

TINJAUAN LITERATUR: DAMPAK PENYAKIT KORONAVIRUS (COVID-19) TERHADAP KESEHATAN REPRODUKSI PADA PRIA DAN WANITA

Literatur Review: Impact Of Coronavirus Disease (Covid-19) Infection On Reproductive Health In Men And Women

Nofri Zayani
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Yatsi Tangerang
nofrizayani11@gmail.com

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-Cov-2) telah menjadi ancaman bagi dunia kesehatan, termasuk kesehatan reproduksi. Ekspresi gen ACE2 dan TMPRSS2 sebagai reseptor yang memfasilitasi Sars-Cov-2 masuk ke dalam sel *host* ditemukan tersebar dalam organ reproduksi testis, ovarium, endometrium uterus, dan plasenta. Penelitian ini bertujuan mengkaji potensi dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pada pria, wanita, wanita hamil, dan neonatus. Penelitian ini merupakan *literature review* dengan menelaah dan menganalisis berbagai sumber penelitian original yang relevan tentang dampak COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi. Pencarian artikel dilakukan pada *database* elektronik *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct* dengan kata kunci “Sars-Cov-2”, “COVID-19”, “women reproductive health under COVID-19”, “Sars-Cov-2 in gonad”, “Sars-Cov-2 in testes”, “2019-nCoV infection”, dan “reproductive health of pregnant women under COVID-19” sejak bulan Juli sampai Agustus 2020. Penelaahan dan analisis lebih mendalam dilakukan hanya pada 15 artikel penelitian original menggunakan metode *critical appraisal*. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa infeksi COVID-19 pada pria secara langsung menurunkan level hormon testosteron basal dan hipertermia testis sehingga mengakibatkan hormon FSH turun, LH meningkat, kerusakan sel-sel testis, ketidaknyamanan skrotum, dan disfungsi ereksi. Sementara itu, hasil RT-PCR pada biopsi jaringan testis dan cairan semen tidak ditemukan keberadaan RNA Sars-Cov-2. Sedangkan dampak infeksi COVID-19 pada wanita tidak hamil belum ada dilaporkan. Pada wanita hamil, stres dan penurunan daya tahan tubuh akibat infeksi COVID-19 menyebabkan abortus pada trimester pertama sehingga beresiko terhadap kesehatan reproduksi. Pemeriksaan RT-PCR plasenta, cairan ketuban, ASI, darah dan *swab* nasofaring neonatus menunjukkan negatif dari RNA Sars-Cov-2 yang bermakna tidak terjadi transmisi vertikal dari ibu ke janin. Neonatus umumnya lahir normal dan sehat baik melalui persalinan pervaginam maupun caesar. Tindakan waspada tetap perlu dilakukan oleh pria dan wanita untuk kemungkinan resiko jangka panjang infeksi Sars-Cov-2 terhadap kesehatan reproduksi.

Kata Kunci: COVID-19, Sars-Cov-2, Kesehatan Reproduksi

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic was caused by severe respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-Cov-2) had become a threat to the world of health, included reproductive health. ACE2 and TMPRSS2 gene expression as receptors that facilitated Sars-Cov-2 entry into host cells had been found to be afloat in the testes, ovaries, endometrium, and placenta. This research aims to examine the potential impact of COVID-19 infection on reproductive health in men, women, pregnant women, and neonates. This research is a literature review by examining and analyzing various relevant original research sources on the impact of COVID-19 on the reproductive health. The search for articles was performed on the *PubMed*, *google scholar*, *medline*, and *sciencedirect* electronic database with keywords was “Sars-Cov-2”, “COVID-19”, “women reproductive health under COVID-19”, “Sars-Cov-2 in gonad”, “Sars-Cov-2 in testes”, “2019-nCoV infection”, and “reproductive health of pregnant women under COVID-19” from July to August 2020. A more in depth review and analysis was carried out on only the 15 original research articles used the *critical appraisal* method. The result of the literature study show that COVID-19 infection in men directly reduce basal testosterone levels and testicular hypertemia resulting indecreased FSH hormone, increased LH, testicular cells injury, scrotal discomfort, and erectile dysfunction. Meanwhile, the results of RT-PCR on the semen and testicular tissue biopsy specimen did not reveal the presence of Sars-Cov-2 RNA. Whereas the impact of COVID-19 infection on women who are not pregnant had not been reported. In pregnant women, stress and decreased endurance due to COVID-19 infection cause first trimester abortion so that it puts reproductive health at risk. RT-PCR examination of

placenta, amniotic fluid, breast milk, blood, and neonatal nasopharyngeal swab showed negative Sars-Cov-2 RNA, which means no vertical transmission from mother to fetus. Neonates are generally born normal and healthy by vaginal and caesar delivery. Caution still needs to be done by men and women for the possible long-term risk of Sars-Cov-2 infection on reproductive health.

Keywords: COVID-19, pandemic, Sars-Cov-2, reproductive health

PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-Cov-2) (Al-Lami, *et al.* 2020) telah menjadi ancaman bagi dunia kesehatan, termasuk kesehatan reproduksi. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 menuangkan bahwa kesehatan reproduksi adalah keadaan sehat yang bebas dari penyakit atau kecacatan pada sistem, fungsi, dan proses reproduksi baik pada pria maupun wanita. Gangguan pada kesehatan reproduksi beresiko terhadap hilangnya aset jangka panjang dalam menciptakan homeostatis keturunan. Infeksi COVID-19 pada sel target paru-paru melibatkan reseptor seluler *angiotensin-converting enzym 2* (ACE2) dan transmembran protease serin 2 (TMPRSS2) (Stanley, *et al.* 2020). Bagian glikoprotein *spike* (S) virus Sars-Cov-2 mengkodekan protein struktural esensial untuk dapat masuk ke dalam sel *host*. Glikoprotein S terdiri atas dua subunit yaitu S1 dan S2. Subunit S1 berikatan dengan enzim ACE2 dan S2 diaktivasi oleh TMPRSS2 yang terikat pada permukaan sehingga RNA Sars-Cov-2 dapat masuk secara endositosis untuk menginfeksi sel inang. Selain TMPRSS2, protease furin juga dapat mengaktivasi protein S2 dan meningkatkan kemampuan virus untuk menginternalisasi ke dalam sel *host*. Oleh karena itu, sel-sel yang mengekspresikan gen ACE2, TMPRSS2, dan furin sangat rentan terhadap infeksi Sars-Cov-2 (Castillo, *et al.* 2020).

Ekspresi gen ACE2 juga telah dilaporkan tersebar di paru-paru, jantung, otot polos, hati, ginjal, testis, ovarium, endometrium, serta pada plasenta (Cao, *et al.* 2020; Castillo, *et al.* 2020; Lokken, *et al.* 2020; Manau dan Guimera, 2020; Mulveya, *et al.* 2020; Nora, *et al.* 2020; Pan, *et al.* 2020; Qiancheng, *et al.* 2020; Stanley, *et al.* 2020). Evaluasi terhadap specimen urin dan tinja juga menunjukkan hasil positif Sars-Cov-2 pada pasien yang terinfeksi COVID-19 (Li, *et al.* 2020). Hasil penelitian ini memberikan gambaran bahwa organ testis, ovarium, endometrium uterus, sel gonad, dan janin berpotensi menjadi target infeksi Sars-Cov-2 yang dapat mengganggu kesehatan reproduksi baik pada pria maupun wanita sehingga berimbas pada penurunan fertilitas. Ekspresi protein reseptor Sars-Cov-2 yang dilaporkan terdapat pada endometrium beresiko mengakibatkan kegagalan implantasi embrio sehingga menghambat keberhasilan pasangan usia subur untuk memiliki anak di masa pandemi COVID-19 ini. Hal ini tentu akan menimbulkan masalah lainnya terutama tekanan psikologis terhadap pasangan yang sudah lama ingin mempunyai anak, namun takut paparan virus Sars-Cov-2 selama kehamilan, kehilangan janin saat hamil dan menularkan COVID-19 ke janin.

Beberapa jenis virus seperti Zika, Ebola, dan Marburg yang berada di dalam darah dapat menembus *barrier* testis dan ditemukan positif pada semen pria (Salam dan Horby, 2017). Infeksi virus ini menyebabkan terganggunya sekresi hormon gonad pria sehingga proses pembentukan spermatozoa pun terhalang. Diduga Sars-Cov-2 juga dapat masuk ke organ testis dan menginfeksi, sehingga cairan semen yang diejakulasikan akan menjadi salah media penularan COVID-19 melalui hubungan seksual. Hal ini tentunya menambah kecemasan serta ketakutan banyak kalangan wanita dan pria, bahkan banyak pasangan yang memutuskan berhenti melakukan aktivitas seksualnya. Penelitian pada pria dan wanita usia reproduksi di China selama pandemi COVID-19 menunjukkan penurunan terhadap frekuensi dan aktivitas seksualnya

karena kecemasan terhadap penularan Sars-Cov-2 melalui hubungan seksual (Wang, *et al.* 2020). Oleh karena itu diperlukan studi literatur untuk memaparkan dampak Sars-Cov-2 terhadap kesehatan reproduksi pria dan wanita. Artikel ini bertujuan mengkaji dan menganalisis kemungkinan potensi risiko infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pria dan wanita yang dikhususkan pada organ testis, ovarium, sel gonad, kehamilan, persalinan, dan neonatus. Artikel ini diharapkan dapat menjawab kegelisahan masyarakat tentang kemungkinan dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pria dan wanita.

METODE

Penelitian ini merupakan *literature review* dengan menelaah artikel yang relevan dengan dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pria dan wanita. Pertanyaan penelitian dirumuskan dengan *PICO framework*, yaitu: P adalah pasien positif COVID-19 (pria dan wanita), I adalah infeksi COVID 19, C (tidak ada), dan O adalah kesehatan reproduksi. Pencarian artikel dilakukan pada *database* elektronik *PubMed*, *Google Scholar*, *Medline*, dan *Science Direct* dengan kata kunci “*coronavirus*”, “*Sars-Cov-2*”, “*COVID-19*”, “*reproduction health*”, “*male reproductive health under COVID-19*”, “*women reproductive health*”, “*Sars-Cov-2 in gonad*”, “*Sars-Cov-2 in testis*”, “*COVID-19 in semen*”, “*2019-nCoV infection*” dan “*reproductive health of pregnant women during COVID-19*”. Pencarian dan penelaahan artikel penelitian dilakukan sejak bulan Juli sampai Agustus 2020. Hasil penelusuran melalui beberapa *database* didapatkan 105 artikel terkait dengan topik, namun hanya 15 artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu berupa penelitian original yang membahas tentang dampak pandemi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pria dan wanita. Analisis artikel pada penelitian ini menggunakan metode *critical appraisal*. Aspek yang dikritisi meliputi tahun publikasi, negara (lokasi penelitian), populasi, instrumen penelitian, dan hasil penelitian.

HASIL

Hasil analisis kritis peneliti terhadap 15 artikel penelitian yang menjadi sampel *literature review* dapat terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil Analisis Artikel Penelitian Tentang Dampak Pandemi COVID-19 Terhadap Kesehatan Pria Dan Wanita

Peneliti	Negara	Populasi	Instrumen	Hasil
A. Pria				
Li, D., <i>et al</i> , (2020)	China	50 pasien pria positif COVID-19 berusia 20-40 tahun di rumah sakit Municipal Shangqiu	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis, dan specimen semen.	12 pasien mengalami disfungsi ereksi, 32 spesimen semen pasien negatif dari RNA Sars-Cov-2, 6 pasien dengan kormobiditas jantung, hipertensi dan bronchitis kronik menunjukkan hasil positif RNA Sars-Cov-2 pada spesimen semennya.
Ma, L., <i>et al</i> , (2020)	China	81 pasien pria positif COVID-19 dan 100 pria sehat berusia 20-54 tahun di rumah	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, ELISA, kit hormon <i>testosterone</i> (T), <i>luteinizing hormone</i> (LH), <i>follicle stimulating</i>	Penurunan konsentrasi hormon testosteron dan <i>follicle stimulating hormone</i> (FSH), dan peningkatan <i>luteinizing hormone</i> (LH) pada pasien positif infeksi COVID-19.

Nora, H., <i>et al</i> , (2020)	Jerman	sakit Wuhan Leishenshan 34 pasien pria positif COVID-19 berusia 33-42 tahun di rumah sakit Universitas Duesseldorf.	<i>hormone</i> (FSH), dan spesimen serum darah. Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis dan specimen semen.	Spesimen semen pasien terinfeksi COVID-19 negatif dari RNA Virus Sars-Cov-2 sampai dinyatakan sudah pulih selama satu bulan.
Pan, F., <i>et al</i> , (2020)	China	34 pasien pria positif COVID-19 berusia 18-58 tahun di rumah sakit Union.	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis, dan specimen semen.	Spesimen semen pasien terinfeksi COVID-19 negatif dari RNA Virus Sars-Cov-2.
Rastrelli, G., <i>et al</i> , (2020)	Italia	31 pasien pria positif COVID-19 berusia ± 21 tahun di rumah sakit Mantua.	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, ELISA, kit <i>hormone testosterone</i> (T), <i>luteinizing hormone</i> (LH), dan spesimen serum darah.	Penurunan konsentrasi hormon testosteron basal terjadi pada semua pasien yang terinfeksi Sars-Cov-2 parah mulai hari pertama seiring dengan penurunan limfosit (limfopenia).
Song, C., <i>et al</i> , (2020)	China	12 pasien positif COVID-19 berusia 23-38 tahun di rumah sakit Shanghai.	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis (karakteristik klinis pasien serta hasil biopsi testis), spesimen semen, dan data set scRNA testis.	Spesimen semen dan biopsi jaringan testis pasien terinfeksi COVID-19 terdeteksi negatif dari RNA virus Sars-Cov-2.
Yang, M., <i>et al</i> , (2020)	China	12 pasien pria positif COVID-19 berusia 42-87 tahun di rumah sakit Union.	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis, mikroskop electron, perlengkapan pewarnaan imuno-histokimia dan biopsi jaringan testis	Tes RT-PCR menunjukkan spesimen jaringan testis negatif dari RNA Sars-Cov-2, namun testis pasien mengalami cedera pada tubulus seminiferous, sel Leydig berkurang, dan terjadi peradangan limfositik.

B. Wanita

Castillo, I., H., <i>et al</i> , (2020)	Spanyol	112 pasien wanita normal saat menstruasi berusia 25-43 tahun di rumah sakit Instituto de Investigación Sanitaria Hospital	Perlengkapan biopsi, <i>Microassay</i> , data transkriptomik endometrium dari <i>database</i> GEO, dan hasil biopsi jaringan endometrium.	Ekspresi gen TMPRSS2 dan ACE2 rendah pada endometrium wanita usia reproduksi. Ekspresi BSG, ACE2, dan TMPRSS meningkat seiring bertambahnya usia.
---	---------	---	---	---

C. Wanita hamil

Cao D., <i>et al</i> , (2020)	China	10 pasien wanita hamil trimester III positif COVID-19 ringan berusia 24-36 tahun di rumah sakit kesehatan	Perlengkapan <i>swab</i> , PCR, dan catatan medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman),	Kormobiditas pada ibu meliputi asma dan hipertensi. Hanya 1 pasien mengalami limfopenia. Bayi lahir sehat dengan persalinan caesar dan tidak menunjukkan gangguan
-------------------------------	-------	---	---	---

	ibu dan anak Provinsi Hubei.	lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), dan serologi darah bayi.	pernapasan dan demam. Bayi yang telah dilahirkan dinyatakan negatif dari RNA Sars-Cov-2.
Doria, M. , et al, (2020)	Portugal 12 pasien wanita hamil trimester III positif COVID-19 berusia 22-29 tahun di rumah sakit Pedro Hispano	Perengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman), lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), hasil <i>swab</i> ibu dan serologi bayi.	Satu pasien (8%) bergejala demam dan batuk, 11 pasien (92%) tanpa gejala. Enam pasien (60%) melahirkan caesar karena kormobiditas ibu asma, hipertensi, psoriasis kronis, dan skiliosis parah. Empat kasus (33%) melahirkan pervaginaan. Tes PCR pada darah neonatus tidak menunjukkan positif RNA Sars-Cov-2.
Khalil, A., et al, (2020)	New York 129 pasien wanita hamil trimester III positif COVID-19 berusia ± 34 tahun di di rumah sakit Portland	Perengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman), lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), hasil <i>swab</i> ibu dan bayi.	Distribusi infeksi COVID-19 tersebar tanpa gejala pada ras Asian (20%), Afrika (20%), Kaukasia (6,3%), dan campuran (3,4%). Secara keseluruhan, 89% tidak menunjukkan gejala pada wanita hamil terinfeksi COVID-19 ringan. Neonatus sehat dan normal. Tes <i>swab</i> RT-PCR negatif RNA Sars-Cov-2 untuk semua bayi.
Lokken E., M., et al (2020)	USA 46 pasien wanita hamil trimester II dan III positif COVID-19 berusia ± 29 tahun di enam rumah sakit besar Wasington	Perengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman), lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), hasil <i>swab</i> ibu dan serologi darah bayi.	Sebanyak 43 pasien(93,5%) positif COVID-19 bergejala. 15% menjadi parah pada pasien karena kormobiditas diabetes, obesitas, hipotiroidisme, asma dan hipertensi. Kelahiran prematur terjadi pada wanita hamil dengan obesitas. Dari 23 pasien hamil trimester 3, persalinan pervaginam (37,5%) dan caesar (62,5%). 33% pasien terinfeksi parah mengalami leukopenia. Pemeriksaan plasenta dan janin negatif dari RNA Sars-Cov-2.
Qiancheng X., et al, (2020),	China 28 pasien wanita hamil trimester II dan III positif COVID-19 berusia 18-41	Perengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman),	Satu pasien (3%) menjalani persalinan prematur dengan kormobiditas hipertensi, neonatusnya sehat dan skor APGAR 10. 17 pasien (61%) persalinan caesar, 5 (18%)

	tahun di rumah sakit pusat Wuhan	lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), hasil <i>swab</i> ibu dan serologi darah bayi.	vaginam, sisanya melanjutkan kehamilan. Pemeriksaan cairan ketuban, darah, tali pusat, dan sampel ASI negatif dari RNA Sars-Cov-2.
Williams R., USA A., M., P <i>et al</i> , (2020)	64 pasien wanita hamil trimester I dan II positif COVID-19 berusia 32-35 tahun di 12 rumah sakit besar New York.	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman), lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), hasil <i>swab</i> ibu dan tes serologi bayi.	44 orang (69%) pasien positif COVID-19 terinfeksi parah dan 20 orang (31%) kritis. Persalinan prematur terjadi pada 75% wanita hamil kritis COVID-19 dengan kormobiditas asma dan jantung. Sebanyak 94% melahirkan secara operasi caesar. Hasil tes RT-PCR neonatus tidak menunjukkan positif RNA Sars-Cov-2.
Yan, J., <i>et al</i> , China (2020)	116 pasien wanita hamil trimester I sampai III positif COVID-19 berusia 24-41 tahun di 25 rumah sakit China	Perlengkapan <i>swab</i> , CT scan, RT-PCR, rekam medis ibu (demografi, waktu timbulnya penyakit, gejala klinis, usia gestasi dan metode pengiriman), lembar informasi neonatus (berat lahir, jenis kelamin, gejala klinis, skor APGAR), hasil <i>swab</i> ibu dan bayi.	Satu pasien (0,8%) trimester I mengalami abortus spontan, 21 kasus (18%) kelahiran prematur dengan enam kasus (29%) mengalami pecah ketuban dini. Persalinan pervaginam hanya 14% dan 86% caesar dari 99 pasien. Sekitar 45% pasien mengalami limfopenia dan 24% mengalami leukopenia. Tes <i>swab</i> neonatus dan RT-PCR pada plasenta serta cairan ketuban tidak menunjukkan positif RNA Sars-Cov-2.

PEMBAHASAN

Penelaahan dan analisis kritis terhadap 15 artikel terkait yang menjadi bahan kajian dalam penelitian *literature review* ini dapat terlihat pada Tabel 1. Berdasarkan penelaahan peneliti terhadap masing-masing artikel, desain penelitian yang digunakan adalah retrospektif sebanyak sembilan artikel (60,0%), *kohort* ada lima artikel (33,3%), dan *cross sectional* ada satu artikel (6,7%). Desain penelitian retrospektif dilakukan dengan survei, sementara *kohort* dan *cross sectional* dilakukan dengan observasi mendalam terhadap paparan Sars-Cov-2 pada kesehatan reproduksi pria dan wanita. Pada penelitian ini, beberapa negara yang telah melaporkan dampak COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pada pria dan wanita adalah China (60,0%), Amerika Serikat (13,2%), Jerman (6,7%), Spanyol (6,7%), Portugal (6,7), dan New York (6,7%). Populasi yang digunakan dalam penelitian terdiri atas pria, wanita, dan wanita hamil yang terkonfirmasi positif Sars-Cov-2 serta neonatus. Rentang jumlah populasi yang digunakan dalam beberapa artikel penelitian ini adalah 10 - 129 orang. Populasi didominasi oleh wanita hamil yang kisaran usianya 18- 41 tahun sejumlah 405 responden, pria berusia 20-87 tahun sebanyak 254 responden, dan wanita tidak hamil berusia 25-43 tahun sejumlah 112 responden. Penelaahan dan pengkajian lebih lanjut terkait dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi dipaparkan sebagai berikut.

A. Kesehatan Reproduksi Pria

Ancaman infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pria diamati melalui pendeteksian keberadaan RNA Sars-Cov-2 pada cairan semen dan spesimen biopsi testis menggunakan RT-PCR, keadaan patologi jaringan testis dengan pewarnaan imunohistokimia, serta level hormon reproduksi dengan ELISA (Al-Lami, *et al.* 2020; Song, *et al.* 2020). Dugaan adanya infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pria ini berdasarkan penemuan ekspresi protein ACE2 dan TMPRSS2 sebagai reseptor masuknya Sars-Cov-2 di organ testis. Protein ACE2 ditemukan terekspresi pada spermatogonia, sel Leydig serta sel Sertoli, dan TMPRSS2 pada spermatogonia, spermatid, serta sel epitel prostat pria dewasa. Keberadaan ACE2 dalam sel Leydig mengatur steroidogenesis untuk perkembangan sel spermatogonia, membelah angiotensin II menjadi angiotensin 1-7, regulasi sistem renin-angiotensin aldosterone (RAS), dan mendukung proses inflamasi. Sementara itu, TMPRSS2 disekresikan dalam cairan semen dalam bentuk vesikel ekstraseluler yang berfungsi pada membran plasma spermatozoa (Manau dan Guimera. 2020; Nora, *et al.* 2020; Pan, *et al.* 2020; Song, *et al.* 2020; Stanley, *et al.* 2020).

Hasil penelitian pada artikel Pan, *et al.* (2020) dan Song, *et al.* (2020) memaparkan bahwa ekspresi protein ACE2 menggunakan RT-PCR pada sel Sertoli, Sel Leydig, spermatogonia dan jaringan testis berada dalam level sedang mendekati rendah. Sementara itu, ekspresi TMPRSS2 ditemukan dalam level rendah pada spermatogonia, spermatid dan sel epitel prostat. Ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 yang rendah mengakibatkan kegagalan Sars-Cov-2 untuk menginfeksi testis dan spermatozoa. Oleh karena itu sebagian besar semen dan spesimen biopsi testis pria tidak ditemukan RNA Sars-Cov-2 saat tes PCR (Stanley, *et al.* 2020). Data ini menjelaskan bahwa tidak ada kemungkinan infeksi Sars-Cov-2 terhadap organ reproduksi testis pria. Selain itu, data tersebut juga membuktikan bahwa cairan semen tidak berisiko dalam memediasi dan mentransmisikan Sars-Cov-2 ke pasangan saat berhubungan seksual atau sel spermatozoa ke embrio saat fertilisasi.

Penelitian Rastrelli, *et al.* (2020) dan Ma, *et al.* (2020) menunjukkan bahwa terjadi penurunan level hormon testosteron (T) dan *follicle stimulating hormone* (FSH), serta peningkatan *luteinizing hormone* (LH) terjadi pada pasien pria yang positif terinfeksi COVID-19 mulai sejak hari pertama. Pada saat Sars-Cov-2 mulai menginfeksi sel *host*, tubuh melakukan perlawanan dengan terjadinya inflamasi untuk menghindari cedera sel. Hormon testosteron basal dapat memodulasi badai sitokin saat inflamasi pada pria (Liva & Voskuhl, 2001). Respon inflamasi hebat saat infeksi COVID-19 sudah parah mengakibatkan jaringan lemak visceral tidak hanya mensekresikan mediator inflamasi seperti sitokin, adipokin, interleukin (IL-6, IL1 β), dan tumor necrosis faktor (TNF- α), tetapi juga aromatase serta leptin. Aromatase mengkonversi testosteron menjadi estradiol secara cepat, sedangkan leptin memiliki efek *feedback* negatif terhadap aksis hipotalamus hipofisis yang menekan sekresi hormon gonadotropin FSH pada sel Leydig testis (Mohammad, *et al.* 2018). Hal ini mengakibatkan penurunan sekresi hormon testosteron dan FSH yang berimbas pada berkurangnya jumlah sel Leydig dan terjadi cedera pada tubulus seminiferous (Yang, *et al.* 2020).

Kadar FSH yang rendah mengakibatkan tidak terbentuknya protein pengikat androgen (ABP) yang berfungsi menekan sekresi LH (Ma, *et al.* 2020). Oleh sebab itu, level hormon LH tetap meningkat. Protein ACE2 yang terdapat pada testis juga terlibat dalam proses inflamasi lokal sehingga jumlahnya menurun pada pria terinfeksi Sars-Cov-2. Penurunan level hormon testosteron, FSH, dan protein ACE2 pada pria dapat menginduksi terjadinya hipogonadisme, kerusakan sel-sel di organ testis sehingga menghalangi proses spermatogenesis, terjadi azoospermia dan disfungsi ereksi penis (Segars, *et al.* 2020; Yang, *et al.* 2020). Level hormon testosteron yang rendah tidak dapat memodulasi syaraf, sel otot

polos, endotel pembuluh penis, dan fibroelastik korpus cavernosum untuk terjadinya ereksi (Isidori, *et al.* 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Yang, *et al* (2020) dengan pewarnaan imunohistokimia pada biopsi jaringan testis berhasil memaparkan bahwa rendahnya level hormon testosteron yang terjadi pada pria terinfeksi Sars-Cov-2 merusak sel-sel pada testis. Kerusakan yang terjadi seperti pembengkakan, vakuolasi, penipisan pada sitoplasma, pelepasan sel Leydig dari membran basal tubular, dan pengurangan jumlah sel Leydig. Kerusakan sel-sel di testis juga dipicu oleh hipertermia akibat naiknya suhu tubuh saat terinfeksi Sars-Cov-2. Durairajanayagam, *et al*, (2014) mengemukakan bahwa suhu normal testis berada 1-2°C lebih rendah dari pada suhu tubuh (33-35 °C). Pada saat seorang pria terinfeksi Sars-Cov-2, suhu tubuhnya berada 38,7-40 °C atau suhu testisnya berada 36,7-38 °C (Yang, *et al*, 2020). Hipertermia pada organ testis dapat mengakibatkan stress oksidatif, cedera dan kerusakan sel parah sehingga proses spermatogenesis pun terganggu, terjadi azoospermia dan dampak jangka panjangnya adalah infertilitas. Hipertermia testis ini juga dilaporkan dapat mengakibatkan ketidaknyamanan pada skrotum pria yang positif terinfeksi COVID-19.

Sekitar 6 (2,3%) dari total 254 pasien terinfeksi parah dengan kormobiditas jantung, hipertensi, dan bronchitis kronis dinyatakan positif terdapat RNA Sars-Cov-2 pada specimen semennya (Li, *et al*, 2020). Hal ini diduga disebabkan oleh kontaminasi saat pengoleksian semen atau keparahan infeksi dan kormobiditas pasien, yang menyebabkan disfungsi endotel sehingga *barrier* darah testis tidak bekerja maksimal dan virus Sars-Cov-2 dapat masuk ke dalam testis (Varga, *et al.* 2020). Oleh karena itu, sangat diperlukan penelitian lebih mendalam terkait keberadaan virus Sars-Cov-2 dalam testis.

B. Kesehatan Reproduksi Wanita

Penelitian lebih terperinci tentang dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi wanita tidak hamil belum ada laporan publikasinya sampai saat ini. Pendekatan penelitian terkait resiko infeksi Sars-Cov-2 terhadap reproduksi wanita dilaporkan oleh Castillo, *et al*, (2020) dari Negara Spanyol dengan mengamati ekspresi protein reseptor Sars-Cov-2 yaitu ACE2 dan TMPRSS2 pada biopsi endometrium. Protein reseptor ini penting untuk mendukung fungsi endometrium dalam proses menstruasi, implantasi dan perkembangan embrio. Pengamatan ekspresi reseptor protein ini dilakukan selama dalam menstruasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa TMPRSS2 sedang dan ACE2 rendah. Peningkatan ekspresi ACE2 terjadi pada fase luteal. Fase luteal menyiapkan kondisi lingkungan uterus yang cocok untuk embrio ketika terjadi kehamilan. Penemuan ini mengisyaratkan bahwa infeksi COVID-19 pada saat awal kehamilan beresiko terhadap perkembangan lapisan endometrium sehingga berdampak pada embrio saat akan mengalami implantasi.

Penelitian terkait ekspresi gen protein reseptor Sars-Cov-2 pada ovarium sudah pernah dilaporkan sebelumnya (Yanilton, *et al.* 2020). Protein ACE2 beserta komponen proteinnya seperti renin, prorenin, angiotensinogen, dan angiotensin (Ang) II (RAS) terlibat dalam proses folikulogenesis, steroidogenesis, pematangan oosit, dan ovulasi. Kehadiran protein ACE2 pada ovarium memodulasi produksi estradiol (E2) dan progesteron (P). Angiotensin II banyak terkonsentrasi dalam cairan folikel primordial, primer, sekunder, antral, stroma, dan korpus luteum. Ekspresi ACE2 ditemukan rendah pada folikel primordial memungkinkan rendahnya resiko infeksi Sars-Cov-2 pada cadangan oosit (Castillo, *et al.* 2020). Ekspresi ACE2 meningkat seiring perkembangan folikel primordial menjadi antral. Saat wanita terinfeksi Sars-Cov-2, terjadi penurunan konsentrasi ACE2 pada folikel antral yang berdampak buruk pada kualitas ovum (Stanley, *et al.* 2020). Kualitas ovum yang buruk mengisyaratkan jeleknya

kompetensi oosit dalam membelah sehingga mengakibatkan kegagalan saat fertilisasi. Hal ini memicu pasangan usia subur mengalami kesulitan untuk memiliki keturunan.

C. Kesehatan Reproduksi Wanita Hamil

Penelitian terkait dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi wanita hamil telah dilaporkan oleh beberapa peneliti seperti terlihat pada Tabel 1. Laporan penelitian berasal dari beberapa Negara seperti China (50%), Amerika Serikat (25%), New York (12,5%), dan Portugal (12,5%) dengan usia kehamilan mulai dari 5 minggu (trimester I) sampai 38 minggu (trimester III). Dampak infeksi COVID-19 terhadap wanita hamil dapat mengakibatkan stres dan penurunan daya tahan tubuh. Berdasarkan berbagai laporan penelitian, kecemasan yang dialami oleh hampir semua ibu hamil yang terinfeksi Sars-Cov-2 terkait proses kelahiran, membuat mereka lebih memilih persalinan caesar (71,9%) dibandingkan pervaginam (28,1%) baik pada ibu dengan gejala ringan maupun parah.

Pertimbangan jenis persalinan penting untuk meminimalisir resiko bahaya yang mungkin terjadi akibat infeksi COVID-19 maupun komorbiditas ibu. Selain itu juga untuk mengatasi masalah gestasi yang diperkirakan akan membahayakan ibu dan neonatus seperti kesulitan jalan lahir dan pecah ketuban dini pada ibu terinfeksi COVID-19. Pemilihan persalinan caesar dan kelahiran prematur lebih dianjurkan pada pasien yang terinfeksi parah COVID-19. Wanita hamil yang dilaporkan positif COVID-19 rata-rata terinfeksi parah (85,7%) dan memiliki komorbiditas seperti obesitas, diabetes, hipertensi, hipotiroidisme, asma, jantung, psoriasis kronis, dan skiliosis parah (Doria, *et al.* 2020).

Infeksi parah COVID-19 saat awal kehamilan telah dilaporkan dapat menyebabkan abortus pada trimester pertama dan keterlambatan perkembangan (Yan, *et al.* 2020). Kejadian ini dikaitkan dengan tingkat kecemasan ibu yang terlalu tinggi saat hamil seperti yang dilaporkan oleh Suzuki (2020). Tingkat kecemasan wanita hamil yang terlalu tinggi dapat mengakibatkan stres. Stres pada wanita hamil mengaktifkan sumbu hipotalamus, pituitari, dan adrenal (HPA) yang menstimulasi untuk munculnya hambatan pada fungsi reproduksi seperti mengganggu perkembangan janin, penurunan proliferasi endometrium dan sistem kekebalan tubuh (Joseph & Whirledge, 2020). Proliferasi endometrium yang menurun berimbas pada berkurangnya kadar hormon progesteron sehingga menyebabkan lingkungan uterus tidak mendukung perkembangan embrio yang diimplantasikan. Hal ini memicu terjadinya abortus dini.

Pada saat stress juga terjadi lonjakan hormon kortisol yang dapat menginisiasi persalinan prematur. Penurunan sistem kekebalan tubuh ibu hamil akibat stress diperparah ketika terinfeksi Sars-Cov-2 yang dapat terjadi sepanjang kehamilan, ditandai dengan terjadinya limfopenia, leukopenia dan trombositopenia pada kehamilan trimester II dan III (Joseph & Whirledge, 2020; Lokken, *et al.* 2020; Manau & Guimera, 2020; Qiancheng, *et al.* 2020). Oleh karena itu penting bagi wanita hamil untuk mampu manajemen tingkat stres terutama pada masa pandemi COVID-19 agar tidak berdampak pada kesehatan reproduksi dan neonatus. Sementara itu, ditinjau dari keberadaan reseptor ACE2 dan TMPRSS2 yang tereksresi secara tidak bersamaan pada endometrium dan plasenta dilaporkan tidak dapat menjadi jalur masuknya Sars-Cov-2. Oleh karena itu, janin tetap dapat berkembang baik di uterus jika ibu tidak mengalami stres dan plasenta dapat bertindak sebagai penghalang transmisi Sars-Cov-2 dari ibu ke fetus (Parker, *et al.* 2010).

Hasil penelaahan dari beberapa artikel ini juga menunjukkan belum ada kematian ibu dan tidak ada bukti transmisi vertikal Sars-Cov-2 dari seorang ibu yang dinyatakan terinfeksi COVID-19 kepada neonatus yang baru lahir. Hasil test RT-PCR pada sampel *swab* nasofaring, plasenta, cairan ketuban, ASI, dan serum darah neonatus negatif dari RNA Sars-Cov-2. Bayi yang lahir dari ibu positif terinfeksi

COVID-19 dinyatakan dalam keadaan tidak terinfeksi Sars-Cov-2, sehat dan skor APGAR yang baik yaitu berkisar 8-10, berat lahir rata-rata 2815 – 3390 gram walaupun dilahirkan rata-rata secara caesar (Cao, *et al.* 2020; Joseph & Whirlledge, 2020). Namun bayi yang berasal dari wanita hamil dalam kondisi kritis (4,8%) terinfeksi COVID-19 dilahirkan dalam keadaan prematur dengan berat badan bayi tergolong rendah yaitu 1924 – 2403 gram. Rata-rata wanita hamil yang terinfeksi Sars-Cov-2 tidak menunjukkan gejala pada infeksi ringan dan bergejala pada infeksi parah dan kritis.

KESIMPULAN

Eksresi gen protein reseptor ACE2 dan TMPRSS2 yang memfasilitasi Sars-Cov-2 masuk ke sel *host* positif terdapat pada organ reproduksi pria dan wanita namun negatif dari RNA Sars-Cov-2. Dampak infeksi COVID-19 pada pria secara langsung menurunkan level hormon testosteron basal dan hipertermia testis sehingga mengakibatkan hormon FSH turun, LH meningkat, kerusakan sel-sel testis, ketidaknyamanan skrotum, dan disfungsi ereksi. Hasil RT-PCR pada biopsi testis dan cairan semen tidak ditemukan keberadaan RNA Sars-Cov-2. Sedangkan dampak infeksi COVID-19 pada wanita tidak hamil belum pernah dilaporkan namun ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 ditemukan pada ovum, ovarium, dan endometrium. Pada wanita hamil, stres dan penurunan daya tahan tubuh akibat infeksi COVID-19 menyebabkan abortus pada trimester pertama sehingga beresiko terhadap kesehatan reproduksi. Pemeriksaan RT-PCR plasenta, cairan ketuban, ASI, darah dan *swab* nasofaring neonatus menunjukkan negatif dari RNA Sars-Cov-2 yang bermakna tidak terjadi transmisi vertikal dari ibu ke janin. Neonatus umumnya lahir normal dan sehat baik melalui persalinan pervaginam maupun caesar. Tindakan waspada tetap perlu dilakukan oleh pria dan wanita untuk kemungkinan resiko jangka panjang infeksi Sars-Cov-2 terhadap kesehatan reproduksi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada LPPM STIKes Yatsi Tangerang yang telah memfasilitasi untuk publikasi artikel ini. Ucapan terima kasih juga kami ucapkan kepada seluruh pihak yang berkontribusi dalam penulisan artikel *literature review* ini, semoga dapat bermanfaat untuk menambah informasi terkait dampak infeksi COVID-19 terhadap kesehatan reproduksi pada pria dan wanita.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Lami, A.; Urban, R. J.; Volpi, V.; Algburi, A. M. A. & Baillargeon, J. (2020). Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*. 1-13. doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.013.
- Cao, D.; Yin, H.; Chen, J.; Tang, T.; Peng, P.; Li, R.; Xie, H.; Wei, X.; Zhao, Y.; & Sun, G. (2020). Clinical analysis of ten pregnant women with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective study. *International Journal of Infections Diseases*. 95(20), 294-300. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.047.
- Castillo, I. H.; Leon, P. S.; Peiro, A. D.; Pelicer, A. & Gimeno, P. D. (2020). Sars-Cov-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection related gene expression across the menstrual cycle. *Fertility and Sterility*, 82(20), 238-245. doi.org/10.1016/j.fertnstert. 2020.06.026.
- Doria, M.; Laranjo, C.; Peixinho, C.; Laranjo, M. & Varejao, A. M. (2020). Covid-19 during pregnancy: A case series from an universally tested population from the north of Portugal. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 30(19). 30-40. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.029.
- Durairajanayagam, D.; Sharms R. K.; Plessis, S. S.; Agarwal, A. (2014). Testicular heat stress and sperm quality. *Male Fertility*. 105-125. doi: 10.1007/978-1-4939-1040-3_8.

- Isidori, M. A.; Buvat, J.; Corona, G.; Goldstein, I.; Jannini, A. E.; Salonia, A.; Traish, M. A. & Maggi, M. (2013). A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment. *European Urology*. 65(14). 99-112. doi.org/10.1016/j.eururo. 2013.08.048.
- Joseph, D. N. & Whirledge, S. (2017). Stress and the HPA Axis: Balancing homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(2224), 1-15.
- Khalil, A.; Hill, R.; Ladhani, S.; Pattison, K.; & O'Brien, P. (2020). Sars-Cov-2 in pregnancy: Symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 78(20), 1-6. oi.org/10.1016/ j.ajog.2020.05.005.
- Li, Z.; Yin, T.; Fang, F.; Li Q.; Chen, J.; Wang, X.; Hao, Y.; Wu, X.; Duan, P.; Wang, Y.; Cheng, D.; Zhou, X.; Zafar, M. I.; Yang, J. & Qiao, J. (2020). Potential risks of Sars-Cov-2 infection on reproductive health. *Reproductive BioMedicine Online*. 00(00), 1-7. doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018 1472-6483.
- Liva, S. M. & Voskuhl, R. R. (2001) Testosterone acts directly on CD4 β T lymphocytes to increase IL-10 production. *The Journal of Immunology*. 1(167), 2060–2067. doi: 10.4049/jimmunol. 167.4.2060.
- Lokken, E. M.; Walker, C. L.; Delaney, S.; Kachikis, A.; Kretzer, N. M.; Erickson, A.; Resnick, R.; Vanderhoen, J.; Hwang., J. K.; Kline, C. R. & Waldorf, K. A. (2020). Clinical characteristics of 46 pregnant women with a Sars-Cov-2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 78(20), 1-39. doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031.
- Ma, L.; Xie, W.; Li, D.; Shi, L.; Mao, Y.; Xiong, Y.; Yuanzhen, Z. Y. Zhang, M. (2020). Effect of Sars-Cov-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *Fertility and sterility*. 30(20), 1-14. doi.org/10.1101/ 2020.03.21.20037267.
- Manau, Y. B. I. A & Guimera A. B. M. (2020). Pandemia del Sars-Cov-2 y reproduccion asistida. *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia*. 3(20). 1-17. doi.org/10.1016/ j.gine.2020.06.004.
- Mohamad, N. V.; Wong, S. K.; Hasan, W. N. W.; Joly J. J.; Farhana, M. F. N.; Nirwana, S. I. & Chin K. Y. (2018). The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *The Aging Male*. 14(73), 1-13. doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487.
- Mulveya, J.; Magrob, C. M.; Mab, L. X.; Nuovoc, G.; J. & Baergen, R. N. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*. 46(20), 151-155. doi.org/10.1016/j.anndiagpath.020.151530.
- Nora, H.; Philippos, E.; Marcel, E.; Cornelius, D.; Dunja, B. B.; Ortwin, A.; Steffen, K. J.; & Petra, B. A. (2020). Assessment of Sars-Cov-2 in human semen - a cohort study. *Fertility and Sterility*. 82(20), 1-14. doi.org/10.1016/ j.fertnstert.2020.05.028.
- Pan, F.; Xiao, X.; Guo, J.; Song, Y.; Li, H.; Patel H. P.; Spivak, A. M.; Xiong, C.; Li, P. S. & Hotaling, J. M. (2020). No evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertility and sterility*. 113(6), 135-1140. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
- Parker, V. J.; Alison J. & Douglas, A. J. (2010). Stress in early pregnancy: Maternal neuroendocrine immune responses and effects. *Journal of Reproductive Immunology*. 85(20), 86-92. doi:10.1016/j.jri.2009.10.011.
- Qiancheng, X.; Jian, S.; Lingling, P.; Lei, H.; Xiaogan, J.; Weihua, L.; Gang, L.; Shirong, L.; Zhen, W.; GuoPing, Z. & Lei, Z. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *International Journal of Infectious Diseases*. 95(20), 376-383. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.065.
- Rastrelli, G.; Stasi V. S.; Inglese, F.; Beccaria, M.; Garuti, M.; Costanzo, D. D.; Spreafico, F.; Greco G. F.; Cervi, G.; Maggi, M.; Donno, G. D. & Vignozzi, L. (2020). Low testosterone level predict clinical adverse outcome in Sars-Cov-2 pneumonia patients. *Andrology*. 1-17. doi:10.1111/ANDR.12821
- Salam, A. P. & Horby, P. W. (2017). The breadth of viruses in human semen. *Emerging Infectious Diseases*. 23(11), 1922-1925. doi.org/10.320/eid2311.171049.
- Segars, J.; Katler, Q.; McQueen, D. B.; Kotlyar, A.; Glenn, T.; Knight, Z.; Feinberg, E. C.; Taylor, H. S.; Toner, J. P. & Kawwass, J. F. (2020). Prior and novel coronaviruses, coronavirus disease 2019

- (COVID-19), and human reproduction: What is known? *Fertility and Sterility*. 13(16), 1140-1150. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025.
- Song, C.; Wang, Y.; Li, W.; Hu, B.; Chen, G.; Xia, P.; Wang W.; Li, C.; Hu, Z.; Yang X.; Yao, B. & Liu, Y. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus in semen and testicular biopsy specimen of COVID-19 patients. *Fertility and Sterility*. 4(20), 1-14. doi.org/10.1101/2020.03.31.2004233.
- Suzuki, A. (2020). Psychological status during the first trimester of pregnancy under the COVID-19 epidemic in Japan. *The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine*. 0(0), 1-4. doi.org/10.1080/14767058.2020.1793319.
- Stanley, K. E.; Thomas, E.; Leaver, M.; Wells, D. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: Viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and Sterility*. 82(20). 1-21. oi.org/10.1016/j.fertnstert. 2020.05.001.
- Varga, Z.; Flammer, A. J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A. S.; Mehra, M. R.; Schuepbach, R. A (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. . *Lancet*. 0(0) 1-3. doi.org/10/1016/s0140-6736(20)30937-5.
- Williams, R. A. M. Burd, J.; Felder, L.; Khoury R.; Berstein, P. S.; Avila, K.; Penfield C. A.; Roman, A. S.; DeBolt, C. A.; Anderso, K. & Berghella, V. (2020). Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: A US cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 33(20), 1-9. doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.1001 34.
- Wang, L.; Li, G.; Xin, C.; Wang, Y.; & Yang, S. (2020). Changes in sexual behaviors of young women and men during the coronavirus disease 2019 outbreak: A convenience sample from the epidemic area. *Journal Sex Medicine*. 20(20), 1-4. doi.org/10.1016/j.jsxm. 2020. 04.380.
- Yan, J.; Guo, J.; Fan, C.; Juan, J., Yu, X., Li, J.; Feng, L.; Li, X.; Chen, H.; Qiao, Y.; Lei, L.; Wang, C.; Xiong, G.; Xiao, F.; He, W.; Liona C.; Poon, H. & Yang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: areport based on 116 cases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 10(2020), 1-14. doi.org/ 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
- Yang, M.; Chen, S.; Huang, B.; Zhong, M. J.; Su, H.; Chen, J. Y.; Cao, Q.; Ma, L.; He, J.; Li, X. F.; Li, X.; Zhou, J. J.; Fan, J.; Luo, D. J.; Chang, N. X.; Arku, K.; Zhou, M.; & Nie, X. (2020). Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications. *European Urology*. 30(20), 1-6. doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009.
- Yaniilton, T. S.; Tulac, V. K. C. & Dosiou, C. (2006). Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Fertility and Sterility*. 147 (06), 1097–121.