.
- Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, *et al.* 2020. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, vol. 395, no. 10223, hh. 497-506.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan RI.
- Lai, J., R. Romero, A. L. Tarca, S. Iliodromiti, A. Rehal, A. Banerjee, *et al.* 2021. SARS-Cov-2 And The Subsequent Development of Preeclampsia and Preterm Birth: Evidence of a Dose-Response Relationship Supporting Causality. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- Liang, Huan, and G. Acharya. 2020. Novel Corona Virus Disease (COVID-19) in Pregnancy: What Clinical Recommendations to Follow?. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 99, no. 4, hh. 439-42.
- Li, X., M. Geng, Y. Peng, L. Meng, dan S. Lu. 2020. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, vol. 10, no. 2, hh. 102-108.
- Lumbers, E. R., S. J. Delforce, A. L. Arthurs, dan K. G. Pringle. 2019. Causes and Consequences of The Dysregulated Maternal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10, no. 563.
- Rana, S., E. Lemoine, J. P. Granger, dan S. A. Karumanchi. 2019. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, vol. 124, no. 7, hh. 1094-1112.
- Salamanna, F., M. Maglio, M. P. Landini, dan M. Fini. 2020. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Frontiers in Medicine*, vol. 7, hh. 594495.
- Shereen, M. A., S. Khan, A. Kazmi, N. Bashir, dan R. Siddique. 2020. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, vol. 24, hh. 91-98.

- Terpos, E., I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy, E. Kastritis, T. N. Sergentanis, M. Politou, *et al.* 2020. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, vol. 95, no. 7, hh. 834-847.
- Verma, S., C. S. Joshi, R. B. Silverstein, M. He, E. B. Carter, I. U. Mysorekar. 2021. SARS-CoV-2 Colonization of Maternal and Fetal Cells of The Human Placenta Promotes Alteration of Local Renin-Angiotensin System. *Medical (New York)*, vol. 2, no. 5, hh. 575-590.
- Youssef, L., J. Miranda, M. Blasco, C. Paules, F. Crovetto, M. Palomo, *et al.* 2021. Complement and Coagulation Cascades Activation is The Main Pathophysiological Pathway in Early-onset Severe Preeclampsia Revealed by Maternal Proteomics. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, hh. 3048
- Zhang, T., Q. Wu, dan Z. Zhang. 2020. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, vol. 30, no. 7, hh. 1346-1351.