

■ Derleme

## Koronavirus Hastalığı 19 ve İnfertilite

### *Coronavirus Disease 19 and Infertility*

Şevval Çiçek<sup>1</sup> , Zeynep İlkay Akdemir<sup>1</sup> , Selin Çelik<sup>1</sup> , Seza Kurukafa<sup>1</sup> , İlknur Özkaya<sup>1</sup> , İpek Yılmaz<sup>1</sup> , Yusuf Aytaç Tohma<sup>2\*</sup> , Hulusi Bülent Zeyneloğlu<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### Öz

Pnömoniye sebep olan ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ilk olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde saptanmıştır. Enfeksiyonun nedeni koronavirus ailesinden SARS-CoV-2 virüsüdür ve ilk kez 2019 yılında keşfedildiği için koro-navirus hastalığı 19 yani COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Virüsün hücreyle etkileşmek için kullandığı reseptörler tip I ve tip II alveolar epitel hücreleri, ince bağırsaktaki enterositler, kalp, böbrekler ve testisler gibi pek çok organ sisteminde ifadenmektedir. Bu nedenle COVID-19 birden fazla sistemi etkilemektedir. Biz bu derlememizde COVID-19 ve infertilite ilişkisini gözden geçirdik. Hem virüsün kendisinin hem de pandemi sürecinin infertiliteye etkisi üzerinde durulmuştur. COVID-19'un; erkek ve kadın üreme sistemi üzerine etkilerine, tedavide kullanılan ilaçların infertilite ile ilişkisine, endometriosis ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi özel durumlarla olan ilişkisine, pandemi döneminde tüp bebek (IVF) laboratuvarlarının durumuna ve halihazırda devam eden infertilite tedavilerinin akıbetine, psikolojik boyutuna ve infertilite hastalarının psikolojik durumu üzerindeki etkisine değinilmiştir. Hastalığın daha yeni olması ve yapılan çalışmaların kısıtlılığı bilgilerimizi sınırlandırmaktadır. Kesin kanıtlanmış verilerin bulunmaması ve çalışmaların uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi karşılaşılan en önemli zorluklardır. Bu nedenle bu konu ile ilgili olan bilgilerimizin artması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirus 2; COVID-19; erkek infertilitesi; kadın infertilitesi; gebelik

Sorumlu Yazar\*: Yusuf Aytaç Tohma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

E-mail: aytactohma@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9418-4733

DOI: 10.46969/ezh. 942362

Geliş tarihi: 25.05.2021

Kabul tarihi: 28.08.2021

## Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes pneumonia, was first detected in Wuhan, China in December 2019. The cause of the infection is the SARS-CoV-2 virus from the coronavirus family, and since it was first discovered in 2019, it was named as coronavirus disease 19 (COVID-19). The receptors used by the virus to interact with the cell are expressed in many organ systems such as type I and type II alveolar epithelial cells, enterocytes in the small intestine, heart, kidneys and testicles. Therefore, COVID-19 affects more than one system. In this review, we reviewed the relationship between COVID-19 and infertility. The effect of both the virus itself and the pandemic process on infertility has been emphasized. COVID-19; the effects on the male and female reproductive system, the relationship between drugs used in treatment with infertility, their relationship with special conditions such as endometriosis and polycystic ovary syndrome (PCOS), the status of in vitro fertilization (IVF) laboratories during the pandemic period, and the outcome of the on-going infertility treatments, its psychological dimension and its effect on the psychological status of infertility patients are mentioned. The fact that the disease is newer and the limited number of studies are limiting our knowledge. Lack of proven data and long-term results of the studies are the most important difficulties encountered. Therefore, more studies are needed to increase our knowledge on this subject.

**Key Words:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19, Male Infertility, Female Infertility, pregnancy

## 1. Giriş

Pnömoniye sebep olan ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü ilk olarak 2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde saptanmıştır (1). Enfeksiyonun nedeni koronavirus ailesinden SARS-CoV-2 virüsü olduğu ve ilk kez 2019 yılında keşfedildiği için koronavirus hastalığı 19 yani COVID-19 olarak isimlendirilmiştir (1). Virüsün hücreyle etkileşmek için kullandığı reseptörler, tip I ve tip II alveolar epitel hücreleri, ince bağırsaktaki enterositler, kalp, böbrekler ve testisler gibi pek çok organ sisteminde ifadenmektedir (2, 3). BU nedenle üreme sisteminde herhangi bir probleme yol açma potansiyelinde bulunmaktadır. Tüm bu fizyolojik etkilerinin yanı sıra pandeminin psikolojik boyutu da göz ardı edilmemelidir. Koronavirüs (COVID-19) pandemisinin oluşturduğu tedavi, önleme ve kontrol altına alma çalışmaları insanlar üzerinde ciddi anlamda endişeye yol açmıştır. Bunun sebepleri arasında virüsün kendisi, tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, dezenfektanlar, izolasyon şartları ve halkta yaşanan paniğe bağlı psikolojik etkiler sayılabilir. Bugüne kadar meydana gelen salgın hastalıkların, insanlarda paniğe bağlı depresyon, kaygı, korku ve sonrasında travmatik stres bozukluğu yaptığı gösterilmiştir (4). Pandemiden önceki dönemde uygulanan uzun süreli infertilite tedavileri de genellikle artan psikolojik sıkıntı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu psikolojik sıkıntının hastaların tıbbi kararlarını etkilediği de gösterilmiştir (5). İnfertilite tedavisinin yarattığı bu psikolojik sıkıntıya günümüzde COVID19 salgını da eklenince gerek SARS-

CoV-2 enfeksiyonuna bağlı kaygılar gerekse iptal edilmesi planlanan infertilite tedavisi uygulamalarının işleyişinin nasıl olacağını belirsizliğini koruması, infertil hastalarda daha yüksek sıkıntı düzeylerine neden olmuştur (6, 7).

Bu derlemede SARS-CoV-2'nin patogenezi; erkek ve kadın üreme sistemleri üzerine etkisine; infertilite, polikistik over sendromu, endometriozis, yardımcı üreme teknolojileri tedavileri, psikolojik durumla ilişkisine ve COVID-19 ilaçları ile infertilite arasındaki ilişkiye yer verilmiştir.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çevrimiçi veritabanları (PubMed, Google Scholar, MEDLINE and Web of Science) kullanılarak, sistematik bir literatür taraması yapıldı. Literatür taraması yapılırken; "Ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirus 2", "COVID-19", "erkek infertilitesi", "kadın infertilitesi", "gebelik", "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "male Infertility", "Female Infertility", "pregnancy" anahtar kelimeleri kullanıldı.

## 3. COVID-19 Patogenezi

Diğer virüslerde olduğu gibi SARS-CoV-2'nin viral yapısı virion yüzeyinde bulunan ve hedef hücreye girişi sağlayan karakteristik spike (S) proteinlerini, tutunmayı sağlayan membran (M) ve envelope (E) proteinlerini ve son olarak nükleokapsidi oluşturan N proteinlerini içermektedir (8). SARS-CoV-2 hedef hücreye anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve bir hücrel proteaz olan transmembran proteaz serin (TMPRSS) aracılığıyla



girmektedir (9). SARS-CoV-2'nin S proteini konak hücre reseptörü olarak ACE2'ye bağlanırken diğer bir yanda membran kaynaşmasını sağlamak için proteazlar devreye girmektedir. Ek olarak ACE2 ve S proteinini ayırıp internal füzyon peptidini rahatlatan ve bu sayede viral girişi arttıran TMPRSS2 (tip 2 transmembran serin proteaz) önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, teorik olarak yüksek miktarda ACE2 ve TMPRSS2 barındıran doku ve hücrelerin enfeksiyona daha açık olduğu söylenebilir (9).

#### 4. COVID-19'un Erkek Üreme Sistemi ve İnfertilitesi Üzerine etkisi

ACE2; tip I ve tip II alveolar epitel hücreleri, ince bağırsaktaki enterositler, kalp, böbrekler ve testisler gibi pek çok organ sisteminde ifadelenebilir (2, 3). Araştırmalar erkek ürogenital sisteminin kadın ürogenital sistemine kıyasla COVID-19 enfeksiyonuna daha açık olduğunu göstermiştir (10). Bunun sebebi testislerdeki ACE2 düzeylerinin overlerden daha fazla olması ve androjen reseptör aktivitesinin TMPRSS2 ifadelenebilirliğini arttırmasıdır (10). Çeşitli dokularla kıyaslandığında testisler, neredeyse en fazla ACE2 mRNA'sının üretildiği ve ACE2 proteininin ifadelendiği dokudur (11). Seminifer tübül hücreleri, spermatogonialar, Leydig hücreleri ve Sertoli hücreleri ACE2 mRNA'sının üretildiği dört ana testiküler hücre gruplarıken testislerde üretimi yaşla ilişkilidir (12, 13). En fazla üretimin 20 yaşından büyüklerde bilhassa 30 yaşındaki hastalarda olduğu belirtilmiştir. Buna karşın en düşük üretim 60 yaşındaki kişilerdedir (12). Bu durum genç erkek hastaların yaşlı hastalara kıyasla COVID-19'a bağlı testiküler hasara daha yatkın olduğunun bir göstergesi olabilir (14). Tüm bu bilgilerin yanında, SARS-CoV-2 virüsünün insan semeninde tespit edilip edilemeyeceğine dair kesin bir klinik kanıt yoktur ve bu enfeksiyonun erkeklerde semen parametreleri üzerindeki olası sonuçları günümüzde tam bilinmemektedir (15, 16). Fakat, SARS-CoV-2 virüsünü ACE2 reseptörüne bağlanarak konakçı hücreye girdiği bilgisi ve bu reseptörünün testis dokusunda da bulunduğu gerçeği, bu virüsün semende de olabileceği hipotezine yol açmıştır (13). Sonuç olarak semen, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için bir hedefdir ve virüsü taşıyan hastaların semenlerinde virüse rastlanabilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 RNA varlığı açısından semen örneklerinin incelenmesi önemlidir. Holtmann ve ark.'larının (15) yaptığı kohort çalışmanın sonucunda, hafif derecede geçirilen COVID-19 hastalığının testis ve epididim fonksiyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Fakat, orta derecede geçirilen COVID-19 hastalığının semen parametrelerini bozduğu gösterilmiştir. Son olarak ise, semende SARS-CoV-2 RNA'sını saptayamamışlar. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer bir şekilde, QRT-PCR kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada da hastaların semen örneklerinde virüs saptanamamıştır (17).

COVID-19'a yakalanan on iki erkek üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, semen ve testis biyopsi örneklerinde SARS-CoV-2'ye rastlanmamıştır. Semen yoluyla COVID-19 bulaşmasını değerlendiren başka bir çalışmada, otuz dört COVID-19 pozitif yetişkin erkeğin semeninde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir; bununla birlikte, %19'unda skrotal rahatsızlık vardır (18).

SARS-CoV-2 virüsünün semende olup olmamasından ayrı olarak spermatogenezi bozabileceği düşünülmektedir (19). Bu nedenle COVID-19 geçiren erkek hastalara yardımcı üreme teknolojileri tedavisi öncesinde daha önceden semen analizi yapılmış ve normal olarak raporlanmış olsada tekrardan semen analizi yapılması özel bir öneme sahiptir.

Kritik olan COVID-19 hastaları; hastalığın başlangıcından sonra ani kötüleşme, düşük lenfosit seviyeleri (NK hücreleri) ile C reaktif protein (CRP) ve proinflatuar sitokinler (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8) dahil olmak üzere daha yüksek inflammatuar parametreler ile kendilerini göstermektedir (20). Bu aşırı ve kontrolsüz proinflatuar sitokin salınımı, "sitokin fırtınası ağır COVID-19 hastalarında yaygındır ve enfeksiyonun ayırıcı özelliklerinden biridir (20). Sitokin fırtınası, erkek üreme sistemine zarar vermede de önemli bir role sahip olabilir (21). İnflatuar sitokinler, hücre etkileşimlerini düzenlemeleri dolayısıyla spermatogenezde önemli bir rol oynamaktadır. Düzeylerindeki herhangi bir dengesizlik stabiliteyi bozabilir ve bu durum erkek infertilitesiyle sonuçlanabilir (21).

COVID-19 hastalarında grip gibi komplikasyonlar ortaya çıkarmaktadır ve ateş bundan birisidir. Daha önce yapılan çalışmalarla ateşli hastalıkların spermiogram parametrelerini etkilediği rapor edilmiştir (22). Bu nedenle spermiogram parametreleri açısından COVID-19 komplikasyonlarının kontrolü önem taşımaktadır.

#### 5. COVID19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Erkek İnfertilitesi Üzerine Etkisi

COVID-19 tedavisi için kullanılan ilaçlar esas olarak antiviral ilaçları (örneğin; interferon, ribavirin ve lopinavir/ritonavir), antibiyotikleri (örneğin moksifloksasin ve azitromisin) ve glukokortikoidler gibi steroid ilaçları içerir (23). Ribavirin gibi antiviral ilaçların testosteronu düşürdüğü, spermatogenezi bozduğu, sperm sayısını azalttığı ve semen parametrelerinde anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca ribavirin tedavisi sperm DNA fragmentasyonu (SDF) ile ilişkilidir (25). Pecou ve ark.'larının (25) vaka sunumunda, ribavirin 8 aya kadar sperm DNA fragmentasyonuna neden olduğu gösterilmiş ve interferon tedavisi ile birlikte ribavirinin sperm sayısında azalma yoluyla erkek fertilitasını etkileyebileceği gösterilmiştir.

Glukokortikoidler, COVID-19 hastalarına yalnızca oksijenizasyonun

kısa süreli ilerleyici (net belli değil) bozulmasında tavsiye edilir (26). Düşük ve kısa süreli dozların üreme sistemine etkisi minimumdur, fakat glukokortikoidler germ hücrelerdeki reseptörler aracılığıyla bu hücrelerin apoptozuna neden olabilmektedir (27). Bu nedenle uzun süre kullanımında erkek üreme sistemine zarar verebileceği akılda tutulmalıdır.

## 6. COVID-19 Pandemisinin İnfertilite Hastalarının Psikolojisi Üzerine Etkisi

Psikolojik stres, overlerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına yol açmakta ve sonuç olarak oksidatif strese neden olmaktadır (28). Oksidatif stres ise folliküllerin gelişimini baskılamakta ve oositlerde apoptozu indüklemektedir (28). Aynı şekilde semen parametrelerinin bozulmaktadır (29, 30). Bunun yanısıra psikolojik stres ile düşük cinsel performans, azalmış cinsel aktivite ve ereksiyon bozuklukları da ilişkilendirilmiştir (31). Sonuç olarak psikolojik stress üreme sistemini olumsuz etkilemektedir.

Literatüre baktığımızda, COVID-19 pandemisinin sağlıklı bireylerde ve birçok hasta grubunda paniğe bağlı depresyon, kaygı, korku ve sonrasında travmatik stres bozukluğu yaptığı gösterilmiştir (32, 33). Bu hasta gruplarından bir tanesi de infertilite nedeniyle tedavi altında olan ya da tedavi hazırlığında olan infertil hastalardır. Bu hasta grubunun önemli bir özelliği, infertilite tedavisinin yarattığı psikolojik sıkıntıya günümüzde COVID-19 salgını da eklenince bu hastalarda daha yüksek psikolojik stres düzeyleri görülmüş (6, 7). Genele bakıldığında bu durumdan kadınlar erkeklerden daha çok etkilenmiştir (34).

Dünya çapında COVID-19 hastalarının bakımını üstlenen tıp uzmanları, 2020'nin Mart ve Nisan aylarında, yeterli ventilatör tedariki ve sağlık bakım kaynaklarını korumak amacıyla acil olmayan tıbbi durumların ve tedavilerin sonlandırılmasına yönelik tavsiyelerde bulundular. Kısırlık tedavisi de sağlık personelleri ve uzmanları ile çoklu yüz yüze etkileşimler, laboratuvar testleri, ultrasonografi gibi fiziksel mesafeyi korumanın imkânsız olduğu metodları kullandığından riskli ve büyük ölçüde acil olmayan bir tıbbi durum olduğu için durdurulması planlanan tedavilerden biriydi (5). İnfertilite tedavisinde olan hastaların katıldığı bir anket çalışmasında, GAD7 (General Anxiety Disorder 7) ve PHQ-8 (Patient Health Questionnaire-8)'den elde edilen sonuçlar tüm katılımcıların anksiyete ve depresyon belirtileri yaşadığını göstermiş. Bu çalışmada tüm katılımcıların yarısı tedaviyi erteleme önerileri hakkında tarafsız veya hemfikirken, genel anlamda katılımcılar pandemi ve tedavi iptaliyle ilgili yüksek düzeyde sıkıntı bildirmişlerdir (5). Bir başka çalışmada ise, infertilite öyküsü daha uzun olan ve ailesinde COVID-19 ile enfekte olan bireylerin bulunduğu infertil çiftlerde özellikle de kadınlarda COVID-19 ciddi psikolojik etki yaratmıştır (6).

Pandeminin, infertilite hastalarında neden olduğu sıkıntı ve anksiyete ile başa çıkmada hastalar tarafından kullanılan bazı yöntemler vardır; dikkati başka şeylerle dağıtmak, durumu kabul etmek ve olumlu değerlendirmek gibi (35). Yapılan bir ankette hastaların çoğu en iyi beş başa çıkma stratejisini; günlük bir rutin oluşturmak (%43,5), düzenli olarak dışarı çıkmak (%38,8), egzersiz yapmak (%38,3), sosyal bağları sürdürme (telefon, sosyal medya veya zoom) (%31,8) veya iş (%27,6) olarak belirtmiştir (36).

## 7. Endometriozis ve COVID-19

Teorik olarak, endometriozis kronik inflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen COVID-19 için yüksek riskli hastalıklar grubunda değerlendirilmez, çünkü endometriozis nadir olarak toraks bölgesinde görülmektedir ve immün baskılayıcılar tıbbi yönetiminin bir parçası değildir. Bununla birlikte, pulmoner / torasik endometriozisi olan hastalar, özellikle akciğer rezeksiyonu veya kardiyotorasik cerrahi öyküsü olanlar, muhtemelen COVID-19 için yüksek risk grubuna girmektedir.

Pandemi döneminde endometriozisle ilgili unutulmaması gereken bir diğer nokta ise, endometriozisin yüksek düzeyde kronik stres ile ilişkili bir durum olduğudur. Bahat ve ark.'larının (37) yaptığı ve toplamda 290 hastanın dahil edildiği anket çalışmasında, 261 hastada geri dönüş almışlar ve 213 (%83.86) hasta, pandemi döneminde endometriozise bağlı sorunlar yaşamaktan korktuğunu bildirmiştir. Ayrıca 133 (%53.63) hasta pandemi nedeniyle endometriozis tedavisinin etkilendiğini düşünmektedir (37).

## 8. Polikistik Over Sendromu ve COVID-19

Polikistik Over Sendromu (PCOS), anovulatuvar infertilitenin en sık görülen sebebidir ve üreme çağındaki birçok kadını etkilemektedir (38). İlk bakışta PCOS'lu kadınların bulunduğu yaş grubunun COVID-19'dan daha az etkilendiği düşünülebilir. Fakat, PCOS hastalarında sıklıkla görülen, obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom COVID-19 hastaları için kötü prognoz faktörlerindedir (39). Bu nedenle, PCOS hastaları SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olduklarında olası kötü prognoz nedeniyle daha dikkatli yönetilmelidirler.

## 9. Yardımcı Üreme Teknolojileri Laboratuvarları ve COVID-19 Pandemisi

COVID-19 pandemisi ve gelecekte başka pandemilerin kaçınılmazlığına işaret eden tahminler, Yardımcı Üreme Teknolojileri (YÜT) laboratuvarları için bir afet planını zorunlu bir hale getirmiştir (40). YÜT laboratuvarları pandemi döneminde düzgün çalışabilmesi için bazı önlemler alınması gerekmektedir. Burdaki temel amaç, YÜT laboratuvarındaki gamet ve embriyolara viral kontaminasyon riskinin minimum düzeyde olmasıdır. İlk başta standart kalite kontrol prosedürlerine rutinde

olduğu gibi uyulmalıdır. Daha sonra, çiftler ve embriyolog arasında ki yüzyüze danışmanlıktan kaçınılmalı ve doktorlar olabildiğince tele-çağrı kullanarak hastalarla konuşmalıdır. Klinikte yapılacak olan kapsamlı temizlik için vakalar arasında yeterli zaman aralığı bırakmak gerekmektedir. Follikuler sıvılarla çalışırken ekstra özen gösterilmelidir. Gametleri yıkamak için kullanılan yıkama solüsyonlarının hacim ve miktarı arttırılmalıdır. Çapraz Kontaminasyonu önlemek için embriyoların sıvı nitrojene doğrudan temasını önleyen kapalı tip bir vitrifikasyon sistemi kullanılmalıdır. Yüksek yanlış negatif oranlar nedeniyle hastalığı tahmin etmek için güvenilir bir test mevcut değildir. Bu nedenle, tüm hastalar koronavirüs için pozitif olarak kabul edilmelidir (40).

## 10. Sonuç

COVID-19 ortaya çıktığı andan itibaren tüm dünyaya hızla yayılmıştır ve halen yayılmaya devam etmektedir. 10 Mayıs 2021 tarihi itibarıyla dünya çapında onaylanmış 157 milyondan fazla COVID-19 vakası bulunmaktadır. COVID-19 vakaları ve bundan kaynaklanan toplam ölüm sayısı ise 3 milyonu aşmıştır (<https://covid19.who.int>). Yapılan çalışmaların kısıtlılığı ve yeteri kadar tam kanıtlanmış veri bulunmaması nedeniyle klinisyenler ve halk COVID-19'un üreme sağlığı üzerindeki etkisi hakkında endişe duymaktadır. Günümüzdeki sınırlı önerilebilir kanıtlara göre COVID-19, erkek ve kadın üreme sistemini etkilemektedir. Doğurganlığa uygun genç çiftler, özellikle enfekte olanlar için SARS-CoV-2'nin potansiyel riski dikkat gerektirir. Halihazırda infertilite tedavisi alan çiftlerin tedavisi, tüp bebek laboratuvarlarının kapatılması veya laboratuvarlarda uygulanan sıkı tedbirlerin getirisi olarak seçici hasta kabulü nedeniyle aksaklıklara uğramıştır. Gebeliğin güvenliği için doğum öncesinde ve doğum sırasında kontrollü davranmak önem arz etmektedir. COVID-19'un tedavisinde kullanılan ilaçların üreme sistemi üzerine etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle erkek üreme sistemi bu ilaçların etkilerine daha açıktır. SARS-CoV-2 virüsüyle tedavide ve korunmada kullanılan kimyasalların insan bedeni üzerine etkilerinin yanı sıra pandemi döneminin insan psikolojisine olan etkileri de göz ardı edilmemelidir. Stres ve depresyon gibi durumlar vücutta yaptıkları değişikliklerle üreme sağlığını etkilemektedir. Üreme sağlığını korumak için aşırı korku, endişe ve stresten kaçınılmalıdır. Bu durumlar için psikolojik danışmanlık ve çeşitli stresle başa çıkma yöntemleri önerilmektedir.

COVID-19'un yeni bir hastalık olması ve uzun dönem etkilerinin halen tam olarak bilinmemesi ve ek olarak hastalık ve virus ile ilgili yapılan çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle bu konu hakkında ki bilgilerimiz sınırlıdır. Bu nedenle, COVID-19 ile infertilite arasında ki ilişki ile ilgili daha fazla araştırma yapılmalıdır.

## Çıkar Çatışması

Bu makale tamamı ile bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020; 288:192-206.
2. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9:45.
3. Scialo F, Daniele A, Amato F, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020; 198:867-877.
4. Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2020; 41:89-95.
5. Lawson AK, McQueen DB, Swanson AC, Confino R, Feinberg EC, Pavone ME. Psy-chological distress and postponed fertility care during the COVID-19 pandemic. *J Assist Re-prod Genet* 2021; 38:333-341.
6. Esposito V, Rania E, Lico D, et al. Influence of COVID-19 pandemic on the psycho-logical status of infertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253:148-153.
7. Vaughan DA, Shah JS, Penzias AS, Domar AD, Toth TL. Infertility remains a top stressor despite the COVID-19 pandemic. *Reprod Biomed Online* 2020; 41:425-427.
8. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10:587269.
9. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol* 2020; 36:101615.
10. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril* 2020; 114:33-43.
11. Olaniyan OT, Dare A, Okotie GE, et al. Testis and blood-testis barrier in Covid-19 infestation: role of angiotensin-converting enzyme 2 in male infertility. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2020; 31.
12. Shen Q, Xiao X, Aierken A, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med* 2020; 24:9472-9477.
13. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020; 9:920.

14. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci* 2021; 28:23-26.
15. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril* 2020; 114:233-238.
16. Guo L, Zhao S, Li W, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology* 2021; 9:42-47.
17. Ma L, Xie W, Li D, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93: 456-462.
18. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e208292.
19. Bendayan M, Robin G, Hamdi S, Mieusset R, Boitrelle F. COVID-19 in men: With or without virus in semen, spermatogenesis may be impaired. *Andrologia* 2021; 53:e13878.
20. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80:607-613.
21. Hallak J, Teixeira TA, Bernardes FS, et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Andrology* 2021; 9:73-79.
22. Sergerie M, Mieusset R, Croute F, Daudin M, Bujan L. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril* 2007; 88:970 e1-7.
23. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2021; 21:167-179.
24. Hofer H, Donnerer J, Sator K, et al. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol* 2010; 52:812-816.
25. Pecou S, Moinard N, Walschaerts M, Pasquier C, Daudin M, Bujan L. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertil Steril* 2009; 91:933 e17-22.
26. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2020; 280:103492.
27. Sasagawa I, Yazawa H, Suzuki Y, Nakada T. Stress and testicular germ cell apoptosis. *Arch Androl* 2001; 47:211-216.
28. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci* 2016; 23:36.
29. Dobrakowski M, Kasperczyk S, Horak S, Chyra-Jach D, Birkner E, Kasperczyk A. Oxidative stress and motility impairment in the semen of fertile males. *Andrologia* 2017; 49.
30. Brauner EV, Nordkap L, Priskorn L, et al. Psychological stress, stressful life events, male factor infertility, and testicular function: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2020; 113:865-875.
31. Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Jannini EA. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:72-76.
32. Babore A, Lombardi L, Viceconti ML, et al. Psychological effects of the COVID-2019 pandemic: Perceived stress and coping strategies among healthcare professionals. *Psychiatry Res* 2020; 293:113366.
33. Kizilkan Y, Senel S, Ozercan AY, et al. Evaluating the Anxiety and Depression Status of Prostate Cancer Patients whose Operations were Postponed due to the COVID-19 Pandemic. *Int J Clin Pract* 2021:e14278.
34. Ben-Kimhy R, Youngster M, Medina-Artom TR, et al. Fertility patients under COVID-19: attitudes, perceptions and psychological reactions. *Hum Reprod* 2020; 35:2774-2283.
35. Boivin J, Harrison C, Mathur R, Burns G, Pericleous-Smith A, Gameiro S. Patient experiences of fertility clinic closure during the COVID-19 pandemic: appraisals, coping and emotions. *Hum Reprod* 2020; 35:2556-2566.
36. Seifer DB, Petok WD, Agrawal A, et al. Psychological experience and coping strategies of patients in the Northeast US delaying care for infertility during the COVID-19 pandemic. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19:28.
37. Yalcin Bahat P, Kaya C, Selcuki NFT, Polat I, Usta T, Oral E. The COVID-19 pandemic and patients with endometriosis: A survey-based study conducted in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 151:249-252.
38. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 3:100060.
39. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med* 2020; 18:220.
40. Andrabi SW, Jaffar M, Arora PR. COVID-19: New adaptation for IVF laboratory protocols. *JBRA Assist Reprod* 2020; 24:358-361.