

**ARTIKEL PENELITIAN**

---

**Scoping Review: Transmisi Vertikal SARS-CoV-2 pada Wanita Hamil Terkonfirmasi COVID-19 di Asia**

**Vira Annisa Fitriyani,<sup>1</sup> Djonny Djuarsa,<sup>2</sup> Titik Respati<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

<sup>3</sup>Bagian Kesehatan Mata, Rumah Sakit Angkatan Udara (RSAU) dr. M. Salamun

**Abstrak**

COVID-19 merupakan masalah kesehatan masyarakat yang terjadi di seluruh dunia. Namun demikian, pengetahuan mengenai transmisi vertikal COVID-19 belum terlalu banyak. Beberapa penelitian mengenai transmisi vertikal menghasilkan *outcome* yang berbeda-beda. Pemahaman mengenai transmisi vertikal sangat dibutuhkan agar peneliti dan tenaga kesehatan dapat segera menangani apabila terjadi tingkat penyakit yang lebih parah. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kemungkinan terjadi transmisi vertikal dan mekanismenya. Penelitian ini merupakan *scoping review* dengan menggunakan enam *database*, yaitu *Springer Link*, *Jama*, *Ovid*, *Proquest*, *Pubmed*, dan *Sciencedirect*. Terdapat 879 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan 708 artikel yang termasuk ke dalam kriteria eksklusi. Terdapat 17 artikel dari hasil penyaringan berdasar atas PICOS. Jumlah artikel yang memenuhi kriteria kelayakan adalah tujuh artikel. Pada penelitian dengan populasi di Asia ini, transmisi vertikal dibuktikan dengan uji RT-PCR SARS-CoV-2 dari sampel neonatal, seperti cairan amnion, *swab* nasofaring, faring, orofaring, nasal, dan tenggorokan, serta uji serologi IgM anti SARS-CoV-2 dari darah. Simpulan penelitian ini adalah transmisi vertikal SARS-CoV-2 dapat terjadi pada wanita hamil yang terkonfirmasi COVID-19.

**Kata kunci:** COVID-19, kehamilan, neonatal, transmisi vertikal

**Scoping Review: Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Pregnant Women with Confirmed COVID-19 in Asia**

**Abstract**

COVID-19 is a public health problem that occurs worldwide. However, very little is known regarding COVID-19's vertical transmission. The results of research on this matter have different outcomes. Researchers and health workers need to understand vertical transmission to respond quickly if more severe levels of disease appear. The purpose of this study was to determine the possibility of vertical transmission and its mechanism. This research is a *scoping review* using six *databases*: *Springer Link*, *Jama*, *Ovid*, *Proquest*, *Pubmed*, and *Sciencedirect*. Eight hundred seventy-nine articles meet the inclusion criteria, and 708 articles meet the exclusion criteria. The results of the screening based on PICOS were 17 articles. However, seven articles match the eligibility criteria. In this study, the vertical transmission showed by SARS-CoV-2 RT-PCR testing of neonatal samples, such as amniotic fluid, *swabs* from nasopharynx, pharynx, oropharynx, nasal and throat, as well as anti-SARS-CoV-2 IgM serological test from blood. This study concludes that vertical transmission of SARS-CoV-2 can occur in pregnant women with confirmed COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, neonatal, pregnancy, vertical transmission

Received: 28 Januari 2022; Revised: 29 Jan 2022; Accepted: 29 Jan 2022; Published: 31 Jan 2022

**Korespondensi:** Vira Annisa Fitriyani, Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Provinsi Jawa Barat. *E-mail:* [viraanf@gmail.com](mailto:viraanf@gmail.com)

## Pendahuluan

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).<sup>1,2</sup> Kasus COVID-19 dilaporkan pertama kali pada 31 Desember 2019 di kota Wuhan, Cina.<sup>1-3</sup> Pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi.<sup>1,2</sup> Sampai 29 November 2021, terdapat 261.877.542 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan 5.219.772 kematian di seluruh dunia.<sup>4</sup>

Salah satu kalangan yang rentan terhadap COVID-19 adalah wanita hamil atau wanita hamil dengan usia tua, berat badan berlebih, dan terdapat riwayat seperti hipertensi serta diabetes melitus.<sup>5</sup> Infeksi SARS-CoV-2 pada pasien hamil menimbulkan kekhawatiran karena infeksi virus corona lain seperti *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *middle east respiratory syndrome* (MERS) berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas ibu dan neonatal yang parah, keguguran, kelahiran prematur, dan lahir mati.<sup>6,7</sup>

Pada infeksi SARS dan MERS tidak terdapat kasus transmisi vertikal dari wanita hamil ke neonatal.<sup>8</sup> Sementara pada kasus COVID-19, hasil dari penelitian-penelitian mengenai hal ini masih heterogen, seperti hasil penelitian yang menunjukkan bahwa bayi yang dilahirkan dari ibu yang positif dilaporkan memiliki hasil tes negatif untuk tujuh sampel duplikat dari darah, feses, dan orofaring bayi, lalu terdapat juga penelitian pada semua neonatal yang lahir dari 14 wanita hamil, termasuk penelitian oleh Khan dkk. (2020) dan Li dkk. (2020) yang menunjukkan bahwa semuanya negatif terhadap virus.<sup>19</sup> Hal tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan Yu dkk. (2020) yang menemukan satu dari tujuh neonatal positif terhadap SARS-CoV-2 setelah 36 jam dilahirkan, serta penelitian terbaru menunjukkan antibodi imunoglobulin M (IgM) terhadap SARS-CoV-2 di darah bayi yang baru lahir.<sup>19</sup> Antibodi IgM ini tidak dapat ditransfer melalui plasenta karena hanya dapat diproduksi oleh fetus sebagai respons terhadap virus, hal ini menunjukkan bahwa neonatal telah terinfeksi ketika masih berada di dalam uterus.<sup>10</sup>

Transmisi vertikal didefinisikan sebagai penularan patogen infeksius dari ibu ke janin selama periode antepartum dan intrapartum, atau ke neonatal selama periode *postpartum* melalui plasenta dalam rahim, kontak cairan tubuh saat melahirkan, atau melalui kontak langsung karena menyusui setelah lahir.<sup>6</sup> Menurut WHO, mekanisme terjadi transmisi vertikal dapat terjadi melalui tiga cara.<sup>11</sup> Pertama, transmisi *in utero* melalui jalur hematogen atau yang lebih jarang, jalur *ascending*.<sup>11</sup> Kedua, transmisi *intrapartum* yang terjadi ketika persalinan dan melahirkan, dan neonatal harus terpapar patogen infeksi di darah maternal,

sekresi vagina, atau feses ketika proses melahirkan.<sup>11</sup> Ketiga, transmisi *postnatal* dapat terjadi langsung dari ibu ke anak melalui menyusui, dari pernapasan atau sekresi lain dari maternal yang dapat menular, serta dapat melalui kontak dengan pengasuh atau benda yang terinfeksi.<sup>11</sup>

Transmisi vertikal SARS-CoV-2 ini memungkinkan untuk terjadi karena penelitian Li dkk. (2020) menunjukkan bahwa reseptor SARS-CoV-2 terekspresi pada plasenta dan sel desidua, keduanya merupakan penghubung antara maternal dan fetus selama kehamilan.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui apakah SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan secara vertikal pada wanita hamil terkonfirmasi COVID-19 dan mekanismenya.

## Metode

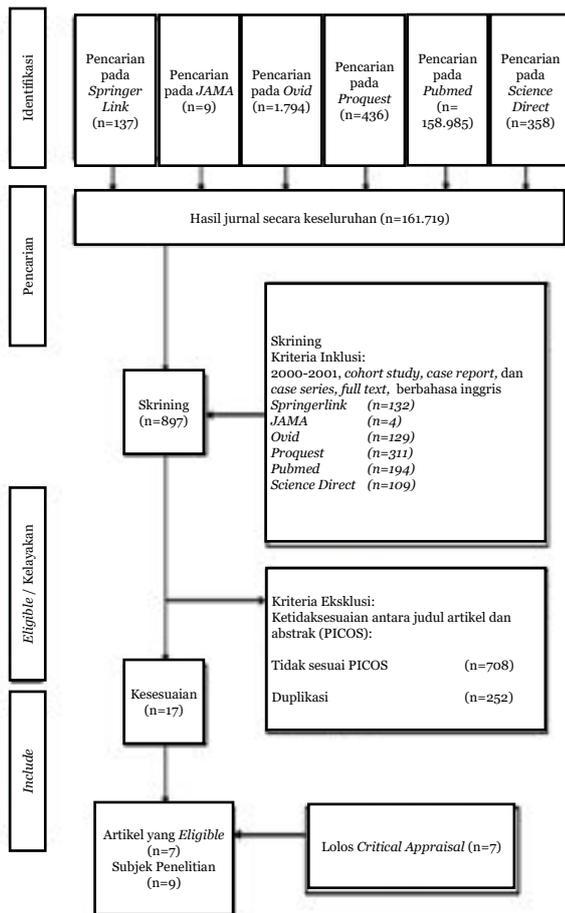
Jenis penelitian ini adalah *scoping review* dengan tujuan mengetahui apakah SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan secara vertikal pada wanita hamil terkonfirmasi COVID-19. Penyusunan protokol *review* menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*).

Pencarian data dilakukan pada enam *database*, yaitu *Springer Link*, *Jama*, *Ovid*, *Proquest*, *Pubmed*, dan *Scencedirect* dengan jumlah hasil pencarian data sebanyak 161.719. Skrining data untuk menyesuaikan dengan kriteria inklusi dan membuang artikel yang duplikasi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah artikel yang dipublikasi pada jurnal internasional pada enam *database*; artikel penelitian yang diterbitkan dari 2020 sampai tahun 2021; tipe artikel penelitian *original research articles* (*cohort study*, *case report*, dan *case series*); artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*); artikel berbahasa Inggris. Terdapat 252 artikel yang duplikasi. Artikel yang didapat dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS. P (*Population*), yaitu wanita hamil yang terkonfirmasi positif COVID-19 dan neonatalnya di Asia, I (*Intervention* atau *Exposure*) adalah transmisi vertikal SARS-CoV-2, C (*Comparison*) tidak ada, O (*Outcome*) adalah neonatal yang terkonfirmasi positif COVID-19 berdasar atas RT-PCR dari sampel cairan amnion, plasenta, darah tali pusat neonatal, sekret vagina, sekret serviks, *swab* vagina, *swab* serviks, *swab* rektal pada maternal dan perinatal, *swab* nasofaring dan tenggorokan pada neonatal, ASI, dan serologi positif IgM pada neonatal, dengan S (*Study*) berasal dari *cohort study*, *case report*, dan *case series*.

Penilaian kualitas (kelayakan) data didasarkan pada data (artikel penelitian) dengan teks lengkap (*full text*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria eksklusi pada

penelitian ini adalah ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak; artikel yang duplikasi; artikel yang penelitiannya berada di luar Asia.

Telaah kritis pada *scoping review* ini dilakukan oleh peneliti menggunakan *checklist* yang sesuai dengan *cohort study*, *case report*, dan *case series* berdasar atas Joanna Briggs Institute.



Gambar Diagram PRISMA

## Hasil Penelitian

Pada pencarian awal jurnal mengenai transmisi vertikal SARS-CoV-2 pada wanita hamil terkonfirmasi COVID-19 di Asia dengan menggunakan portal jurnal internasional yang telah terakreditasi, didapatkan 161.719 jurnal. Hasil skrining dengan kriteria inklusi didapatkan 879 jurnal yang memenuhi kriteria, kemudian hasil skrining dengan kriteria eksklusi dan PICOS didapatkan 17 jurnal yang memenuhi syarat untuk dilakukan *critical appraisal*. Setelah dilakukan *critical appraisal*, didapatkan tujuh jurnal yang memenuhi kriteria, seperti yang disajikan pada Tabel. Terdapat 10 jurnal yang tidak lolos *critical appraisal*, terdiri dari 8 artikel *cohort* dan 2 artikel *case report*.

## Pembahasan

Hasil penelitian berisi analisis tujuh artikel penelitian yang telah ditinjau berdasar atas kriteria inklusi, kriteria eksklusi, dan telaah kritis. Dari tujuh artikel, lima artikel merupakan penelitian pada tahun 2020 dan dua artikel merupakan penelitian pada tahun 2021. Desain penelitian pada semua artikel ini merupakan studi *case report*. Penelitian yang berasal dari Cina dan Iran masing-masing berjumlah tiga artikel, sedangkan sisanya berasal dari Arab Saudi.

Semua artikel memiliki sampel yang sama, yaitu ibu hamil yang terkonfirmasi COVID-19 dan neonatalnya. Ibu hamil berjumlah 7 orang, sedangkan neonatal berjumlah 9 orang karena terdapat 1 ibu hamil yang melahirkan 3 bayi kembar. Konfirmasi COVID-19 pada ibu hamil dibuktikan melalui uji *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) dengan mayoritas spesimen berasal dari nasofaring, spesimen lainnya berasal dari nasal, faring, orofaring, dan tenggorokan.

Enam dari tujuh artikel menunjukkan bahwa ibu hamil terkonfirmasi COVID-19 saat usia kehamilan berada di trimester akhir. Penemuan ini memperkuat artikel Zheng dkk.<sup>12</sup> (2020) yang tidak menemukan infeksi SARS-CoV-2 pada pasien dengan kehamilan awal dan pertengahan pada penelitiannya, menunjukkan bahwa pasien pada kehamilan akhir mungkin merupakan populasi yang rentan terhadap penyakit pernapasan dibanding dengan pasien pada kehamilan awal dan pertengahan.<sup>12</sup> Sistem imunologis maternal beradaptasi dan berubah seiring dengan pertumbuhan dan perkembangan fetus pada berbagai tahap kehamilan, berawal dari *pro-inflammatory state* (menguntungkan untuk implantasi embrio dan plasentasi) pada trimester satu, lalu menjadi *anti-inflammatory state* (berguna untuk pertumbuhan fetus) pada trimester kedua, dan akan mencapai *second pro-inflammatory state* (persiapan untuk melahirkan) pada trimester tiga.<sup>13</sup> Kadar hormon estrogen dan progesteron yang tinggi akan menyebabkan saluran pernapasan atas membengkak ditambah dengan ekspansi paru yang terbatas pada trimester akhir kehamilan membuat wanita hamil menjadi lebih rentan terhadap patogen respirasi seperti SARS-CoV-2.<sup>13,14</sup>

Persalinan pada wanita hamil terbagi menjadi dua cara, yaitu melalui operasi sesar pada enam wanita dan melalui vagina pada satu wanita. Semua neonatal yang dilahirkan menunjukkan hasil uji COVID-19 yang positif, kecuali pada dua dari tiga bayi kembar yang dilahirkan secara sesar. Banyaknya anak yang terinfeksi dari wanita yang bersalin secara sesar membuktikan bahwa operasi sesar tidak menyebabkan risiko infeksi pada anak lebih kecil daripada persalinan vagina. Hal ini sesuai dengan penelitian kohor oleh Lopian dkk.<sup>15</sup> (2020) yang menyatakan persalinan vagina tidak

**Tabel Hasil Scoping Review Transmisi Vertikal SARS-CoV-2 pada Wanita Hamil Terkonfirmasi COVID-19 di Asia**

RT-PCR SARS-CoV-2 Pada Neonatal												
No	Judul Penelitian, Tahun, Lokasi	Jumlah Wanita Hamil	Jumlah Neonatal	Metode Diagnosis pada Wanita Hamil	Cara Melahirkan	Cairan Amnion	Darah Tali Pusat	Plasenta	ASI	Swab Neonatal	Tes lain	Neonatal Serologi IgM anti-Sars-CoV-2
1	<i>Vertical transmission of COVID-19 in a 1-day-old Neonate, 2020, Iran</i>	1	1	RT-PCR SARS-CoV-2 dari swab nasofaring	CD	TD	TD	TD	TD	Nasofaring (+)	TD	TD
2	<i>Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn, 2020, Cina</i>	1	1	RT-PCR SARS-CoV-2 dari swab nasofaring	CD	TD	TD	TD	(-)	Nasofaring (-)	Sekret vagina (-) pada ibu	(+)
3	<i>A case report of neonatal COVID-19 infection in China, 2020, Cina</i>	1	1	rRT-PCR SARS-CoV-2 dari swab faring	CD	TD	(-)	(-)	(-)	Faring (+), anal (-)	TD	TD
4	<i>Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report, 2021, Iran</i>	1	3	RT-PCR SARS-CoV-2 dari swab nasofaring	CD	TD	TD	TD	TD	Nasofaring (+) pada 1/3 neonatus	TD	TD
5	<i>A neonate born to an infected COVID-19 mother was tested positive just 24 hours after its birth, 2021, Arab Saudi</i>	1	1	RT-PCR SARS-CoV-2 dari swab nasofaring	VD	TD	TD	TD	TD	Nasofaring (+)	TD	TD
6	<i>Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection, 2020, Iran</i>	1	1	RT-PCR SARS-CoV-2 dari swab nasal dan tenggorokan	VD	(+)	TD	TD	TD	Nasal (+), tenggorokan (+)	TD	TD
7	<i>Clinical and imaging features of COVID-19 in a neonate, 2020, Cina</i>	1	1	RT-PCR SARS-CoV-2 pada swab orofaring	CD	TD	TD	TD	TD	Orofaring (+)	TD	TD

Keterangan: CD; caesarean delivery, TD; tidak dilakukan

berhubungan dengan risiko infeksi neonatal yang tinggi. Cai dkk.<sup>16</sup> (2021), tingkat infeksi COVID-19 pada neonatal, kematian neonatal, dan kematian ibu tidak lebih besar ketika ibu melahirkan melalui vagina. Tidak terdapat cukup bukti yang mendukung bahwa operasi sesar lebih baik daripada persalinan per vaginam dalam mencegah kemungkinan transmisi vertikal dari ibu hamil yang dikonfirmasi dengan COVID-19 ke neonatal.<sup>16</sup> Hal ini terjadi karena transmisi vertikal

dapat terjadi saat neonatal belum lahir, yaitu saat fetus masih berada di dalam rahim atau disebut intrauterin. Transmisi vertikal intrauterin kemungkinan dapat terjadi karena ditemukan ekspresi tinggi dari ACE-2 sebagai reseptor dari SARS-CoV-2 pada pertemuan antara maternal dan fetus, termasuk sel stroma dan sel perivaskular dari desidua dan VCT dan SCT di plasenta.<sup>17</sup> TMPRSS2 ditemukan juga pada VCT, SCT, dan sel epitel glandular.<sup>17</sup> ACE2 dan TMPRSS2

mengalami perubahan dinamis di *Extravillous trophoblast* (EVT), dengan kadar yang rendah pada saat plasenta awal (8 minggu) dan meningkat secara signifikan pada tahap selanjutnya (24 minggu).<sup>17</sup>

Waktu dilakukan uji SARS-CoV-2 pada sembilan neonatal dimulai dari awal saat neonatal dilahirkan sampai neonatal berusia 16 hari. Terdapat lima artikel yang melakukan uji SARS-CoV-2 dalam waktu 24 jam dan 2 artikel melakukan penelitiannya lebih dari 24 jam. Pada sebagian besar *case report*, hasil tes yang positif terjadi dengan penundaan 16–72 jam setelah lahir; oleh karena itu, Rabiei dkk.<sup>18</sup> (2021) merekomendasikan agar semua bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi COVID-19 dites ulang dalam beberapa jam berikutnya jika tes segera setelah lahir negatif. Pada penelitiannya, uji PCR SARS-CoV-2 untuk bayi negatif segera setelah lahir dan berubah menjadi positif pada satu bayi dengan waktu antara uji pertama dan uji kedua dilakukan isolasi penuh dan tidak terdapat paparan yang dicurigai.<sup>18</sup> *Center for Disease Control and Prevention* menyarankan untuk melakukan uji dalam waktu 24 jam untuk menghindari kemungkinan terjadi hasil yang *false-positive* karena kontaminasi SARS-CoV-2 yang terdapat pada cairan maternal.<sup>19</sup> Pada laporan skrining RT-PCR SARS-CoV-2 pada nasofaring secara universal, 2,2% (9/418) neonatal positif dalam waktu 24 jam setelah melahirkan, delapan ibu di antaranya memiliki RT-PCR dari nasofaring yang negatif dan tidak memiliki gejala, dan tujuh neonatus yang diuji ulang menunjukkan hasil yang negatif.<sup>20</sup> Ini menunjukkan sulit menginterpretasikan tes RT-PCR SARS-CoV-2 positif tunggal pada neonatus, karena diperlukan hasil uji yang persisten untuk dapat membedakan apakah terdapat kontaminasi superfisial (menyebabkan hasil positif palsu) atau terdapat infeksi neonatus yang sebenarnya.<sup>11</sup>

Semua penelitian yang terdapat pada *scoping review* ini menggunakan metode *real time reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) dan terdapat satu penelitian yang menggunakan metode serologi untuk mendeteksi IgM anti SARS-CoV-2. Spesimen yang digunakan untuk RT-PCR berasal dari sekret vagina pada maternal, darah tali pusat, cairan amnion, plasenta, *swab* nasal, *swab* nasofaring, *swab* orofaring, *swab* faring, *swab* tenggorokan, dan *swab* anal pada neonatal, serta ASI. Transmisi vertikal COVID-19 ini paling banyak diteliti dari spesimen *swab* nasofaring pada neonatus. Hal ini mungkin terjadi karena pada sel paru neonatus yang berusia sehari, didapatkan bahwa ACE2 dan TMPRSS2 terekspresi sangat tinggi di *airway epithelial cells*.<sup>10</sup> Terdapat tujuh dari sembilan neonatus yang positif COVID-19, dibuktikan oleh hasil uji RT-PCR yang positif dari *swab* nasofaring pada tiga neonatus, *swab* faring pada satu neonatus, *swab* orofaring pada satu neonatus, dan *swab* nasal, amnion, dan

tenggorokan pada satu neonatus, serta uji serologi dengan peningkatan IgM terhadap SARS-CoV-2 pada satu neonatus. Pemeriksaan pada neonatus ini dapat memiliki hasil yang positif palsu karena terdapatnya kontaminasi superfisial.<sup>11</sup> Tes positif tambahan dari jenis spesimen yang biasanya steril (misalnya darah neonatus, sampel saluran pernapasan bagian bawah, cairan serebrospinal) dapat memberikan informasi penting untuk memungkinkan diferensiasi kontaminasi dari infeksi neonatal.<sup>11</sup> Terdapat peningkatan IgM anti-SARS-CoV-2 pada satu neonatus menunjukkan bahwa fetus merespons terhadap infeksi karena IgM dan IgA pada maternal tidak dapat melewati plasenta, kecuali terdapat disrupsi plasenta.<sup>8</sup> SARS-CoV-2 IgM pada neonatus dari lahir sampai kurang dari tujuh hari setelah melahirkan, diasumsikan menunjukkan respons fetus terhadap infeksi di rahim, sedangkan IgM kurang dari tujuh hari diikuti deteksi respons imun neonatus setelah tujuh hari diasumsikan mencerminkan infeksi intrapartum atau awal *postnatal*.<sup>11</sup>

Menurut WHO dalam *definition and categorization of the timing of the mother-to-child transmission of SARS-CoV-2*, mekanisme terjadi transmisi vertikal dapat terjadi melalui tiga cara.<sup>11</sup> Pertama, transmisi *in utero* melalui jalur hematogen atau yang lebih jarang, jalur *ascending*.<sup>11</sup> Kedua, transmisi intrapartum yang terjadi ketika persalinan dan melahirkan, serta neonatus harus terpapar patogen infeksi di darah maternal, sekresi vagina, atau feses ketika proses melahirkan.<sup>11</sup> Ketiga, transmisi *postnatal* dapat terjadi langsung dari ibu ke anak melalui menyusui, dari pernapasan atau sekresi lain dari maternal yang dapat menular, serta dapat melalui kontak dengan pengasuh atau benda yang terinfeksi.<sup>11</sup>

Untuk menentukan deinisi dan kategorisasi transmisi vertikal COVID-19, dapat dilakukan dengan menentukan (1) infeksi ibu yang terdokumentasi, menggunakan definisi kasus WHO COVID-19, kapan saja selama kehamilan untuk infeksi *in utero*; dekat waktu kelahiran untuk infeksi intrapartum dan awal *postnatal*; (2) tes untuk mengevaluasi kemungkinan paparan awal *in utero* atau intrapartum; dan 3) tes untuk mengevaluasi pajanan/kegigihan virus di kemudian hari atau respons imun spesifik virus pada janin/neonatus. Setelah itu, dikategorikan menjadi terkonfirmasi; *possible* (bukti bersifat sugestif tetapi tidak memastikan adanya infeksi); *unlikely* (sedikit dukungan untuk diagnosis tetapi infeksi tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan); dan *indeterminate* (ketika tes yang diperlukan untuk mendefinisikan klasifikasi belum dilakukan).<sup>11</sup>

Pada penelitian Bordbar dkk.<sup>21</sup> (2020), ibu terkonfirmasi pada hari kedua setelah melahirkan, jadi kemungkinan transmisi dapat terjadi ketika intrapartum atau *early postnatal*. RT-PCR pada sampel nasofaring yang positif pada usia dua hari

dan menjadi negatif pada usia empat hari dapat mengkategorikan transmisi vertikal pada neonatal ini ke dalam *unlikely intrapartum*.<sup>11,21</sup> Dong dkk.<sup>22</sup> (2020), ibu terkonfirmasi COVID-19 tiga hari sebelum melahirkan, jadi kemungkinan transmisi dapat terjadi ketika *in utero*, intrapartum atau *early postnatal*. Terdapat peningkatan IgM terhadap SARS-CoV-2 pada usia 2 jam, 7 hari, dan 14 hari sehingga kasus ini dapat dikategorikan sebagai kasus *possible in utero*.<sup>11,22</sup> Wang dkk.<sup>23</sup> (2020), ibu dikonfirmasi COVID-19 pada hari melahirkan maka kemungkinan transmisi dapat terjadi ketika intrapartum atau *postnatal*. Pada usia 36 jam, neonatal positif COVID-19 melalui uji rRT-PCR SARS-CoV-2 dari spesimen *swab* faring, tetapi menjadi negatif pada usia 16 hari. Hasil uji SARS-CoV-2 pada spesimen darah tali pusat dan plasenta menunjukkan hasil negatif. Kemungkinan mekanisme transmisi vertikal pada penelitian ini tidak dapat diketahui karena tidak terdapat uji yang dilakukan pada usia 48 jam sampai 7 hari.<sup>11,23</sup> Rabie dkk.<sup>24</sup> (2021), ibu terkonfirmasi COVID-19 lima hari sebelum melahirkan maka kemungkinan transmisi dapat terjadi saat *in utero*, intrapartum, atau *early postnatal*. Neonatus ini negatif COVID-19 saat diuji pertama melalui RT-PCR dari *swab* nasofaring segera setelah lahir, lalu menjadi positif setelah dilakukan uji ulang. Kemungkinan mekanisme transmisi vertikal pada neonatal ini tidak dapat dilakukan karena tidak diketahuinya waktu dilakukan uji kedua.<sup>11,24</sup> Huseynova dkk.<sup>19</sup> (2021), ibu terkonfirmasi COVID-19 saat hari persalinan maka kemungkinan transmisi dapat terjadi ketika *in utero*, intrapartum, atau *postnatal*. Neonatal positif COVID-19 melalui uji RT-PCR dari *swab* nasofaring pada usia 24 jam, lalu menjadi negatif pada usia 48 jam, hal ini menyebabkan neonatus berada pada kategori *unlikely in utero transmission*.<sup>11,19</sup> Zamaniyan dkk.<sup>25</sup> (2020), ibu terkonfirmasi COVID-19 empat hari sebelum melahirkan maka transmisinya dapat terjadi ketika *in utero*, intrapartum, atau *post natal*. Uji RT-PCR dari cairan amnion positif pada hari pertama, uji dari sampel *swab* nasal dan tenggorokan pada hari kedua serta seminggu kemudian tetap positif, hal itu menunjukkan bahwa transmisi vertikal pada neonatus ini *possible in utero*.<sup>11,25</sup> Xiong dkk.<sup>26</sup> (2020), ibu terkonfirmasi COVID-19 saat hamil, jadi kemungkinan transmisi dapat terjadi *in utero*. Uji RT-PCR dari *swab* nasofaring segera setelah lahir adalah positif, empat hari kemudian hasilnya tetap positif, hal ini menunjukkan bahwa transmisi vertikal pada neonatal ini *indeterminate in utero*.<sup>11,26</sup>

Transmisi vertikal kemungkinan dapat terjadi karena ditemukan ekspresi tinggi ACE-2 sebagai reseptor dari SARS-CoV-2 pada pertemuan antara maternal dan fetus, termasuk sel stroma dan sel perivaskular dari desidua dan VCT dan SCT di plasenta.<sup>27</sup> TMPRSS2 ditemukan juga pada VCT, SCT, dan sel epitel glandular.<sup>17</sup> ACE2 dan TMPRSS2 mengalami perubahan dinamis di *Extravillous*

*trophoblast* (EVT), dengan kadar yang rendah pada saat plasenta awal (8 minggu) dan meningkat secara signifikan pada tahap selanjutnya (24 minggu).<sup>17</sup> Ekspresi bersama ACE2 dan TMPRSS2 pada plasenta dan sel desidua menunjukkan bahwa plasenta rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan risiko infeksi terhadap fetus mungkin meningkat seiring dengan berlangsungnya kehamilan. Angiotensin 1-7, diproduksi oleh ACE2, memfasilitasi vasodilatasi pada sirkulasi maternal-fetus yang menguntungkan untuk penyebaran virus.<sup>17</sup>

ACE2 juga terekspresi di jantung, hati, dan paru fetus. Selain itu, ditemukan ekspresi ACE2 yang tinggi pada *airway epithelial cells* di paru manusia saat *post-natal day 1* (PND 1) yang berbeda dari ekspresi tinggi dalam sel alveolar di paru dewasa.<sup>17</sup> Perubahan dinamis yang signifikan dari ACE2 dan TMPRSS2 terobservasi juga pada *murine* sebelum dan sesudah lahir. Pada akhir kehamilan, baik ACE2 dan TMPRSS2 terekspresi sangat tinggi di *airway epithelial cells*. Segera setelah lahir (PND1-PND 3), ACE2 dan TMPRSS2 terekspresi sangat tinggi pada sel alveolar, sel bersilia, dan sel klub dari paru *murine*. Setelah PND 1-PND 3, ACE2 dan TMPRSS2 terekspresi rendah di paru. Spektrum luas dari ekspresi ACE2 menunjukkan bahwa bayi baru lahir mungkin sangat rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2.<sup>17</sup>

Keterbatasan pada *scoping review* ini bagi peneliti adalah artikel yang didapatkan sedikit dengan jumlah sampel neonatus yang sedikit serta tidak terdapat penelitian *case series* dan *cohort* karena banyak yang tereliminasi ketika dilakukan telaah kritis.

## Simpulan

Berdasar atas penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa transmisi vertikal SARS-CoV-2 pada wanita hamil yang terkonfirmasi COVID-19 dapat terjadi.

## Saran

Diharapkan peneliti selanjutnya yang meneliti transmisi vertikal COVID-19 dapat menambahkan kata kunci lain pada pencarian dan memperluas *database*. Menjadi masukan untuk praktisi kesehatan agar neonatus diperiksa dalam waktu 24 jam, jika hasilnya negatif segera lakukan tes ulang.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

### Konflik Kepentingan

Penulis menunjukkan tidak ada *conflict of interest* dalam artikel ini.

### Daftar Pustaka

- Karia R, Gupta I, Khandait H, Yadav A, Yadav A. COVID-19 and its modes of transmission. *SN Compr Clin Med*. 2020 Oct 1;2(10):1798–801.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 tentang pedoman pencegahan dan pengendalian corona virus disease 2019 (COVID-19). Indonesia: Menteri Kesehatan RI; 2020.
- Zulmansyah Z, Nugraha GI, Agustian D, Gurnida DA. Association of chest X-rays features with the length of stay in suspected COVID-19 status. *GMHC*. 2021;9(2):165–70.
- Worldometer [homepage pada internet]. COVID-19 Coronavirus pandemic [updated 2021 Nov 29] [diunduh 29 November 2021]. Tersedia dari: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- World Health Organization [homepage pada internet]. Coronavirus disease (COVID-19): pregnancy and childbirth [updated 2020 Sept 2; diunduh 30 Januari 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>
- Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, dkk. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):35–53.
- Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka S, dkk. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med*. 2020 Dec 19;18(1):330.
- Diriba K, Awulachew E, Getu E. 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*. 2020;25(1):1–14.
- Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020 Sep;508(April):254–66.
- Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020 Apr 1;15(4):1–12.
- World Health Organization 2021. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. *Sci Brief*. 2021 Feb:1–14.
- Zheng T, Guo J, He W, Wang H, Yu H, Ye H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: 2 case reports on maternal and neonatal outcomes in Yichang city, Hubei Province, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e21334.
- Vale AJM, Fernandes ACL, Guzen FP, Pinheiro FI, de Azevedo EP, Cobucci RN. Susceptibility to COVID-19 in pregnancy, labor, and postpartum period: immune system, vertical transmission, and breastfeeding. *Front Glob Women's Heal*. 2021 Feb;2:1–16.
- Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Feb;139:103122.
- Lopian M, Kashani-Ligumsky L, Czeiger S, Cohen R, Schindler Y, Lubin D, dkk. Safety of vaginal delivery in women infected with COVID-19. *Pediatr Neonatol*. 2021 Jan 1;62(1):90–6.
- Cai J, Tang M, Gao Y, Zhang H, Yang Y, Zhang D, dkk. Cesarean section or vaginal delivery to prevent possible vertical transmission from a pregnant mother confirmed with COVID-19 to a neonate: a systematic review. *Front Med*. 2021 Feb 17;8.
- Zhang H, Zhang H. Entry, egress and vertical transmission of SARS-CoV-2. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(3):168–74.
- Rabiei M, Soori T, Abiri A, Farsi Z, Shizarpour A, Pirjani R. Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report. *J Mec Case Report*. 2021 Feb;15(1):87.
- Huseynova RA, Bin Mahmoud AL, Huseynov O, Almalkey M, Almotiri AA, Sumaily HH, dkk. A neonate born to an infected COVID-19 mother was tested positive just 24 hours after its birth. *Clin Case Reports*. 2021 Feb 10;00:11–4.
- McDevitt KEM, Ganjoo N, Mlangeni D, Pathak S. Outcome of universal screening of neonates for COVID-19 from asymptomatic mothers. *Int J Pharm*. 2020;81:452–82.
- Bordbar A, Kashaki M, Rezaei F, Jafari R. Vertical transmission of COVID-19 in a 1-day-old neonate. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Sept 17;38(101879).

22. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, dkk. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846–8.
23. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, dkk. A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 1;71(15):853–7.
24. Rabiei M, Soori T, Abiri A, Farsi Z, Shizarpour A, Pirjani R. Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Feb 18;15:87.
25. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenatal Diag*. 2020;40:1759–61.
26. Xiong Y, Zhang Q, Zhao L, Shao J, Zhu W. Clinical and imaging features of COVID-19 in a neonate. *Chest*. 2020 Jul 1;158(1):e5–7.
27. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020 Apr 1;15(4).