



Literatur Review Peran Plasenta sebagai *Barrier* terhadap Virus COVID-19 dari Ibu Hamil ke Janin

Restu Ayu Eka Pustika Dewi[✉], Elsayanti Wani

Prodi Sains Biomedis, Fakultas Kesehatan, Universitas IVET Semarang, Indonesia

Info Articles

Sejarah Artikel:

Disubmit 25 Agustus 2021

Direvisi 28 Agustus 2021

Disetujui 31 Agustus 2021

Keywords:

Pregnant woman; COVID-19;
Placental; vertical
transmission; virus; barrier

Abstrak

Kematian COVID-19 sebagian besar disebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sel endotel paru memiliki peran penting jika terjadi ARDS, sel endotel yang mengalami peradangan karena gangguan pernafasan akan mencegah koagulasi melalui ekspresi faktor antikoagulan. Wanita hamil mempunyai resiko dan komplikasi lebih parah jika terinfeksi virus corona dan diidentifikasi sebagai kelompok yang rentan terhadap virus COVID-19. Plasenta dari ibu yang terkena COVID-19 menunjukkan temuan patologis berupa *intervillositis*, *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang dikenal sebagai reseptor COVID-19. Plasenta juga berperan penting terhadap *barrier* dari infeksi virus lapisan vili yang berada disekitar plasenta mempunyai peran untuk melindungi janin dari infeksi virus. *Literature review* ini bertujuan sebagai landasan teori penelitian terkait Ibu Hamil yang terkonfirmasi COVID-19 yang saat ini menjadi perhatian khusus status kesehatannya untuk mengurangi Angka kematian Ibu dan Bayi di Indonesia. Metode dalam penelitian ini adalah *literature review* dari database PubMed dan Google Scholar. Virus COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi selama kehamilan dan efek pada janin, oleh karena itu penting mengetahui peran plasenta pada ibu hamil yang terinfeksi virus COVID-19.

Abstract

Most of the deaths from COVID-19 are caused by *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pulmonary endothelial cells have an important role in the event of ARDS, endothelial cells that experience inflammation due to respiratory disorders will prevent coagulation through the expression of anticoagulant factors. Pregnant women have a greater risk and complications if they are infected with the corona virus and are identified as a group that is vulnerable to the COVID-19 virus. The placenta from mothers affected by COVID-19 showed pathological findings in the form of *intervillositis*, *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), known as the COVID-19 receptor. The placenta also plays an important role in the barrier against viral infection. The villous layer around the placenta has a role to protect the fetus from viral infection. This literature review aims as a theoretical basis for research related to pregnant women who are confirmed to have COVID-19, which is currently a special concern for their health status to reduce maternal and infant mortality rates in Indonesia. The method in this study is a literature review from the PubMed, Google Scholar and NCBI databases. The COVID-19 virus can cause complications during pregnancy and effects on the fetus, therefore it is important to know the role of the placenta in pregnant women infected with the COVID-19 virus.

[✉] Alamat Korespondensi:
E-mail: restuayuekapd@gmail.com

PENDAHULUAN

Selama 2 dekade terakhir ini Corona Virus disebut sebagai Wabah penyakit wilayah Asia Timur dan wilayah timur tengah, penyakit pernafasan akut mulai muncul pada tahun 2002 dan 2012 yaitu *Severe Acute Respiratory* (SARS) dan *Middle East Respiratory syndrome* (MERS) baru-baru ini muncul penyakit pernafasan akut yang parah yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-Cov-2) (Rodriguez-Morales et al., 2020).

Pada bulan Agustus 2021 jumlah kumulatif kasus covid-19 secara global melampaui 200 juta, wilayah Amerika (14%) dan wilayah pasifik barat (19%) dari 228 Negara Anggota wilayah 38 (17%) melaporkan lebih dari 50% peningkatan kasus baru dibandingkan dengan minggu sebelumnya dan mengalami peningkatan kematian lebih dari 50 % yaitu 34 (15%) (WHO, 2021). Kemenkes RI menyebutkan bahwa data yang terkonfirmasi positif Covid-19 mengalami kenaikan +5.436, sedangkan kasus meninggal mencapai 3,2 % (Kemenkes, 2021).

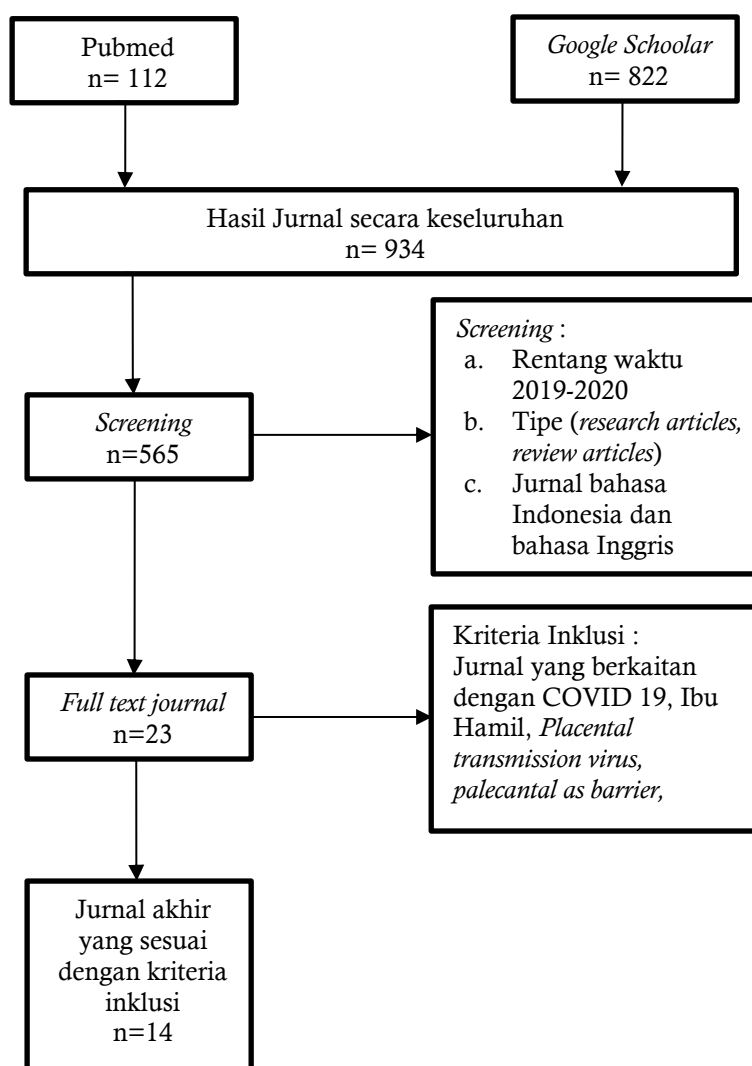
Wanita hamil beresiko lebih tinggi terinfeksi COVID-19 dapat membahayakan kesehatan janin seperti *Intrauterine growth restriction*, Abortus spontan, kelahiran prematur dan kematian perinatal (Dhama Kuldeep, 2020). Virus COVID-19 dapat menyebabkan kelahiran premature yang memiliki implikasi jangka panjang terhadap kesehatan bayi yang baru lahir (Kreis, Ritter, Louwen, & Yuan, 2020). Pemeriksaan Histopatologi pada jaringan plasenta dapat memberikan petunjuk patofisiologi penyakit ibu dan janin, SARS COVID-19 berpotensi membahayakan Ibu dan kelahiran janin pada trimester pertama dan kedua dimana terjadi mediator inflamasi yang berperan dalam mengubah permeabilitas plasenta (Jaiswal, Puri, Agarwal, Singh, & Yadav, 2020). Peran plasenta adalah sebagai penghalang yang efektif mencegah infeksi dari ibu ke janin (*vertical transmission*) (Coyne & Lazear, 2016) namun pada kondisi ibu hamil yang terinfeksi virus COVID-19 plasenta menunjukkan adanya tanda-tanda intervilus akut dan perdarahan kronis dengan status peradangan sistemik yang parah dipicu karena infeksi COVID-19, plasenta dari ibu yang terkena COVID-19 menunjukkan temuan patologis berupa *intervillositis*, *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang dikenal sebagai reseptor COVID-19 juga nampak pada ekspresi jaringan plasenta (Vivanti et al., 2020). Penelitian yang dilakukan pada plasenta bayi baru lahir dengan usia gestasi ibu 16-40 minggu dari 11 ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan 12 dari 15 plasenta mengalami malperfusi vaskular (*villous infarctions*, *villous agglutination*, or *decidual arteriopathy*) (Wastnedge et al., 2021).

Sejauh ini faktor resiko *vertical transmission* melalui plasenta dari Ibu hamil dengan COVID-19 ke janin masih menjadi pembahasan yang kontroversial, penelitian terbaru mengungkapkan adanya kemungkinan *vertical transmission* yang membantah studi penelitian sebelumnya bahwa penularan tidak melalui plasenta (Algarroba et al., 2020). Plasenta juga sebagai penghalang fisik dan *immunological barrier* yang kuat menggunakan jalur pertahanan seluler dan molekuler terhadap infeksi COVID-19 selama kehamilan (Kreis et al., 2020).

Berdasarkan uraian diatas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran plasenta sebagai *barrier* terhadap janin pada ibu hamil yang terinfeksi COVID-19, adanya upaya maksimal dalam penatalaksanaan ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas.

METODE

Metode penelitian menggunakan *literatur search* menggunakan *PRISMA Flow Diagram*. Pencarian literatur berdasarkan artikel Pubmed dan *Google Scholar* didapatkan hasil pencarian Pubmed 112 artikel dan *google scholar* 822 artikel dengan screening kriteria inklusi.



Gambar 1. *PRISMA Flow Diagram*

HASIL DAN PEMBAHASAN

SARS COVID-19 merupakan virus RNA *strain* tunggal positif, berkapsul, dan tidak bersegmen, ada empat protein struktural utama yang membentuk tulang punggung virus yaitu protein spike (S), protein membran (M), protein envelope (E), dan protein nukleokapsid (N). Protein struktural yang unik, protein spike (S), yang banyak terdapat pada permukaan sel virus, merupakan kunci patogenesis virus (Wong, Khong, & Tan, 2021). Berdasarkan data *Chienese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment* tahun 2020 dari 118 kasus COVID-19 ditemukan 84 adalah wanita hamil dengan COVID-19 berdasarkan hasil PCR dan 34 sisanya menunjukkan gambaran infiltrat pada paru berdasarkan hasil CT Scan (Rohmah & Nurdianto, 2020).

Manifestasi klinis infeksi COVID-19 dalam kehamilan sama dengan infeksi virus pada umumnya, gejala meliputi demam 53%, batuk 42 %, sesak nafas 12 %, sakit kepala dan hilang indra penciuman atau anosmia (CDC, 2020) gejala berat pada ibu hamil memiliki faktor resiko seperti Ras Asia, berkulit gelap, usia lebih dari 35 tahun, obesitas dan penyakit komorbid (Christyani & Padang, 2020). Plasenta sebagai pertahanan pertama terhadap janin dari patogen luar, pada trimester pertama kehamilan plasenta berperan dalam mengekspresikan PRR (*pattern recognition receptors*) seperti TLRs oleh trofoblast, epitel amnion, sel desidua dan sel imun dapat mengekspresikan respon yang berbeda untuk melindungi janin terhadap patogen dan mencegah transmisi vertikal serta aktivasi caspase, produksi sitokin, respon inflamasi, pelepasan protein antimikroba dan peptide kedalam cairan ketuban juga berfungsi mencegah patogen dari plasenta ke janin (Kreis et al., 2020).

Vertical transmission melalui plasenta

Sering kali kasus COVID-19 pada kehamilan terlihat pada trimester akhir, adanya infeksi virus SARS-CoV-2 yang harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan plasenta, cairan ketuban atau darah tali pusat untuk menyelidiki apakah plasenta terinfeksi, pemeriksaan menggunakan *transmission electron microscopy (TEM)* terdeteksi STB dan fibroblas vili pada seorang ibu yang terinfeksi virus COVID-19 (Algarroba et al., 2020) sedangkan yang lainnya menemukan RNA SARS COVID-19 di tali pusat pada ibu hamil dengan gejala Preeklamsi berat (Hosier, Farhadian, Morotti, Deshmukh, Lu-Culligan, et al., 2020). Imunitas dari ibu yang terinfeksi COVID-19 dapat membentuk imunitas pasif

pada janin, berdasarkan hasil penelitian terdapat hasil IG M dan IG G SARS COVID-19 positif pada bayi baru lahir namun hasil PCR *swab test negative* (Schopper et al., 2017). SARS COVID-19 masuk ke epitel sistem pernafasan melalui ACE 2 (*Angiotensin Converting Enzym 2*) namun juga terlibat di organ lain seperti mukosa saluran pencernaan dan rongga mulut (Lionetto et al., 2020). Enzim ACE 2 akan mengubah angiotensin II menjadi angiotensin I yang dapat menyebabkan vasodilatasi, antitrombosis dan antiinflamasi, pada kehamilan terjadi peningkatan reseptor ACE2 sehingga pada ibu hamil dapat berisiko lebih besar terhadap infeksi virus COVID-19 (Africa et al., 2020). Antara virus dan ACE 2 yang berikatan dapat menurunkan regulasi perubahan angiotensin II menjadi angiotensin I, sehingga terjadi peningkatan angiotensin II yang mengakibatkan vasokonstriksi dan disfungsi endotel, hal ini serupa dengan kejadian preeklamsi, selanjutnya dapat terjadi gangguan pembekuan darah, trombosis, stroke dan emboli paru (Rosen, 2020).

Infeksi COVID-19 akan meningkatkan sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-7, IL-10, *granulocyte colony stimulating factor*, *interferon gamma inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, *macrophage inflammatory protein 1 alpha* dan *TNF alpha* (Dashraath et al., 2020). Pada sebuah penelitian menemukan ACE 2 reseptor dalam jumlah sedikit pada plasenta yang memungkinkan infeksi vertikal melalui plasenta (Hosier, Farhadian, Morotti, Deshmukh, Lu-Culligans, et al., 2020). Jika virus COVID-19 berikatan dengan ACE2 reseptor maka *transmembrane protease serine 2 enzyme* (S2) menjadi teraktivasi sehingga virus dapat melewati sel. Oleh karena itu, memungkinkan adanya virus COVID-19 RNA di plasenta atau selaput ketuban (Deniz & Tezer, 2020). Selain, transmisi intrauterin, transmisi intrapartum juga menyebabkan transmisi virus dari ibu ke bayi, penelitian pada hasil *swab nasofaring* positif dari ibu dengan hasil *swab feses* dan rektal positif sehingga memungkinkan terjadi kontaminasi dari feses saat proses persalinan pervaginam (Carosso et al., 2020).

Plasenta sebagai *Physical Barrier* SARS COVID-19

Plasenta memiliki villi yang mempunyai fungsi memelihara dan melindungi janin, villi ditutupi oleh sinsitiotrofoblas non proliferasif yang disebut sitotrofoblas villi (vCTBs) (Knöfler & Pollheimer, 2013). Selama kehamilan, vCTB dari *anchoring villi* dapat tumbuh ke dalam desidua ibu, didalam sel proliferasif, vCTB berdiferensiasi menjadi

fenotipe invasif, yang disebut trofoblas ekstravili (EVTs) EVT menginvasi ke dalam desidua ibu, yang terdiri dari sekitar 40% sel imun, berdiferensiasi menjadi sel yang membesar menjadi multinuklear di miometrium atau mengelilingi lumen arteri spiralis, yang dibentuk ulang untuk suplai darah yang cukup dan transfer nutrisi ke embrio, EVT tersebut menginvasi ke dalam desidua ibu, yang berisi sekitar 40% sel imun kemudian berdiferensiasi menjadi sel multinuklear di miometrium sampai lumen arteri spiralis, yang dibentuk ulang untuk suplai darah yang cukup dan transfer nutrisi ke embrio (Kreis et al., 2020). Inti vili korionik mengandung beberapa jenis sel, termasuk sel imun, seperti sel *Hofbauer* (sel makrofag janin) yang letaknya berdekatan dengan kapiler janin, fibroblas, sel endotel janin, dan sel punca/stroma mesenkim (MSCs) (Ventura Ferreira et al., 2018) pada kedua tipe vili, STB (*syncytiotrophoblas*) membentuk lapisan sel terluar dan dengan demikian, merupakan penghubung utama antara darah ibu dan janin (Arora, Sadovsky, Dermody, & Coyne, 2017) bertanggung jawab untuk pertukaran nutrisi dan produksi hormon, termasuk human chorionic gonadotropin dan progesteron yang mendukung kehamilan (Kreis et al., 2020). STB tidak selamanya dapat mencegah patogen jika secara terus menerus mengalir darah dari ibu ke janin melalui sawar plasenta, sehingga fungsi penghalang juga tidak bekerja secara maksimal, pada trimester pertama kehamilan *intracellular fusion* juga belum sepenuhnya terbentuk atau pada trimester akhir kehamilan pembentukan *Syncytium* mengalami penurunan (Heerema-McKenney, 2018). Faktor resiko lain seperti preeklamsia yang menekan *intracellular fusion* dan pembentukan *Syncytium* berisiko membuat janin lebih rentan terhadap infeksi virus (Celik et al., 2020). Virus sering menargetkan beberapa jenis sel untuk mengaktifasi penularannya, beberapa sel pada plasenta digunakan virus untuk tempat replikasinya termasuk EVT, sel imun ibu, desidua, trofoblas, sel hofbauer atau vCTBs (León-Juárez et al., 2017)(Arora et al., 2017).

Plasenta menjadi kunci *immunological barrier* yang dapat mencegah transmisi vertikal terhadap patogen dari ibu ke janin, pada trimester pertama desidua basalis, sel NK (dNK) desidua mewakili sebagian besar sel imun (70%), diikuti oleh makrofag desidua (20-25%) dan sel T, termasuk sel T *regulator* (3-10 %)(Kreis et al., 2020). Leukosit ibu direkrut oleh gradien kemokin yang disekresikan oleh sel stroma desidua dan trofoblas Selain desidua, sel-sel plasenta yang diturunkan dari janin juga berkontribusi pada pertahanan imunomodulator, Inti dari vili plasenta diperkaya dengan

MSC (Burton & Fowden, 2015) dan terhubung langsung ke berbagai sel-sel vili seperti sel Hofbauer dan sel endotel janin yang berkontribusi terhadap integritas seluler vili dan homeostasis pembuluh darah janin, MSC vili sangat kuat untuk berdiferensiasi menjadi beberapa garis keturunan sel yang bertanggung jawab untuk perbaikan, regenerasi, imunomodulasi, dan anti-inflamasi yang mengurangi kerusakan jaringan, seperti yang dilakukan MSC lainnya (Kreis et al., 2020). Sel *Hofbauer*, makrofag vili plasenta, hadir selama kehamilan (Reyes & Golos, 2018). Meskipun, populasi sel *Hofbauer* secara antigenik dan morfologis heterogen, profil epigenetik, antigenik dan fungsionalnya paling mirip dengan makrofag M2 (Loegl et al., 2016). Konsisten dengan profil mirip M2, sel-sel ini memainkan peran penting dalam perkembangan plasenta termasuk vaskulogenesis/angiogenesis (Reyes & Golos, 2018) serta imunomodulasi dan anti-inflamasi, Transplasental imunitas humoral ibu ini dimulai pada minggu ke-16 kehamilan dan meningkat selama kehamilan, sehingga, pada saat aterm, janin memiliki konsentrasi serum IgG yang diturunkan dari ibu lebih besar daripada ibu (Kreis et al., 2020).

SIMPULAN

Berdasarkan kajian yang ada, transmisi virus COVID-19 secara vertikal dari ibu hamil bisa saja menginfeksi ke janin melalui plasenta, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk membuktikan bahwa transmisi vertikal bisa terjadi. Peran plasenta sebagai imunomodulator dan *physical barrier* dapat menjadi penghalang masuknya virus COVID-19 ke janin melalui plasenta, masuknya virus ini diblokir melalui jalur molekuler untuk mengurangi respon imun dan mengurangi badai sitokin yang dapat merusak sel-sel jaringan plasenta dan memungkinkan mengurangi penularan virus COVID-19 ke janin.

DAFTAR PUSTAKA

Africa, S., Development, S. A., Acyl, F., Free, T., Area, T., Summit, T., Summary, E. (2020). SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Human Relations*, 3(1), 1–8. Retrieved from http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=bth&AN=92948285&site=eds-live&scope=site%0Ahttp://bimimpactassessment.net/sites/all/themes/bcorp_imp

act/pdfs/em_stakeholder_engagement.pdf%0Ahttps://www.glo-
bus.com/help/helpFiles/CDJ-Pa

- Algarroba, G. N., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Khullar, P., Palaia, T., Peltier, M. R., Vintzileos, A. M. (2020). Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(2), 275–278. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>
- Arora, N., Sadovsky, Y., Dermody, T. S., & Coyne, C. B. (2017). Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host and Microbe*, 21(5), 561–567. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007>
- Burton, G. J., & Fowden, A. L. (2015). The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1663). <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>
- Carosso, A., Cosma, S., Borella, F., Marozio, L., Coscia, A., Ghisetti, V., ... Benedetto, C. (2020). Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 249(January), 98–99. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.023>
- CDC. (2020). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Cdc*, 2, 1–13. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
- Celik, O., Saglam, A., Baysal, B., Derwig, I. E., Celik, N., Ak, M., ... Aydin, S. (2020). Factors preventing materno-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Placenta*, 97, 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2020.05.012>
- Christyani, F., & Padang, A. F. (2020). Transmisi Vertikal COVID 19 selama Kehamilan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(11), 663–667. Retrieved from <http://103.13.36.125/index.php/CDK/article/view/1190>
- Coyne, C. B., & Lazear, H. M. (2016). Zika virus-reigniting the TORCH. *Nature Reviews Microbiology*, 14(11), 707–715. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.125>
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., ... Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy.

- American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521–531.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
- Deniz, M., & Tezer, H. (2020). Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 0(0), 1–8.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1793322>
- Dhama Kuldeep. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), 1–48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- Heerema-McKenney, A. (2018). Defense and infection of the human placenta. *Apmis*, 126(7), 570–588. <https://doi.org/10.1111/apm.12847>
- Hosier, H., Farhadian, S., Morotti, R. A., Deshmukh, U., Lu-Culligan, A., Campbell, K. H., ... Lipkind, H. S. (2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. *MedRxiv*, 130(9), 4947–4953. <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20083907>
- Hosier, H., Farhadian, S., Morotti, R., Deshmukh, U., Lu-Culligans, A., Campbell, K., ... Lipkind, H. (2020). First case of placental infection with SARS-CoV-2. *MedRxiv*, 2020.04.30.20083907. Retrieved from <https://doi.org/10.1172/JCI139569>
- Jaiswal, N., Puri, M., Agarwal, K., Singh, S., & Yadav, R. (2020). *COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction*. (January).
- Kemenkes. (2021). *Covid-19*. Retrieved from <https://covid19.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
- Knöfler, M., & Pollheimer, J. (2013). Human placental trophoblast invasion and differentiation: A particular focus on Wnt signaling. *Frontiers in Genetics*, 4(SEP), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00190>
- Kreis, N.-N., Ritter, A., Louwen, F., & Yuan, J. (2020). A Message from the Human Placenta : Structural and. *Cells*, 9, 1–24. <https://doi.org/10.3390/cells9081777>
- León-Juárez, M., Martínez-Castillo, M., González-García, L. D., Helguera-Repetto, A. C., Zaga-Clavellina, V., García-Cordero, J., ... Reyes-Muñoz, E. (2017). Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathogens and Disease*, 75(7). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx093>
- Lionetto, F., Pappadà, S., Buccoliero, G., Maffezzoli, A., Marszałek, Z., Sroka, R., ... Dhondt, M. C. (2020). Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Composites Part*

- A: *Applied Science and Manufacturing*, 68(1), 1–12. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001><https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024>
- Loegl, J., Hiden, U., Nussbaumer, E., Schliefssteiner, C., Cvitic, S., Lang, I., ... Desoye, G. (2016). Hofbauer cells of M2a, M2b and M2c polarization may regulate fetal-placental angiogenesis. *Reproduction*, 152(5), 447–455. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0159>
- Reyes, L., & Golos, T. G. (2018). Hofbauer cells: Their role in healthy and complicated pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 9(NOV), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02628>
- Rodriguez-Morales, A. J., Bonilla-Aldana, D. K., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Sah, R., Paniz-Mondolfi, A., ... Esposito, S. (2020). History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel coronavirus epidemic. *Infezioni in Medicina*, 28(1), 3–5.
- Rohmah, M. K., & Nurdianto, A. R. (2020). Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) pada Wanita Hamil dan Bayi: Sebuah Tinjauan Literatur. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 7(1A), 329–336. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1a.476>
- Rosen, R. J. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191(January), 56. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.032>
- Schopper, D., Ravinetto, R., Schwartz, L., Kamaara, E., Sheel, S., Segelid, M. J., ... Jesani, A. (2017). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *Public Health Ethics*, 10(1), 49–61. <https://doi.org/10.1093/phe/phw039>
- Ventura Ferreira, M. S., Bienert, M., Müller, K., Rath, B., Goecke, T., Opländer, C., ... Neuss, S. (2018). Comprehensive characterization of chorionic villi-derived mesenchymal stromal cells from human placenta. *Stem Cell Research and Therapy*, 9(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0757-1>
- Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., ... De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020->

17436-6

- Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
- WHO. (2021). Weekly epidemiological update on COVID-19. *Emergency Situational Updates*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---10-august-2021>
- Wong, Y. P., Khong, T. Y., & Tan, G. C. (2021). The effects of covid-19 on placenta and pregnancy: What do we know so far? *Diagnostics*, 11(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>