

Kajian Pustaka: Dampak Gangguan Reproduksi pada Hewan yang Terinfeksi Virus SARS-CoV-2

(THE IMPACT OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN ANIMALS INFECTED WITH THE SARS-COV-2 VIRUS: A LITERATURE REVIEW)

**Amelia Pratama Putri¹,
Sri Murtini², Kusdiantoro Mohammad³,
Wahono Esthi Prasetyaningtyas^{3*}**

¹Mahasiswa Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis,

²Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner,

³Departemen Anatomi, Fisiologi dan Farmakologi,

Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor

Jl. Agatis Kampus IPB Dramaga, Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16680

Email: wahono_esti@apps.ipb.ac.id

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menyebar ke seluruh dunia sejak akhir tahun 2019. Virus ini tak hanya menginfeksi manusia, tetapi juga ditemukan dapat menginfeksi hewan. Virus masuk ke dalam tubuh manusia melalui reseptor ACE2 pada apical sel epithelial. Reseptor ACE2 juga terdapat di epitel sel hewan sehingga kemungkinan dampak kerusakan sel akibat infeksi SARS-CoV-2 yang terjadi pada manusia juga bisa terjadi pada hewan. Penelitian mengenai efek jangka panjang yang ditimbulkan setelah infeksi SARS-CoV-2 pada hewan khususnya dampak terhadap fertilitas belum banyak dilaporkan. Oleh karena itu, kajian pustaka ini bertujuan untuk mengidentifikasi serta menganalisis efek jangka panjang yang ditimbulkan dari infeksi virus SARS-CoV-2 pada fungsi sistem reproduksi hewan khususnya satwa liar yang dilindungi. Data diperoleh dari literatur yang diterbitkan di *PubMed-gov* dengan kata kunci terpilih serta beberapa filter lainnya diaktifkan. Hasil kajian menunjukkan hewan yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 kemungkinan dapat mengalami infertilitas sehingga penerapan protokol kesehatan penting bagi orang yang berhubungan dekat dengan hewan khususnya satwa liar.

Kata-kata kunci: infertilitas; reseptor ACE2; SARS-CoV-2; satwa liar

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has spread worldwide since the end of 2019. This virus infects humans and has also been found to infect animals. Viruses enter the human body through the ACE2 receptor on apical epithelial cells. ACE2 receptors are also present in animal epithelial cells, so the possible effects of cell damage due to SARS-CoV-2 infection in humans can also occur in animals. However, studies on the long-term effects of SARS-CoV-2 infection in animals, especially fertility, have not been widely reported. Therefore, this literature review aims to identify and analyze the long-term effects of SARS-CoV-2 virus infection on the function of the reproductive system of animals, especially protected wildlife. The data were obtained from literature published in *PubMed-gov* with selected keywords and several other filters activated. The study results indicate that there is a possibility that animals infected with the SARS-CoV-2 virus could cause

infertility, so the application of health protocols is important for people who are in close contact with animals, especially wild animals.

Keywords: ACE2 receptors; infertility; SARS-CoV-2; wild animal

PENDAHULUAN

Pada akhir tahun 2019, muncul penyakit baru yang disebabkan oleh virus corona dan dikenal dengan COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*). *Coronavirus* adalah virus RNA untai tunggal berbentuk bulat, beramplop, dan berdiameter sekitar 65-125 nm. Panjang genom RNA untai tunggal dari *coronavirus* yaitu 26 hingga 32 kilobase (kb). Permukaan virus ini tidak rata karena terdapat *spike* sehingga virus tampak seperti matahari yang menjadi ciri khas dari *coronavirus*. *Coronavirus* termasuk dalam ordo Nidovirales, famili Coronaviridae, subfamily Orthocoronavirinae (Schoeman dan Fielding, 2019). Famili Coronaviridae terbagi menjadi empat genus yaitu α , β , γ , dan δ (Li H *et al.*, 2020a). Beberapa virus dari genus β -*Coronavirus* menjadi penyebab dari penyakit pernapasan, contohnya: *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 muncul baru-baru ini dan menyebabkan kepanikan diseluruh dunia (Sahu, 2020).

Penyebaran virus sangat pesat ke berbagai negara sehingga penyakit ini ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO. Pandemi merupakan wabah penyakit baru di suatu wilayah (epidemi) yang menyebar sangat cepat ke seluruh dunia (WHO, 2020). Kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali dikonfirmasi pada 2 Maret 2020. Berawal dari 2 kasus, Maret 2022 kasus COVID-19 di Indonesia mencapai 5.826.589 kasus (Kemkes RI, 2022). Pemerintah terus melakukan upaya pencegahan penularan penyakit ini dengan menerapkan langkah-langkah yaitu menggunakan masker, mencuci tangan, dan menjaga jarak (3M) yang kemudian diperbaharui oleh Kemkes RI (2020) dengan anjuran menggunakan masker, mencuci tangan, menjaga jarak, menjauhi kerumunan, serta mengurangi mobilitas dan interaksi (5M).

Pandemi COVID-19 memberikan dampak serius pada tatanan kesehatan, perekonomian, dan sosial di berbagai negara. Tak hanya manusia, beberapa spesies hewan dilaporkan telah terinfeksi virus ini seperti kucing, anjing, harimau, singa, hingga cerpelai (McAloose *et al.* 2020). Gejala klinis yang muncul pada hewan yang terinfeksi mulai dari keluarnya cairan eksudat dari hidung, batuk kering, sesak napas, gangguan pernapasan berat,

atau bahkan tidak menunjukkan gejala klinis. Kasus infeksi pada hewan yang selama ini dilaporkan, biasanya diduga tertular dari manusia. Hewan yang positif SARS-CoV-2 juga dapat menularkan ke hewan lain disekitarnya melalui kontak langsung maupun tidak langsung (Zhao *et al.*, 2020).

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) merupakan reseptor dari virus SARS-CoV-2. Virus akan menempel pada reseptor selanjutnya akan melakukan penetrasi dan masuk ke dalam sel target baik pada manusia maupun hewan. Reseptor ini ditemukan pada permukaan sel alveolar tipe II paru-paru, usus kecil, ginjal, dan testis. Beberapa kejadian infeksi SARS-CoV-2 pada manusia dilaporkan menyebabkan penurunan fertilitas, tetapi penelitian mengenai pengaruh infeksi SARS-CoV-2 pada hewan belum dilaporkan. Keberadaan reseptor ACE2 pada manusia juga ditemukan pada hewan sehingga efek jangka panjang yang ditimbulkan setelah infeksi virus ini pada hewan seperti infertilitas kemungkinan bisa terjadi. Kajian pustaka ini dilakukan bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh infeksi virus SARS-CoV-2 pada organ reproduksi dan kemungkinan terjadinya kondisi infertilitas akibat terinfeksi virus SARS-CoV-2 serta mendeskripsikan mekanisme infeksi virus SARS-CoV-2 pada sel dan organ reproduksi.

METODE PENELITIAN

Data berasal dari literatur yang terbit di PubMed-gov (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Tinjauan literatur dilakukan dari literatur yang tersedia pada selang waktu antara Desember 2019 hingga Mei 2021. Sumber tambahan diidentifikasi dari literatur yang ditinjau. Frasa pencarian meliputi: “SARS-CoV-2 And Animal Infection and ACE2 and Reproductive”, “SARS-CoV-2 and ACE2 and Tiger”, “SARS-CoV-2 and Animal and Species Barrier”, “SARS-CoV-2 and ACE2 and Mammals”, “COVID-19 and Infertility and Male Reproductive”, “COVID-19 and Infertility and Female Reproductive”, “ACE2 and RAAS Modulator and SARS-CoV-2”, “Pathology and Testis and COVID-19 and SARS-CoV-2”, “Gorilla and SARS-CoV-2”, “ACE2 and Steroidogenesis”, dan “Pathology and Placenta and SARS-CoV-2”. Artikel yang didapatkan dari setiap frasa pencaharian di-*screening* untuk menghindari duplikasi kemudian jurnal dinilai kelayakannya. Jurnal yang dikategorikan layak adalah jurnal yang berisi informasi terkait penularan SARS-CoV-2 pada hewan, lokasi reseptor ACE2 pada organ reproduksi manusia dan hewan, peran reseptor ACE2 pada sistem reproduksi, dan dampak infeksi SARS-CoV-2 pada sistem reproduksi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian artikel dengan menggunakan frasa pencarian yang telah ditetapkan, menunjukkan artikel yang ditemukan sebanyak 2.869 artikel jurnal. Detail artikel yang diperoleh dan digunakan pada penelitian ini disajikan pada Tabel 1. Artikel yang digunakan pada kajian pustaka ini sebanyak 37 artikel. Artikel yang digunakan adalah artikel *full text* yang sesuai dengan topik kajian.

Tabel 1. Artikel yang diperoleh dan digunakan pada penelitian

No	Frasa Pencarian	Jumlah artikel	Screening	Kelayakan (Eligibility)	Artikel digunakan
1.	<i>SARS-CoV-2 and Animal Infection and ACE2 and Reproductive</i>	22	18	10	3
2.	<i>SARS-CoV-2 and ACE2 and Tiger</i>	8	8	7	4
3.	<i>SARS-CoV-2 and Animal and Species Barrier</i>	33	25	6	3
4.	<i>SARS-CoV-2 and ACE2 and Mammals</i>	2.449	2.145	26	8
5.	<i>COVID-19 and Infertility and Male Reproductive</i>	74	61	18	7
6.	<i>COVID-19 and Infertility and Female Reproductive</i>	77	48	3	0
7.	<i>ACE2 and RAAS Modulator and SARS-CoV-2</i>	31	25	1	0
8.	<i>Pathology and Testis and COVID-19 and SARS-CoV-2</i>	32	28	1	1
9.	<i>Gorilla and SARS-CoV-2</i>	11	5	3	1
10.	<i>ACE2 and Steroidogenesis</i>	4	4	2	0
11.	<i>Pathology and Placenta and SARS-CoV-2</i>	128	96	17	10
	Total	2.869	2.463	84	37

Reseptor ACE2

Reseptor ACE2 merupakan reseptor sel utama bagi virus SARS-CoV-2. Virus menempel pada sel yang mengekspresikan ACE2, tetapi tidak pada sel tanpa ACE2 atau sel yang mengekspresikan reseptor *coronavirus* lainnya seperti aminopeptidase N dan dipeptidil peptidase 4 (DPP4). Hal ini menunjukkan bahwa ACE2 adalah satu-satunya reseptor SARS-CoV-2 (Zhou *et al.*, 2020). Virus SARS-CoV-2 memiliki empat protein struktural, salah satunya yaitu protein S (*spike*) yang berperan penting dalam penempelan virus, fusi, dan masuk ke dalam sel inang (Rastogi *et al.*, 2020). Protein S dari SARS-CoV-2 memediasi masuknya virus ke dalam sel inang dengan terlebih dahulu menempel dengan reseptor ACE2. Virus yang telah menempel akan masuk ke dalam sel dengan cara endositosis atau fusi membran.

Infeksi SARS-CoV dan/atau MERS-CoV kemungkinan disebabkan masuknya virus SARS-CoV-2 secara endositosis ke dalam sel yang dimediasi reseptor ACE2. Dua rute endositik potensial yaitu *Clathrin-dependent* dan *Lipid raft-dependent pathway*. Jalur lain yang tidak melibatkan endositosis yang dimediasi reseptor ACE2 yaitu *Caveolae-dependent pathway* (Bian dan Li, 2021). Berbeda dari endositosis yang dimediasi oleh reseptor ACE2, virus masuk ke dalam sel inang melalui fusi membran dimediasi oleh TMPRSS2 (*Transmembrane Serine Protease 2*). Protein TMPRSS2 akan menginduksi fusi membran langsung antara virus dan sel inang (Hoffmann *et al.*, 2020), dengan cara membelah ACE2 dan protein *spike* virus untuk memfasilitasi fusi antara virus dan permukaan sel (Aitken, 2020). Di dalam sel inang, virus melepaskan genomnya, berupa RNA utas tunggal. RNA dari *coronavirus* merupakan RNA positif *sense* sehingga berfungsi sebagai mRNA yang akan langsung ditranslasi dan direplikasi. Virus baru akan dirakit dari genom dan protein yang telah disintesis. Virion baru ini akan dikeluarkan dari sel dengan memecahkan sel inang untuk selanjutnya menginfeksi sel yang lainnya (V'kovski *et al.*, 2021).

Reseptor ACE2 dapat ditemukan pada sel dari organ sistem respirasi, pencernaan hingga reproduksi pada manusia dan hewan (Fu *et al.*, 2020; Gheblawi *et al.*, 2020). Reseptor ACE2 pada hewan kucing, anjing, musang, sapi, babi, kelinci, kelelawar, dan trenggiling telah ditemukan di berbagai organ seperti ginjal, hati, pankreas, uterus, jantung, paru-paru hingga testis, dan ovarium (Sun *et al.*, 2021). Beragamnya lokasi reseptor ACE2 pada tubuh memungkinkan timbulnya berbagai gangguan akibat infeksi virus SARS-CoV-2. Reseptor ACE2 pada organ reproduksi hewan telah dilaporkan dan tersaji pada Tabel 2.

Tabel 2. Reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada organ reproduksi hewan

No	Hewan	Organ	Literatur
1.	Kucing	Testis, Uterus, Plasenta	Sun <i>et al.</i> (2021); Fam <i>et al.</i> (2020)
2.	Anjing	Testis, Plasenta	Sun <i>et al.</i> (2021); Fam <i>et al.</i> (2020)
3.	Sapi	Testis, Ovarium, Plasenta	Sun <i>et al.</i> (2021); Fam <i>et al.</i> (2020); Barreta <i>et al.</i> (2015); Tonello dos Santos <i>et al.</i> (2012)
4.	Kelinci	Testis	Sun <i>et al.</i> (2021)
5.	Tikus	Testis, Ovarium, Plasenta	Fam <i>et al.</i> (2020); Brosnihan <i>et al.</i> (2012); Pereira <i>et al.</i> (2009); Douglas <i>et al.</i> (2004)
6.	Gorilla	Plasenta	Fam <i>et al.</i> (2020)
7.	Harimau	Plasenta	Fam <i>et al.</i> (2020)
8.	Musang	Testis	Sun <i>et al.</i> (2021)
9.	Kelelawar	Plasenta	Fam <i>et al.</i> (2020)

Ekspresi reseptor ACE2 pada organ reproduksi jantan ditemukan di testis terutama pada sel Leydig, sel Sertoli, dan spermatogonia. Reseptor ACE2 pada organ reproduksi

betina ditemukan di uterus, ovarium, vagina, dan plasenta (Wang *et al.*, 2021). Keberadaan reseptor ACE2 di organ reproduksi mengindikasikan bahwa sistem reproduksi dapat menjadi target potensial infeksi virus SARS-CoV-2.

Gangguan pada Organ Reproduksi Jantan

Keberadaan reseptor ACE2 pada organ reproduksi jantan menyebabkan beberapa kelainan organ reproduksi. Kelainan yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 pada organ reproduksi jantan telah dilaporkan oleh beberapa peneliti Tabel 3.

Tabel 3. Kelainan akibat infeksi SARS-CoV-2 yang dilaporkan terjadi pada organ reproduksi jantan

No	Nama Organ	Kelainan	Literatur
1.	Testis	<ul style="list-style-type: none">• Jumlah sel Leydig berkurang• Degenerasi sel Sertoli• Degenerasi sel Germinal• Jumlah sel Germinal berkurang• Infiltrasi sel radang• Orkitis• Edema dan kongesti• Penurunan kualitas sperma	Yang <i>et al.</i> (2020) Yang <i>et al.</i> (2020) Bian <i>et al.</i> (2020); Ma <i>et al.</i> (2021) Bian <i>et al.</i> (2020); Ma <i>et al.</i> (2021) Li <i>et al.</i> (2020b); Yang <i>et al.</i> (2020); Achua <i>et al.</i> (2021); Ma <i>et al.</i> (2021) Bridwell <i>et al.</i> (2020); Duarte-Neto <i>et al.</i> (2020); Gangliardi <i>et al.</i> (2020); la Marca <i>et al.</i> (2020); Pan <i>et al.</i> (2020) Li <i>et al.</i> (2020b) Holtmann <i>et al.</i> (2020); Li <i>et al.</i> (2020b); Ma <i>et al.</i> (2021)
2.	Epididimis	<ul style="list-style-type: none">• Epididimitis• Edema dan kongesti	Li <i>et al.</i> (2020b); Gangliardi <i>et al.</i> (2020) Li <i>et al.</i> (2020b)
3.	Skrotum	<ul style="list-style-type: none">• Radang skrotum	Pan <i>et al.</i> (2020); Holtmann <i>et al.</i> (2020)

Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan sel germinal testis (Bian *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2021). Kelainan sel germinal pada tubulus seminiferous ditunjukkan dengan adanya degenerasi dan spermatogonia terlepas ke dalam lumen tubulus seminiferus sehingga proses spermatogenesis terganggu. Selain spermatogonia, infeksi SARS-COV-2 menyebabkan sel Leydig mengalami degenerasi sehingga jumlahnya menurun secara signifikan (Yang *et al.*, 2020). Jumlah sel yang menurun menyebabkan produksi hormon testosteron menurun sehingga berdampak pada proses spermatogenesis (Sherwood, 2016).

Sel Sertoli juga mengalami degenerasi yang ditandai dengan pengelembungan, vakuolasi, penipisan sitoplasma, dan terlepasnya sel dari membran basal (Yang *et al.*, 2020). Gangguan yang terjadi pada sel Sertoli akibat infeksi virus SARS-CoV-2 dapat

mempengaruhi spermatogenesis karena sel Sertoli berfungsi sebagai sel pendukung dan penghasil nutrisi bagi sel-sel spermatogenik (Sherwood, 2016). Selain itu, kerusakan sel Sertoli juga merusak *blood testis-barrier* menyebabkan agen sitotoksik asal darah dapat masuk dan meningkatkan respons autoimun sehingga proses spermatogenesis terganggu (Haghpanah *et al.*, 2020).

Orkitis dan epididimitis terjadi karena adanya infiltrasi sel radang sebagai respon inflamasi dan kejadian ini biasanya bersamaan (Fijak *et al.*, 2018). Orkitis dapat menyebabkan gangguan pada keseimbangan imun testis, merusak epitel seminiferous, serta sel germinal (Tian dan Zhou, 2021).

Gejala klinis berupa demam pada pasien COVID-19 diduga memberikan dampak negatif pada proses spermatogenesis yang menyebabkan turunnya konsentrasi dan motilitas sperma (Segars *et al.*, 2020). Suhu optimal terjadinya spermatogenesis pada testis pada mamalia adalah 2-6°C dibawah suhu tubuh (Thundathil *et al.*, 2012).

Gangguan pada Organ Reproduksi Betina

Kelainan reproduksi oleh infeksi SARS-CoV-2 pada organ reproduksi betina masih jarang dilaporkan. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh rendahnya reseptor ACE2 pada organ reproduksi betina jika dibandingkan dengan jantan (Goad, 2020). Reseptor ACE2 bersama dengan angiotensin II dan atau angiotensin (1-7) diketahui berperan sebagai protein esensial yang terlibat dan bertanggung jawab untuk sekresi steroid, pematangan oosit, dan ovulasi (Ferreira *et al.*, 2011; Reis *et al.*, 2011; Viana *et al.*, 2011; Shuttleworth *et al.*, 2002). Pada folikulogenesis, pematangan oosit, dan ovulasi di dalam ovarium melibatkan *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS), komponen penting yang melibatkan ekspresi enzim ACE2 (Reis *et al.*, 2011). Oleh karena itu, secara teoritis infeksi SARS-CoV-2 dapat merusak jaringan ovarium dan menurunkan fungsi ovarium serta kualitas oosit yang mengakibatkan infertilitas. Kelainan pada organ reproduksi betina akibat infeksi SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 juga telah dilaporkan pada beberapa literatur dan tersaji pada Tabel 4.

Tabel 4. Kelainan akibat infeksi *severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang dilaporkan terjadi pada organ reproduksi betina

No	Nama Organ	Kelainan	Literatur
1.	Plasenta	<ul style="list-style-type: none"> • Plasentitis • Infiltrasi sel radang 	<p>Baergen dan Heller (2020); Hosier <i>et al.</i>, (2020); Kirstman <i>et al.</i>, (2020); Lokken <i>et al.</i>, (2020); Patanè <i>et al.</i>, (2020); Richtmann <i>et al.</i>, (2020); Vivanti <i>et al.</i>, (2020); Hsu <i>et al.</i>, (2021)</p> <p>Hosier <i>et al.</i>, (2020); Kirstman <i>et al.</i>, (2020); Kuhrt <i>et al.</i>, (2020); Patanè <i>et al.</i>, (2020); Pulinx <i>et al.</i>, (2020); Vivanti <i>et al.</i>, (2020)</p>

Reseptor ACE2 pada organ reproduksi betina dilaporkan banyak terekspresi di plasenta (Li *et al.*, 2020). Infeksi bisa menyebabkan infiltrasi sel radang pada plasenta dapat meningkatkan kemungkinan keguguran, menghambat pertumbuhan janin, dan dapat menyebabkan preeklamsia dini (Bos *et al.*, 2020; Mowak *et al.*, 2016). Penularan SARS-CoV-2 dari ibu ke janin diduga dapat terjadi melalui plasenta yang terinfeksi.

Penurunan fertilitas yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 bisa bersifat *reversible* maupun *irreversible* tergantung tingkat keparahan infeksi. Infeksi yang parah pada sel germinal dan membuat hampir semua sel germinal rusak akan menyebabkan fertilitas permanen. Infeksi yang tidak parah sehingga sel germinal tidak semua rusak menyebabkan penurunan fertilitas, tetapi bisa pulih kembali.

Gangguan reproduksi pasca infeksi SARS-CoV-2 pada hewan belum dilaporkan. Namun, kemungkinan dapat terjadi karena keberadaan reseptor ACE-2. Oleh karena itu, langkah pencegahan sangat diperlukan mengingat sebagian besar infeksi alami pada hewan terjadi akibat tertular oleh manusia. Langkah pencegahan yang dapat dilakukan yaitu mencuci tangan dengan sabun sebelum dan sesudah kontak langsung dengan hewan, memastikan hewan peliharaan tetap berada di dalam rumah untuk mencegah interaksi dengan orang atau hewan lain, membatasi kontak langsung, serta menjaga jarak dengan hewan peliharaan bagi yang terinfeksi. Penerapan protokol kesehatan yang ketat dan disiplin saat berada di dekat satwa liar di kebun binatang baik bagi pengunjung maupun petugas di lingkungan kebun binatang.

SIMPULAN

Reseptor ACE2 dilaporkan terdapat pada organ reproduksi hewan yaitu di testis, ovarium, uterus, dan plasenta. Organ reproduksi jantan yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 mengalami kerusakan pada organ testis, epididimis, dan skrotum, serta penurunan fertilitas. Demam dan gangguan sistem saraf pusat akibat infeksi virus SARS-CoV-2 secara tidak langsung memengaruhi fertilitas pada hewan jantan. Laporan tentang infeksi virus SARS-CoV-2 pada organ reproduksi betina masih jarang. Namun, karena reseptor ACE2 terdapat di organ reproduksi betina sehingga potensi kerusakan tetap ada.

SARAN

Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek jangka panjang dari infeksi virus SARS-CoV-2 terhadap organ reproduksi hewan dengan melakukan penelitian menggunakan hewan coba di laboratorium.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penulisan kajian pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Lakymenko OA, Kryvenko ON, Arora H, Ramasamy R. 2021. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *World J Mens Health* 39(1): 65-74.
- Aitken RJ. 2020. COVID-19 and human spermatozoa - Potential risks for infertility and sexual transmission?. *Andrology* 9(1): 48-52.
- Baergen RN, Heller DS. 2020. Placental pathology in COVID-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol* 23(3): 177-180.
- Barreta MH, Gasperin BG, Ferreira R, Rovani M, Pereira GR, Bohrer RC, de Oliveira JF, Goncalves PB. 2015. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. *J Renin-Angio-Aldo S* 16(2): 275-283.
- Bian J, Li Z. 2021. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharm Sin B* 11(1):1-12.
- Bian XW. 2020. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci Rev* 7(9):1414-1418.
- Bos M, Harris-Mostert ETMS, van der Meeren LE, Baelde JJ, Williams DJ, Nikkels PGJ, Bloemenkamp KWM, van der Hoorn MLP. 2020. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta* 91: 19-23.

- Bridwell RE, Merrill DR, Griffith SA, Wray J, Oliver JJ. 2020. A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis: a case report. *Am J Emerg Med* 42(260): 3-5
- Brosnihan KB, Bharadwaj MS, Yamaleyeva LM, Neves LA. 2012. Decidualized pseudopregnant rat uterus shows marked reduction in Ang II and Ang-(1-7) levels. *Placenta* 33(1):17–23.
- Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DKL, Yarski MA, Smith AI, Lew RA. 2004. The novel Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology* 145(10):4703-47.
- Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Thodoro-Filho J, Pinho JRR, Gomes-Gouvea MS, Salles APM, de Oliveira IRS, *et al.* 2020. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology* 77(2):186-197.
- Fam BSO, Vargas-Pinilla P, Amorim C, Sortica VA, Bortolini MC. 2020. ACE2 diversity in placental mammals reveals the evolutionary strategy of SARS-CoV-2. *Genet Mol Biol* 43(2): 1-10.
- Ferreira R, Gasperin B, Rovani M, Santos J, Barreta M, Bohrer R, Price C, Gonçalves PBD. 2011. Angiotensin II signaling promotes follicle growth and dominance in cattle. *Endocrinology* 152(12): 4957-4965.
- Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, Nicolas N, Bhushan S, Michel V, Tung KSK, Schuppe HC, Meinhardt A. 2018. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice?. *Hum Reprod Update* 24(4): 416-441.
- Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, Chen H, Peng J, Fu J. 2020. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep* 47(6):4383-4392
- Gangliardi L, Bertacca C, Centenari C. 2020. Orchiepididymitis in a boy with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* 39(8): 200-202.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 126(10): 1456-1474.
- Goad J, Rudolph J, Rajkovic A. 2020. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *PLoS One* 15(12): 1-12.
- Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, Roozbeh J. 2020. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia*. 53(1): 1-9.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2): 271–280.
- Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O. 2020. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril*. 114(2): 233-238.
- Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, Yasumoto Y, Vogels C, Casanovas-Massana A, Vijayakumar P. 2020. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 130(9): 4947-4953
- Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, Tuhlei BC, Wan X-F. 2021. Placental SARS-CoV-2 in a patient with mild COVID-19 Disease. *J Med Virol* 93(2): 1038-1044.

- [Kemkes] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19). [Internet]. [Diakses pada 1 Desember 2020]. <https://covid19.go.id/p/protokol/pedoman-pencegahan-dan-pengendalian-coronavirus-disease-covid-19-revisi-ke-5>
- [Kemkes RI] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging. [Internet]. [Diakses pada 12 Maret 2022]. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>
- Kirstman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, Erdman L, Morris SK, Shah PS. 2020. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Can Med Assoc J* 192(24): 647-650.
- Kuhrt K, McMicking J, Nanda S, Nelson-Piercy C, Shennan A. 2020. Placental abruption in a twin pregnancy at 32 weeks' gestation complicated by coronavirus disease 2019 without vertical transmission to the babies. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2(3): 1-3.
- La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. 2020. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online* 41(5):903-906.
- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. 2020a. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 55(5): 105951.
- Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, Lu W, Pan W, Meng T, Zhao K, Zhou L, Shen S, Liu L, Liu Q, Xing C. 2020b. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine* 28: 1-8
- Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. 2020. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS ONE* 15(4): 1-12.
- Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, Resnick R, Vanderhoeven J, Hwang JK, Barnhart N, et al. 2020. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a SARS-CoV-2 infection in Washington state. *Am J Obstet Gynecol* 223(6): 1-14.
- Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, Qu G, Zhao S, Wang F, Wang X, Zhang D, Liu L, Liao A, Yuan S. 2021. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 18(2):487-489.
- McAloose, Laverack M, Wang L, Killian ML, Caserta LC, Yuan F, Mitchell PK, Queen K, Mauldin MR, Cronk BD. 2020. From people to Panthera: Natural SARS-CoV-2 infection in tigers and lions at the Bronx Zoo. *mBio* 11(5): e02220-20.
- Mowak C, Joubert M, Jossic F, Masseur A, Hamidou M, Philippe HJ, Le Vaillant C. 2016. Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic villitis or intervillitis of unknown etiology and combined lesions: About a series of 178 cases. *Placenta* 44:104-8
- Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP. 2020. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 113(6): 1135-1139.
- Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, Mangili G, Arosio M, Cornolti G. 2020. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol. MFM* 2(3): 100145.

- Pereira VM, Reis FM, Santos RA, Cassali GD, Santos SH, Honorato-Sampaio K, dos Reis AM. 2009. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1-7) and MAS receptor in the rat ovary. *Reprod Sci* 16(12):1165-1174.
- Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, Baldewijns M, Raymaekers M, Cartuyvels R, Maurissen W. 2020. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39(12):2441-2445.
- Rastogi YR, Sharma A, Nagraik R, Aygun A, Sen F. 2020. The novel coronavirus 2019-nCoV: its evolution and transmission into humans causing global COVID-19 pandemic. *Int J Environ Sci Technol (Tehran)* 17(10): 4381-4388.
- Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. 2011. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril* 95(1): 176-181.
- Richtmann R, Torloni MR, Oyamada Otani AR, Levi JE, Crema Tobará M, de Almeida Silva C, Dias L, Miglioli-Galvão L, Martins Silva P, Macoto Kondo M. 2020. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: a case series. *Case Rep Women's Health* 27: e00243.
- Sahu P. 2020. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. *Cureus* 12(4): e7541.
- Schoeman D, Fielding BC. 2019. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* 16: 69.
- Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, Feinberg EC, Taylor HS, Toner JP, Kawwass JF. Prior and novel Coronaviruses, COVID-19, and human reproduction: what is known? *Fertil Steril* 113(6): 1140-1149.
- Sherwood L. 2016. *Human Physiology: From Cells to Systems*. 9th ed. Boston (US). Cengage Learning.
- Shuttleworth G, Broughton Pipkin F, Hunter MG. 2002. In vitro development of pig preantral follicles cultured in a serum-free medium and the effect of angiotensin II. *Reproduction* 123(6): 807-818.
- Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. 2021. Atlas of ACE2 gene expression in mammals reveals novel insights in transmission of SARS-Cov-2. *Heliyon* 7(1): E05850.
- Thundathil JC, Rajamanickam GD, Kastelic JP, Newton LD. 2012. The effects of increased testicular temperature on testis-specific isoform of Na⁺/K⁺-ATPase in sperm and its role in spermatogenesis and sperm function. *Reprod Domest Anim* 47(4):170-177.
- Tian Y, Zhou Lq. 2021. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction*. 161(2): R37-R44.
- Tonello dos Santos J, Ferreira R, Gasperin BG, Siqueira LC, de Oliveira JF, Santos RA, Reis AM, Goncalves PB. 2012. Molecular characterization and regulation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin-(1-7)/MAS receptor axis during the ovulation process in cattle. *J Renin-Angio-Aldo S* 13(1): 91-98.
- Viana GE, Pereira VM, Honorato-Sampaio K, Oliveira CA, Santos RA, Reis AM. 2011. Angiotensin-(1-7) induces ovulation and steroidogenesis in perfused rabbit ovaries. *Exp Physiol* 96(9): 957-965.
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, Benachi A, De Luca D. 2020. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11(1):3572.
- Wang N, Qin L, Ma L, Yan H. 2021. Effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) on reproductive system. *Stem Cell Res* 52:102189.

- [WHO] World Health Organization. 2020. What is a pandemic? [Internet]. [Diakses pada 1 Desember 2020].
https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/
- Yang M, Chen S, Huang B, Zhong J, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Zhou JJ, Fan J, Luo DJ, Chang XN, Zhou M, Nie X. 2020. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *European Urology Focus* 6(5): 1-12.
- Zhao J, Cui W, Tian BP. 2020. The potential intermediate hosts for SARS-CoV-2. *Front Microbiol* 11: 580137.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798):270–273.