



## DERLEME / REVIEW

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi / BAUN Sağ Bil Derg  
Balıkesir Health Sciences Journal / BAUN Health Sci J  
ISSN: 2146-9601- e ISSN: 2147-2238  
Doi: <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.832919>



### SARS-CoV-2'nin Erkek Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri

Emine SARMAN <sup>1</sup>, Kanat GÜLLE <sup>1</sup>, Abdullah SARMAN <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
<sup>2</sup> Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İlk ve Acil Yardım Programı

*Geliş Tarihi / Received: 28.11.2020, Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2021*

#### ÖZ

Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve Yeni Koronavirüs Hastalığı'na (Covid-19) neden olmuştur. Covid-19 dünya çapında hızla yayılmakta ve vaka sayısı tüm ülkelerde artmaktadır. 22 Kasım 2020 verilerine göre dünya genelinde vaka sayısının 57.8 milyonu geçtiği ve 1.3 milyon kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin, hücrelere girmek için bir reseptör olarak anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullandığı bilinmektedir. ACE2 reseptörü ekspresyon dağılımının organa özgü olduğu, testis ve böbrek dokuları başta olmak üzere solunum sistemi, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde de bulunduğu belirtilmiştir. ACE2 reseptörlerinin ekspresyonu hem erkek hem de dişi üreme organlarında yer almaktadır. SARS-CoV-2'nin enfeksiyon oluşturma oranları yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Erkekler kadınlardan daha yüksek hastalık prevalansına sahiptir. Normal testis dokularında ACE2 antikorunun kullanıldığı immünohistokimyasal (İHK) analizlerde, seminifer tübül ve Leydig hücrelerinde yüksek oranda boyanmaya neden olduğu görülmüştür. SARS-CoV-2'den etkilenen hücrelerin spermatogenezi engelleyeceği ve erkek infertilitesine neden olabileceği belirtilmiştir. SARS-CoV-2'nin üreme sistemini etkileme düzeyini belirlemek oldukça güçtür. Bu hastalığın tedavisinde kullanılacak kesin bir ilaç veya aşı olmadığı için, çalışmaların uzun bir süre devam edeceği ve daha çok şey öğreneceğimiz düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, İnfertilite, SARS-CoV-2, Testis, Yeni Koronavirüs Hastalığı, Sperm.

### The Effects of SARS-CoV-2 on the Male Reproductive System

#### ABSTRACT

The New Coronavirus (SARS-CoV-2) first appeared in Wuhan, China and caused the New Coronavirus Disease (Covid-19). Covid-19 is spreading rapidly around the world and the number of cases is increasing in all countries. According to the data of 22 November 2020, it has been reported that the number of cases exceeded 57.8 million and 1.3 million people died worldwide. SARS-CoV-2 is known to use angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor to enter cells. It has been reported that the distribution of ACE2 receptor expression is organ-specific, and it is found in the respiratory system, cardiovascular and gastrointestinal systems, especially in the testes and kidney tissues. Expression of ACE2 receptors is located in both male and female reproductive organs. The infection rate of SARS-CoV-2 varies according to age groups. Men have a higher prevalence of the disease than women. In immunohistochemically (IHC) analyzes using ACE2 antibody in normal testicular tissues, it was observed that it caused high staining in seminiferous tubules and Leydig cells. It has been stated that cells affected by SARS-CoV-2 will inhibit spermatogenesis and cause male infertility. It is very difficult to determine the effect level of SARS-CoV-2 on the reproductive system. Since there is no definitive drug or vaccine to be used in the treatment of this disease, it is thought that the studies will continue for a long time and we will learn more.

**Keywords:** Covid-19, Infertility, SARS-CoV-2, Testes, New Coronavirus Disease, Sperm.

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Abdullah SARMAN, Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İlk ve Acil Yardım Programı, Bingöl, Türkiye

**E-mail:** [asarman@bingol.edu.tr](mailto:asarman@bingol.edu.tr)

**Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article:** Sarman, E., Gülle, G., Sarman, A. (2022). SARS-CoV-2'nin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1):143-149. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.832919>

©Copyright 2022 by the Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.



BAUN Sağ Bil Derg 2022 OPEN ACCESS <https://dergipark.org.tr/tr/pub/balikesirsbd>  
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

## GİRİŞ

Koronavirüs (CoV), elektron mikroskopuyla incelendiğinde üzerinde çıkıntılar olan bir "taç" a benzetildiği için, Latince'de taç anlamına gelen "korona" kelimesiyle isimlendirilmiştir. İlk olarak 1965'te (Tyrrell ve Bynoe, 1965) görülmesinden bu yana hayvanlarda ve insanlarda etkili olan farklı CoV'lar tanımlanmıştır (Lin ve Chen, 2017). Bazı CoV'lar insanlarda grip benzeri ve hafif semptomlara yol açarken (Esper, Weibel, Ferguson, Landry ve Kahn, 2006), Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu'na (MERS) neden olan CoV'lar yüksek enfeksiyon ve ölüm oranlarına neden olmaktadır (de Wit, van Doremalen, Falzarano ve Munster, 2016).

Covid-19'a neden olan SARS-CoV-2, ilk olarak 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Dutta ve Sengupta, 2020). O zamandan beri, Covid-19 dünya çapında giderek yayılmakta ve vaka sayısı tüm ülkelerde hızla artmaktadır. Dünya çapında Covid-19 vaka sayısının 57.8 milyonu geçtiği ve 1.3 milyon kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (World Health Organization, 2020). Hızla yayılan virüsle mücadele etmek için ülkeler; izolasyon, sosyal mesafe, temaslı kişilerin izlenmesi, hızlı testler ve aşı geliştirme çalışmaları gibi farklı stratejiler uygulamaktadır (Tunç ve Atıcı, 2020).

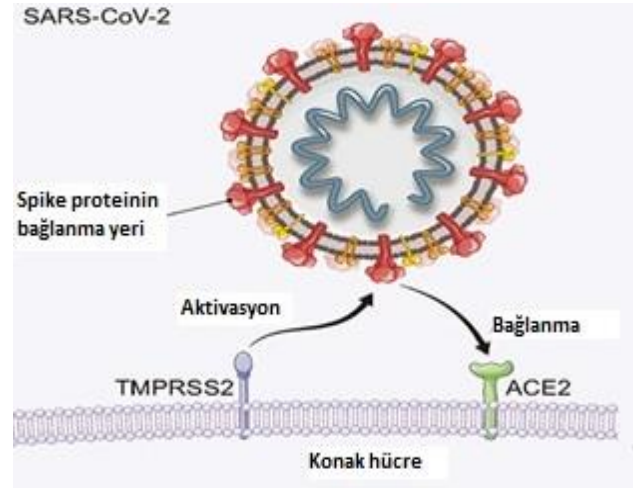
### SARS-CoV-2'nin bulaşma yolu ve hastalık belirtileri

Koronavirüs, insanlarda solunum sistemini etkileyen bir virüs türüdür. SARS-CoV-2 insanlar arasında yayılan koronavirüslerden biridir. Mevcut verilere göre hastalığın enfekte bireylerden damlacık ve temas şeklinde iki ana iletim yoluyla bulaştığı bildirilmektedir (Patel vd., 2020). Son raporlarda, virüsün hastaların idrar ve dışkıında uzun süre kalabildiği ve bu nedenle de oral-fekal bulaşma riskinin bulunduğu belirtilmiştir (Ma vd., 2020a). Ayrıca viral ajanlar, hastaların gözyaşı ve konjonktival sekresyonlarında da tespit edilmiştir (Xia vd., 2020a). Hasta bireylerde tipik olarak görülen belirtiler ise; ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve baş ağrısı olarak sıralanmaktadır (Sheikhi, Shirzadfar ve Sheikhi, 2020). Bunun yanı sıra Kim ve arkadaşları tarafından (2020), atipik olmakla birlikte testiküler ağrı ile hastaneye başvuran olguların olduğu bilgisi aktarılmıştır. Virüs ve beraberinde gelen hastalıklar nedeniyle oluşan komplikasyonların ise akut solunum sıkıntısının yanı sıra, karaciğer disfonksiyonu, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sisteme ait semptomlar olduğu bildirilmiştir (Guo vd., 2020).

### SARS-CoV-2'nin hücresel giriş mekanizması

SARS-CoV-2, nükleokapsid içinde yer alan, tek sarmallı bir RNA ile  $\beta$ -koronavirüs alt grubunun bir üyesi olarak tanımlanmıştır. Viral yapı; spike (S) proteinlerini, viral birleşmeye yardımcı olan membran (M), zarf (E) proteinlerini ve nükleokapsidi oluşturan N proteinini içerir (Ashour, Elkhatib, Rahman ve Elshabrawy, 2020; Lu vd., 2020). S proteini, konakçı hücrelere viral aktarıma aracılık eder ve iki önemli alt birimden, S1 ve

S2'den oluşur. S1, konakçı hücre membranına virüs bağlanmasında işlev görürken; S2, konakçı hücreye giriş sırasında (viral genomun aktarılmasını kolaylaştırmak için) diğer hücre membranlarına füzyondan sorumludur. Virüsün hedef hücre zarı ile füzyonu gerçekleştiğinde, virüs kendi genomunu salar ve RNA'sını kopyalamak için konakçı hücre organellerini kullanır, virion salgılar (Boopathi, Poma ve Kolandaivel, 2020) ve hedef hücreleri enfekte eder (Batiha, Al-Deeb, Al-zoubi ve Alsharu, 2020). Viral tutulumu düzenleyen S protein bölünmesi, hücre yüzeyi ile ilişkili anahtar bir enzim olan transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından düzenlenmektedir (Hoffmann vd., 2020). S1 proteininin konakçı hücrelere bağlanmasında rol oynayan hücre zarında birçok reseptör yer almaktadır (Ashour vd., 2020). SARS-CoV-2, anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü aracılığıyla, yüksek bir afinite ile konakçı hücrelere erişim sağlayabilir (Khalili vd., 2020) (Şekil 1). Bu reseptörler, akciğerler (özellikle tip II pnömositler ve makrofajlar), böbrek, nörolojik dokuları, testisler, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde bulunur (Guo vd., 2020).



Şekil-1. SARS-CoV-2'nin hücresel giriş mekanizması (Khalili vd., 2020).

### SARS-CoV-2'nin görülme sıklığı ve üreme sistemine etkileri

SARS-CoV-2'nin enfeksiyon oluşturma oranları yaş gruplarına ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkekler kadınlardan daha yüksek hastalık prevalansına sahiptir (Sama vd., 2020). Ayrıca erkeklerin Covid-19 nedeniyle yoğun bakıma yatış ve ölüm oranları daha yüksek olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır (Hsu, Finlinson ve Warncke, 2020). Covid-19'un erkek üreme fonksiyonu ve erkek infertilitesi üzerinde etkisi olabileceği düşüncesi Dutta ve Sengupta'nın çalışmasında bildirilmiştir (Dutta ve Sengupta, 2020). Bu durumu konu alan daha önceki çalışmalarda ise, cinsiyetin plazmadaki ACE2 konsantrasyonlarını etkileyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (Sama vd., 2020) ve hücresel etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmalardan birinde, farklı yaşlardaki insanların testis hücrelerinde pozitif ACE2 oranı araştırılmış ve 30 yaşındaki erkeklerin en yüksek, 60 yaşındaki erkeklerin en düşük ACE2 oranına sahip olduğu belirtilmiştir (Shen, Xiao, Aierken, Liao ve Hua, 2020). Shen ve arkadaşları tarafından aktarılan bir çalışmada, 8 aylık erkek farelere göre 2 aylık farelerin daha düşük ölüm oranına sahip olduğu belirtilmiştir (Shen vd., 2020). Bu veriler, viral enfeksiyonun androjen salgılanması ile ilişkili olabileceğini, erkek ve kadın hastalar için androjen seviyeleri dikkate alınarak farklı tedavi yöntemlerinin uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında ise, ACE2'nin sıgır ve tavşan yumurtalık dokusunda (stromal hücreler, granuloza hücreleri, oositler vb.) bulunduğu belirlenmiştir (Ferreira vd., 2011; Viana vd., 2011). İnsan yumurtalıklarında, folikülojeniz, oosit olgunlaşması ve ovulasyonun, ACE2 enzim ekspresyonunu içeren önemli bir bileşen olan renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) sistemini içerdiğine dair kanıtlar da bulunmaktadır (Reis vd., 2011). Bunlardan en önemlisi korpus luteumun oluşumu ve gerilemesinde rol oynayan Ang-I ve Ang-II proteinlerdir. Genel olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun üreme sistemindeki klinik sonuçlarıyla ilgili çok sınırlı veri vardır. Hem dişi hem de erkek üreme sistemi üzerinde ciddi sonuçlar doğurabilecek biyolojik olasılıklar mevcuttur. Erkekler kadınlardan daha yüksek hastalık prevalansına sahip olduğu (Sama vd., 2020) için bu çalışmada virüsün erkek üreme sistemine olan etkileri üzerinde daha çok durulmuştur.

#### **ACE2 ve erkek üreme sistemi ilişkisi**

Farklı virüsler, konakçı hücrelere girmek için farklı yollar kullanır. SARS-CoV-2, TMPRSS2 yardımıyla tıpkı SARS-CoV gibi ACE2 reseptörünü kullanır (Batıha vd., 2020). ACE2 reseptörü, konakçı hücre hasarına neden olan Covid-19 patogeneğinde anahtar rol oynar. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörleri ile bağlanması hücresel girişi ve replikasyonu sağlar. Bu nedenle, yüksek ACE2 ekspresyonuna sahip hücrelerin SARS-CoV-2'ye daha duyarlı olduğu söylenebilir. Protein ekspresyon analizleri ile birden fazla dokuda ACE2 proteininin varlığı doğrulanmış (Hamming vd., 2004) ve ACE2'nin en fazla testislerde bulunduğu belirtilmiştir (Fan, Li, Ding, Lu ve Wang, 2020). ACE2 reseptörünün yüksek olması, SARS-CoV-2'nin testislerde hasara neden olabileceği endişesini arttırmaktadır. SARS-CoV virüslerine karşı savunmasız olan testis hücre tiplerini analiz etmek için yapılan bir çalışmada, ACE2'nin esas olarak spermatogonia, Leydig ve Sertoli hücrelerinde eksprese edildiği, spermatosit ve spermatidlerde ise çok düşük ekspresyona sahip olduğu belirtilmiştir (Wang ve Xu, 2020). Bu sonuçlar, testis hücrelerinde ve spermatogenez sürecinde Covid-19 riskinin önemini vurgulamaktadır.

Başka bir çalışmada ise araştırmacılar, yetişkin insan testislerinde ACE2'nin spermatogonia, Leydig ve Sertoli hücrelerinde eksprese edildiğini göstermiştir. ACE2-pozitif spermatogonia, ACE2-negatif spermatogonia ile karşılaştırıldığında, viral üreme ve aktarım ile ilişkili daha fazla, spermatogenez ile ilgili daha az sayıda gen

ekspresyonunun olduğu; ACE2-pozitif Leydig ve Sertoli hücrelerinde, hücre birleşimine dahil olan daha yüksek, mitokondri ve üreme ile ilişkili daha düşük gen ekspresyonunun olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular, testisin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı savunmasız ve yüksek riskli bir organ olduğunu göstermektedir (Wang ve Xu, 2020).

Memeli spermatogenez, spermatogonial kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve farklılaşması ile desteklenen önemli bir hücre farklılaşma sürecidir. Bu süreç, testis seminifer tübüllerinde özel bir şekilde kontrol edilir. Sertoli hücreleri, tübüllerdeki tek hücre tipidir ve parakrin sinyali yoluyla spermatojenik hücre farklılaşmasını kontrol etmek için spermatojenik hücrelerle doğrudan etkileşime girer (Chen ve Liu, 2015). İnterstisyel alanda bulunan Leydig hücreleri ise testosteron üretir (Zirkin ve Papadopoulos, 2018). Bu hücrelerde görülen fonksiyonel bozulmalar, erkek infertilitesine neden olur.

ACE2'nin testis ekspresyonunun yaşla ilişkili olduğu bilinmektedir (Karlberg vd., 2004). Genç erkek hastaların Covid-19 nedeniyle testis hasarı yaşama olasılığının yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Shen vd., 2020). Yaş faktörünün yanı sıra SARS-CoV-2, birçok hücre mekanizmayı tetikleyerek erkek üreme işlevlerinin bozulmasına yol açabilir. Bu virüsün, enflamatuar tepkiler yoluyla oksidan duyarlı yolları aktive ettiği ve oksidatif stresi (OS) indüklediği öne sürülmektedir. OS, semen kalitesini etkileyerek, sperm fonksiyonu ve morfolojisini bozabilir. Bu durum DNA hasarına neden olarak, spermatozoa'da apoptotik yolları indükleyebilir (Dutta, Majzoub ve Agarwal, 2019). Bunların yanı sıra sistemik OS'nin önemli bir nedeni olan psikolojik strese neden olabilir. Tedavide kullanılan bazı ilaçlar da testosteron seviyesinde azalmaya, bozulmuş spermatogenez ve sperm anomalilerine neden olmaktadır (Li vd., 2020). Örneğin; Ribavirin kullananlarda, ilacın kesilmesinden sonraki 8 ay boyunca azalmış sperm sayısı ve artan sperm DNA fragmentasyonu görülmüştür (Dutta ve Sengupta, 2020). Buna göre, testisin SARS-CoV-2 için potansiyel bir hedef olabileceği söylenebilir.

#### **Covid-19 ve endokrin sistem**

Merkezi sinir sistemi, spermatogenezin başlangıcında ve endokrin kontrolünde hayati öneme sahiptir. Hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen, pubertal büyüme ve üremede kritik bir rol oynar. Gonadotropin hormonu (GnRH) salgılayan nöronlar, üreme sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir ve buradaki düzensizlik infertiliteye neden olur (Singh, Agrawal, Verma ve Singh, 2017). Hipotalamustan GnRH salınımı, folikül uyarıcı hormonun (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) salınmasını aktive eder. Düşük GnRH seviyesi, FSH ve LH sekresyonlarında azalmaya, Sertoli ve Leydig hücrelerinin gelişim ve işleyişinde bozulmayla birlikte infertiliteye neden olabilir. Ma ve arkadaşları SARS-CoV-2 olan 81 erkek ve aynı yaştaki sağlıklı 100 erkekle yaptığı çalışmada serum testosteron (T) seviyesinin her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen, SARS-CoV-2 grubunda; serum LH

düzeylerinde anlamlı artış ( $p < 0.0001$ ), azalmış T:LH ( $p < 0.0001$ ) ve FSH:LH ( $p < 0.0001$ ) oranları olduğunu belirlemiştir (Ma vd., 2020b). Rastrelli ve arkadaşlarının çalışmasında ise, iyileşen Covid-19 hastalarında, toplam T düzeylerinin, C-Reaktif Protein (CRP) seviyeleriyle negatif ilişkili olduğu belirlenmiş, en şiddetli vakalarda en düşük toplam T düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Rastrelli vd., 2020). Başka bir çalışmada ise Covid-19'lu erkeklerin düşük T seviyelerine sahip olduğu, hipogonadizm için bir risk faktörü olarak düşünülebileceği ve yüksek morbidite ve mortaliteye yol açtığı belirtilmiştir (Schroeder vd., 2020).

#### Enflamasyon ve erkek infertilitesi

ACE2 reseptörü, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hücresel ve biyokimyasal bir yol sağlar. ACE2, solunum yolundaki epitel hücreler dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunur (Fan vd., 2020). Yapılan bir araştırmaya göre, yüksek ACE2 veya TMPRSS2 ekspresyonuna sahip organların (ürogenital, kardiyovasküler sistem, solunum ve sindirim sistemi) SARS-CoV-2'ye daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Zou vd., 2020). Kanıtlar, RAAS bileşenlerinin, özellikle ACE2'nin erkek üreme sisteminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca Leydig ve Sertoli hücrelerinde spermatogoniya kıyasla neredeyse 3 kat daha fazla ACE2 ekspresyonu olduğu (%4,25'e karşı %1,40), SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere giriş kazanmak için TMPRSS2 ve ACE2 reseptörlerini kullandığı aktarılmıştır (Singh vd., 2020).

Testisler, yaşanan hücresel ve biyokimyasal değişikliklere oldukça duyarlıdır. In situ hibridizasyon, morfolojik ve İHK analizlerde, SARS-CoV-2 ile enfekte erkeklerden ve SARS olmayan kişilerden otopsi kontrol testis örneği alınmıştır. Tüm kontrol testisleri normal morfolojiye sahipken SARS-CoV-2 ile enfekte testislerde; peritübüler fibroz ve vasküler konjesyon görüldüğü, CD3+T lenfositleri ve CD68+ makrofajlarının daha fazla olduğu Singh ve arkadaşları tarafından aktarılmıştır (Singh vd., 2020). Yüksek ateşin sperm konsantrasyonunun ve hareketliliğinin azalmasına neden olabileceği, enfeksiyondan sonra etkilenen hücrelerde spermatogenez sürecinin engellenerek erkek infertilitesinin gelişebileceği Carlsen ve arkadaşları tarafından aktarılmıştır (Carlsen, Andersson, Petersen ve Skakkebaek, 2003). Bu çalışma sonuçları testis bozukluğunun enflamatuvar ve immünolojik yanıtlardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

#### SARS-CoV-2 ve semen

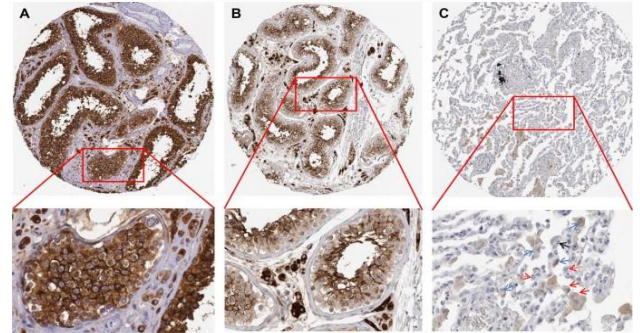
Kanda yüksek titrelerle (viremi) bulunan virüslerin ter, dışkı, semen gibi diğer vücut sıvılarında bulunma olasılığı yüksektir (Yakass, Quaye ve Woodward, 2020). Bugüne kadar insan menisinde 27 virüs tespit edilmiştir (Salam ve Horby, 2017). Viremiye ek olarak, semende virüslerin varlığını etkileyebilecek diğer faktörler arasında erkek üreme sistemindeki bağışıklık yanıtı, kan-testis bariyerini değiştirebilen inflamatuvar araçlar ve virüsün yapısal stabilitesi yer alır. SARS-CoV-2'nin farklı tipte klinik örneklerde etkileri araştırılmış olmasına rağmen, semendeki varlığına ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır ve bu çalışmaların çoğu iyileşen hastalarda

yapılmıştır (Li, Jin, Bao, Zhao ve Zhang, 2020; Pan vd., 2020). Literatürde bu konu ile ilgili bir çelişki olduğu görülmektedir. Kayaaslan ve arkadaşlarının enfeksiyonun akut döneminde SARS-CoV-2 nazofaringeal sürüntü testi pozitif olan hastaların semenlerinde SARS-CoV-2 RNA varlığını araştırmayı amaçladığı çalışmada, semende SARS-CoV-2 tespit edilmemiştir (Kayaaslan vd., 2020). Li ve arkadaşlarının Covid-19 hastalığı olan erkeklerde semen testlerinin klinik özellikleri ve sonuçlarını incelediği çalışmada ise SARS-CoV-2'nin hastaların menisinde bulunabileceği ve etkenin, iyileşen hastaların semenlerinde tespit edildiği belirlenmiştir (Li, Jin, Bao, Zhao ve Zhang, 2020). Virüsün cinsel yolla bulaşabileceği çalışma sonuçlarıyla kanıtlanabilirse, cinsel yolla bulaşma hastalığın yayılmasında önemli olacaktır.

#### Testis ve akciğer dokularında İHK analizi sonuçları

ACE2 ekspresyon dağılımının organa özgü olduğu belirtilmiştir (Harmer, Gilbert, Borman ve Clark, 2002). Normal testis dokularında ACE2 antikorunun kullanıldığı immünohistokimyasal (İHK) analizlerde, seminifer tübül ve Leydig hücrelerinde yüksek oranda boyanmaya neden olduğu görülmüştür (Fu vd., 2020) (Şekil 2 A, B).

Normal akciğer dokusunun İHK analizinde, alveolar makrofajlarda ACE2 ekspresyonunun sitoplazma ve membranda orta düzeyde bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 2 C, mavi oklar). Tip I alveolar epitel hücrelerinde (Şekil 2 C, siyah ok) ve tip II alveolar epitel hücrelerinde (Şekil 2 C, kırmızı oklar) ACE2'nin birkaç pozitif boyanmasının olduğu, tip II alveolar epitel hücrelerinin çoğunun ACE2 negatif boyandığı belirtilmiştir (Şekil 2 C, kesikli kırmızı oklar).



**Şekil 2. ACE2 için normal dokuların (testis ve akciğer) İHK görüntüleri.** A) 38 yaşındaki bir erkeğe ait normal testis dokusunun İHK görüntüsü, B) 26 yaşındaki bir erkeğe ait normal testis dokusunun İHK görüntüsü, C) 49 yaşındaki bir kadına ait normal akciğer dokusunun İHK görüntüsü. Mavi oklar makrofajlarda, siyah ok tip I alveolar epitel hücrelerinde, kırmızı oklar tip II alveolar epitel hücrelerinde pozitif sonuçları gösterirken (C, kırmızı ok), kesikli kırmızı oklar, tip II alveolar epitel hücrelerinin negatif boyanmasını gösterir (Fu vd., 2020).

ACE2 ve SARS-CoV-2 arasındaki bağlanma afinitesi yüksektir (Xia vd., 2020b). Bu nedenle, ACE2 bulunan hücreler ve dokular yeni koronavirüsün hedefi olabilir. Testislerde yüksek düzeyde ACE2 ekspresyonunun olması, SARS-CoV-2'nin sadece akciğerleri değil, testisleri de hedef alarak genç erkek çocuklarda cinsel gelişimi etkileyebileceğini ve yetişkin erkeklerde infertiliteye neden olabileceğini düşündürmektedir (Fu vd., 2020).

## SONUÇ

SARS-CoV ve MERS-CoV adlı iki koronavirüs, insanlarda solunum yolu hastalıklarının yaygın olarak bilinen bulaşıcı ajanlarıdır (de Wit vd., 2016). SARS koronavirüsünün insan testisleri de dahil olmak üzere birçok organa zarar verdiği bilinmektedir. SARS ile enfekte hastalarda bozulmuş spermatogenez ve testis hasarı olduğu bildirilmiştir (Xu vd., 2006). Benzer şekilde SARS-CoV-2'nin ilk hedefi akciğer hücreleri olsa da, diğer organlar da virüse karşı savunmasız olabilir (Zou vd., 2020). Hem erkek hem de dişi üreme organlarında ACE2 reseptörlerinin ekspresyonu bildirilmektedir (Segars vd., 2020).

SARS-CoV-2'nin, hücrelere girmek için bir reseptör olarak ACE2'yi kullandığı belirtilmiştir (Illiano, Trama ve Costantini, 2020). Yüksek ACE2 ekspresyonunu infertilite ile ilişkilendiren bazı kanıtlar vardır ve çalışmalar ACE2'nin aşırı aktivasyonunun spermatogenezini etkileyebileceğini belirtmektedir (Dutta ve Sengupta, 2020). Küresel çapta etkili olan Covid-19, üreme çağındaki genç bireyleri etkileyecek şekilde geliştikçe, pandeminin bir sonucu olarak erkek infertilitesinde (veya genel infertilitede) bir artış olup olmayacağı hala gizemini korumaktadır (Hsu vd., 2020). Başka bir hipotez ise, SARS-CoV-2'nin testislerde dolaylı bir enflamatuvar/immün tepkiye neden olabileceğidir. SARS-CoV ile enfekte olmuş hastalarda yüksek konsantrasyonda testis iltihabı gözlenmiştir. Enflamatuvar hücreler, Leydig hücrelerine etki ederek testosteron üretimini engelleyebilir ve seminifer tübül hücrelerine zarar verebilir (Illiano vd., 2020). Covid-19 hastalarında gözlenen düşük testosteron düzeylerinin şiddetli enfeksiyonun bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir (Lukassen vd., 2020). Ayrıca testosteron, T lenfositlerin farklılaşmasını düzenleyebildiği için anti-inflamatuvar ve immünomodülatör özelliklere sahiptir (Vignozzi vd., 2013). Bu durum, testosteron seviyeleriyle Covid-19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Virüs insan vücuduna solunum organlarıyla girdikten sonra ACE2'yi bulunduran çeşitli hücrelere yayılabilir. Bu durum, çoklu organ etkisini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışma sonuçları, Sertoli hücreleri, spermatogonia ve Leydig hücrelerinin ACE2 enzimini bol miktarda eksprese ettiğini ve bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı oldukça savunmasız olduğunu göstermiştir (Fan vd., 2020). SARS-CoV-2'nin üreme organları üzerindeki etkilerini konu alan veriler oldukça sınırlı ve eksik olsa da erkek ve dişi üreme sisteminde kalıcı etkilere sahip olabileceğine dair haklı endişeler

bulunmaktadır. Bu endişelerin netlik kazanması, viral enfeksiyonun infertilite üzerindeki etkilerini ortaya koyan araştırmalarla sağlanacaktır. Covid-19 dünyanın büyük bir kısmına hızla yayılmaya devam etmektedir. SARS-CoV-2'nin üreme sistemini etkileme düzeyini belirlemek ise oldukça güçtür. Bu hastalığın tedavisinde kullanılacak kesin bir ilaç veya aşı olmadığı için, çalışmaların uzun bir süre devam edeceği ve hastalık hakkında daha çok şey öğreneceğimiz düşünülmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

## Yazar Katkıları

**Plan, tasarım:** ES, KG, AS; **Gereç, yöntem ve veri toplama:** ES, KG, AS; **Analiz ve yorum:** ES, KG, AS; **Yazım ve eleştirel değerlendirme:** ES, KG, AS.

## KAYNAKLAR

- Ashour, M. H., Elkhatib, F. W., Rahman, M. M. & Elshabrawy, A. H. (2020). Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
- Batiha, O., Al-Deeb, T., Al-zoubi, E. & Alsharu, E. (2020). Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*, 52(9), e13791. <https://doi.org/10.1111/and.13791>
- Boopathi, S., Poma, A. B. & Kollandavel, P. (2020). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- Carlsen, E., Andersson, A.-M., Petersen, J. H. & Skakkebaek, N. E. (2003). History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod*, 18(10), 2089-2092. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg412>
- Chen, S.-R. & Liu, Y.-X. (2015). Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal and spermatocyte meiosis by Sertoli cell signaling. *Reproduction*, 149(4), R159-167.
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 14(8), 523-534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Dutta, S., Majzoub, A. & Agarwal, A. (2019). Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol*, 17(2), 87-97. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>
- Dutta, S. ve Sengupta, P. (2020). SARS-CoV-2 and male infertility: Possible multifaceted pathology. *Reprod Sci*, 1-4. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>
- Esper, F., Weibel, C., Ferguson, D., Landry, M. L. & Kahn, J. S. (2006). Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerg Infect Dis*, 12(5), 775-779. <https://doi.org/10.3201/eid1205.051316>
- Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, W. L. & Wang, J. (2020). ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv*, In press.

- Ferreira, R., Gasperin, B., Rovani, M., Santos, J., Barreta, M., Bohrer, R., ... Bayard Dias Gonçalves, P. (2011). Angiotensin II signaling promotes follicle growth and dominance in cattle. *Endocrinology*, 152(12), 4957-4965. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1146>
- Fu, J., Zhou, B., Zhang, L., Balaji, K. S., Wei, C., Liu, X., ... 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. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J. & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 203(2), 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R. & Clark, K. L. (2002). Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*, 532(1-2), 107-110. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, 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.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hsu, A. L., Finlinson, A. & Warncke, K. (2020). Mechanisms by which SARS-CoV-2 may impact male fertility. *Reprod Sci*, 1-2.
- Illiano, E., Trama, F. & Costantini, E. (2020). Could covid-19 have an impact on male fertility? *Andrologia*, 52, e13654. <https://doi.org/10.1111/and.13654>
- Karlberg, J., Chong, D. S. Y. & Lai, W. Y. Y. (2004). Do men have a higher case fatality rate of Severe Acute Respiratory Syndrome than women do? *Am J Epidemiol*, 159(3), 229-231. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh056>
- Kayaaslan, B., Korukluoglu, G., Hasanoglu, I., Kalem, A. K., Eser, F., Akinci, E. & Guner, R. (2020). Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of covid-19 infection. *Urologia Internationalis*, 104(9-10), 678-683. <https://doi.org/10.1159/000510531>
- Khalili, M. A., Leisegang, K., Majzoub, A., Finelli, R., Selvam, M. K. P., Henkel, R., ... Agarwal, A. (2020). Male fertility and the covid-19 pandemic: Systematic review of the literature. *World J Mens Health*, 38(4), 506-520. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>
- Kim, J., Thomsen, T., Sell, N. & Goldsmith, A. J. (2020). Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of Covid-19. *Am J Emerg Med*, 38(7), 1542.e1-1542.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.052>
- Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W. & Zhang, S. (2020). Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open*, 3(5), e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
- Li, R., Yin, T., Fang, F., Li, Q., Chen, J., Wang, Y., ... Qiao, J. (2020). Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*, 41(1), 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>
- Lin, S.-Y. & Chen, H.-W. (2017). Infectious bronchitis virus variants: Molecular analysis and pathogenicity investigation. *Int J Mol Sci*, 18(10), 2030. <https://doi.org/10.3390/ijms18102030>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Lukassen, S., Chua, R. L., Trefzer, T., Kahn, N. C., Schneider, M. A., Muley, T., ... Eils, R. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*, 39(10), e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
- Ma, L., Xie, W., Li, D., Shi, L., Mao, Y., Xiong, Y., ... Zhang, M. (2020b). Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv*, In press.
- Ma, X., Su, L., Zhang, Y., Zhang, X., Gai, Z. & Zhang, Z. (2020a). Do children need a longer time to shed SARS-CoV-2 in stool than adults? *J Microbiol Immunol Infect*, 53(3), 373-376. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.010>
- Pan, F., Xiao, X., Guo, J., Song, Y., Li, H., Patel, D. P., ... Hotaling, J. M. (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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>
- Patel, K. P., Vunnam, S. R., Patel, P. A., Krill, K. L., Korbitz, P. M., Gallagher, J. P., ... Vunnam, R. R. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: An update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(11), 2005-2011. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03961-1>
- Rastrelli, G., Di Stasi, V., Inglese, F., Beccaria, M., Garuti, M., Di Costanzo, D., ... Vignozzi, L. (2020). Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*, 1-11. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
- Reis, F. M., Bouissou, D. R., Pereira, V. M., Camargos, A. F., Dos Reis, A. M. & Santos, R. A. (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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.060>
- Salam, A. P. & Horby, P. W. (2017). The breadth of viruses in human semen. *Emerg Infect Dis*, 23(11), 1922-1924. <https://doi.org/10.3201/eid2311.171049>
- Sama, I. E., Ravera, A., Santema, B. T., Van Goor, H., Ter Maaten, J. M., Cleland, J. G. F., ... Voors, A. A. (2020). Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*, 41(19), 1810-1817. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
- Schroeder, M., Tuku, B., Jarczack, D., Nierhaus, A., Bai, T., Jacobsen, H., ... Gabriel, G. (2020). The majority of male patients with Covid-19 present low testosterone levels on admission to intensive care in Hamburg, Germany: A retrospective cohort study. *medRxiv*, In press.

- Segars, J., Katler, Q., McQueen, D. B., Kotlyar, A., Glenn, T., Knight, Z., ... Kawwass, J. F. (2020). Prior and novel coronaviruses, coronavirus disease 2019 (covid-19), and human reproduction: What is known? *Fertil Steril*, *113*(6), 1140-1149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>
- Sheikhi, K., Shirzadfar, H. & Sheikhi, M. (2020). A review on novel coronavirus (covid-19): Symptoms, transmission and diagnosis tests. *Research in Infectious Diseases and Tropical Medicine*, *2*(1), 1-8. <https://doi.org/10.33702/ridtm.2020.2.1.1>
- Shen, Q., Xiao, X., Aierken, A., Liao, M. & Hua, J. (2020). The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 Infection. *J Cell Mol Med*, (24), 9472-9477. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>
- Singh, B., Gornet, M., Sims, H., Kisanga, E., Knight, Z. & Segars, J. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its effect on gametogenesis and early pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, *84*:e13351. <https://doi.org/10.1111/aji.13351>
- Singh, V., Agrawal, N. K., Verma, R. & Singh, K. (2017). HPG axis: The central regulator of spermatogenesis and male fertility. *Male Infertility: Understanding, In Causes and Treatment* (pp. 25-36). Springer Singapore.
- Tunç, A. & Atıcı, F. Z. (2020). Dünyada ve Türkiye'de pandemilerle mücadele: Risk ve kriz yönetimi bağlamında bir değerlendirme. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*, *5*(2), 329-362.
- Tyrrell, D. A. J. & Bynoe, M. L. (1965). Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*, *1*(5448), 1467-1470. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467>
- Viana, G. E. N., Pereira, V. M., Honorato-Sampaio, K., Oliveira, C. A., Santos, R. A. S. & Reis, A. M. (2011). Angiotensin-(1-7) induces ovulation and steroidogenesis in perfused rabbit ovaries. *Exp Physiol*, *96*(9), 957-965. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058453>
- Vignozzi, L., Gacci, M., Cellai, I., Santi, R., Corona, G., Morelli, A., ... Maggi, M. (2013). Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate*, *73*(8), 789-800. <https://doi.org/10.1002/pros.22623>
- Wang, Z. & Xu, X. (2020). 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*, *9*(4), 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
- World Health Organization. (2020). Weekly Epidemiological Update-24 November 2020. Erişim adresi <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update>, Erişim tarihi: 24.11.2020.
- Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y. & Guo, D. (2020a). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, *92*(6), 589-594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
- Xia, S., Liu, M., Wang, C., Xu, W., Lan, Q., Feng, S., ... 2020, undefined. (2020b). Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high. *Cell Research*, *30*, 343-355. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0305-x>
- Xu, J., Qi, L., Chi, X., Yang, J., Wei, X., Gong, E., ... Gu, J. (2006). Orchitis: A complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*, *74*(2), 410-416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
- Yakass, M. B., Quaye, O. & Woodward, B. J. (2020). Risks of SARS-CoV-2 on male reproductive health and the practice of semen analysis and cryopreservation. *Future Microbiol*, *15*(15), 1415-1418. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0114>
- Zirkin, B. R. & Papadopoulos, V. (2018). Leydig cells: Formation, function, and regulation. *Biol Reprod*, *99*(1), 101-111. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy059>
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J. & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, (2), 185-192. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>