

Infeksi Covid-19 pada Ibu Hamil dan Kejadian Anomali Kongenital: Scoping Review

Patricia Alika Kurniawan^{1*}, Eugenia Maria Alodia Hartono¹, Shinta Prawitasari²

¹Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

²Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

Korespondensi: ^{1*}patriciaalika27@gmail.com

Submisi: 20 Mei 2022; Revisi: 6 Juli 2022; Penerimaan: 6 Juli 2022

ABSTRACT

Background: Covid-19 (coronavirus disease 2019) is caused by Severe Acute Respiratory Coronavirus (SARS-CoV 2). Pregnant women have higher risk to get infection, including covid-19. Vertical transmission from mother to fetal does not seem to appear in covid-19, but further studies are still needed. Several cases have reported maternal vascular malperfusion and chronic histiocytic intervillitis with trophoblast necrosis in the placenta of mothers infected by covid-19, which can directly affect fetal development in the uterus. To date, little is known about the effect of SARS-CoV 2 infection in pregnancy. However, SARS-CoV 2 infection in the first trimester of pregnancy may have the potential to cause complication such as miscarriage and congenital anomaly.

Objective: This study was conducted to describe if there was any influence of covid-19 infection in pregnancy may lead up to the incidence of fetal congenital anomalies.

Method: This was a scoping review. Journals that suited inclusion and exclusion criteria were collected and analyzed. The inclusion criteria was journal discussing covid-19 in pregnancy correlated with fetal congenital anomaly. Exclusion criterias were journals not written in English or not full text. The journal was searched on PubMed. Data was presented in the table.

Results and Discussion: A scoping review was carried out on 9 journals that matched the inclusion and exclusion criteria. A total of 6 journals did not show any association of congenital anomalies in infants born to mothers infected with covid-19. Three of the six journals did not find any congenital anomalies, while the other three journals consecutively stated that there was no relationship between maternal covid-19 infection and hearing loss, congenital heart disease, and neurodevelopmental delay (hearing loss and retinopathy of prematurity) in infants. One journal concluded that there was a significant increase in fine motor transient abnormalities. One journal concluded that eye abnormalities may be caused by fetomaternal transmission of covid-19 or an indirect effect of maternal covid-19 infection when optic tract development occurred. One journal was unable to conclude whether abnormal brain MRI results in 3 infants had any correlation with mother's covid-19 infection during pregnancy. There were two journals that found placental insufficiency in subjects infected with covid-19.

Conclusion: The correlation between fetal congenital anomaly and maternal covid-19 infection has not been well established. Therefore, further investigation is still needed.

Keywords: Congenital Anomaly; Covid-19; Pregnancy

ABSTRAK

Latar Belakang: Covid-19 (*coronavirus disease* 2019) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Coronavirus* (SARS-CoV 2). Ibu hamil memiliki risiko lebih untuk terkena infeksi, termasuk infeksi covid-19. Transmisi vertikal dari ibu hamil ke janin tampaknya tidak terjadi pada infeksi covid-19, namun hal ini masih perlu diteliti lebih lanjut. Beberapa laporan menemukan adanya *maternal vascular malperfusion* dan *intervillositis histiositik kronis* dengan nekrosis tropoblas pada plasenta ibu yang terinfeksi covid-19, dimana dapat secara langsung mempengaruhi perkembangan janin dalam rahim. Hingga saat ini, dampak infeksi SARS-CoV 2 pada kehamilan masih banyak belum diketahui. Namun demikian, infeksi SARS-CoV 2 memiliki potensi untuk menyebabkan komplikasi kehamilan pada trimester 1 meliputi keguguran dan anomali kongenital.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh infeksi covid-19 pada ibu hamil dan kejadian anomali kongenital pada janin.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *scoping review*. Jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dikumpulkan dan dianalisis. Kriteria inklusi yakni jurnal yang membahas infeksi covid-19 pada ibu hamil terkait luaran bayi dengan kelainan kongenital. Kriteria eksklusi meliputi jurnal yang tidak berbahasa inggris ataupun tidak *full text*. Pencarian jurnal dilakukan di PubMed. Hasil tinjauan data disajikan dalam bentuk tabel.

Hasil dan Pembahasan: Penelitian dilakukan pada 9 jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 6 jurnal tidak menunjukkan adanya hubungan anomali kongenital pada bayi yang lahir dari ibu terinfeksi covid 19. Tiga dari enam jurnal tersebut tidak menemukan anomali kongenital, sedangkan tiga jurnal lainnya secara berurutan menyatakan tidak adanya hubungan antara infeksi covid-19 maternal dengan gangguan pendengaran, penyakit jantung bawaan, serta perlambatan perkembangan saraf (gangguan pendengaran dan retinopati prematuritas) bayi. Satu jurnal menyimpulkan adanya hasil peningkatan abnormalitas transien motorik halus yang signifikan. Satu jurnal menyimpulkan adanya kemungkinan

abnormalitas mata yang disebabkan oleh transmisi fetomaternal covid-19 atau efek tidak langsung dari infeksi covid-19 maternal pada saat perkembangan traktus optikus. Satu jurnal lainnya tidak dapat menyimpulkan hasil abnormal MRI otak pada 3 subyek bayi memiliki korelasi dengan paparan covid 19 pada saat kehamilan. Adapun sebanyak dua jurnal menemukan adanya insufisiensi plasenta pada subyek yang terinfeksi covid-19.

Kesimpulan: Hubungan antara anomali kongenital dan infeksi covid-19 maternal masih perlu diteliti lebih lanjut. Hingga saat ini, belum dapat disimpulkan apakah infeksi covid-19 pada ibu hamil meningkatkan risiko terjadinya anomali kongenital pada janin.

Kata Kunci: Anomali Kongenital; Covid-19; Kehamilan

PENDAHULUAN

Covid-19 (*coronavirus disease 2019*) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina pada tanggal 31 Desember 2019 dan ditetapkan sebagai pandemi oleh World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020.¹ SARS-CoV 2 disebut sebagai novel coronavirus (CoV), dan memiliki korelasi dengan patogen penyebab wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS).² Virus corona merupakan virus RNA rantai tunggal, beramplop, dan tidak tersegmentasi. Gejala yang ditimbulkan dari virus ini beragam, mulai dari flu, pneumonia hingga kematian.³ Gejala yang umum dilaporkan pada infeksi covid 19 meliputi demam, batuk, myalgia, nyeri kepala, dan diare.⁴ Penularan virus ini terjadi melalui partikel droplet yang terinhalasi saat berada pada jarak dekat dengan orang yang terinfeksi, terutama saat batuk atau bersin.⁵

Ibu hamil sendiri merupakan populasi yang rentan terkena infeksi, penyakit berat ataupun kematian yang disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan.⁶ Saat hamil, tubuh secara fisiologis melakukan penyesuaian seperti terjadinya peningkatan denyut jantung dan penggunaan oksigen, penurunan kapasitas paru, serta pergeseran imunitas seluler. Mekanisme ini meningkatkan risiko terhadap keparahan penyakit bila dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil.^{6,7,8} Penurunan regulasi dari sel TH1 proinflamasi dan peningkatan sel TH2 anti-inflamasi terjadi saat hamil sebagai respon proteksi janin. Hal ini meningkatkan risiko ibu hamil untuk terkena infeksi, termasuk infeksi covid-19.⁹

Infeksi virus pada desidua dan atau plasenta menyebabkan munculnya faktor imun yang dapat mencapai janin serta mempengaruhi perkembangannya. Virus sendiri jarang melewati barrier plasenta, namun bila mencapai janin, maka dapat menyebabkan defek lahir berat seperti mikrocephali atau kematian.¹⁰ Transmisi vertikal dari ibu hamil ke janin tampaknya tidak terjadi pada infeksi covid-19, namun hal ini masih perlu diteliti lebih lanjut.¹¹ Sebuah sumber menemukan adanya malperfusi vascular maternal (*maternal vascular malperfusion/ MVM*) pada plasenta dari ibu yang terinfeksi covid-19.¹² Selain itu, ditemukan pula perfusi vaskuler maternal yang buruk, peningkatan produksi sitokin, serta peningkatan abnormal mitokondria dan jumlah kopi mtDNA. Namun, hubungan antara luaran perkembangan pada bayi dengan disfungsi mitokondria plasenta ibu yang terinfeksi covid-19 masih belum jelas.¹³ Beberapa laporan kasus menemukan adanya MVM dan intervilositis histiositik kronis dengan nekrosis tropoblas pada plasenta ibu yang terinfeksi covid-19.^{12,14,15,16} MVM plasenta ini dapat secara langsung mempengaruhi perkembangan janin dalam Rahim.¹³ Adanya hipoksia pada plasenta mampu mengubah fungsi mitokondria dan konten mtDNA, sehingga mampu menyebabkan restriksi pertumbuhan janin.¹⁷ Pada infeksi covid-19 yang berat, protein virus dapat menginduksi sitokin proinflamasi.^{18,19} Peningkatan IL-2, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ ditemukan di darah tepi ibu hamil yang terinfeksi covid-19 dan meningkat seiring keparahan dari infeksi.²⁰

Hingga saat ini, dampak infeksi SARS-CoV-2 pada kehamilan masih banyak belum diketahui²¹. Meski demikian, infeksi SARS-CoV-2 memiliki potensi untuk

menyebabkan komplikasi kehamilan pada trimester 1 meliputi keguguran dan anomali kongenital.²²

kelainan kongenital. Kriteria eksklusi meliputi jurnal yang tidak berbahasa inggris ataupun tidak *full text*. Hasil tinjauan akan disajikan dalam bentuk tabel.

METODE

Penelitian telaah sistematik ini dilakukan pada tanggal 23 Febuari 2022 dengan mencari kata kunci “Covid-19” atau “Corona virus” atau “SARS COV 2” dan “Congenital anomaly” atau “Congenital anomalies” atau “Birth defect” atau “Congenital malformation” atau “Congenital malformations” atau “Congenital defects” pada situs PubMed. Kriteria inklusi yakni jurnal yang membahas infeksi covid-19 pada ibu hamil terkait luaran bayi dengan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian di situs PubMed didapatkan 188 jurnal berbahasa inggris dan *fulltext* menggunakan kata kunci. Sejumlah 167 jurnal tidak memenuhi kriteria inklusi dilihat dari pembacaan abstrak. Kemudian 21 jurnal potensial dibaca secara keseluruhan, dan didapatkan jurnal yang masih sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 9 jurnal.

Tabel 1. Hasil Literatur Jurnal (Penulis/Tahun, Judul, Metode)

No.	Penulis / Tahun	Judul	Metode
1.	Liu HY; Guo J; Zeng C; Cao Y; Ran R; Wu T; Yang G; Zhao D; Yang P; Yu X; Zhang W; Liu SM; Zhang Y (2022)	<i>Transient Early Fine Motor Abnormalities in Infants Born to COVID-19 Mothers Are Associated With Placental Hypoxia and Ischemia</i> ¹³	<i>Prospective cohort</i>
2.	Oskovi-Kaplan ZA; Ozgu-Erdinc AS; Buyuk GN; Sert-Dinc UY; Ali-Algan C; Demir B; Sahin D; Keskin HL; Tayman C; Moraloglu-Tekin Ö (2021)	<i>Newborn Hearing Screening Results of Infants Born To Mothers Who Had COVID-19 Disease During Pregnancy: A Retrospective Cohort Study</i> ²³	<i>Retrospective Cohort</i>
3.	Cosma S; Carosso AR; Cusato J; Borella F; Bertero L; Bovetti M; Bevilacqua F; Mengozzi G; Mazzone R; Ghisetti V; Di Perri G; Benedetto C (2022)	<i>Obstetric and neonatal outcomes after SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A prospective comparative study</i> ²⁴	<i>Prospective observational cohort</i>
4.	Damar Çakırca T; Torun A; Hamidanoğlu M; Portakal RD; Ölçen M, Çakırca G; Haksever M (2021)	<i>COVID-19 infection in pregnancy: a single center experience with 75 cases</i> ²⁵	<i>Single center retrospective study</i>
5.	Munian D; Das R; Hazra A; Ray S (2021)	<i>Outcome of Neonates Born to COVID-Positive Women at 6 Months of Age</i> ²⁶	<i>Prospective cohort</i>
6.	Morhart P; Mardin C; Rauh M; Jüngert J; Hammersen J; Kehl S; Schuh W; Maier-Wohlfart S; Hermes K; Neubert A; Schneider M; Hein A; Woelfle J; Schneider H (2022)	<i>Maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy: possible impact on the infant</i> ²⁷	<i>Prospective cohort with case control</i>
7.	Leyser M, Marques FJP; Nascimento OJMD (2021)	<i>Potential Risk of Brain Damage and Poor Developmental Outcomes in Children Prenatally Exposed to SARS-CoV : A Systematic Review</i> ²⁸	<i>Systematic review</i>
8.	He JR; Xiao YH; Ding W; Shi YL; He X; Liu XD; Zhang GZ; Li SS; Su JQ; Liang L; Zeng L; Li F; Qiu X (2021)	<i>Maternal, placental and neonatal outcomes after asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A case report</i> ²⁹	<i>Case report</i>
9.	Zeng LK; Zhu HP; Xiao TT; Peng SC; Yuan WH; Shao JB; Wang LS; Xiao FF; Xia SW; Lee SK; Yan K; Zhou WH (2021)	<i>Short-term developmental outcomes in neonates born to mothers with COVID-19 from Wuhan, China</i> ³⁰	<i>Multicenter observational study</i>

*Hasil telaah disajikan dalam tabel 1, 2 dan 3

Tabel 2. Hasil Telaah Jurnal (Anomali Kongenital, Jumlah Subyek, Usia Ibu, Usia Kehamilan Saat Terinfeksi Covid-19, Derajat Covid-19, Usia Gestasi Saat Lahir, Berat Badan Lahir, Komorbid Ibu, Negara, Hasil).

No. Jurnal	1	2	3	4
Anomali Kongenital	Abnormalitas transien motorik halus dini	Gangguan pendengaran.	Penyakit jantung bawaan	Tidak ditemukan anomali kongenital.
Jumlah Subyek	98 ibu hamil / 100 bayi: <ul style="list-style-type: none"> 31 ibu terinfeksi covid-19 (29 ibu dengan janin tunggal, 2 ibu dengan janin ganda). 18 ibu terinfeksi pneumonia non covid-19. 49 ibu kontrol. Subyek yang diikuti hingga akhir sebanyak 76 bayi: 28 bayi dari ibu terinfeksi covid-19. 11 bayi dari ibu terinfeksi pneumonia non covid-19. 37 bayi dari ibu kontrol. 	458 ibu hamil terinfeksi covid-19 dan 339 ibu hamil yang melahirkan sebelum pandemi covid-19. Skrining pendengaran dengan <i>auditory brainstem response</i> dilakukan pada 735 neonatus, dan TEOAE (<i>transitory evoked otoacoustic emission</i>) dilakukan pada 62 neonatus	121 ibu hamil : <ul style="list-style-type: none"> 16 ibu terinfeksi covid-19 105 ibu kontrol 	75 ibu hamil terinfeksi covid-19: <ul style="list-style-type: none"> 63 subyek terdata 12 subyek <i>loss to follow up</i>
Usia Ibu	Ibu terinfeksi covid-19: 30.5 ± 3.4 tahun. Ibu terinfeksi pneumonia non covid-19: 32.3 ± 4.3 tahun. Ibu kontrol: 31.7 ± 4.6 tahun.	Ibu terinfeksi covid-19: 28 (16–45) tahun. Ibu kontrol: 28 (20–40) tahun. P=0.213	Ibu terinfeksi covid-19: 31,9 ± 4,0 tahun. Ibu kontrol: 34,3 ± 4,1 tahun. P= 0,03	29 (18–45) tahun
Usia Kehamilan Saat Terinfeksi Covid-19	Tidak disebutkan	Infeksi covid-19 saat trimester 1 sebanyak 8 subyek. Infeksi covid-19 saat trimester 2 sebanyak 126 subyek. Infeksi covid-19 saat trimester 3 sebanyak 127 subyek. Infeksi covid-19 jelang persalinan sebanyak 197 subyek.	Trimester 1.	Infeksi covid-19 saat trimester 1 sebanyak 12 subyek (16%). Infeksi covid-19 saat trimester 2 sebanyak 20 subyek (26,7%). Infeksi covid-19 saat trimester 3 sebanyak 43 subyek (57,3%). Rerata: 28 (6-38) minggu.
Derajat Covid-19	Gejala sedang	Tidak dievaluasi.	Gejala ringan (14 subyek) dan tanpa gejala (3 subyek).	Tanpa gejala 9 subyek (12%), gejala ringan 49 subyek (65,3%), gejala sedang 16 subyek (21,3%), dan gejala berat 1 subyek (1,3%).
Usia Gestasi Saat Lahir	Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19: 38.0 ± 0.4 minggu. Bayi dengan ibu non covid-19: 37.8 ± 0.7 minggu.	Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19: 39 (34–42) minggu. Bayi dengan ibu non covid-19: 38 (34–41) minggu. P=0.893	Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19: 271.7 ± 10.6 hari. Bayi dengan ibu kontrol: 272.7 ± 15.5 hari. P=0.82.	Saat penelitian ditulis, 41/63 subyek sudah melahirkan dan 22/63 subyek masih mengandung. Sebanyak 6/41 subyek mengalami aborsi spontan di usia kehamilan 8-14 minggu, 1/41 subyek melahirkan bayi <i>stillbirth</i> , 31/41 subyek melahirkan bayi tunggal, dan 3/41 subyek melahirkan bayi ganda. Sebanyak 11/35 subyek melahirkan prematur, dan 24/35 melahirkan aterm.

No. Jurnal	1	2	3	4
Berat Badan Lahir	<p>Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19: 3.03 ± 0.13 kg</p> <p>Bayi dengan ibu non covid-19: 3.29 ± 0.06 kg</p> <p>Hasil ini setelah menyingkirkan komorbid hipertensi gestasional dan diabetes gestasional.</p>	<p>Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19: 3240 (2100–3240) gr</p> <p>Bayi dengan ibu non covid-19: 3190 (2300–4545) gr</p> <p>P=0.552</p>	<p>Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19: 3270 ± 429 gram.</p> <p>Bayi dengan ibu kontrol: 3239.1 ± 565.2 gram.</p> <p>P=0,83</p>	<p>2787.6 ± 837.3 gram.</p>
Komorbid Ibu	<p>Hipertensi gestasional (19,4%), diabetes gestasional (12,9%), penyakit kardiovaskular (3,2%), karier hepatitis B (16,1%), karier hepatitis E (3,2%), dan infeksi influenza (9,7%).</p>	<p>Tidak disebutkan.</p>	<p>Nilai P untuk komorbid terapi antiretroviral 0,97; merokok 0,99; penyakit tiroid 0,69; penyakit autoimun 0,97; trombofilia 0,62; anomali uterus 0,72; penyakit ginjal kronis 0,62; penyakit paru kronis 0,28; <i>unocompromised</i> 0,86; kardiopati 0,28; hipertensi 0,28; kondisi neurologi 0,62. Tidak ada satupun yang bernilai signifikan.</p>	<p>Sebanyak 1 subyek menderita hipotiroid, 1 subyek memiliki asma, 1 subyek mempunyai artritis reumatik, dan 3 subyek dengan diabetes melitus.</p>
Negara	Cina.	Turki.	Italia.	Turki.
Hasil	<p>Abnormalitas transien motorik halus dini ditemukan pada 5 dari 28 bayi (15,2%) dari ibu terinfeksi covid-19 dan 1 dari 48 bayi (2,1%) dari ibu non covid-19 (pneumonia dan kontrol), P=0,02.</p> <p>Peningkatan abnormalitas transien motorik halus dini dan serum troponin</p> <p>Isaat persalinan ditemukan 2x pada bayi kelompok ibu terinfeksi covid-19 dibandingkan kelompok non covid-19.</p> <p>Berat badan lahir bayi dari ibu terinfeksi covid-19 lebih rendah signifikan secara statistik dibandingkan kelompok ibu non covid-19 (3.03 ± 0.13 kg vs. 3.29 ± 0.06 kg, P = 0.03).</p>	<p>Persentase bayi dengan ibu terinfeksi covid-19 mendapat hasil gagal pada skrining pendengaran pertama sebesar 12,4% dibandingkan kelompok ibu non-covid 19, sebesar 9,4% dengan p=0.211.</p> <p>Insidensi hasil gagal pada skrining pendengaran kedua sebesar 1,3% dibandingkan 2,9% pada kelompok bayi dengan ibu non covid-19 (p=0.103).</p> <p>Infeksi covid-19 pada kehamilan tidak menjadi faktor risiko terjadinya kehilangan pendengaran, dinilai dari hasil skrining pendengaran pada penelitian ini.</p> <p>Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19 pada trimester 2 dan 3 secara signifikan lebih banyak mendapatkan hasil gagal pada skrining pendengaran pertama (p=0.031). Namun ditinjau dari hasil skrining pendengaran final, tidak terdapat perbedaan signifikan antara bayi dengan ibu non covid-19, ataupun terinfeksi covid-19 (trimester 1, 2, atau 3).</p> <p>Hasil penelitian menyimpulkan terdapat risiko 1,3% kehilangan pendengaran kongenital pada bayi dengan ibu terinfeksi covid-19, dimana hal ini tidak dianggap sebagai faktor risiko.</p>	<p>Penelitian menilai luaran obstetrik dan neonatus.</p> <p>Luaran neonatus yang dinilai ialah skor apgar menit 1, menit 5 dan defek lahir. Bayi dengan ibu terinfeksi covid-19 memiliki luaran yang tidak diharapkan sebanyak 2/16 bayi (12.5%) dibandingkan 8/105 bayi (7.6%), P=0.86. Kejadian yang tidak diharapkan tidak berbeda signifikan secara statistik pada bayi dengan ibu terinfeksi covid-19 (gejala ringan / tanpa gejala) dibandingkan dengan bayi dari ibu kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan pada berat badan lahir, skor apgar, dan pH arteri umbilical.</p> <p>Satu bayi dengan ibu terinfeksi covid-19 tanpa gejala (usia 35 tahun) disuspek mengalami malformasi fetal saat skrining usia gestasi 20 minggu. Kelainan tersebut yakni dominansi ventrikel kanan ringan, drainase vena kava superior kiri ke atrium kanan melalui sinus koronarius dan atrium septal defek. Tidak terdapat kelainan aneuploid, tidak terdeteksinya covid-19 pada cairan amnion.</p> <p>Penelitian ini tidak menyimpulkan bahwa infeksi covid-19 pada ibu hamil berhubungan dengan malformasi jantung.</p> <p>Pada penelitian ini disimpulkan bahwa infeksi covid-19 pada trimester pertama mungkin membuat perubahan pada plasenta subklinis (efek klinis dapat diabaikan). Namun, infeksi covid-19 tidak menyebabkan kejadian yang tidak diharapkan pada luaran obstetrik dan neonatal pada penelitian kohort ini.</p>	<p>Tidak ditemukan anomali kongenital pada 37 bayi hidup yang lahir dari 35 ibu terinfeksi covid-19 pada kehamilan.</p>

Keterangan: P= nilai level signifikan statistik

Tabel 3. Hasil Telaah Jurnal (Anomali Kongenital, Jumlah Subyek, Usia Ibu, Usia Kehamilan Saat Terinfeksi Covid-19, Derajat Covid-19, Usia Gestasi Saat Lahir, Berat Badan Lahir, Komorbid Ibu, Negara, Hasil)

No. Jurnal	5	6	7	8	9
Anomali Kongenital	Perilambatan perkembangan saraf dengan gangguan pendengaran dan retinopati prematuritas.	Malformasi mata (mikroptalmia unilateral, mikrokornea, dan hipoplasia dari nervus optikus) dan neurosensoris retina.	Perkembangan otak	Tidak ditemukan anomali kongenital	Perkembangan otak
Jumlah Subyek	Sebanyak 131 neonatus dari ibu terinfeksi covid-19, dengan follow up akhir 127 neonatus: <ul style="list-style-type: none"> • 19 neonatus positif covid-19 • 108 neonatus negatif covid-19 	9 ibu hamil.	23 case report : <ul style="list-style-type: none"> - 8 SARS-CoV-2 - 8 SARS-CoV - 7 MERS-CoV 	1 subyek	72 neonatus
Usia Ibu	Tidak disebutkan.	1 ibu berusia 40 tahun, 8 lainnya tidak disebutkan.	Tidak direrata	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan
Usia Kehamilan Saat Terinfeksi Covid-19	Trimester 3 (dalam waktu 14 hari jelang persalinan).	Usia kehamilan saat terinfeksi covid-19: <ul style="list-style-type: none"> • 4 minggu 1 subyek • 6 minggu 2 subyek • 7 minggu 1 subyek • 8 minggu 3 subyek • 9 minggu 1 subyek • 11 minggu 1 subyek. 	Tidak disebutkan	Trimester 1 (minggu 7+5)	Trimester 3
Derajat Covid-19	Tidak disebutkan.	Gejala ringan pada 3 subyek, gejala sedang pada 6 subyek. Gejala meliputi demam, pusing berat, mual, fatigue, anosmia, dan ageusia pada subyek case control.	Tidak disebutkan	Tidak ada gejala	Ringan-sedang
Usia Gestasi Saat Lahir	Usia gestasi saat lahir bayi terinfeksi covid-19 ataupun tidak terinfeksi ialah 37 (36-38) minggu.	41+1 minggu.	Tidak disebutkan	37 minggu	38 (37-39) minggu
Berat Badan Lahir	Bayi terinfeksi covid-19: 2765 (2300- 3135) gram. Bayi tidak terinfeksi covid-19: 2700 (2231- 3000) gram.	4000 gram.	Tidak disebutkan	3100 gram	3.31 (3.00-3.62) kilogram
Komorbid Ibu	Tidak disebutkan.	Tidak disebutkan.	Tidak disebutkan.	Tidak ada riwayat hipertensi dan diabetes.	Tidak disebutkan.
Negara	India.	Jerman	Tidak disebutkan.	Cina	Cina

No. Jurnal	5	6	7	8	9
Hasil	<p>Tidak terdapat perbedaan pada perkembangan fisik, perkembangan saraf, dan readmisi rumah sakit pada kelompok 1 (neonatus positif covid-19) dibandingkan kelompok 2 (neonatus negatif covid-19) dari ibu terinfeksi.</p> <p>Neonatus kelompok 1 memiliki gejala (P=0.012), sepsis (P=0.014), pneumonia (P=0.029), dan lama tinggal lebih lama (P<0.001) dibandingkan neonatus kelompok 2.</p> <p>Tidak ada kematian neonatus pada kedua kelompok sebelum usia 6 bulan. Tidak ada bayi dari kelompok 1 yang mengalami perlambatan perkembangan saraf (didefinisikan dengan skor <i>Developmental Profile</i> 3 [DP3] <70) disertai gangguan pendengaran. Sementara bayi di kelompok 2 terdapat 1 subyek (0,9%) memiliki skor DP3<70 dengan defisit pendengaran (P=1). Tes BERA (brain evoked response auditory) dilakukan pada 2/19 subyek kelompok 1 dengan seluruh subyek memiliki hasil normal, dan dilakukan pada 10/108 subyek kelompok 2 dengan hasil 9 subyek memiliki hasil normal (P=1.0).</p> <p>Tidak terdapat prematuritas retinopati pada 9/9 bayi yang dilakukan pengujian.</p>	<p>Malformasi berat pada mata yakni mikroptalmia unilateral, hipoplasia nervus optikus, dan retinopati kongenital pada bayi dari seorang ibu hamil terinfeksi covid-19 (usia gestasi minggu 5-6). Malformasi mata yang ditemukan pada subyek dilaporkan mirip dengan malformasi mata yang terjadi pada bayi dengan ibu terinfeksi rubela di awal kehamilan.</p> <p>Embriopati ini tidak dijelaskan oleh kausa agen infeksi lain, faktor genetica, penggunaan obat maupun penyakit ibu selama kehamilan.</p> <p>Delapan bayi lain yang lahir dari ibu bergejala, dilaporkan dalam kondisi sehat.</p> <p>Infeksi rubela, toksoplasmosis, herpes, CMV telah diekskusi.</p> <p>Pemeriksaan <i>whole-exome sequencing</i> dan analisis dari 121 gen yang berpotensi menyebabkan kelainan perkembangan mata telah dilakukan dan memperoleh hasil normal.</p> <p>Namun untuk mengetahui hubungan genetik perlu dilakukan analisis genom menyeluruh.</p> <p>Faktor teratogenik seperti konsumsi alkohol ibu, merokok, penyalahgunaan obat, dan diabetes melitus telah disingkirkan.</p> <p>Penelitian menyimpulkan abnormalitas mata yang terjadi kemungkinan disebabkan oleh transmisi fetomaternal covid-19 atau efek indirek dari infeksi covid-19 maternal pada saat perkembangan traktusoptikus.</p> <p>Penelitian ini juga memeriksa sonografi otak dan kelenjar adrenal dari 5 bayi dimana hasil tidak menunjukkan adanya abnormalitas.</p>	<p>Tidak ada abnormalitas pada perkembangan otak atau hubungan langsung antara virus dengan kelainan neurologis pada embrio, janin, atau anak-anak.</p>	<p>Tidak ada komplikasi kehamilan terkait dengan SARS-CoV-2. Pada pemeriksaan histopatologi plasenta, terdapat penipisan pada villi terminal, peningkatan vaskularisasi dan angiogenesis pada sebagian besar villi, fibrosis villi, dan peningkatan jumlah dari nodul sel sinsitium. Endovaskulitis pada pembuluh villi juga terlihat. Temuan ini menunjukkan adanya insufisiensi plasenta, yang mana mempengaruhi perfusi dari aliran darah dan suplai oksigen.</p>	<p>Dari 72 neonatus yang lahir dari ibu terinfeksi Covid 19, sebanyak 8 (11%) didiagnosis dengan Covid 19 dan kondisinya kritis. Di antara 8 neonatus yang menjalani pemeriksaan MRI otak pada usia koreksi di 44 minggu, sebanyak 5 neonatus didiagnosis dengan Covid 19. Di antara 5 neonatus ini, terdapat hasil abnormal MRI pada 3 neonatus berupa sinyal abnormal pada white matter dan mielinasi tertunda pada neonatus 2, mielinasi tertunda dan displasia otak pada neonatus 3, dan sinyal abnormal pada periventrikular bilateral pada neonatus 5. Sebanyak 3 neonatus tanpa Covid-19 tidak menunjukkan perubahan signifikan dari temuan MRI serta <i>volume white matter</i> dan <i>gray matter</i> dibandingkan dengan neonatus sehat (P>0.05).</p> <p>Parameter pertumbuhan fisik untuk berat badan, tinggi badan, dan lingkar kepala pada usia koreksi 44 minggu di atas persentil 3 untuk semua neonatus.</p> <p>Tidak dapat disimpulkan bahwa adanya hasil abnormal pada temuan MRI disebabkan oleh infeksi covid 19.</p>

Keterangan: P = nilai level signifikan statistik

Sejumlah 9 jurnal memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dianalisis. Jurnal 1, 2, 3, 5, 6 dan 9 secara berurutan menilai apakah ada abnormalitas transien motorik halus dini, gangguan pendengaran, penyakit jantung bawaan, perlambatan perkembangan saraf dengan gangguan pendengaran dan retinopati prematuritas, malformasi mata, dan perkembangan otak untuk jurnal 6 dan 9 pada neonatus dari ibu yang terinfeksi covid-19 pada saat kehamilan. Jurnal 4 dan 8 menilai apakah terdapat anomali kongenital dari bayi yang lahir dari ibu terinfeksi covid-19 semasa kehamilan.

Usia ibu hamil pada penelitian berkisar antara 28-34 tahun, dan pada 4 jurnal lainnya tidak disebutkan (jurnal 5, 7, 8 dan 9). Usia kehamilan subyek saat terinfeksi covid-19 beragam yakni trimester 1 (jurnal 3, 6 dan 8), tersebar pada trimester 1, 2 dan 3 (jurnal 2 dan 4), trimester 3 (jurnal 5 dan 9), serta tidak disebutkan (jurnal 1 dan 7). Sebagian besar, ibu hamil yang terinfeksi covid 19 pada penelitian ini memiliki gejala ringan-sedang serta melahirkan di usia aterm.

Komorbid ibu yang dianalisis ialah hipertensi gestasional, diabetes gestasional, penyakit kardiovaskular, karier hepatitis B, karier hepatitis E dan infeksi influenza (jurnal 1), terapi antiretroviral, merokok, penyakit tiroid, penyakit autoimun, trombofilia, anomali uterus, penyakit ginjal kronis, penyakit paru kronis, *immunocompromised*, kardiopati, hipertensi dan kondisi neurologi (jurnal 3), hipotiroid, asma, artritis reumatik, diabetes melitus (jurnal 4), tidak ditemukan komorbid hipertensi dan diabetes pada subyek jurnal 8, serta tidak disebutkan pada 5 jurnal lainnya (jurnal 2, 5, 6, 7, dan 9).

Dari 9 jurnal yang ditelaah, sebanyak 6 jurnal tidak menunjukkan adanya hubungan anomali kongenital pada bayi yang lahir dari ibu terinfeksi covid 19, sedangkan jurnal lainnya menemukan adanya hasil yang signifikan (jurnal 1), kemungkinan hubungan (jurnal 6), dan tidak menyebutkan apakah ada hubungan antara covid 19 dengan perkembangan otak pada bayi yang diteliti (jurnal 9). Sebanyak tiga jurnal menyatakan tidak ada hubungan antara infeksi covid-19 dan gangguan pendengaran²³, penyakit jantung bawaan²⁴, serta perlambatan perkembangan saraf (gangguan pendengaran dan retinopati prematuritas).²⁶ Sebanyak tiga jurnal lainnya tidak menemukan

anomali kongenital pada bayi yang diobservasi dari ibu terinfeksi covid-19.^{25,28,29} Namun, dua jurnal menemukan perubahan plasenta pada subyek yang terinfeksi covid-19.^{13,29} Satu jurnal menyimpulkan adanya hasil peningkatan abnormalitas transien motorik halus yang signifikan pada bayi dengan ibu terinfeksi covid-19 dibandingkan ibu yang tidak terinfeksi covid-19.¹³ Satu jurnal menyimpulkan adanya kemungkinan abnormalitas mata yang disebabkan oleh transmisi fetomaternal covid-19 atau efek indirek dari infeksi covid-19 maternal pada saat perkembangan traktus optikus.²⁷ Sedangkan, satu jurnal lainnya tidak dapat menyimpulkan adanya hasil abnormal MRI pada 3 subyek bayi disebabkan adanya paparan covid 19 pada saat kehamilan.³⁰

Pada penelitian Huan Yu liu, *et al*, ditemukan adanya peningkatan ketebalan yang signifikan pada membran interhemal plasenta dari ibu terinfeksi covid-19, dimana hal ini berpengaruh pada oksigenasi serta kapasitas transportasi nutrisi yang menyebabkan terjadinya hipoksia dan iskemia pada plasenta.¹³ Dengan adanya hipoksia dan iskemia pada plasenta, akan terjadi stimulasi pelepasan dari sitokin yaitu interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interferon-gamma (IFN- γ) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dimana ditemukan meningkat pada plasenta ibu hamil yang terinfeksi SARS-CoV 2. Adanya hipoksia atau perfusi yang buruk (MVM) pada plasenta dapat berpengaruh secara langsung pada perkembangan fetus di dalam Rahim.^{31,32} Hal ini disebabkan karena kondisi hipoksia pada plasenta dapat mengubah fungsi mitokondria dan jumlah mtDNA, yang mana dapat menyebabkan restriksi dari perkembangan janin.¹⁷

Dari penelitian Huan Yu Liu, *et al*, juga ditemukan peningkatan proporsi dari mitokondria abnormal dan mtDNA pada vili syncytiotrophoblast dari ibu dengan covid 19. Peningkatan mtDNA berfungsi sebagai kompensasi akan kebutuhan nutrisi dan oksigen fetus dari mitokondria yang sudah tidak berfungsi akibat kondisi perfusi vaskular yang buruk pada plasenta (MVM). Adanya peningkatan IL 6 dan TNF- α di bawah kondisi hipoksia dan iskemia pada plasenta memiliki korelasi dengan sikap janin dan penyimpangan neurologi³³, sedangkan respon imun fetus pada peningkatan IFN- γ paska kelahiran berhubungan dengan kerusakan *white matter* pada otak.³⁴

Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa kehamilan dengan covid-19 memiliki potensi mempengaruhi perkembangan otak dan menimbulkan gangguan sikap di kemudian hari. Hal ini diprediksi terjadi akibat peningkatan tinggi dari IL 6 (sitokin utama) pada kehamilan dengan covid-19 dan berhubungan dengan sinaptogenesis eksitasi serta konektivitas otak.³⁵ Hal ini sesuai dengan sebuah studi percobaan pada janin domba, dimana adanya inflamasi yang terjadi pada uterus secara terus menerus akan mempengaruhi komponen neurovaskular kortikal dan *white matter* otak, serta berpotensi mengganggu perkembangan otak³⁶.

Selain itu, respon inflamasi yang terjadi pada plasenta maupun perubahan sistemik yang diinduksi infeksi pada ibu hamil dapat meningkatkan keparahan dan durasi penyakit, serta menimbulkan konsekuensi untuk janin yang dikandung.³⁷ Keadaan inflamasi pada plasenta ini berpotensi terpapar pada janin dan dapat menyebabkan sekuel patologis terutama pada organ yang rentan oleh kerusakan mikrovaskular seperti mata.³⁸ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Morhart, dkk yang menyatakan bahwa adanya kemungkinan malformasi mata berat berhubungan dengan infeksi covid-19 maternal.²⁷

Hasil penelitian Zeng, dkk menemukan 3 bayi positif covid-19 dari ibu terinfeksi covid-19 pada trimester 3 dengan hasil MRI otak abnormal. Namun abnormalitas hasil MRI otak ini tidak dapat disimpulkan memiliki korelasi dengan covid-19 maternal karena jumlah subyek penelitian yang sedikit dan kemungkinan adanya bias.³⁰ Pada penelitian Leyser dkk, tidak ditemukan kelainan pada perkembangan otak bayi dari ibu yang terinfeksi covid-19.²⁸

Meski tidak sering, transmisi in utero SARS-CoV 2 dapat terjadi dan lebih berpeluang pada ibu hamil dengan infeksi derajat berat. Kondisi infeksi virus pada sel *maternal-fetal interface* sendiri tidak cukup untuk menyebabkan efek direk teratogenik janin.³⁹ Pernyataan ini sesuai dengan penelitian Damar dkk, Leyser dkk, dan He dkk yang tidak menemukan anomali kongenital pada bayi dari ibu terinfeksi covid-19 saat kehamilan.^{25,28,29}

Penelitian pada jurnal yang dilakukan Oskovi-Kaplan, dkk menyimpulkan covid-19 bukan sebagai faktor risiko terjadinya kehilangan pendengaran kongenital.²³ Namun, sumber lain menyatakan

SARS-CoV 2 memiliki neurotropisme yang dapat menimbulkan efek luas neuropati, termasuk mempengaruhi pendengaran.⁴⁰ Infeksi virus pada kehamilan awal juga dikaitkan dengan meningkatnya risiko penyakit jantung bawaan pada janin, tetapi hingga sekarang masih belum ada bukti jelas bahwa SARS-CoV 2 menyebabkan malformasi jantung.⁴¹ Penelitian Cosma, dkk, menunjukkan hasil bahwa penyakit jantung bawaan tidak berhubungan dengan infeksi covid-19 maternal.²⁴

KESIMPULAN DAN SARAN

Hubungan antara anomali kongenital dan infeksi covid-19 maternal masih perlu diteliti lebih lanjut. Hingga saat ini, belum dapat disimpulkan apakah infeksi covid-19 pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko terjadinya anomali kongenital pada janin. Namun, penurunan perfusi plasenta ditemukan pada ibu hamil yang terinfeksi covid 19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91(1): 157-160.
2. Sun J, He W-T, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, Li G, Suchard MA, Tian J, Zhou J, et al. 2020. COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med*. 26(5): 483–495.
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502.
4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. pregnancy : what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(5): 415-426.
5. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382(10): 929-936.
6. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517–25.
7. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 10–8.
8. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 553–69.
9. Ajay Srivastava, Ramesh C. Gupta, Robin B. Doss, Rajiv Lall. (2021) Trace Minerals, Vitamins and Nutraceuticals in Prevention and Treatment of COVID-19. *Journal of Dietary Supplements* 0: 1-35.

10. Racicot K, Mor G. 2017. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 127(5): 1591–1599.
11. Poon LC, Yang H, Kapur A, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 149(3): 273-286.
12. Baergen RN, Heller SD. Placental pathology in covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol.* (2020) 23: 177–80.
13. Liu, Huan-Yu et al. "Transient Early Fine Motor Abnormalities in Infants Born to COVID-19 Mothers Are Associated With Placental Hypoxia and Ischemia." *Frontiers in pediatrics* vol. 9 793561. 6 Jan. 2022
14. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, et al. . Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. (2021) 16:8. 10.1186/s13000-021-01067-6.
15. Poisson TM, Pierone G, Jr. Placental pathology and fetal demise at 35 weeks of gestation in a woman with SARS-CoV-2 infection: a case report. *Case Rep Womens Health.* (2021) 30: e00289. 10.1016/j.crwh.2021.e00289
16. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, Bugatti M, Collins RRJ, De Luca D, et al. Chronic histiocytic intervillitis with trophoblast necrosis are risk factors associated with placental infection from coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (S2ARS-CoV-2) transmission in liveborn and stillborn infants. *Arch Pathol Lab Med.* (2021) 145: 517–28.
17. Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferruzzi-Perri NA. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update.* (2021) 27:531–69.
18. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. . Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* (2020) 181: 1036–45.e9. 10.1016/j.cell.2020.04.026
19. Camiolo M, Gauthier M, Kaminski N, Ray A, Wenzel ES. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 146: 315–324.e7. 10.1016/j.jaci.2020.05.051
20. Tanacan A, Yazihan N, Erol SA, Anuk AT, Yucel Yetiskin FD, Biriken D, et al. . The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: a prospective case-control study. *Cytokine.* (2021) 140: 155431. 10.1016/j.cyto.2021.155431
21. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(6): 521-531.
22. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(5): 565-568.
23. Oskovi-Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS, Buyuk GN, Sert-Dinc UY, Ali-Algan C, Demir B, Sahin D, Keskin HL, Tayman C, Moraloglu-Tekin Ö. Newborn Hearing Screening Results of Infants Born To Mothers Who Had COVID-19 Disease During Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Ear Hear.* 2021 Nov 19; 43(1): 41-44.
24. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Bertero L, Bovetti M, Bevilacqua F, Mengozzi G, Mazzone R, Ghisetti V, Di Perri G, Benedetto C. Obstetric and neonatal outcomes after SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A prospective comparative study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Feb; 48(2): 393-401.
25. Damar Çakırca T, Torun A, Hamidanoğlu M, Portakal RD, Ölçen M, Çakırca G, Haksever M. COVID-19 infection in pregnancy: a single center experience with 75 cases. *Ginekol Pol.* 2021 Jul 15.
26. Munian D, Das R, Hazra A, Ray S. Outcome of Neonates Born to COVID-Positive Women at 6 Months of Age. *Indian Pediatr.* 2021 Sep 15; 58(9): 853-856. doi: 10.1007/s13312-021-2308-1. Epub 2021 Jul 23.
27. Morhart P, Mardin C, Rauh M, Jüngert J, Hammersen J, Kehl S, Schuh W, Maier-Wohlfart S, Hermes K, Neubert A, Schneider M, Hein A, Woelfle J, Schneider H. Maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy: possible impact on the infant. *Eur J Pediatr.* 2022 Jan;181(1):413-418.
28. Leyser M, Marques FJP, Nascimento OJMD. Potential Risk Of Brain Damage And Poor Developmental Outcomes In Children Prenatally Exposed To SARS-COV-2: A Systematic Review. *Rev Paul Pediatr.* 2021 May 26; 40: e2020415. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020415. PMID: 34076204; PMCID: PMC8240623.
29. He JR, Xiao YH, Ding W, Shi YL, He X, Liu XD, Zhang GZ, Li SS, Su JQ, Liang L, Zeng L, Li F, Qiu X. Maternal, placental and neonatal outcomes after asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2021 Jul; 31: e00321. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00321. Epub 2021 May 4. PMID: 33968612; PMCID: PMC8095019.
30. Zeng LK, Zhu HP, Xiao TT, Peng SC, Yuan WH, Shao JB, Wang LS, Xiao FF, Xia SW, Lee SK, Yan K, Zhou WH. Short-term developmental outcomes in neonates born to mothers with COVID-19 from Wuhan, China. *World J Pediatr.* 2021 Jun; 17(3): 253-262.

31. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* (2018) 218: S745–61.
32. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity.* (2018) 49: 397–412.
33. Warrington JP, Drummond HA, Granger JP, Ryan JM. Placental ischemia-induced increases in brain water content and cerebrovascular permeability: role of TNF- α . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* (2015) 309: R1425–31.
34. Hansen-Pupp I, Harling S, Berg AC, Cilio C, Hellström Westas L, Ley D. Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res.* (2005) 58: 946–52.
35. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062.
36. Disdier C, Awa F, Chen X, Dhillon SK, Galinsky R, Davidson JO, Lear CA, Bennet L, Gunn AJ & Stonestreet BS (2020) Lipopolysaccharide-induced changes in the neurovascular unit in the preterm fetal sheep brain. *J Neuroinflammation* 17, 167.
37. Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, Andreone BJ, Mayshar Y, Yan H & Gu C (2014) Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 509, 507–511.
38. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, Tang Z, Pope SD, Song E, Vogels CBF, LuCulligan WJ, Campbell KH, Casanovas-Massana A, Bermejo S, Toothaker JM, Lee HJ, Liu F, Schulz W, Fournier J, Muenker MC, Moore AJ; Yale IMPACT Team, Konnikova L, Neugebauer KM, Ring A, Grubaugh ND, Ko AI, Morotti R, Guller S, Kliman HJ, Iwasaki A, Farhadian SF (2021) Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *Med (N Y)* 2(5): 591–610. e10.
39. Di Mascio D. WAPM (the World Association of Perinatal Medicine) working group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-COV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57(2): 232–41.
40. Karimi-Galougahi M, Naeini AS, Raad N, Mikaniki N, Ghorbani J (2020) Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic — is there an association?. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*
41. Ye Z, Wang L, Yang T, Chen L, Wang T, Chen L, et al. Maternal viral infection and risk of fetal congenital heart diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(9): e011264.