








Derleme | Review

İNSAN ÜREME SİSTEMİNE COVID19 TEHDİDİ

COVID19 THREAT TO HUMAN REPRODUCTIVE SYSTEM

 Elif Gelenli Dolanbay^{1*},  Ayşe Yıldız¹,  Hakan Aydemir¹,  Serhat Acar¹,  Hira Ersan¹,  Yusuf Akar¹,  Ferhat Baki

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 1 Öğrencisi, İstanbul, Türkiye.



Öz

Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve eğitim, sağlık, ekonomi gibi birçok alanda büyük değişiklikler yapan Koronavirüs bütün dünyayı etkisi altına aldı. Günümüze geldiğimizde ise; Koronavirüsle yapılan mücadele kapsamında bir yandan dünya genelinde aşılama çalışmaları yapılırken, bir yandan da virüsün insan sistemleri üzerine etkileri araştırılmaya devam etmektedir. Araştırılan sistemlerden biri de üreme sistemidir. Koronavirüse reseptör görevi yapan ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) ve TMPRSS2 (transmembran serin proteaz 2) gibi yapılara baktığımız zaman, virüsün insan üreme sistemi üzerine etkileri çok daha iyi anlaşılmaktadır.

Koronavirüsle birlikte hayatımıza giren karantina sürecinin yol açtığı stres ve belirsizliğin hem in vitro fertilizasyon çalışmalarındaki, hem de insan üreme sistemi üzerindeki etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, Koronavirüsün insan üreme sisteminde bulunan hormonların miktarını ve yoğunluğunu değiştirdiğini göstermektedir. Koronavirüsün hayatımıza getirdiği stres, virüsün vücudun farklı bölümlerini enfekte etmesi ve vücuttaki hormonların düzeyinde yaptığı değişiklikler nedeniyle koronavirüs insan üreme sisteminde bir takım potansiyel riskler oluşturmaktadır. Makalemizde de bu potansiyel riskler doğrultusunda yapılan araştırmalar derlenmiştir. **Anahtar Kelimeler:** Virüsler, SARS-Cov-2, üreme sistemi, hamilelik, COVID-19 tedavisi

ABSTRACT

Coronavirus, which emerged in Wuhan, China has made major changes in many fields such as education, health, and economy, has influenced the world. When we come to present, while vaccination studies are carried out throughout the world within the scope of the fight against coronavirus, on the other hand, the effects of the virus on human systems are being investigated. One of the systems, that has been investigated, is the reproductive system.

When we look at structures such as ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) and TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) that act as receptors for the coronavirus, the effects of the virus on the human reproductive system are much better understood. The effects of the stress and uncertainty caused by the quarantine process that came into our lives with the coronavirus have been known for many years, both in in vitro fertilization studies and on the human reproductive system. Studies show that the coronavirus changes the amount and intensity of hormones in the human reproductive system. The stress that the coronavirus brings to our lives, its infection and treatment pose some potential risks for the human reproductive system. In the article, researches conducted in line with these potential risks are compiled

Keywords: Viruses, SARS-Cov-2, reproductive system, pregnancy, COVID-19 treatment

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Elif Gelenli Dolanbay; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (216) 280 33 33 e-posta/e-mail: egelenli@gmail.com

Başvuru/Submitted: 19.05.2021

Kabul/Accepted: 27.02.2022

Online Yayın/Published Online: 27.02.2022

Giriş

Semptomlarını özellikle solunum yolları üzerinde gösteren Koronavirüsün vücuttaki diğer sistemleri de etkilediği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Bu sistemlerden biri de üreme sistemidir. Çünkü elde edilen bulgular Koronavirüsün hedef hücrelere girmek için sivri glikoproteinini kullandığını göstermektedir. Sonrasında ise konakçı hücreye giriş için virüsün ACE2'ye (anjyotensin dönüştürücü enzim 2) bağlanması gerekir.¹ İnsan germ hücreleri ve erken embriyolar yüksek seviyelerde ACE2 ekspresyonuna sahiptir. Üreme hücreleriyle ilişkili olan Koronavirüsün potansiyel bir riski vardır.²

A. COVID19 ve Erkek Üreme Sistemi Arasındaki İlişki

A.1. COVID-19, Erkek Üreme Sistemini Hangi Yollarla Etkiler?

Daha öncelerden, virüslerin testislere doğrudan enfekte ettiği bilinmektedir. Erkek üreme sistemindeki kan-testis bariyeri, virüsleri immün gözetiminden koruyabilmektedir. Buna örnek olarak kabakulak virüsü gösterilebilir. Kabakulak virüsünün testislere yüksek tropizmi söz konusudur. Vakaların %20 ila 30'unda orşit gözlenir. Ancak kabakulağın testisi etkileme mekanizması ile ilgili baktığımız makalelerde henüz net bir bilgi bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili en yaygın hipotez, testis dejenerasyonunda inflamatuvar ortam kaynaklı testis sıcaklığının artmasına sebep olmasıdır.³

ACE2'nin işlevi

ACE2'ler (anjyotensin dönüştürücü enzim-2) SARS-CoV-2'lerin hücreye girişinde çok önemli rol üstlenirler. Bu enzimler solunum sistemi, boşaltım sisteminde olduğu gibi erkek üreme sisteminde de yüksek ekspresyona sahiptir.⁴ Bu durum SARS-CoV-2'nin erkek üreme sistemine de enfekte olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan birçok çalışmada semende bu virüsün bulunmadığı belirtilse de JAMA Network Open dergisinde yayınlanan bir raporda 38 COVID-19 hastasının semen örnekleri RT-PCR (RNA'dan ters transkripsiyon yöntemiyle- polimeraz zincir reaksiyonu) analiz edilmiş, bunlardan 6 tanesinin testinin pozitif sonuçlandığı ortaya konmuştur. Bu durum, SARS-CoV-2'nin erkek üreme sistemini etkileyebileceği fikrini desteklemektedir. Ayrıca SARS-CoV-2'nin testisleri etkileyebilme ihtimali, COVID 19 enfeksiyonlu hastaların testosteron/ LH (lüteinleştirici hormon) oranının düştüğünü belirten verilerle desteklenmiştir.⁵ ACE2, renin-anjyotensin sisteminin temel bileşenlerinden biridir. COVID-19, konakçı hücrede ACE2'lerin konsantrasyonunu azaltarak bu sistemi bozar. Anjyotensin II miktarının artışı da proinflamatuvar yanıtı açar. ACE2, Ang II ve Ang 1-7 üreme sistemlerinde düzenleyici işlevleri vardır (Kadınlarda folikülojenez, oosit olgunlaşması, steroidogenez, ovulasyon ve endometriyal rejenerasyon; erkeklerde testis fonksiyonunun düzenlenmesi, sperm fonksiyonları, spermin embriyonun kalitesine katkıları gibi). Anılan bu fonksiyonlar zarar görebilirler.⁶

TMPRSS2 ve ACE2

Yapılan çalışmalar, testisteki ACE2 konsantrasyonunun, hastalığın ana hedefi olan akciğer dokusundan bile fazla olduğunu doğrulamaktadır. Bu bulgularla testisler, SARS-Cov-2 enfeksiyonuna karşı oldukça savunmasız olduğu kanıtlanmıştır. ACE2 konsantrasyonuna rağmen neden erkek üreme sisteminde enfeksiyon klinik sonuçları görülmediği sorusu merak konusudur. Yapılan yeni çalışmalara göre; enfeksiyonda ACE2 kadar TMPRSS2'ın (transmembran serin proteaz 2) da etkili olduğu belirtilmektedir. TMPRSS2, viral S proteininin hücreye füzyonunda ve işgalinde destekleyici rol alır. Dolayısıyla ACE2 ve TMPRSS2'nin ekspresyonları birlikte değerlendirilmelidir. Yani erkek üreme sisteminde ACE2 ekspresyonu oldukça yüksek TMPRSS2'nin ekspresyonu düşüktür. Koronavirüsün erkek üreme sistemine verdiği zarar daha çok ACE2 üzerinden olmaktadır.²⁸

A.2. Erkek Üreme Sistemine Etkileri

Virüslerin testisleri direkt olarak enfeksiyona uğrattığı bilinmektedir. Bu durumun sebebi, kan testis bariyerlerinin viral patojenleri kesin bir izolasyonu sağlayacak kadar koruma sağlayamamasıdır.⁸ Ayrıca yapılan çalışmalarda virüsün erkek üreme sisteminin bağımsızlığı için oldukça önemli olan bu bariyerin yapısını bozduğu da belirtilmiştir.³⁰ Yapılan bağımsız olmayan çalışmalar, ACE2 enziminin yoğunluğunun en fazla olduğu dokuların arasında testislerin de bulunduğunu ortaya koymuştur. Olgun insan testisindeki ACE2 enziminin RNA ekspresyon profilleri tek hücre çözünürlüğü çerçevesinde araştırılmış, bu enzimin yoğun bir şekilde spermatogonyumda bulunduğu, Sertoli ve Leydig hücrelerinin gelişimine katkı sağladığı ortaya konmuştur. Bu çalışmalar, SARS-CoV-2'nin erkek üreme sisteminde enfeksiyona ve fonksiyon kaybına yol açabileceğini düşündürmektedir.⁸ Yapılan çalışmalarda Koronavirüsün erkek üreme sistemine saldırısı sonucu ortaya çıkan sperm DNA (deoksiribonükleik asit) fragmentasyonu, hormon seviyelerindeki değişimlerin ve anti- sperm antikörlerinin oluşumunun erkeklerdeki kısırlığın önemli bir sebebi olduğu gösterilmiştir. Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar da enfekte erkeklerin bozulmuş bir spermatogeneze sahip olduğunu söylemesi tüm bunları destekler niteliktedir.³⁰ Jian Xu ve arkadaşları, çalışmalarında (ribonükleik asit) problemleri kullanarak testislerden sürüntü yöntemiyle örnekler almak suretiyle altı hasta üzerinde araştırma yapmış ve sonuçları SARS-CoV-2 testi negatif bulmuşlardır. Fakat bir başka çalışmada testiküler epitel ve Leydig hücrelerinde, aynı yöntemle birlikte elektron mikroskopisi ile yapılan araştırmada sonuçlar bu kez SARS-CoV-2 testi pozitif çıkmıştır.⁸

Yapılan çalışma ve araştırmalarda, COVID-19 tanısı konulan ve durumları normale dönen hastalarda, spermalarında SARS-CoV-2 testi sonuçlarının hala pozitif olma durumu gözlenmiştir. Testislerdeki ductus deferens-epididim bariyerleri kanlanarak hasara uğraması, SARS-CoV-2'nin varlığı durumunda erkek üreme sistemine etki edebilir ve bu virüs erkek üreme sisteminde fazla çoğalmasa bile testislerin bu ayrıcalıklı

bağışıklığı, virüslerin devamlılığına ortam sağlayabileceği akıllara gelmektedir.⁸

Son zamanlarda Gagliardi ve diğ., yaptığı çalışma 14 yaşındaki erkek bir çocukta gözlenen orşiepididimitin, COVID-19 komplikasyonu olduğunu tahmin etmiştir.³⁰

SARS-CoV-2 ile yakın ilişkide bulunan SARS-CoV-2'un enfekte edip, ölümüne neden olduğu gözlenen 6 hastanın tamamının otopsisinde testislerin orşit olduğu ortaya çıkmıştır. Oluşan bu orşitin sadece testis yıkımına sebep olmadığı; aynı zamanda germ hücrelerinin yıkımına ve seminifer tübül nekrozuna yol açtığı da bildirilmiştir.³⁰

Bu veriler yetersiz olup COVID 19 hastalığını atlatan genç bireylerde ACE2'lerin yoğunlukla dışı vurulduğu dokular -overler ve testisler- hakkında uzun vadede ne şekilde etki ve patolojiyle karşılaşacağı bilinmemektedir.⁸

A.2.1 COVID-19 Semptomlarının Erkek Üreme Sistemine Etkileri

Bilindiği üzere ateş Covid-19 un semptomlarından bir tanesidir. Ateşin yüksek olması erkek üreme sisteminde bazı sorunlara sebep olabilir. Öyle ki testisin yeri erkeklerde üreme hücrelerinin gelişimi olabilmesi adına vücut sıcaklığından daha düşük bir sıcaklıkta muhafaza edilir. Ancak Covid sebebiyle ateş bu durumu olumsuz yönde etkileyebilir. Spermatogonezi bozabilir ve buna bağlı olarak erkek doğurganlık bozukluğunun bir komplikasyonu olabilir.³⁰ Aynı zamanda sperm hareketliliğini olumsuz etkilediği ve sperm DNA bütünlüğünü bozduğu bilinmektedir.⁹

A.3. Erkek Üreme Sistemi Hormonlarının Rolü

Kadınlara kıyasla, erkeklerde daha çok COVID-19 vakası görülmektedir. Fakat genç yaşta enfekte olan erkeklerin, olumsuz durumlara karşı güçlü bir koruyucusunun olduğu da unutulmamalıdır. Kadınlarda östrojen etkisine benzer şekilde, genç erkeklerde de testosteronun koruyucu bir anti inflamatuvar etkiye sahip olması mümkündür. Testosteronun hem hücrel hem humoral bağışıklık sistemlerinin baskılanmasıyla, anti inflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğu dile getirilir. Aslında testosteronun da östrojene benzer şekilde NF-kB (nükleer faktör kappa B) proinflamatuvar yolunun inhibisyonu yoluyla IL-6 (interlökin 6) ve TNF-alfa (tümör nekroz faktörü alfa) seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca testosteron eksikliği otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bir laboratuvar çalışmasında, influenza enfeksiyonuna sahip erkek farelerden gonadları çıkarılmıştır. Gonadları sağlam erkek farelerden daha yüksek ölüm oranlarına sahip olmuştur.¹⁰

Düşük testosteron seviyeleri, IL-6 gibi yüksek inflamatuvar belirteçlerle de ilişkilendirilir. Bu durum, pnömöni sonrası oluşan akciğer hasarı riskinin altında yatabilir. Testosteron, aromataz enzim yoluyla östrojene dönüşebilir ve bu da anti inflamatuvar bir etki yaratabilir. Birkaç çalışmada, testosteron tedavisinin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalara iyi gelebileceğini gösterilmiştir. Dişilerde, fazladan X kromozomunun bir sonucu olarak daha güçlü bağışıklık fonksiyonu olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Klinik bazı durumlarda (ölüm de dahil) enfekte olan erkeklerde LH seviyesinin normalin çok üzerinde olduğu, testosteron seviyesinin düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca Leydig hücrelerinde ACE2 ve TMPRSS bulunduğu düşünüldüğünde SARS-CoV-2'nin testosteron seviyesinde bozulmalara yol açabileceği ön görülmektedir.¹⁰

Son Koronavirüs salgınları hakkında değerlendirme yaparken bazı durumlar dikkate alınmalıdır. Örneğin erkeklerin yüksek ölüm oranı daha fazla sigara içtiklerinden olmuş olabilir ki bu da akciğer dokularının viral enfeksiyona ve diğer yaşam tarzı faktörlerine karşı savunmasızlığını arttıran ve altta yatan kardiyovasküler hastalık ve diyabet oranlarını artırır. Hem erkek hem de kadın COVID-19'lu yaşlı yetişkinlerde artan ölüm oranının, özellikle kardiyovasküler hastalıklardan ve diyabetten sebep olabileceğini kabul etmek önemlidir.¹⁰

A.4. COVID19 Stresinin Erkek Üremesine Zararı

Günlük hayatta çoğu zaman stresle karşı karşıya kalabilmekteyiz. Her ne kadar olaylar karşısında stres düzeyi ve stresten etkilenme oranı insandan insana farklılık gösterse de stres vücut düzenimizin baş düşmanlarından biridir.¹⁹ Hele karantinede kaldığımız günlerde stres katsayımız fazlasıyla artabilmektedir. İçinde bulunduğumuz belirsizlik, virüs kapma korkusu, virüsün hayatın birçok alanını bazen durma noktasına getirmesi, insanların sevdikleriyle arasına giren mesafe insanların hayatlarını daha stresli hale getirmektedir. Stres, diğer sistemleri olduğu gibi erkek üreme sistemini de olumsuz etkilemektedir. Yapılan bazı araştırmalara göre; çalıştığımız iş, yaşam biçimimiz ve çevremizin bizden beklentilerinin sperm değerlerini önemli ölçüde negatif etkileyebildiğini göstermektedir.²¹

Sperm değerleri ile stres düzeyimiz yakından ilişkilendirilmektedir. Stres, testosteron ve LH hormonlarının miktarlarını azaltıp testis çalışma düzenini bozup sperm değerlerini düşürmektedir.^{20,22} Hatta yapılan bir araştırmada tüp bebek için sperm vermeye gelen bir erkeğin hissettiği stres nedeniyle sperm sayısının %39, sperm hareketinin ise %48 bozulduğu saptanmıştır. Stres altındaki bireylerde adrenal hormonu yükselir ve testisleri besleyen damarlarda akış hızının azalmasına sebep olur ki bu durum, testosteron üretimi azaltıp sperm üretimini yavaşlatmaktadır.²²

B. Covid-19 ve Kadın Üreme Sistemi Arasındaki İlişki

B.1. COVID-19, Kadın Üreme Sistemini Hangi Yollarla Etkiler?

Bu konuyla ilgili baktığımız ilk çalışmalarda ACE2'nin kadın üreme sisteminde çok az miktarda bulunduğunu ya da hiç bulunmadığını, dolayısıyla SARS-CoV-2'nin bu sistemi etkileyemeyeceği belirtilmişti. Ancak daha güncel çalışmalara göre; ACE2 uterus, ovaryumlarda, vajinada ve plasentada yaygın olarak bulunmaktadır. Bu sebepten ötürü virüsün yalnızca temas ve damlacık yoluyla değil, cinsel yolla ve anneden çocuğa da geçebileceği düşünülmektedir.

Erkek üreme sisteminde olduğu gibi kadın üreme sisteminde de ACE2, Ang II ve Ang-(1-7) etkili rollere sahiptirler ve folikülün gelişiminde, ovulasyonda, luteal anjiyogenez ve dejenerasyonda düzenleyici rol almaktadırlar. Embriyonun gelişimi ve endometriyal dokudaki değişiklikleri de etkiler. Dolayısıyla SARS-CoV-2, kadın üreme sistemine zarar verebilir.³²⁹ Çeşitli kaynaklardan alınan verilere göre ACE2, ovaryumlarda nispeten yüksek miktarda eksprese edilmektedir. Ayrıca insan ve sıçan uteruslarında ACE2 mRNA'larına rastlanmıştır.²⁹

Ang II, oosit olgunlaşmasında, folikülün gelişiminde kolaylaştırıcı rol alır, ovaryumda etkilidir. Korpus luteumun ilerlemesinde etkilidir. Ang-(1,7), progesteronun üretilmesinde, ovulasyonda etkilidir. Oogenezde mayozun yeniden başlatılmasında da etkilidir. Bazı çalışmalar da Ang-(1,7) ile oosit olgunlaşmasının ilişkili olduğunu göstermiştir. Bütün bu etkiler göz önünde bulundurulduğunda SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinde ACE2 reseptörünü kullandıklarını düşünürsek, olası bir üreme sistemi enfeksiyonunda çok ciddi problemler ortaya çıkabilir. Ayrıca 35 SARS-CoV-2 hastası kadının partnerlerinin de büyük kısmının enfekte olmuş bireyler olması, cinsel yolla bulaşabileceğini de düşündürmektedir.²⁹

B.2. Kadın Üreme Sistemine Etkileri

Covid-19' un erkek üreme sağlığına etkilerinin, kadın genital sistemden daha fazla olduğu yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir. Ama SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişte anahtar konumunda olan ACE2'nin kadın genital sistemde ovaryum, uterus, vajina ve plasentada da yüksek oranda bulunması sebebiyle de kadın üreme sağlığını olumsuz etkilemektedir.²⁹ SARS-CoV-2 ve ACE2 iş birliğinin kadın üreme fonksiyonlarında infertiliteyle sonuçlanabilecek hasara, menstrüal bozulmaya ve fetal sorunlara yol açabileceği ön görülmektedir. Kadın genital sistem üzerindeki etkileri çoğunlukla teorik hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezler farklı organlar üzerinden ele alınmıştır.¹¹

Ovaryum ve gametogenez

İmmatür rat ovaryumları ile yapılan araştırmalar ACE2 enziminin ovarial stromal hücreler ile granuloza hücrelerinde ve oositlerde; antral ve preovulatar foliküllerde dışı vurulduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra Ang 1-7 ' nin; estradiol ve progesteron üretimini destekleyerek ovulasyonu düzenlediğini, oositte mayoz bölünmenin devamlılığında aktif rol oynadığını ve Ang 1-7 seviyesi ile oosit maturasyonunun insanlarda yakın ilişkili olduğunu açığa çıkaran çalışmalar da mevcuttur. Benzer olarak korpus luteum oluşumu ve devamlılığında etkin rol oynayan Anjiyotensin ve Ang 1-7 ' nin dışavurumunda oluşabilecek bir değişimin, erken gebelik döneminin olumsuz etkilenmesine de yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kadın genital sisteminde ovaryumun çalışmasında sıkıntılara yol açabileceği infertilite ya da düşük ile sonuçlanabilecek şekilde oosit kalitesinde düşüşe neden olabileceği de göz ardı edilemez. Bunların yanı sıra Mohammadi ve diğ.,

COVID19'un aşırı pıhtılaşma, kan akışında durgunluk gibi sorunlar nedeniyle endotele zarar verip derin ven trombozuna da yol açabileceğini belirtmişlerdir.¹¹

Uterus

Anjiyotensin II uterus epiteli ve stromal hücrelerin proliferasyonunun artmasına sebep olup endometrial fibrozise yol açabilir. Bu durumda fibrozise sebep olan aşırı aktivitenin Ang 1-7 ile durdurulabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden Anjiyotensin II normal şartlar altında menstrüal siklus için önemliken dağılımındaki ya da reseptör miktarındaki değişim ise hiperplazik endometrium ile ilişkili disfonksiyonel uterin kanamaya sebep olabilmektedir. Henarejos-Castillo ve diğ., SARS-CoV-2 enfeksiyonu-bağlantılı endometrial ACE2, TMPRSS2 ve 4, Katepsin B ve L, FURIN, MX1 ve BSG viral gen ekspresyonlarının ölçümünü gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar sonuç olarak; viral gen ekspresyonlarının menstrüal siklusun farklı zamanlarında farklı ifadelenildiğini; yaşın ilerlemesi ile beraber ise, ACE2 gen ekspresyonunun arttığını ve bu yüzden SARS- CoV-2 enfeksiyonuna daha yatkın duruma geldiğini bildirmişlerdir.¹¹

Zona Pellusida

Zona pellusida, birçok yabancı patojen için bir güçlü bariyer olsa da SARS-CoV-2'ye karşı geçirgenliği konusunda veriler mevcut değildir. Ama geçmişte yapılan araştırmalarda zona pellusidanın bazı viral ajanlara karşı bariyer oluşturamadığı görülmüştür. Bu durum, embriyoların yüksek miktarda ACE2 eksprese ettiği bilgisiyle çok daha tehlikeli bir hale gelmektedir. Farklı araştırmacılar tarafından ortaya konan çalışmalar ışığında servikal ve vajinal sürüntü ve sıvılarda SARS-CoV-2 bulgusuna rastlanmamıştır.¹¹

B.3. Kadın Üreme Sistemi Hormonlarının Rolü

Cinsiyet hormonları inflamasyon tepkisini hafifletebilir ve COVID-19 hastaları için terapötik potansiyel sağlayabilir.¹⁰

SARS-CoV-2 hücreye ACE2 reseptörü ile giriş yapıp ACE2 seviyelerinin down- regülasyonuna yol açmaktadır.¹⁰ Bağışıklık düzenleyici genlerin çoğunluğu X kromozomu tarafından kodlanır ve bu da kadınlarda genellikle daha güçlü bir bağışıklık tepkisine yol açmaktadır. Fakat inflamasyondaki bu cinsiyet farkının çoğunlukla cinsiyet hormonları tarafından yönlendirildiği varsayılmaktadır.¹⁰

Östrojen, bağışıklık sisteminin modüle edilmesinde karmaşık bir role sahiptir. Menopoz öncesi kadınlarda normal fizyolojik seviyelerde anti inflamatuar etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Progesteron da anti-inflamatuar yanıtları desteklemektedir. Steroid reseptörünün progesteron tarafından aktivasyonu immün yanıtların hafiflemesinde etkili olabilir. Son veriler, Sigma reseptörünün modülasyon yoluyla SARS-CoV-2 üzerinde doğrudan antiviral aktivitesi olabileceğini göstermektedir.¹²

Çoğu sitokin, IL-6, IL-8, TNF-a, östrojenin luteal faz dozajları tarafından inhibe edilirken; düşük östradiol seviyeleri inflamatuar mediyatörleri artırabilir. Bu da

preinflamatuar durumları açıklayabilir. Menopoz sonrası kadınların, IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi sitokinlerin daha yüksek seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hormon replasman tedavisi, özellikle östrojen içeren tiplerin kullanılmasıyla bu seviyeler premenopozal seviyelere düşürülmektedir.¹⁰

HIV'li (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) hastalarda, östrojen içeren doğum kontrolleriyle bu virüse karşı hücrel bağışıklığın arttığı gözlemlenmiştir. Yüksek düzeyde östrojen alan bir dişi farede, influenza enfeksiyonu sonrası hayatta kalma oranının arttığı ve akciğerde sitokin üretiminin düşük olduğu dile getirilmiştir.¹⁰

Benzer şekilde, aktifleştirilmiş östrojen reseptörünün, özellikle östrojen reseptör-alfa'nın, lenfosit, makrofaj, nötrofil gibi bağışıklık hücreleri yoluyla NF-kB aracılı inflamasyon yanıtını ve sitokin üretimini inhibe ettiği bulunmuştur.¹⁰

Östrojenin koronavirüse karşı anti inflammatuar etkisi çeşitli hayvan çalışmaları ile desteklenebilir.¹⁰ Östrojenin dişi fareleri Sars-CoV-2'dan korumak için önemli bir görevi olduğu belirtilmiştir.¹² SARS-CoV enfeksiyonundan sonra, erkek farelerin akciğerlerinde aynı yaşlardaki dişi farelere göre daha fazla viral titrelere, daha fazla pulmoner vasküler geçirgenliğine ve daha fazla inflammatuar monosit ve makrofajlara sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Östrojen blokeri yüzünden östrojeni biten, SARS-CoV'a sahip dişi fareler daha kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. COVID-19'lu hastalar, lenfopeniye sahip olsa da (östrojenin anti inflammatuar etkisine dair şüpheye sebep olabilir) bu bulguların, T veya B lenfosit etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.¹⁰

B.4. COVID19 Stresinin Kadın Üreme Sistemine Zararı

Stres erkek üreme sistemini olumsuz etkilediği gibi; dişi üreme sistemini ve gebeliği de oldukça olumsuz etkileyebilmektedir. Adet periyodunun hafiflemesine, nadir olarak devam etmesine, hatta tamamen kesilmesine bile yol açabilmektedir.²¹

Menstrüel döngü hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. Stres düzeyinin artması kortizol salgılanmasını arttırmaktadır.²⁰ Bu durum hipotalamik hormonların salgılanmasını engelleyip oositte östrojen düzeyini azaltmaktadır. Yapılan araştırmalar da stresli kadınlarda bu hormonların düzeylerinin oldukça düştüğünü göstermiştir.²²

Stres artışı aynı zamanda gebeliği de etkilemektedir. Stres durumunda yüksek miktarda salgılanan kortizol hormonu gebelik oranlarını önemli düzeyde azaltmakta ve düşüğe bile sebep olabilmektedir.²² Hatta bir araştırmaya göre haftada 32 saatten çok çalışan kadınların 32 saatten az çalışan kadınlara oranla daha az gebe kaldıkları saptanmıştır. Her ne kadar karantina yüzünden daha stresli zamanlar yaşasak da bazı infertil eşlerin karantina sebebiyle birbirine daha fazla zaman ayırdığı ve stresin iş hayatına oranla azalması nedeniyle gebe kalma oranlarının da yükseldiği gözlenmiştir. Bu gibi durumlar stresin azalmasının üreme fonksiyonlarını olumlu şekilde etkilediğini kanıtlamaktadır.

Stresle başa çıkmak için profesyonel destek alınabilir, yoga meditasyon sağlıklı beslenme veya yürüyüş yapılabilir. Bazı durumlarda hormon takviyesi de alınabilir.²³

B.6. Gebelik

Covid-19 un DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından pandemi olarak kabul edilmesiyle beraber gebe kadınlar mercek altında tutulan bir kesim olmuştur. Bunun üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda geçmişteki salgınlar da göz önünde tutulmaktadır çünkü influenza üzerine yapılan geçmişteki çalışmalar bizlere hamile kadınlarda, hamile olmayan kadınlara göre daha yüksek bir mortalite oranını göstermektedir.²⁴

Erken doğum

Geçmiş yıllarda yaşanan koronavirüs salgınları da (SARS-CoV) ve (MERS-CoV) göstermektedir ki endotrakeal ihtiyaçlar da dahil olumsuz sonuçlar hamile kadınları daha çok etkilemektedir.¹⁸ Buna bağlı olarak da üzerinde durulan konulardan bir tanesi de erken doğumdur. Bazı çalışmalar erken doğum oranlarının yüksek olduğunu bildirmesine rağmen, hiçbirinde karşılaştırma yapma adına gerekli popülasyon yoktu. Erken doğum sebeplerine bakıldığında ise hepsi annenin durumunun kötüleşmesinden kaynaklı yani iyatrojenikti. Bunun aksine İrlanda ve Danimarka'dan gelen veriler neticesinde nüfus bazında erken doğumlarda düşüş gözlenmiştir.¹⁹ Çin'den elde edilen verilere göre 9 kadından 4'ünde 36 haftadan erken olmak kaydıyla erken doğum gözlenmiştir.^{25, 26} Yine Khan ve diğ., 9 çalışmadaki toplam 101 gebe kadının verilerini değerlendirmişler ve %30.4 oranında erken doğum verisine ulaşmışlardır.²⁷ Yani kesin bir netice bulunmamaktadır.

Emzirme ile bulaş

Şu an için emzirme ile bulaş kesin değildir. SARS-CoV-2 pozitif annelerin anne sütü testleri yapılan bir çalışmada negatif çıkmıştır ve bunun aksi örneği de yani anne sütünün pozitif çıktığı örnekler de olmuştur.¹³ DSÖ, COVID-19 olan anneler, gerekli önlemleri aldıkları sürece bebeklerini emzirebileceğini belirtmiştir.¹⁴

Bulaş olasılığı

Yapılan bir çalışma sonucunda annesi COVID-19 olan 32 haftalık yeni doğmuş bir bebekten alınan sürüntü örneklerinin negatif olduğunu ancak amniyotik sıvının SARS-CoV-2 RT-PCR için pozitif olduğunu gösterdi. Buna karşılık 34 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bu da 34 hafta altında bebeklerin daha sürfaktan gelişimlerini tamamlamadıklarından dolayı sürfaktan eksikliğine bağlı olarak fetal maruziyette olabileceğini akıllara getirmektedir.¹⁵

Gebelik ve semptom gösterme üzerine

Gebe kadınlarda Koronavirüsün etkileri ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç duyulsa da bu bağlamda geçmiş

salgınların da etkilerini incelemek gerekiyor. Örneğin Kasım 2002'de ortaya çıkıp 2003 yılının temmuz ayına kadar 774 kişinin hayatını kaybetmesine sebep olan SARS- CoV salgınında 12 gebe kadının 3'ü hayatını kaybetmiş ve hamile kadınların klinik durumları hamile olmayanlara göre çok daha ağır olmuştur. Yine 2012 yılında ortaya çıkan MERS- CoV salgınında gebe kadınlarla ilgili erken doğum, anne ölümü, perinetal ölüm gibi olumsuz klinik sonuçlar bildirilmiştir.²⁹ New York ve Londra 'dan elde edilen bazı verilere göre gebe olan pozitif kadınların %88 'in asemptomatik olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde gebe kadınlarla yapılan bazı çalışmalarda da bu durum gözlenmiştir.^{13, 17} Bununla birlikte gebe olan ve olmayan enfekte hastaların benzer semptomlar gösterdiği gözlenmiştir.¹⁶ Çin'deki Zhongnan Hastanesinden alınan klinik bulgulara göre hipertansiyon, solunum, kardiyovasküler alanlarda hiçbir kronik rahatsızlığı bulunmayan gebe kadınlarında birtakım olumsuz sonuçlar oluşmuştur. Örneğin 9 kadından 8'inin göğüs tomografisinde olumsuz sonuçlar elde edilmiştir.²⁰

COVID19 ve yenidoğan

Yenidoğan sonuçlarını bildiren çalışmaların çoğunda, SARS- CoV- 2 pozitif annelerden doğan yenidoğanlarda hiçbir ciddi olumsuz sonuç gözlenmemiştir. COVID 19 olan ve olmayan gebeler karşılaştırıldığı zaman olumsuz neonatal sonuç oranlarında dikkat çeken bir fark olmamıştır. SARS-CoV-2 için yapılan bazı çalışmalarda yeni doğanlar pozitif gözlenmiştir, sonuçta üç çalışmada da pozitif vaka tespit edilmiştir. Pozitif vakalar ise büyük ölçüde asemptomatik veya hafif semptomlu olarak gözlenmiştir.¹³ Bu verilere karşın Zhu ve diğ., aktardığı klinik bulgulara göre 10 yenidoğanda nefes darlığı görüldüğü, ayrıca 2'sinde ateşlenme ve 1'inde hızlı kalp atışı gözlenmiştir. Bebeklerin 4'ünde de mide kanaması, şişkinlik, beslenme intoleransı ve sütün reddi gibi olumsuz gastrointestinal veriler elde edilmiştir.²⁶

COVID19 ve dikey iletim

Gebelerde en çok merak edilen sorulardan biri de enfekte annenin bebeğine de virüsü bulaştırıp bulaştırmayacağıydı. IgG pasif olarak anneden bebeğe geçebilse de IgM moleküler olarak daha ağır olduğu için plasentayı geçemediğinden COVID-19 'un dikey bulaşabileceğini düşündürmesine rağmen; raporları tutulan tüm bebekler negatif çıkmıştır.¹⁹ Bu durum bizi şaşırtmamıştır zira; SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında da anneden bebeğe dikey iletim gözlenmemiştir. Yine de ACE2 reseptörünün plasenta ve uterusu eksprese edildiği bilindiğinden; SARS-CoV-2'nin anne ve fetus arasında dikey transfer riskinin olduğu düşünülmektedir. Ancak, COVID19'dan etkilenen annelerin yenidoğan-larının çoğu negatif olarak test edildiğinden, yayınlanan verilerin çoğu bu düşünceyi desteklememektedir. Birkaç çalışma, SARS- CoV-2'nin anneden yenidoğanlara dikey transferini bildirmiştir.³⁰ Gebe COVID-19 hastalarının plasentasında SARS-CoV-2 RNA'yı, S ve N proteinlerinin varlığını bularak dikey geçişin var olabileceğini göstermiştir.¹⁸

Sonuç

Bir yıldan fazla süredir hayatımızda olan Koronavirüsün insan üreme sistemine etkileri konusunda yapılan çalışmaları derledik ve birçok olumsuz etkiyle karşılaştık. Tüm bu araştırmalarda özellikle karşıt sonuçlar konusunda fikir birliği sağlanması için daha büyük popülasyonlarda ve daha hassas deneyler yapılmalıdır. Pandemi koşullarında da insanların çocuk sahibi olmaya devam ettiği göz önüne alındığında; bu konudaki eksik noktaların bir an önce tamamlanması gerekmektedir. Ayrıca virüsler ve insan üreme sistemi konusunda yapılan çalışmalar doğan bebekler konusunda yani gelecek neslin sağlığı bakımından oldukça önemlidir. Daha önce virüs ve insan üreme sistemi konularındaki çalışmalar günümüze ışık tuttuğuna göre bugün yapılan çalışmalar da ilerisi için bize kaynak olacaktır.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmanın bilimsel amaçla yayınlanabilmesine dair etik onam alınması gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

EGD: Fikir, tasarım, denetleme, literatür tarama, analiz ve yorum, çalışmanın yazımı, eleştirel inceleme; AY: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; HA: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; SA: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; YSA: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; HE: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; FB: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı

Finansal Destek

Bu çalışma hiçbir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
2. Adiga SK, Tholeti P, Uppangala S, Kalthur G, Gualtieri R, Talevi R. Fertility preservation during the COVID-19 pandemic: mitigating the viral contamination risk to reproductive cells in cryostorage. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):991-997. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.013
3. Kharbach Y, Khallouk A. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian J Urol*. 2021;8(3):324-326. doi:10.1016/j.ajur.2020.06.005
4. Sun J. The hypothesis that SARS-CoV-2 affects male reproductive ability by regulating autophagy. *Med Hypotheses*. 2020;143:110083. doi:10.1016/j.mehy.2020.110083
5. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021;9(1):48-52. doi:10.1111/andr.12859

6. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):140. doi:10.1186/s13048-020-00737-1
7. Akhigbe RE, Hamed MA. Possible links between COVID-19 and male fertility. *Asian Pac J Reprod.* 2020;9:211-214. doi:10.4103/2305-0500.294662
8. Yurt A, Saygın M. Corona Virus (Covid-19) ve Üreme Sistemi ilişkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020;11(3):363-368.
9. Hamdi S, Bendayan M, Huyghe E, et al. COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking society of andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020;30:10. doi:10.1186/s12610-020-00106-4
10. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, Algburi AMA, Baillargeon J. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1710-174. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.013
11. Seymen C. M. COVID-19 Pandemisinin Kadın Fertilitesi Üzerine Etkileri. *Gazi sağlık bilim. derg.* 2020;5(3):1-7.
12. Cattrini C, Bersanelli M, Latocca MM, Conte B, Vallome G, Boccardo F. Sex Hormones and Hormone Therapy during COVID-19 Pandemic: Implications for Patients with Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2325. doi:10.3390/cancers12082325
13. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-318. doi:10.1152/physrev.00024.2020
14. Williams J, Namazova-Baranova L, Weber M, et al. The Importance of Continuing Breastfeeding during Coronavirus Disease-2019: In Support of the World Health Organization Statement on Breastfeeding during the Pandemic. *J Pediatr.* 2020;223:234-236. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.009
15. Palalioglu RM, Mahammadaliyeva A, Erbiyik HI, Muhcu M. COVID-19 in third trimester may not be as scary as you think, it can be innocent: Evaluating vertical transmission from a COVID-19 positive asymptomatic pregnant woman with early membrane rupture. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(2):838-842. doi:10.1111/jog.14584
16. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-531. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021
17. Schwartz DA. The Effects of Pregnancy on Women With COVID-19: Maternal and Infant Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2042-2044. doi:10.1093/cid/ciaa559
18. Ali A, Rashid Z, Zhou J, Zubair Yousaf M, et al. Evaluating antibody response pattern in asymptomatic virus infected pregnant females: Human well-being study. *J King Saud Univ Sci.* 2021;33(1):101255. doi:10.1016/j.jksus.2020.101255.
19. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *Excli J.* 2017;16:1057-1072. doi:10.17179/excli2017-480
20. Aktan G, Doğru-Abbasoğlu S, Küçükgergin C, Kadioğlu A, Özdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril.* 2013;99(5):1211-1215. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.045
21. Sezgin H, Hocaoğlu Ç. İnfertilitenin Psikiyatrik Yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2014;6(2):165-184 doi:10.5455/cap.20131001091415
22. Erdemir F, Atılğan D. Mesleklerin Üreme ve Cinsel Sağlığa Olan Etkileri. İçinde: Çayan S, Ayyıldız A, Yaman Ö ve ark, ed. *Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları.* 1. Baskı. İstanbul: Ayrıntı Basımevi; 2010:93-126.
23. Atasever İ, Çelik AS. Prenatal stresin ana-çocuk sağlığı üzerine etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;21(1):60-68.
24. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(7):799-805. doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA
25. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
26. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60. doi:10.21037/tp.2020.02.06
27. MMA Khan, MN Khan, MG Mustagir, J Rana, MR Haque, MM Rahman. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *MedRxiv.* doi:10.1101/2020.03.31.20049304
28. Groner MF, de Carvalho RC, Camillo J, Ferreira PRA, Fraietta R. Effects of Covid-19 on male reproductive system. *Int Braz J Urol.* 2021;47(1):185-190. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.04
29. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367-373. doi:10.1093/molehr/gaaa030
30. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia.* 2021;53(1):e13883. doi:10.1111/and.13883