

**HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 DENGAN PRE-EKLAMPSIA PADA IBU HAMIL
TRIMESTER KETIGA DI RSUD DR. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN**

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



Oleh:

**Muhammad Rakha Pratama
19711189**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN COVID-19 INFECTION AND PRE-ECLAMPSIA
IN THIRD TRIMESTER PREGNANT WOMEN AT DR. SOEHADI
PRIJONEGORO SRAGEN**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Muhammad Rakha Pratama
19711189**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 DENGAN PRE-EKLAMPSIA PADA IBU HAMIL
TRIMESTER KETIGA DI RSUD DR. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN**

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh:

**Muhammad Rakha Pratama
19711189**

**Telah diseminarkan tanggal: 6 Maret 2023
dan telah disetujui oleh:**

Penguji

Pembimbing

**dr. Yasmini Fitriyati Sp. OG
NIK 107110103**

**Dr.dr. Titik Kuntari, MPH
NIK 017110426**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**

**dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes
NIK 017110413**



**Disahkan
Dekan**
**Dr. dr. Izzatin Miladiyah, M.Kes
NIK 017110409**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmanirrahim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Muhammad Rakha Pratama

NIM : 19711189

Judul KTI : Hubungan Infeksi COVID-19 dengan Pre-eklamsia Pada Ibu Hamil Trimester Ketiga di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen

Dosen Pembimbing : Dr. dr. Titik Kuntari, MPH

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda V):

Memberi izin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi izin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 15 Maret 2023

Dosen Pembimbing



Dr. dr. Titik Kuntari, MPH

NIK 017110426

Yang Menyatakan



Muhammad Rakha Pratama

NIM 19711189

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel.....	vii
Daftar Gambar	viii
Halaman Pernyataan	ix
Kata Pengantar.....	x
Intisari.....	xi
Abstract.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Keaslian Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Bagi Peneliti.....	4
1.5.2 Bagi Ilmu Pengetahuan.....	4
1.5.3 Bagi masyarakat	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Telaah Pustaka.....	5
2.1.1 <i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</i>	5
2.1.2 Pre-eklamsia.....	5
2.1.3 Hubungan antara COVID-19 dengan Pre-eklamsia.....	7
2.2 Kerangka Teori	8
2.3 Kerangka Konsep	9
2.4 Hipotesis.....	9
BAB III. METODE PENELITIAN.....	10
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	10
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	10
3.3 Populasi dan Subyek Penelitian.....	10
3.3.1 Kriteria Inklusi Kelompok Kasus.....	10
3.3.2 Kriteria Inklusi Kelompok Kontrol	10
3.3.3 Kriteria Eksklusi	10
3.3.4 Pengambilan Data	10
3.3.5 Cara Pengambilan Sampel	11
3.4 Variabel Penelitian	11
3.4.1 Variabel Bebas	11
3.4.2 Variabel Terikat.....	11
3.4.3 Variabel Luar	11
3.5 Definisi Operasional.....	12
3.6 Instrumen Penelitian	14
3.6.1 Data Sekunder.....	14
3.6.2 Alat dan Bahan Lain.....	14
3.7 Alur Penelitian.....	15
3.8 Analisis Data.....	15
3.8.1 Analisis Data.....	15
3.8.2 Penyimpanan Data	15
3.8.3 Dummy Table	16

3.8.3.1 Variabel Bebas dan Variabel Terikat	16
3.8.3.2 Variabel Luar	16
3.9 Etika Penelitian	16
3.10 Jadwal Penelitian	17
BAB IV. HASIL PENELITIAN	18
4.1 Hasil Penelitian	18
4.2 Pembahasan.....	21
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	29
5.1 Simpulan.....	29
5.2 Saran.....	29
DAFTAR PUSTAKA.....	30
LAMPIRAN	33

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	3
Tabel 2. Definisi Operasional	12
Tabel 3. <i>Dummy table 1</i>	16
Tabel 4. <i>Dummy table 2</i>	16
Tabel 5. Jadwal Penelitian	17
Tabel 6. Karakteristik data dasar	18
Tabel 7. Rata-rata, median gula darah, tekanan darah sistolik, dan diastolik seluruh sampel penelitian	19
Tabel 8. Rata-rata, median gula darah, tekanan darah sistolik, dan diastolik pada kelompok kasus	19
Tabel 9. Rata-rata, median gula darah, tekanan darah sistolik, dan diastolik pada kelompok kontrol	20
Tabel 10. <i>Odds Ratio</i> dan analisis bivariat	20
Tabel 11. Analisis multivariat	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme patofisiologi terjadinya pre-eklamsia.	6
Gambar 2. Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 hingga menyebabkan <i>outcome</i>	8
Gambar 3. Kerangka Teori	8
Gambar 4. Kerangka Konsep	9
Gambar 5. Alur Penelitian.....	15

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Rakha Pratama

NIM : 19711189

Judul KTI : Hubungan Infeksi COVID-19 dengan Pre-eklamsia Pada Ibu Hamil Trimester Ketiga di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen

Pembimbing : Dr. dr. Titik Kuntari, MPH

Menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa paksaan atau tekanan dari pihak manapun. Saya bersedia bertanggung jawab secara hukum apabila terdapat hal-hal yang tidak benar dalam penelitian ini.

Yogyakarta, 15 Maret 2023


METERAL
TEMPEL
CA47CAKX329870630
Muhammad Rakha Pratama

19711189

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Segala puji penulis ucapkan kepada Allah *subhanahu wata'ala* atas limpahan nikmat dan hidayah sehingga Karya Tulis Ilmiah yang berjudul Hubungan Infeksi COVID-19 dengan Pre-eklamsia Pada Ibu Hamil Trimester Ketiga di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen dapat selesai tanpa hambatan yang berarti. Terima kasih penulis ucapkan kepada pihak-pihak yang turut membantu dalam proses pembuatan karya tulis ini yaitu:

1. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
2. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
3. dr. Yasmini Fitriyati Sp.OG selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyusunan karya ini.
4. Dr. dr. Titik Kuntari, MPH selaku dosen pembimbing yang sabar dalam memberikan arahan bagi penulis dalam penyusunan karya ini
5. Orang tua penulis yaitu dr. Rahman Sp.OG dan dr Ratih Pratiwi Sp.PD yang selalu memotivasi dan memberikan dukungan kepada penulis untuk segera mengerjakan karya ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan karya tulis ini masih penuh kekurangan. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca agar menjadi bahan refleksi bagi penulis untuk menjadi lebih baik. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh yang membacanya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi wabarakatuh

Yogyakarta, 15 Maret 2023



Muhammad Rakha Pratama
19711189

HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 DENGAN PRE-EKLAMPSIA PADA IBU HAMIL TRIMESTER KETIGA DI RSUD DR. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN

Muhammad Rakha Pratama¹, Titik Kuntari²

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

E-mail: 119711189@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: COVID-19 adalah suatu penyakit pernapasan yang diputuskan sebagai suatu pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) karena penyebarannya yang cepat ke seluruh bagian dunia, termasuk Indonesia. Diketahui ada beberapa golongan masyarakat yang memiliki risiko dan bahaya lebih tinggi terinfeksi COVID-19 yaitu ibu hamil. Infeksi COVID-19 pada kehamilan diduga juga dapat meningkatkan risiko komplikasi kehamilan, salah satunya adalah pre-eklamsia. Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan analisis mengenai hubungan infeksi COVID-19 dengan pre-eklamsia pada ibu hamil trimester ketiga di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui pengaruh COVID-19 terhadap kejadian pre-eklamsia pada ibu hamil.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif dengan metode analitik observasional dan menggunakan desain *case control*. Penelitian ini menggunakan data sekunder rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen sejumlah total 100 sampel. Variabel bebas pada penelitian ini adalah status COVID-19 pada ibu hamil, variabel terikat adalah pre-eklamsia, dan variabel lainnya antara lain: usia ibu, paritas, jenis kehamilan, Riwayat asma, Riwayat hipertensi, Riwayat diabetes melitus (DM), indeks massa tubuh (IMT), Riwayat pre-eklamsia, dan gula darah. Analisis data menggunakan analisis univariat dengan tabel distribusi frekuensi, bivariat dengan *chi-square*, dan multivariat dengan regresi logistik.

Hasil: Dilakukan analisis bivariat pada setiap variabel dan kemudian dilanjutkan analisis multivariat pada variabel signifikan. COVID-19 meningkatkan risiko pre-eklamsia tetapi tidak bermakna ($p=0,119$). Faktor yang paling berhubungan adalah riwayat hipertensi ($p=0,015$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara COVID-19 dan pre-eklamsia

Kata kunci: COVID-19, kehamilan, pre-eklamsia

THE RELATIONSHIP BETWEEN COVID-19 INFECTION AND PRE-ECLAMPSIA IN THIRD TRIMESTER PREGNANT WOMEN AT RSUD DR. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN

Muhammad Rakha Pratama¹, Titik Kuntari²

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Department of Public Health Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Islam
Indonesia

E-mail: 19711189@students.uii.ac.id

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a respiratory disease which has been declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) because of its rapid spread to all parts of the world, including Indonesia. It is known that there are several groups of people who have a higher risk and danger of being infected with COVID-19, including pregnant women. COVID-19 infection in pregnancy is also thought to increase the risk of pregnancy complications, one of which is pre-eclampsia. Based on this background, it is necessary to analyze the relationship between COVID-19 infection and pre-eclampsia in third trimester pregnant women at RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.

Objectives: To determine the effect of COVID-19 on the incidence of pre-eclampsia in pregnant women.

Methods: Research Methods: This research uses quantitative research with observational analytic methods and uses a case control design. This study used secondary data from medical records at RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen with a total of 100 samples. The independent variable in this study was COVID-19 status in pregnant women, the dependent variable was pre-eclampsia, and the external variables included: maternal age, parity, type of pregnancy, history of asthma, history of hypertension, history of diabetes mellitus (DM), body mass index (BMI), history of pre-eclampsia, and blood sugar. Data analysis used univariate analysis with frequency distribution tables, bivariate with chi-square, and multivariate with logistic regression.

Results: Bivariate analysis was performed on each variable and then continued with multivariate analysis on significant variables. COVID-19 increased the risk of pre-eclampsia but not significantly ($p=0.119$). The most related factor was history of hypertension ($p=0.015$).

Conclusion: There is a relationship between COVID-19 and pre-eclampsia

Keywords: COVID-19, pregnancy, pre-eclampsia

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Virus corona adalah kelompok virus yang dikelompokkan dalam keluarga *Coronaviridae*, yang terutama menyerang sistem pernapasan manusia. Virus ini pernah mengalami *outbreak* pada tahun 2003 dan 2012. Sementara itu, baru-baru ini pada tahun 2019 muncul varian virus corona baru yang dinamai dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). (Diriba *et al.*, 2020)(Verma *et al.*, 2020) COVID-19 pertama kali muncul di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada bulan Desember tahun 2019. Seiring dengan perkembangannya, pada bulan Maret 2020, *world health organization* (WHO) memutuskan bahwa COVID-19 sebagai suatu pandemik karena penyebarannya yang cepat ke seluruh bagian dunia, salah satunya termasuk Indonesia. Menurut WHO, per tanggal 2 Juni 2021, Pemerintah Indonesia melaporkan sejumlah 1.831.773 kasus terkonfirmasi COVID-19, 50.908 kasus kematian, dan 1.680.501 kasus sembuh. Transmisi COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung maupun kontak tidak langsung dengan orang yang terinfeksi, yaitu melalui sekresi air liur dan droplet saluran napas yang keluar saat seseorang batuk, bersin, atau berbicara. Selain itu, transmisi virus juga dapat terjadi melalui udara ataupun melalui kontaminasi virus yang menempel pada permukaan benda. (WHO Indonesia, 2021; Verma *et al.*, 2020).

Berdasarkan dari penelitian, ada beberapa golongan masyarakat yang memiliki risiko dan bahaya lebih tinggi terinfeksi COVID-19, salah satunya adalah ibu hamil. Ibu hamil mungkin berada pada peningkatan risiko morbiditas, mortalitas, dan keparahan penyakit terkait dengan infeksi, termasuk infeksi COVID-19. Hal ini berkaitan dengan adanya perubahan sistem imun dan fisiologis selama kehamilan yang menyebabkan ibu hamil lebih rentan terhadap infeksi. Salah satu penjelasannya adalah karena sewaktu kehamilan, terjadi peningkatan ekspresi reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) di permukaan sel. Yang mana ternyata reseptor ACE2 inilah yang menjadi tempat menempelnya SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam tubuh. Beberapa penelitian mendukung bahwa COVID-19 menyebabkan penyakit yang lebih parah selama kehamilan. Penelitian terbaru dari tahun 2022 menemukan bahwa dibandingkan dengan

wanita tidak hamil, ibu hamil 3 kali lebih mungkin dirawat di *intensive care unit* (ICU), 2,9 kali lebih mungkin memerlukan ventilasi invasif, 2,4 kali lebih mungkin membutuhkan oksigenasi membran ekstrakorporeal, dan 1,7 kali lebih mungkin meninggal (Jamieson and Rasmussen, 2022). Infeksi COVID-19 pada kehamilan diduga juga dapat meningkatkan risiko komplikasi kehamilan, salah satunya adalah pre-eklamsia. Melalui data penelitian menunjukkan bahwa pre-eklamsia dilaporkan di antara 5,9% wanita hamil dengan infeksi COVID-19 dan diduga memiliki peran dalam patogenesis pre-eklamsia. Yang mana, pre-eklamsia ini bertanggung jawab atas lebih dari 70.000 kematian ibu dan 500.000 kematian janin di seluruh dunia setiap tahun (Syeda *et al.*, 2020; Diriba *et al.*, 2020);(Rana *et al.*, 2019) (Sathiya *et al.*, 2022).

Di Indonesia, selain perdarahan, pre-eklamsia dan eklamsia merupakan penyebab utama kematian ibu dan penyebab kematian perinatal yang tinggi. Oleh karena itu diagnosis awal pada pree-eklamsia harus dilakukan untuk menurunkan angka kematian ibu dan anak (Pandiangan dan Kusnanto, 2017). Penelitian terkait pengaruh COVID-19 pada angka kejadian pre-eklamsia masih belum banyak dilakukan di Indonesia. Sedangkan seiring dengan meningkatnya angka kejadian COVID-19, kemungkinan terpaparnya pada ibu hamil juga akan meningkat. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut terkait hubungan infeksi COVID-19 dengan angka dan kejadian pre-eklamsia pada ibu hamil.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana hubungan pre-eklamsia dengan infeksi COVID-19?
2. Apakah faktor yang berhubungan dengan pre-eklamsia?

1.3 Tujuan Penelitian

Menjelaskan hubungan COVID-19 terhadap kejadian pre-eklamsia pada ibu hamil.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Persamaan	Perbedaan	Hasil Penelitian
Verma, et al., 2020	SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy?	Penelitian mengenai pengaruh dari COVID-19, salah satunya terhadap kejadian pre-eklamsia	Berfokus tentang patogenesis dari SARS-CoV2 pada plasenta	Menunjukkan bahwa COVID-19 menempatkan ibu dan bayinya pada peningkatan risiko komplikasi kehamilan seperti pre-eklamsia dan kelahiran prematur.
Zimmermann dan Curtis, 2020	COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features	Penelitian mengenai pengaruh dari COVID-19, salah satunya terhadap kejadian pre-eklamsia	Memaparkan pengaruh COVID-19 pada bayi, anak, dan ibu hamil.	Infeksi COVID-19 pada kehamilan ditemukan adanya komplikasi pada ibu termasuk ketuban pecah dini 12%, pre-eklamsia 3%, hipertensi gestasional 6%, diabetes gestasional 5%, hipotiroidisme 3%, takikardia 2% dan abnormalitas tali pusat 3%
Ganji et al., 2014	An update on COVID-19 and pregnancy	Update Penelitian mengenai pengaruh dari COVID-19, salah satunya terhadap kejadian pre-eklamsia	Update penelitian mengenai pengaruh COVID-19 terhadap kehamilan	Melalui sebuah penelitian <i>systematic review</i> dan <i>meta-analysis</i> ditemukan peningkatan risiko preeklamsia, kelahiran prematur, dan lahir mati di antara ibu hamil dengan infeksi COVID-19 dibandingkan mereka yang tidak terinfeksi COVID-19

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan memberi manfaat:

1.5.1 Bagi peneliti

Kebermanfaatan penelitian ini bagi peneliti yaitu dapat mengetahui hubungan pre-eklamsia dengan infeksi COVID-19. Kemudian, untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh pada kejadian pre-eklamsia.

1.5.2 Bagi ilmu pengetahuan

Kebermanfaatan penelitian ini bagi ilmu pengetahuan yaitu menjadi referensi ilmiah terkait hubungan pre-eklamsia dengan infeksi COVID-19.

1.5.3 Bagi masyarakat

Menumbuhkan kesadaran untuk tetap menjaga protokol kesehatan COVID-19 sehingga meminimalisir penularan penyakit dan menekan angka kejadian pre-eklamsia ibu hamil.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2)*. SARS-CoV-2 adalah kelompok virus yang dikelompokkan dalam keluarga *Coronaviridae*, yang terutama menyerang sistem pernapasan manusia. Virus SARS-COV2 ini merupakan virus RNA berantai tunggal, *positive sense*, berselubung tunggal, berbentuk sferis, dan terdiri dari empat protein struktural. SARS-CoV-2 yang merupakan penyebab dari COVID-19 ini pertama kali muncul di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada bulan Desember tahun 2019 (Diriba *et al.*, 2020);(Verma *et al.*, 2020).

Penyakit ini terutama menyebabkan infeksi pernapasan dan dapat berkembang menjadi pneumonia berat, bahkan dalam jumlah kecil menyebabkan kematian. Seiring dengan perkembangannya, pada bulan Maret 2020, World Health Organization (WHO) memutuskan bahwa COVID-19 sebagai suatu pandemik karena penyebarannya yang cepat ke seluruh bagian dunia. Transmisi COVID-19 dapat terjadi baik melalui kontak langsung maupun kontak tidak langsung dengan orang yang terinfeksi, yaitu melalui sekresi air liur dan *droplet* saluran napas yang keluar saat seseorang batuk, bersin, atau berbicara. Selain itu, transmisi virus juga dapat terjadi melalui udara ataupun melalui kontaminasi virus yang menempel pada permukaan benda (WHO Indonesia, 2021; Verma *et al.*, 2020).

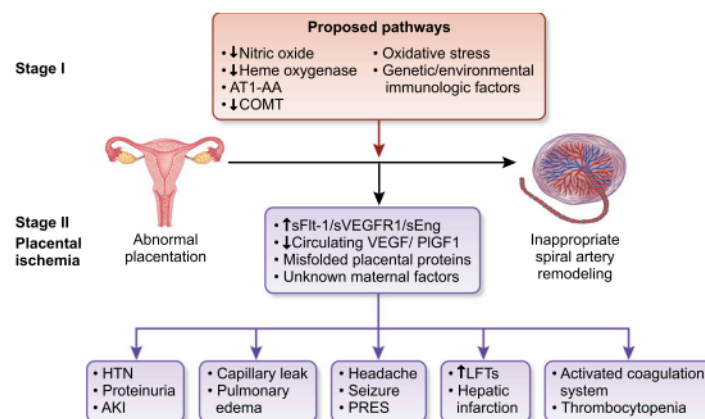
2.1.2 Pre-eklamsia

Pre-eklamsia merupakan penyakit yang hanya terjadi pada ibu hamil. Menurut American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), mendefinisikan pre-eklamsia sebagai suatu penyakit atau kondisi dimana terdapat adanya hipertensi dan proteinuria yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu pada pasien yang sebelumnya normotensif. Di Indonesia, pre-eklamsia dan eklamsia merupakan penyebab utama kematian ibu dan penyebab kematian perinatal bersamaan dengan perdarahan. Kebanyakan tanda dan gejala pre-eklamsia biasanya akan membaik setelah melahirkan. Namun dalam beberapa kasus, penyakit ini masih bertahan hingga 6 minggu setelah melahirkan. Selain terdapat

hipertensi dan proteinuria, pre-eklamsia juga dapat menyebabkan kerusakan pada organ lain seperti otak, ginjal, dan hati. Gejalanya bisa bermacam-macam, untuk beberapa ibu mungkin tidak ada gejala atau hanya gejala ringan, sedangkan bagi yang lain, bisa berubah menjadi penyakit yang mengancam jiwa (Rana *et al.*, 2019)(Pandiangan and Kusnanto, 2017))(Akbar *et al.*, 2018).

Beberapa faktor risiko dari pre-eklamsia adalah kehamilan pertama (*primigravida*), usia ibu lebih dari 35 tahun, obesitas, kehamilan gemeli, hipertensi, diabetes melitus, riwayat penyakit ginjal, dan riwayat keluarga yang mengalami pre-eklamsia (Ayunani *et al.*, 2020). Pre-eklamsia memiliki morbiditas dan mortalitas terbesar dibanding komplikasi kehamilan lainnya, yang memengaruhi 3% hingga 7% dari semua ibu hamil dan bertanggung jawab atas lebih dari 70.000 kematian maternal dan 500.000 kematian janin di seluruh dunia setiap tahun. Penyakit ini adalah penyebab utama kematian maternal, morbiditas ibu yang parah, perawatan intensif ibu, operasi *sectio caesarea*, dan prematuritas ((Ramos *et al.*, 2017; Rana *et al.*, 2019; Sathiya *et al.*, 2022)).

Penyebab pasti dari pre-eklamsia masih belum sepenuhnya diketahui, namun plasenta selalu menjadi figur utama dalam etiologi dari pre-eklamsia. Hal ini didukung karena adanya temuan bahwa dengan pengangkatan plasenta menyebabkan gejala dari pre-eklamsia dapat berkurang. Hipotesis utamanya adalah adanya defek invasi trofoblas dengan adanya *remodeling* arteri spiralis yang tidak tepat. Hal ini diasosiasikan dengan hipoperfusi uteroplasenta terkait yang berujung pre-eklamsia.



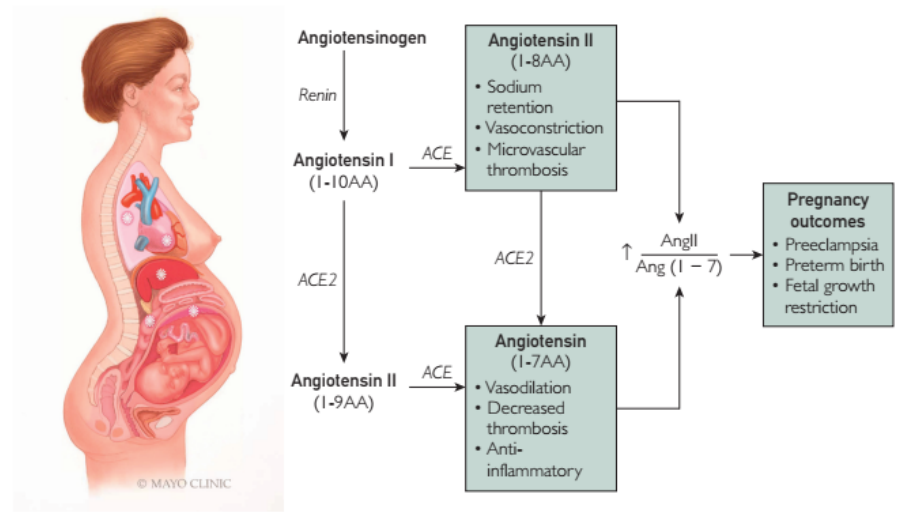
Gambar 1. Mekanisme patofisiologi terjadinya pre-eklamsia. (Phipps *et al.*, 2016)

Pre-eklamsia diinisiasi oleh beberapa penyebab seperti penurunan nitrit oksida (NO), heme oksigenase, dan faktor-faktor lain. Yang mana, perubahan ini akan memicu serangkaian fenomena hipoksia lokal, dan ketika terjadi reoksigenasi maka dapat memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), aktivasi sistem imun ibu, disfungsi endotel, percepatan proses apoptosis seluler, dan terjadi ketidakseimbangan antara faktor pro-angiogenik, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF), serta faktor anti-angiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFLT-1) yang berdampak merugikan berujung *pre-eklamsia*. Dampak merugikan yang mungkin ada pada pre-eklamsia antara lain adanya peningkatan tekanan darah, proteinuria, edema, gagal ginjal, trombositopenia, dan lain-lain (Phipps *et al.*, 2016; Ramos *et al.*, 2017) (Sathiya *et al.*, 2022).

2.1.2 Hubungan antara COVID-19 dengan *pre-eklamsia*

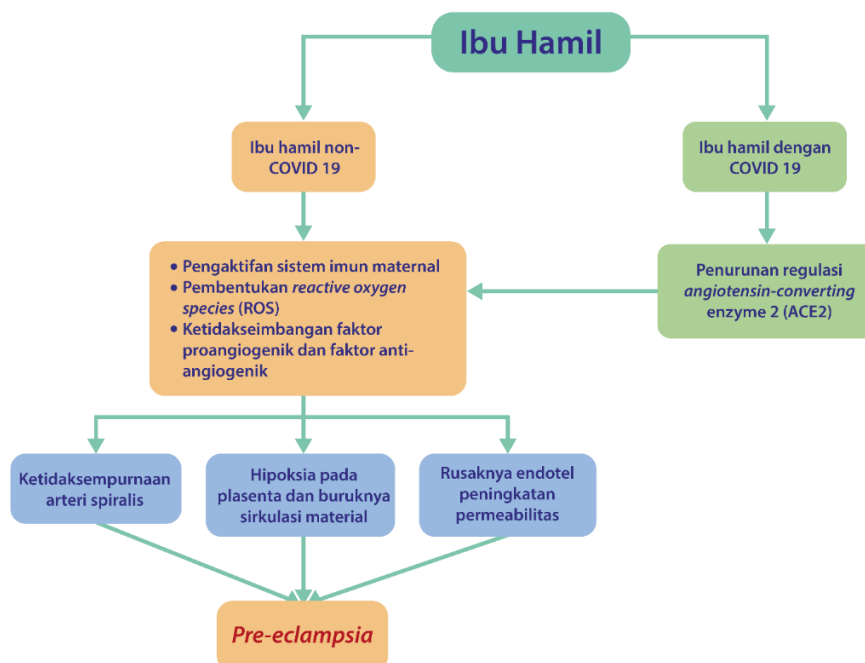
Enzim *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) memiliki peran kunci dalam hubungan antara infeksi COVID-19 dan pre-eklamsia. ACE2 mengkonversi angiotensin Ang I menjadi Ang-(1-9) dan Ang II menjadi Ang-(1-7) (aktivitas vasodilatasi, antitrombotik, dan antiinflamasi). Profil hormonal kehamilan normal ditandai dengan peningkatan awal dari semua komponen sistem reninangiotensin-aldosteron (RAAS), termasuk ACE2. COVID-19 diduga memiliki pengaruh terhadap kondisi pre-eklamsia. Hal ini disebabkan karena COVID-19 dan pre-eklamsia memiliki mekanisme umum yang serupa, antara lain abnormalitas sistem RAAS, aktivasi komplemen, disfungsi endotel, dan abnormalitas koagulasi (prokoagulopati). Secara khusus, SARS-CoV-2 yang merupakan virus penyebab COVID-19 akan memasuki sel melalui reseptor ACE2 yang pada dasarnya mengalami *upregulation* pada kehamilan normal. Sebagai hasil dari ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, ibu hamil mungkin berisiko tinggi mengalami komplikasi dari infeksi SARS-CoV-2. Setelah mengikat ACE2, SARS-CoV-2 menyebabkan *downregulation*, sehingga menurunkan tingkat angiotensin-(1-7), yang dapat menyebabkan efek vasokonstriksi, pengaktifan sistem imun ibu, pembentukan ROS, dan kondisi prokoagulopati. Kondisi ini secara tidak langsung meniru dan

memperparah kondisi yang serupa pada kejadian pre-eklamsia (Narang *et al.*, 2020) (Sathiya *et al.*, 2022).



Gambar 2. Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 hingga menyebabkan *outcome* (Narang *et al.*, 2020).

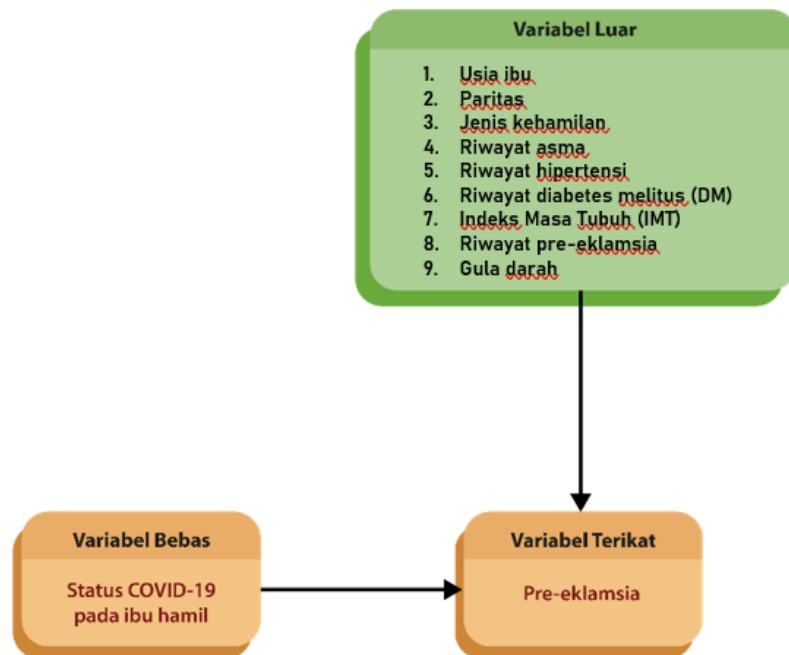
2.2 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep

Peneliti ingin mengetahui lebih dalam perihal pengaruh paparan COVID-19 terhadap peningkatan resiko terjadinya pre-eklamsia pada ibu hamil. Tujuan dari dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui apakah terjadi peningkatan prevalensi pre-eklamsia pada ibu hamil.



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Terdapat peningkatan risiko pre-eklamsia pada kelompok ibu hamil yang terinfeksi COVID-19. Ibu hamil dengan infeksi COVID-19 memiliki prevalensi pre-eklamsia yang lebih tinggi dibanding dengan ibu hamil yang tidak terinfeksi COVID-19.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif dengan metode analitik observasional dan menggunakan desain *case control*. Penelitian dilaksanakan dengan pengambilan data rekam medis di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen. Penelitian dilakukan dengan pengumpulan data untuk menilai paparan infeksi COVID-19 dan *outcome* yaitu pre-eklamsia. Dari pengukuran tersebut kemudian dibagi menjadi kelompok dengan *outcome* (pre-eklamsia) dan kelompok kontrol (Sastroasmoro, 2011). Setelah data terkumpul dilanjutkan dengan analisis univariat, bivariat, dan multivariat untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pre-eklamsia

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen. Waktu penelitian dilakukan selama ± 16 bulan.

3.3 Populasi dan Subyek Penelitian

3.3.1 Kriteria inklusi kelompok kasus

1. Ibu hamil trimester ke-3
2. Ibu hamil dengan diagnosis pre-eklamsia

3.3.2 Kriteria Inklusi Kelompok Kontrol

1. Ibu hamil trimester ke-3
2. Ibu hamil tanpa diagnosis pre-eklamsia

3.3.3 Kriteria Eksklusi

1. Catatan rekam medis tidak lengkap

3.3.4 Pengambilan Data

Penelitian ini akan mengambil dan menggunakan data sekunder dari rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen pada periode bulan Januari 2021 hingga Desember 2021.

3.3.5 Cara Pengambilan Sampel

Jumlah pasien dengan diagnosis pre-eklamsia pada periode Januari 2021 hingga Desember 2021 menurut data rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen ada sejumlah 91 pasien. Pada penelitian ini, peneliti menggunakan perbandingan 1:1 dan membutuhkan sejumlah 50 sampel untuk kasus maupun kontrol. Oleh karena itu, pemilihan subyek sampel pada penelitian ini dilakukan dengan pengambilan sejumlah 90 sampel data rekam medis pasien baik pada kelompok kasus dan kontrol. Hal ini untuk mencegah adanya kekurangan data akibat catatan rekam medis tidak lengkap. Sampel penelitian ini sudah disiapkan dan di randomisasi oleh pihak rekam medis oleh RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen sehingga peneliti hanya melanjutkan untuk proses pengambilan data. Kelompok kasus pada penelitian ini adalah kelompok ibu hamil dengan pre-eklamsia, sedangkan kelompok kontrol adalah kelompok ibu hamil tidak pre-eklamsia. Data rekam medis pasien yang tidak digunakan karena sudah mencukupi sejumlah 50 sampel untuk kasus dan kontrol dikembalikan kepada petugas rekam medis.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Status COVID-19 pada ibu hamil.

3.4.2 Variabel Terikat

Pre-eklamsia.

3.4.3 Variabel Luar

1. Usia ibu
2. Paritas
3. Jenis Kehamilan
4. Riwayat asma
5. Riwayat hipertensi
6. Riwayat diabetes melitus
7. Indeks massa tubuh (IMT)
8. Riwayat pre-eklamsia
9. Gula darah

3.5 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Kategori	Skala Ukur
Status COVID-19 pada ibu hamil.	Status COVID-19 pada ibu hamil yang diperiksa dengan pemeriksaan antigen dan <i>polymerase chain reaction</i> (PCR) pada saat <i>inpartu</i> dengan atau tanpa gejala tambahan yang didapat dari rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. Positif COVID-19 2. Negatif COVID-19	Nominal
Pre-eklamsia	Status pre-eklamsia pada ibu hamil berdasarkan hasil rekam medis yang terdapat di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. Positif pre-eklamsia 2. Negatif pre-eklamsia	Nominal
Usia ibu	Usia ibu hamil yang dihitung mulai dari tanggal lahir hingga usia hamil yang terekam dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. <20 tahun 2. 20-35 tahun 3. >35 tahun	Nominal
Paritas	Jumlah atau banyaknya kehamilan yang dialami ibu hamil yang terekam dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen. Nomor 1 dan 2 adalah kehamilan yang diduga berisiko, sedangkan nomor 3 adalah kehamilan yang relatif aman.	1. Primigravida (kehamilan ke-1) 2. grandemultigravida (kehamilan ke-5 kali atau lebih) 3. Kehamilan anak ke-2, ke-3, dan ke-4	Nominal
Jenis kehamilan	Jumlah janin yang dikandung semasa kehamilan ibu hamil yang diketahui dari data rekam medis yang terekam dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. Tunggal 2. Gemeli	Nominal

Tabel 2. Lanjutan

Variabel	Definisi	Kategori	Skala Ukur
Riwayat Diabetes Melitus	Riwayat diabetes melitus sebelum kehamilan yang dimiliki ibu hamil yang ditunjukkan dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. Dengan riwayat diabetes mellitus 2. Tanpa riwayat diabetes mellitus	Nominal
Riwayat hipertensi	Semua riwayat hipertensi sebelum kehamilan dan saat kehamilan yang dimiliki ibu hamil yang ditunjukkan dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. Dengan riwayat hipertensi 2. Tanpa riwayat hipertensi	Nominal
Riwayat eklamsia	pre- Riwayat eklamsia pada kehamilan sebelumnya yang ditunjukkan dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen	1. Dengan riwayat pre-eklamsia 2. Tanpa riwayat pre-eklamsia	Nominal
Riwayat asma	Riwayat penyakit asma sebelum kehamilan yang ditunjukkan dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen	1. Dengan riwayat asma 2. Tanpa riwayat asma	Nominal

Tabel 2. Lanjutan

Variabel	Definisi	Kategori	Skala Ukur
Indeks Masa Tubuh	Ukuran untuk mengetahui status gizi yang diukur dengan berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter) pada saat sebelum kehamilan (prakehamilan) dan dalam kehamilan yang ditunjukkan dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.	1. <i>Underweight</i> 2. Normal 3. <i>Overweight</i> 4. Obesitas	Nominal
Gula darah	Nilai gula darah sewaktu (GDS) pada ibu hamil yang ditunjukkan dalam catatan rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen	1. DM 2. Non-DM	Nominal

3.6 Instrumen Penelitian

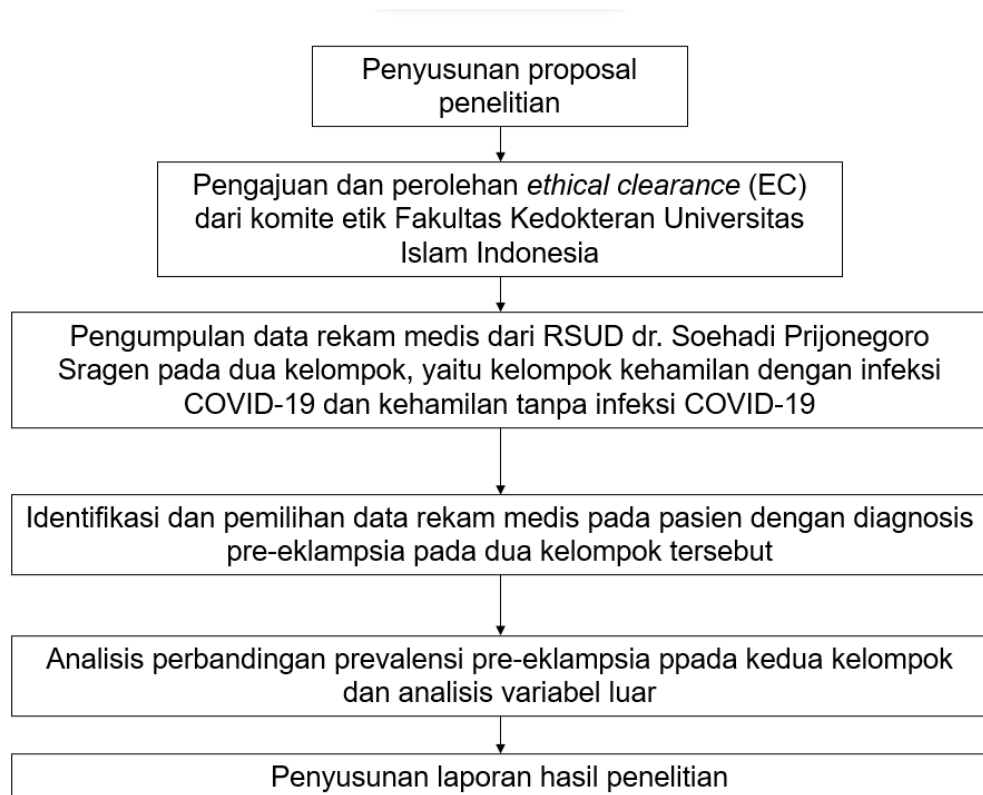
3.6.1 Data Sekunder

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari data rekam medis RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen pada pasien dengan diagnosis *pre-eklamsia* tanpa dan dengan infeksi COVID-19 dalam rentang waktu sesuai kriteria populasi dan subyek penelitian. Serta kelompok pasien kehamilan tanpa *pre-eklamsia* pada kelompok dengan dan tanpa infeksi COVID-19 untuk kelompok kontrol.

3.6.2 Alat dan Bahan Lain

Alat tulis berupa bolpoin, kertas, dan laptop.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.8 Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data hasil penelitian ini dianalisis menggunakan program software statistik *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). Analisis univariat dilakukan dengan tabel distribusi frekuensi dari variabel yang diteliti. Sedangkan, analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* untuk menguji hubungan antara variabel bebas terhadap variabel terikat, serta mencari perbedaan di antara 2 kelompok variabel bebas. Setelah analisis bivariat selanjutnya dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan regresi logistik

3.8.2 Penyimpanan Data

Penyimpanan data penelitian selama 1 tahun setelah pengambilan data karena mempertimbangkan kemungkinan revisi dan konfirmasi data, publikasi, dan penelitian lanjutan.

3.8.3 Dummy table

3.8.3.1. Variabel bebas dan variabel terikat

Tabel 3. *Dummy table 1*

COVID-19	Pre-eklamsia		<i>p value/ OR</i>
	+	-	
+			
-			

3.8.3.2. Variabel luar

Tabel 4. *Dummy table 2*

Paparan	Pre-eklamsia		<i>p value/ OR</i>
	+	-	
Usia Ibu	<20 tahun		
	20-35 tahun		
	>35 tahun		
Paritas	Primigravida		
	Kehamilan anak ke-2, ke-3, dan ke-4		
	Grandemultigravida		
Jenis Kehamilan	Tunggal		
	Gemeli		
Riwayat hipertensi	Positif		
	Negatif		
Riwayat diabetes melitus	Positif		
	Negatif		
Riwayat pre-eklamsia	Positif		
	Negatif		
Riwayat asma	Positif		
	Negatif		
Indeks massa tubuh (IMT)	<i>Underweight</i>		
	Normal		
	<i>Overweight</i>		
	Obesitas		
Gula darah	DM		
	Non-DM		

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini mengajukan *Ethical Clearance* (EC) dan telah disetujui oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia sebelum melakukan prosedur penelitian. Peneliti mengambil data rekam medis dengan persetujuan dan izin sebelumnya dari pihak rumah sakit terkait, menjaga kerahasiaan, dan tidak menyebarkan data pasien. Keterangan lolos kaji etik telah dikeluarkan dengan nomor: 13/Ka.Kom.Et/70/KE/X/2022.

3.10 Jadwal Penelitian

Tabel 5. Jadwal Penelitian

No	Kegiatan	Bulan dan Tahun						
		2021		2022		2023		
		10-12	1-3	4-5	6-9	10-12	1-2	3
1	Penyusunan proposal							
2	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>							
3	Persiapan penelitian							
4	Pengambilan data penelitian							
5	Pengolahan dan pengelompokan data penelitian							
6	Analisis data penelitian							
7	Pembuatan laporan penelitian							
8	Presentasi hasil penelitian							

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Analisis univariat karakteristik data dasar disajikan dalam bentuk deskriptif, yaitu berupa jumlah (n) dan persentase (%) untuk data kategorik, serta *mean* ± standar deviasi (SD), median (minimum-maksimum) untuk data kuantitatif. Tabel 6 memperlihatkan jumlah pasien dari kategori tiap variabel, yang terdiri atas 50 ibu hamil dengan pre-eklamsia (kasus) dan 50 ibu hamil sehat (kontrol). Pada variabel status COVID-19 positif, terdapat 16 pasien ibu hamil dengan pre-eklamsia dan 8 pasien ibu hamil sehat. Untuk status COVID-19 negatif, terdapat 34 pasien ibu hamil dengan pre-eklamsia dan 42 pasien ibu hamil sehat. Dan untuk variabel lain tercakup dalam tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik data dasar

Variabel	Kategori	Kelompok		Persentase (%)
		Pre-Eklamsia (n=50)	Kontrol Sehat (n=50)	
Status COVID-19	Positif	16	8	24,0
	Negatif	34	42	76,0
Usia Ibu	<20 tahun	2	7	46,0
	20-35 tahun	26	28	54,0
	>35 tahun	22	15	
Paritas	Primigravida	10	24	37,0
	Anak ke-2,3,4	37	26	63,0
	Grande Multigravida	3	0	
Jenis Kehamilan	Gemelli	2	2	4,0
	Tunggal	48	48	96,0
Riwayat Asma	Ya	1	0	1,0
	Tidak	49	50	99,0
Riwayat Hipertensi	Ya	15	5	20,0
	Tidak	35	45	80,0

Tabel 6. Lanjutan

Variabel	Kategori	Kelompok		Persentase (%)
		Pre-Eklamsia (n=50)	Kontrol Sehat (n=50)	
Riwayat DM	Ya	1	1	2,0
	Tidak	49	49	98,0
IMT	<i>Underweight</i>	3	7	41,0
	Normal	14	17	
	<i>Overweight</i>	6	14	59,0
	Obesitas	27	12	
Riwayat Pre-eklamsia	Positif	5	2	7,0
	Negatif	45	48	93,0
Tekanan Darah	Normal	4	19	23,0
	Prehipertensi	6	21	
	Hipertensi Derajat 1	12	8	77,0
	Hipertensi Derajat 2	28	2	
Gula Darah	DM	1	0	1,0
	Non-DM	49	50	99,0

Gula darah pasien yang terlibat di dalam penelitian ini memiliki rata-rata $89,27 \pm 28,46$ dan median 82,00 (58-127). Tekanan darah sistolik pasien memiliki rata-rata $140,39 \pm 25,07$ dan median 138,00 (100-222), sedangkan tekanan darah diastolik memiliki rata-rata $89,49 \pm 16,51$ dan median 87,00 (59-144) (Tabel 7). Sedangkan untuk nilai mean, median, nilai minimum, dan nilai maksimum untuk kelompok terpisah, kasus dan kontrol ditampilkan pada tabel 8 dan 9.

Tabel 7. Rata-rata, median gula darah, tekanan darah sistolik, dan diastolik seluruh sampel penelitian.

Variabel	Mean \pm SD	Median (Minimum - Maksimum)
Gula Darah	$89,27 \pm 28,46$	82,00 (58 - 271)
Sistolik	$140,39 \pm 25,07$	138,00 (100 - 222)
Diastolik	$89,49 \pm 16,51$	87,00 (59 - 144)

Tabel 8. Rata-rata, median gula darah, tekanan darah sistolik, dan diastolik pada kelompok kasus.

Variabel	Mean \pm SD	Median (Minimum - Maksimum)
Gula Darah	95,08 \pm 35,04	83,50 (59-271)
Sistolik	155,82 \pm 23,80	156,00 (105-222)
Diastolik	97,32 \pm 14,54	95,50 (65-144)

Tabel 9. Rata-rata, median gula darah, tekanan darah sistolik, dan diastolik pada kelompok kontrol.

Variabel	Mean \pm SD	Median (Minimum - Maksimum)
Gula Darah	83,46 \pm 18,41	81,00 (58-140)
Sistolik	124,96 \pm 14,75	123,50 (100-188)
Diastolik	81,66 \pm 10,85	80,00 (59-114)

Pada Tabel 10 berikut, tampak hasil analisis bivariat antara dua variabel. Rasio status COVID-19 positif pada kelompok pre-eklamsia lebih besar 2,47 kali dari kelompok kontrol, yang menunjukkan kemungkinan bahwa status COVID-19 positif menjadi faktor risiko pre-eklamsia, meskipun tidak bermakna signifikan ($p=0,061$). Usia ibu berisiko tinggi (<20 tahun dan >35 tahun) lebih besar 1,17 kali di kelompok pre-eklamsia dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi tidak bermakna signifikan ($p=0,688$). Status paritas primigravida dan grandemultigravida memiliki risiko 0,38 kali dibandingkan ibu yang hamil anak ke-2,3,4, dimana hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa status paritas ibu primigravida dan grande multigravida merupakan faktor protektif dari pre-eklamsia, yang berhubungan signifikan ($p=0,023$).

Tabel 10. Odds ratio dan analisis bivariat

Variabel	Kategori	Kelompok		OR	95% CI	Nilai p
		Pre-Eklamsia	Kontrol Sehat			
Status COVID-19	Positif	16	8	2,47	0,944 -	0,061
	Negatif	34	42	1	6,463	
Usia Ibu	<20 tahun dan >35 tahun	24	22	1,17	0,535 -	0,688
	20-35 tahun	26	28	1	2,581	
Paritas	Primigravida dan Grande Multigravida	13	24	0,38	0,164 -	0,023*
	Anak ke-2,3,4	37	26	1	0,882	

* $p<0,05$

Tabel 10. Lanjutan

Variabel	Kategori	Kelompok		OR	95% CI	Nilai p
		Pre-Eklamsia	Kontrol Sehat			
Jenis Kehamilan	Gemelli	2	2	1	0,135 -	1,000
	Tunggal	48	48	1	7,392	
Riwayat Asma	Ya	1	0	2,02	1,656 -	0,315
	Tidak	49	50	1	2,465	
Riwayat Hipertensi	Ya	15	5	3,86	1,278 -	0,012*
	Tidak	35	45	1	11,638*	
Riwayat DM	Ya	1	1	1	0,061 -	1,000
	Tidak	49	49	1	16,444	
IMT	<i>Overweight</i> dan <i>Obesitas</i>	33	26	1,79	0,800 -	0,155
	<i>Underweight</i> dan Normal	17	24	1	4,013	
Riwayat Pre-eklamsia	Positif	5	2	2,67	0,492 -	0,240
	Negatif	45	48	1	14,445	
Gula Darah	DM	1	0	2,02	1,656 -	0,315
	Non-DM	49	50	1	2,465	

* $p < 0,05$

Tidak terdapat perbedaan risiko untuk mengalami pre-eklamsia berdasarkan jenis kehamilan dan riwayat DM ($p > 0,05$). Rasio riwayat asma ditemukan 2,02 kali lebih besar pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, hubungan antara riwayat asma dengan pre-eklamsia tidak bermakna secara statistik ($p = 0,315$). Riwayat hipertensi ditemukan 3,86 kali lebih tinggi pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan kelompok kontrol, dimana hubungan antara riwayat hipertensi dan pre-eklamsia ditemukan bermakna signifikan ($p = 0,012$). Rasio indeks massa tubuh (IMT) *overweight* dan obesitas pada pre-eklamsia ditemukan 1,79 lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi hubungan antara status gizi lebih dengan pre-eklamsia tidak bermakna signifikan ($p = 0,155$). Riwayat pre-eklamsia positif juga didapatkan lebih tinggi 2,67 kali pada kelompok pre-eklamsia, tetapi hal ini tidak bermakna secara statistik ($p = 0,240$). Rasio gula darah yang menunjukkan adanya penyakit DM juga 2,02 kali ditemukan lebih besar pada kelompok pre-eklamsia, tetapi hubungan ini tidak bermakna signifikan ($p = 0,315$) (Tabel 10).

Tabel 11. Analisis multivariat

Variabel	Nilai <i>p</i>	OR
Status COVID-19	0,119	1,52
Paritas	0,130	0,96
Riwayat Hipertensi	0,015	4,27
IMT	0,536	1,32
Riwayat Pre-eklamsia	0,556	1,73

Pada Tabel 11, terdapat hasil analisis multivariat dari variabel status COVID-19, paritas, riwayat hipertensi, IMT, dan riwayat pre-eklamsia terhadap pre-eklamsia. Riwayat hipertensi ditemukan paling berpengaruh terhadap kejadian pre-eklamsia dibandingkan dengan variabel lainnya.

4.2. Pembahasan

Pandemi global *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), yang merupakan penyebab dari *coronavirus disease 2019* (COVID-19), diketahui berkaitan dengan luaran buruk pada beberapa populasi pasien, termasuk ibu hamil. Ibu hamil mengalami peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas terkait dengan infeksi. Hubungan antara SARS-CoV-2 dengan kehamilan telah dipelajari sejak awal dari pandemi COVID-19 (Serrano et al., 2022). Pada penelitian ini melalui analisis multivariat ditemukan bahwa status COVID-19 menjadi salah satu variabel yang berkontribusi terhadap kejadian pre-eklamsia ibu hamil. Status COVID-19 positif ditemukan 1,52 kali lebih sering pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan kelompok kontrol walaupun tidak bermakna secara statistik ($p=0,119$), yang menunjukkan kemungkinan bahwa status COVID-19 positif menjadi faktor risiko pre-eklamsia. Perubahan fisiologis pada kehamilan normal, metabolik, serta perubahan vaskular pada kehamilan berisiko tinggi dapat berdampak pada patogenesis atau dapat memperberat presentasi klinis dari COVID-19. SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), yang meningkat regulasinya pada kehamilan normal. Peningkatan regulasi dari ACE2 memediasi konversi dari angiotensin II, yang merupakan sebuah vasokonstriktor, menjadi angiotensin-(1-7), yang merupakan vasodilator, dan berkontribusi pada tekanan darah yang relatif rendah, meskipun terdapat peningkatan komponen lain dari sistem *renin-angiotensin-aldosteron*. Sebagai akibat dari tingginya ekspresi ACE2, ibu hamil akan mengalami peningkatan risiko komplikasi dari infeksi SARS-CoV-2. Ketika

berikatan dengan ACE2, SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya penurunan regulasi dari ACE2, yang kemudian menurunkan kadar angiotensin-(1-7), yang kemudian akan menimbulkan kondisi yang mirip atau bahkan memperburuk vasokonstriksi, inflamasi, dan efek pro-koagulopati yang terjadi pada pre-eklamsia. Beberapa laporan juga menyampaikan bahwa pre-eklamsia umum ditemukan pada pasien ibu hamil dengan infeksi COVID-19 (Jamieson and Rasmussen, 2022; Narang et al., 2020; Sathiya et al., 2022).

Pre-eklamsia adalah gangguan kehamilan multisistem, yang dicirikan dengan berbagai derajat malperfusi plasenta dan disertai dengan pelepasan faktor-faktor terlarut ke dalam sirkulasi, yang memicu terjadinya perlukaan pada endotel vaskular ibu dan mengakibatkan timbulnya hipertensi serta gangguan multiorgan. Menurut *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)*, mendefinisikan pre-eklamsia sebagai suatu penyakit atau kondisi dimana terdapat adanya hipertensi dan proteinuria yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu pada pasien yang sebelumnya normotensif. Pre-eklamsia merupakan komplikasi serius dari kehamilan, yang berdampak pada 3 hingga 7% kehamilan di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama kematian ibu dan bayi, terutama di negara-negara yang memiliki pendapatan rendah hingga menengah (Chappell et al., 2021; Espinoza et al., 2020). Pre-eklamsia meningkatkan risiko luaran kehamilan yang buruk, termasuk didalamnya kelahiran prematur dan berat bayi lahir rendah (Rana et al., 2019). Patogenesis pre-eklamsia belum sepenuhnya diketahui. Pre-eklamsia digolongkan ke dalam penyakit progresif, yang menimbulkan gejala dan perburukan fungsi organ seiring berjalannya waktu dan dapat disembuhkan hanya melalui persalinan (Chappell et al., 2021; Espinoza et al., 2020; Rana et al., 2019).

Pada ibu hamil dengan COVID-19 positif, terdapat 16 pasien ibu hamil dengan pre-eklamsia dan 8 pasien ibu hamil sehat. Untuk status COVID-19 negatif, terdapat 34 pasien ibu hamil dengan pre-eklamsia dan 42 pasien ibu hamil sehat. Rasio status COVID-19 positif pada kelompok pre-eklamsia lebih besar 2,47 kali dari kelompok kontrol, yang menunjukkan kemungkinan bahwa status COVID-19 positif menjadi faktor risiko pre-eklamsia, meskipun tidak bermakna signifikan ($p=0,061$). Hal ini didukung oleh penelitian dari Serrano et al. (2022) bahwa ibu hamil dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi mengalami pre-eklamsia daripada populasi umum. Pre-eklamsia dilaporkan terdapat pada 5,7% (95% CI 3,3-10,1) ibu hamil dengan COVID-19 di sebuah tinjauan sistematis. Pada tinjauan tersebut,

tidak didapatkan satu studi pun yang menyatakan adanya transmisi SARS-CoV-2 dari ibu ke janin di dalam uterus selama periode studi (Diriba et al., 2020). Studi lain menemukan bahwa infeksi COVID-19 selama kehamilan berkaitan kuat dengan pre-eklamsia, khususnya pada wanita nulipara (*Risk ratio* 1,89; 95% CI 1,17-3,05). Hubungan ini tidak bergantung pada faktor risiko lain dan kondisi atau riwayat pasien sebelumnya (*Risk ratio* 1,77; 95% CI 1,25-2,52) (Papageorgiou et al., 2021). Proporsi kasus yang berisiko tinggi mengalami pre-eklamsia ditemukan signifikan lebih tinggi di antara kelompok COVID-19 dibandingkan dengan populasi umum (19% dan 13,2%, $p=0,012$), terutama pada skrining trimester pertama. Menurut studi tersebut, hal ini kemungkinan disebabkan oleh faktor risiko maternal dibandingkan tanda plasenta yang menunjukkan kurangnya invasi trofoblas, yang ditunjukkan dari indeks massa tubuh di kelompok wanita dengan COVID-19 yang lebih tinggi, insidensi hipertensi kronis yang lebih tinggi, dan perokok yang lebih sedikit (Serrano et al., 2022).

Usia ibu berisiko tinggi (<20 tahun dan >35 tahun) ada pada kelompok pre-eklamsia sebanyak 24 ibu hamil dan kelompok kontrol sebesar 22, sedangkan usia ibu dengan rentang 20-35 tahun ada sebanyak 26 ibu hamil di kelompok pre-eklamsia dan 28 ibu hamil di kelompok kontrol. Usia ibu berisiko tinggi (<20 tahun dan >35 tahun) lebih besar 1,17 kali di kelompok pre-eklamsia dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi tidak bermakna signifikan ($p=0,688$). Dari 50 orang pasien pre-eklamsia, 3 orang mempunyai status gizi *underweight*, 14 orang memiliki status gizi normal, 6 orang berstatus gizi *overweight*, dan 27 orang termasuk ke dalam status gizi obesitas. Pada kelompok kontrol, 7 orang mengalami *underweight*, 17 orang berstatus gizi normal, 14 orang mempunyai status gizi *overweight*, sedangkan 12 orang lainnya berstatus obesitas. Rasio indeks massa tubuh (IMT) *overweight* dan obesitas pada pre-eklamsia ditemukan 1,79 lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi hubungan antara status gizi lebih dengan pre-eklamsia tidak bermakna signifikan ($p=0,155$). Sebuah studi *case control* dengan pendekatan kuantitatif yang dilakukan oleh Pandiangan dan Kusnanto (2017) bertujuan untuk menentukan determinan pre-eklamsia pada ibu hamil di Bantul. Dari hasil penelitiannya, 107 kasus (ibu hamil dengan pre-eklamsia di tahun 2015) dan 247 kontrol (ibu hamil tanpa pre-eklamsia), hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor yang terkait dengan insidensi pre-eklamsia adalah indeks massa tubuh yang tidak normal (OR=3,69; 2,00-7,07) dan

usia ibu di atas 35 tahun (OR=2,18; 1,24-3,85). Studi ini menemukan bahwa indeks massa tubuh merupakan faktor risiko pre-eklamsia pada ibu hamil (Pandiangan dan Kusnanto, 2017). Namun, hasil studi Pandiangan dan Kusnanto (2017) tidak sesuai dengan temuan pada studi ini, dimana usia ibu berisiko dan indeks massa tubuh tidak berkaitan signifikan terhadap kejadian pre-eklamsia. Indeks massa tubuh sebelum kehamilan $>30 \text{ kg/m}^2$ meningkatkan risiko pre-eklamsia sebesar 2,8 kali (95% CI 2,6-3,1) (Bartsch et al., 2016; Chappell et al., 2021). Studi lain menyebutkan bahwa usia ibu <17 tahun meningkatkan risiko pre-eklamsia hingga 2,98 kali, tetapi hasil ini tidak bermakna secara statistik (95% CI 0,39-22,76) (Duckitt and Harrington, 2005), sedangkan usia ibu >35 tahun hanya meningkatkan risiko pre-eklamsia sebanyak 1,2 kali (95% CI 1,1-1,3) (Bartsch et al., 2016). Usia ibu >40 tahun meningkatkan risiko pre-eklamsia sebanyak 1,5 kali (95% CI 1,2-2,0) (Bartsch et al., 2016) dan 1,68 kali (95% CI 1,23-2,29) apabila primipara, serta 1,96 kali (95% CI 1,34-2,87) apabila multipara (Duckitt and Harrington, 2005).

Pada variabel paritas, terdapat 10 ibu hamil pre-eklamsia dan 24 ibu hamil sehat pada kategori primigravida, terdapat 37 ibu hamil pre-eklamsia dan 26 ibu hamil sehat untuk kategori anak ke-2,3,4, dan terdapat 3 ibu hamil pre-eklamsia pada kategori grande multigravida. Status paritas ibu di kelompok pre-eklamsia 0,38 kali lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol, dimana hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa status paritas ibu primigravida dan grande multigravida merupakan faktor protektif dari pre-eklamsia, yang berhubungan signifikan ($p=0,023$). Hasil studi ini berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Pandiangan dan Kusnanto (2017), dimana paritas dibagi ke dalam 3 kategori, yaitu nulipara (OR=1), primipara (OR=0,94; 95% CI 0,52-1,68), dan multipara (OR=1,57; 95% CI 0,91-2,7). Status paritas tidak berhubungan signifikan terhadap kejadian pre-eklamsia pada studi di tahun 2017 ini. Studi lain yang meneliti variabel nulipara menemukan bahwa nulipara meningkatkan risiko pre-eklamsia sebanyak 2,10 kali (95% CI 1,9-2,4) hingga 2,91 kali (95% CI 1,28-6,61) (Bartsch et al., 2016; Chappell et al., 2021; Duckitt and Harrington, 2005).

Pada kelompok pre-eklamsia dan ibu hamil sehat, terdapat masing-masing 2 ibu hamil yang mempunyai jenis kehamilan gemelli, sedangkan 96 lainnya (48 ibu hamil dengan pre-eklamsia dan 48 ibu hamil sehat) memiliki jenis kehamilan tunggal. Tidak terdapat perbedaan rasio yang ditemukan di antara 2 kelompok

kasus dan kontrol pada variabel jenis kehamilan ($p>0,05$). Studi yang dilakukan oleh Bartsch *et al.* (2016) menemukan bahwa kehamilan multifetal meningkatkan risiko pre-eklamsia sebesar 2,9 kali (95% CI 2,6-3,1) (Bartsch *et al.*, 2016), dimana studi lain menemukan bahwa peningkatan risiko ada sebesar 2,93 kali (95% CI 2,04-4,21) jika kehamilan ganda dan 2,83 kali (95% CI 1,25-6,40) jika kehamilan triplet (Duckitt and Harrington, 2005). Sedangkan melalui penelitian oleh Ayunani *et al.* (2019) menemukan bahwa seorang ibu yang hamil dengan dua atau lebih janin yang dikandung memiliki risiko 3,97 kali lebih besar untuk mengalami pre-eklamsia pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol .

Riwayat DM dialami oleh 1 orang di kelompok pre-eklamsia dan 1 orang di kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan rasio yang ditemukan di antara 2 kelompok kasus dan kontrol pada riwayat DM ($p>0,05$). Pada kelompok pre-eklamsia, terdapat 1 ibu hamil yang mempunyai DM berdasarkan pemeriksaan gula darah. Gula darah pasien yang terlibat di dalam penelitian ini memiliki rata-rata $89,27 \pm 28,46$ dan median 82,00 (58-127). Rasio gula darah yang menunjukkan adanya penyakit DM juga 2,02 kali ditemukan lebih besar pada kelompok pre-eklamsia, tetapi hubungan ini tidak bermakna signifikan ($p=0,315$). Diabetes pregestasional diteliti oleh Bartsch *et al.* (2016) serta Duckitt dan Harrington (2005). Kedua studi menemukan bahwa diabetes pregestasional meningkatkan risiko pre-eklamsia sebesar 3 kali lipat (RR 3,7; 95% CI 3,1-4,3 dan RR 3,56; 95% CI 2,54-4,99). Melalui penelitian oleh Ayunani *et al.* (2019) juga menunjukkan bahwa seorang ibu yang pada kehamilannya mengalami diabetes memiliki risiko 9,28 kali lebih besar untuk mengalami preeklampsia.

Terdapat 1 pasien pre-eklamsia yang memiliki riwayat asma. Rasio riwayat asma ditemukan 2,02 kali lebih besar pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, hubungan antara riwayat asma dengan pre-eklamsia tidak bermakna secara statistik ($p=0,315$). Studi yang dilakukan oleh Mirzakhani *et al.* (2018) menemukan bahwa insidensi pre-eklamsia tidak berkaitan dengan adanya diagnosis asma (dengan diagnosis asma 8,9% vs. tanpa diagnosis asma 7,4%). Namun, ibu hamil dengan asma tidak terkontrol memiliki risiko 3 kali lebih tinggi mengalami pre-eklamsia, dibandingkan dengan ibu hamil dengan asma terkontrol atau ibu hamil tanpa asma (Mirzakhani *et al.*, 2018). Sebuah analisis subgrup manajemen asma aktif menunjukkan bahwa terdapat risiko lebih tinggi asma maternal pada kejadian pre-eklamsia tanpa manajemen aktif (RR 1,70; 95%

CI 1,11-2,59) (Mirzakhani et al., 2018). Sebuah meta-analisis menyatakan bahwa setidaknya terdapat 50% peningkatan risiko pre-eklamsia pada ibu hamil dengan asma (RR 1,54, 95% CI 1,32-1,81) (Murphy et al., 2011).

Dari 50 orang pasien pre-eklamsia, terdapat 15 orang yang memiliki riwayat hipertensi. Pada kelompok kontrol yang terdiri atas 50 orang, terdapat 5 orang yang memiliki riwayat hipertensi. Riwayat hipertensi ditemukan 3,86 kali lebih tinggi pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan kelompok kontrol, dimana hubungan antara riwayat hipertensi dan pre-eklamsia ditemukan bermakna signifikan ($p=0,012$). Di sebuah studi, riwayat hipertensi kronis meningkatkan risiko pre-eklamsia sebanyak 5 kali (*Pooled unadjusted relative risk* 5,1; 95% CI 4,0-6,5) (Bartsch et al., 2016). Terdapat 4 orang dengan tekanan darah normal, 6 orang di kelompok prehipertensi, 12 orang dengan hipertensi derajat 1, dan 28 orang dengan hipertensi derajat 2 di kelompok pre-eklamsia. Pada kelompok kontrol, terdapat 19 orang yang memiliki tekanan darah normal, 21 orang dengan prehipertensi, 8 orang dengan hipertensi derajat 1, dan 2 orang dengan hipertensi derajat 2. Tekanan darah sistolik pasien memiliki rata-rata $140,39 \pm 25,07$ dan median 138,00 (100-222), sedangkan tekanan darah diastolik memiliki rata-rata $89,49 \pm 16,51$ dan median 87,00 (59-144).

Riwayat pre-eklamsia terdapat pada 5 orang di kelompok pre-eklamsia dan 2 orang di kelompok kontrol. Riwayat pre-eklamsia positif juga didapatkan lebih tinggi 2,67 kali pada kelompok pre-eklamsia, tetapi hal ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,240$). Sebuah studi menyatakan bahwa faktor risiko klinis tertinggi (hingga 8 kali peningkatan risiko) untuk pre-eklamsia adalah adanya riwayat pre-eklamsia sebelumnya (*Pooled unadjusted relative risk* 8,4; 95% CI 7,1-9,9). Risiko ini didapatkan lebih rendah pada kehamilan pertama ibu dengan pre-eklamsia, tetapi tidak pada kehamilan berikutnya (Bartsch et al., 2016). Studi yang lain mengungkapkan bahwa terdapat peningkatan risiko sebesar 7 kali lipat pada ibu hamil yang sebelumnya memiliki riwayat pre-eklamsia terhadap kejadian pre-eklamsia (*Unadjusted relative risk* 7,19; 95% CI 5,85-8,83) (Duckitt and Harrington, 2005; Rana et al., 2019).

Hasil analisis multivariat yang dilakukan pada 5 variabel yaitu: (1) status COVID-19, (2) paritas, (3) riwayat hipertensi, (4) IMT, dan (5) riwayat pre-eklamsia terhadap pre-eklamsia ditemukan bahwa riwayat hipertensi berkontribusi paling besar terhadap kejadian pre-eklamsia dibandingkan dengan variabel lainnya, yaitu

dengan nilai OR 4,27 kali (p 0,015). Status COVID-19 juga ditemukan sebagai nomor ke-2 yang paling berkontribusi terhadap pre-eklamsia dengan OR 1,52 (p =0,119), artinya status COVID-19 positif ditemukan 1,52 kali lebih sering pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan kelompok kontrol. Sebuah meta-analisis yang mendukung penelitian ini meninjau faktor risiko pre-eklamsia dari aspek maternal, fetal, dan riwayat penyakit di Asia dan Afrika menemukan bahwa faktor risiko pre-eklamsia dari ibu adalah hipertensi kronis (9,74; 95% CI 1,69-56,04), diabetes gestasional (9,28; 95% CI 4,49-19,19), indeks massa tubuh pra-kehamilan (2,70; 95% CI 2,08-3,50), usia ibu saat kehamilan (2,37; 95% CI 2,29-2,46), dan nuliparitas (2,08; 95% CI 1,44-3,01). Dari faktor janin, faktor risiko pre-eklamsia adalah kehamilan gemeli (4,24; 95% CI 3,14-5,73). Dari aspek riwayat penyakit, riwayat hipertensi kronis meningkatkan risiko pre-eklamsia sebesar 8,28 kali (95% CI 5,92-11,59), dan riwayat pre-eklamsia sebesar 6,9 kali (95% CI 3,58-13,31) (Ayunani et al., 2019).

4.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki kendala penelitian terkait dengan pengambilan data penelitian rekam medis dari RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen, banyak data rekam medis yang tidak lengkap pencatatannya seperti tidak mencantumkan berat badan, tinggi badan, gula darah, dan lain sebagainya. Hal tersebut menyebabkan banyak data rekam medis yang harus dikeluarkan dan tidak digunakan pada penelitian ini.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Pandemi COVID-19 diketahui berkaitan dengan luaran buruk pada ibu hamil yaitu pre-eklamsia. Melalui analisis multivariat ditemukan bahwa status COVID-19 menjadi salah satu variabel yang berkontribusi terhadap kejadian pre-eklamsia ibu hamil. Status COVID-19 positif ditemukan 1,52 kali lebih sering pada kelompok pre-eklamsia dibandingkan kelompok kontrol walaupun tidak bermakna secara statistik ($p= 0,119$), yang menunjukkan kemungkinan bahwa status COVID-19 positif menjadi faktor risiko pre-eklamsia. Faktor yang paling berhubungan dengan kejadian pre-eklamsia adalah riwayat hipertensi. Riwayat hipertensi 4,27 kali lebih sering ditemukan terjadi pada kelompok pre-eklamsia daripada kelompok kontrol ($p=0,015$).

5.2 Saran

1. Kedepan dapat dilakukan penelitian dengan besar sampel yang lebih besar dan dengan desain penelitian yang berbeda
2. Ibu hamil dengan Riwayat hipertensi memerlukan pemantauan dan ANC yang lebih ketat untuk pencegahan, deteksi dini, dan penanganan yang lebih baik terhadap risiko terjadinya pre-eklamsia.
3. Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya klinisi dapat melakukan pencatatan rekam medis yang lebih lengkap.
4. Perlunya pemerintah untuk menjaga masyarakat agar tetap mematuhi protokol kesehatan dan menjaga kebersihan pribadi melalui peraturan maupun edukasi untuk menghindari infeksi COVID-19 yang dapat meningkatkan risiko pre-eklamsia.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, M.I.A., Ernawati, Dachlan, E.G., 2018. The Hypertension in Pregnancy Problems in Indonesia. DUTCH Found. Postgrad. Med. COURSES Indones. "The Contin. care pre eclampsia mother-infant-child" At Fac. Med. Univ. Airlangga 13, s16.
- Ayunani, M., Nurrachmawati, A., Susanti, R., 2020. Faktor Ibu, Janin Dan Riwayat Penyakit Sebagai Risiko Preeklampsia Di Asia Dan Afrika: Suatu Meta-Analisis. *J. Kesehat. Reproduksi* 10, 127–139. <https://doi.org/10.22435/kespro.v10i2.2357>
- Bartsch, E., Medcalf, K.E., Park, A.L., Ray, J.G., Al-Rubaie, Z.T.A., Askie, L.M., Berger, H., Blake, J., Graves, L., Kingdom, J.C., Lebovic, G., Lord, S.J., Maguire, J.L., Mamdani, M.M., Meloche, J., Urquia, M.L., van Wagner, V., 2016. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *The BMJ* 353.
- Chappell, L.C., Cluver, C.A., Kingdom, J., Tong, S., 2021. Pre-eclampsia. *The Lancet*.
- Dekker, G., Robillard, P.Y., Roberts, C., 2011. The etiology of preeclampsia: The role of the father. *J. Reprod. Immunol.* 89, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.12.010>
- Diriba, K., Awulachew, E., Getu, E., 2020. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 25, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
- Duckitt, K., Harrington, D., 2005. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *Br Med J*.
- Ernawati, E., 2023. The risk of persistent hypertension and chronic kidney disease in early and late-onset preeclampsia, a report from a low middle income country.
- Espinoza, J., Vidaeff, A., Pettker, C.M., Simhan, H., 2020. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists.
- Ganji, S.H., Kukes, G.D., Lambrecht, N., Kashyap, M.L., Kamanna, V.S., 2014. Therapeutic role of niacin in the prevention and regression of hepatic steatosis in rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 306, 320–327. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00181.2013>
- Jamieson, D.J., Rasmussen, S.A., 2022. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 226, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>

- Murphy, V.E., Namazy, J.A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J., Gibson, P.G., 2011. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG*.
- Narang, K., Enninga, E.A.L., Gunaratne, M.D.S.K., Ibirogba, E.R., Trad, A.T.A., Elrefaei, A., Theiler, R.N., Ruano, R., Szymanski, L.M., Chakraborty, R., Garovic, V.D., 2020. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin. Proc.* 95, 1750–1765. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
- Pandiangan, J.M., Kusnanto, H., 2017. Determinan preeklamsia pada ibu hamil di Bantul. *Ber. Kedokt. Masy.* 33, 423–426.
- Papageorgiou, A.T., Deruelle, P., Gunier, R.B., Rauch, S., García-May, P.K., Mhatre, M., Usman, M.A., Abd-Elsalam, S., Etuk, S., Simmons, L.E., Napolitano, R., Deantoni, S., Liu, B., Prefumo, F., Savasi, V., do Vale, M.S., Baafi, E., Zainab, G., Nieto, R., Maiz, N., Aminu, M.B., Cardona-Perez, J.A., Craik, R., Winsey, A., Tavchioska, G., Bako, B., Oros, D., Rego, A., Benski, A.C., Hassan-Hanga, F., Savorani, M., Giuliani, F., Sentilhes, L., Risso, M., Takahashi, K., Vecchiarelli, C., Ikenoue, S., Thiruvengadam, R., Soto Conti, C.P., Ferrazzi, E., Cetin, I., Nachinab, V.B., Ernawati, E., Duro, E.A., Kholin, A., Firlit, M.L., Easter, S.R., Sichitiu, J., Bowale, A., Casale, R., Cerbo, R.M., Cavoretto, P.I., Eskenazi, B., Thornton, J.G., Bhutta, Z.A., Kennedy, S.H., Villar, J., 2021. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 225, 289.e1-289.e17.
- Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., Jim, B., 2016. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 1102–1113. <https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>
- Ramos, J.G.L., Sass, N., Costa, S.M.H., 2017. Preeclampsia: Definitions of Hypertensive States during Pregnancy Pathophysiological Foundations. *Rev Bras Ginecol Obs.* 39, 496–512.
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., Karumanchi, S.A., 2019. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ. Res.* 124, 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
- Sastroasmoro, S.I., 2011. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*.
- Sathiya, R., Rajendran, J., Sumathi, S., 2022. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy. *Rambam Maimonides Med. J.* 13, e0007. <https://doi.org/10.5041/rmmj.10464>
- Serrano, B., Mendoza, M., Garcia-Aguilar, P., Bonacina, E., Garcia-Ruiz, I., Garcia-Manau, P., Gil, J., Armengol-Alsina, M., Fernandez-Hidalgo, N., Sulleiro, E., Lopez-Martinez, R.M., Ricart, M., Martin, L., Lopez-Quesada, E., Vives, A., Maroto, A., Maiz, N., Suy, A., Carreras, E., 2022. Shared risk factors for COVID-19 and preeclampsia in the first trimester: An observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 101, 803–808.
- Syeda, S., Baptiste, C., Breslin, N., Gyamfi-bannerman, C., 2020. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free

information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 .
The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the
company ' s public news and information .

Verma, S., Carter, E.B., Mysorekar, I.U., 2020. SARS-CoV2 and pregnancy: An
invisible enemy? *Am. J. Reprod. Immunol.* 84, 1–6.
<https://doi.org/10.1111/aji.13308>

WHO Indonesia, 2021. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Coronavirus
Coronavirus Disease Disease Situation World Health World Health
Organization Organization 28 April 2021 53, 1–11.

LAMPIRAN



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uii.ac.id

Nomor : 13/Ka.Kom.Et/70/KE/X/2022

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Hubungan Infeksi Covid-19 dengan Pre-Eklamsia pada Ibu Hamil Trimester Ketiga di RSUD Dr. Soehadi Prijonegoro Sragen"

Peneliti Utama : **Muhammad Rakha Pratama**
Principal Investigator

Nama Institusi : **Program Studi Pendidikan Dokter FK UII**
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 18 Oktober 2022
Ketua
Chairman

dr. Rahma Yuantari, M.Sc, Sp.PK

***Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan**
****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*



**FAKULTAS
KEDOKTERAN**

Gedung Dr. Soekman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kalurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fki@uii.ac.id
W. fki.uii.ac.id

Nomor : 1214/Dek/70/Div.Ak&TI/XI/2022
Lamp. : -
Hal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Direktur RSUD Dr. Soehadi Prijonegoro Sragen
Jawa Tengah

Assalamu'alaikum wr.wb.

Dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah (KTI) sebagai syarat kelulusan mahasiswa Prodi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, maka dengan ini kami mohon bantuan Bapak/Ibu/Sdr untuk memberi ijin pada mahasiswa kami :

Nama : Muhammada Rakha Pratama
No. Mhs. : 19711189
No. Hp : 081226045554
Pembimbing KTI : Dr. dr. Titik Kuntari, MPH
Judul KTI : Hubungan Infeksi COVID-19 dengan Pre-eklamsia pada Ibu Hamil Trimester Ketiga di RSUD Dr. Soehadi Prijonegoro Sragen

agar dapat melakukan penelitian/survey/try-out/studi kasus/pengambilan data di Instansi Bapak/Ibu/Sdr.

Demikian permohonan kami, atas perhatian dan kerjasama Bapak/Ibu/Sdr kami ucapkan terimakasih.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Yogyakarta, 27 Rabi'ul Akhir 1444 H
22 November 2022 M

Dekan,

Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes





PEMERINTAH KABUPATEN SRAGEN
RSUD dr. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN

Jln. Raya Sukowati No. 534 Telp. (0271) 891068, Fax. (0271) 890158 Sragen 57215
 Website <http://www.rsoehadi.sragenkab.go.id> dan E-mail : rsudsragen1958@gmail.com

Sragen, 24 November 2022

Nomor : 070 / 3535 / 05.1.1 / 2022
 Sifat :
 Lamp. : -
 Perihal : Ijin Penelitian

Kepada :
 Yth. Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas Islam Indonesia
 Jl. Kaliurang KM 14,5 Yogyakarta
 Di

YOGYAKARTA

Dengan Hormat,

Memperhatikan surat saudara Nomor : 1214/Dek/70/Div.Ak&TI/XI/2022, tanggal 22 November 2022 perihal tersebut diatas, maka dengan ini diberitahukan bahwa atas permohonan tersebut pihak kami tidak keberatan dan mengijinkan mahasiswa saudara tersebut :

N a m a : Muhammad Rakha Pratama
 NIM : 19711189
 Program Studi : S1 Kedokteran
 Institusi : Universitas Islam Indonesia

Untuk melaksanakan survei data/penelitian di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen dalam rangka penulisan Tugas Akhir, dengan judul : "HUBUNGAN INFEKSI COVID-19 DENGAN PRE-EKLAMPSIA PADA IBU HAMIL TRIMESTER KETIGA DI RSUD dr. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN "

Dengan ketentuan :

1. Membayar biaya pengambilan data/penelitian Rp. 413.000 untuk program S1 (Perbup. No. 62 Tahun 2022).
2. Mengumpulkan Hasil Laporan Penelitian ke Bid. Peningkatan Mutu dan Pendidikan (Diklat) RSUD dr. Soehadi Prijonegoro sragen

Demikian untuk menjadikan periksa dan atas kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

RSUD dr. SOEHADI PRIJONEGORO SRAGEN
 WADIR PELAYANAN DAN MUTU



dr. EFIN MIRADININGRUM
 NIP. 19671104200701 2 009

Tembusan disampaikan, kepada Yth.:

1. RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen
2. Ybs
3. Perlinggal

