



The Effect of COVID-19 on Infertility#

Demet Çakır^{a,*}, Hilal Özbek^{2,b}

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Tokat Gaziosmanpaşa University, Tokat, Türkiye

*Corresponding author

Review

Acknowledgment

#This study was presented as an oral presentation at the 1st International 1st National Sivas Midwifery Congress held at Cumhuriyet University in Sivas on May 9-10, 2022.

History

Received: 09/06/2023

Accepted: 03/11/2023

ABSTRACT

Infertility is a common health problem affecting approximately 8-12% of the world's population and varies greatly in various regions of the world, and it is known that direct and indirect factors negatively affect fertility. Exposure to toxic substances, malnutrition, psychological stress and viral infections can be counted as factors known to affect reproductive health. Coronavirus disease-19 (COVID-19) is a global health problem. Epidemiological reports showing the effects of this disease on reproductive health have reported various adverse effects. In the literature, bilateral orchiepididimitis was detected in a 37-year-old man diagnosed with COVID-19. Inflammation associated with orchiepididimitis was detected in a pediatric patient diagnosed with COVID-19 infection and deterioration in sperm quality was detected in the patients. It is also suggested that the increased immune response in testicular cells may negatively affect the spermatogenesis process. A decrease in menstrual cycle bleeding volume and a prolongation in cycle duration have been detected in women of reproductive age when infected with COVID-19. It has been reported in the past that the incidence of spontaneous miscarriage and premature birth has increased among pregnant women infected with coronavirus. Systematic review and meta-analysis studies have also documented an increased risk of maternal death during pregnancy in COVID-19 patients and vertical transmission of the virus particle from the infected mother to the newborn. Therefore, it is thought that COVID-19 infection may have negative effects on male and female reproductive health. Raising awareness of midwives working in infertility clinics on this issue will be effective in using their consultancy and care roles. This study aimed to examine the effects of COVID-19 on infertility.

Keywords: COVID-19, Fertility, Infertility

COVID-19'un İnfertilite Üzerine Etkisi#

Bilgi

#Bu çalışma 9-10 Mayıs 2022 tarihlerinde Sivas Cumhuriyet Üniversitesi'nde gerçekleşen 1. Uluslararası 1. Ulusal Sivas Ebelik Kongre'sinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Süreç

Geliş: 09/06/2023

Kabul: 03/11/2023

Copyright



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Öz

İnfertilite, dünya nüfusunun yaklaşık %8-12'sini etkileyen yaygın bir sağlık sorunu olup dünyanın çeşitli bölgelerinde büyük farklılıklar göstermekte, doğrudan ve dolaylı faktörlerin doğurganlığı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Toksik maddelere maruz kalma, yetersiz beslenme, psikolojik stres ve viral enfeksiyonlar üreme sağlığını etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) küresel bir sağlık sorunudur. Bu hastalığın üreme sağlığı üzerindeki etkilerini gösteren epidemiyolojik raporlar çeşitli olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Literatürde, COVID-19 tanısı almış 37 yaşındaki bir erkekte bilateral orsiepididimit oluşumu tespit edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu tanısı almış olan bir pediatrik hastada ise orsiepididimit ile ilişkili inflamasyon belirlenmiş ve hastalarda sperm kalitesinde bozulma saptanmıştır. Ayrıca testis hücrelerinde artan bağışıklık tepkisinin spermatogenez sürecini olumsuz etkileyebileceği de öne sürülmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda COVID-19 ile enfekte olduklarında menstrual siklus kanama hacminde azalma ve siklus süresinde uzama tespit edilmiştir. Geçmişte koronavirüs bulaşmış gebeler arasında spontan düşük ve erken doğum insidanslarının arttığı bildirilmiştir. Sistemik inceleme ve meta-analiz çalışmalarında, COVID-19 hastalarında gebelik sırasında anne ölümü riskinin arttığı ve virüs partikülünün enfekte anneden yenidoğana dikey geçiş yaptığı da belgelenmiştir. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunun kadın ve erkek üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. İnfertilite kliniklerinde çalışan ebelerin bu konuda bilinçlenmesi, danışmalık ve bakım rollerini kullanmada etkili olacaktır. Bu çalışmada COVID-19'un infertilite üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Doğurganlık, İnfertilite

^a demet.cakir@gop.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0003-4794-516X>

^b hilal.ozbek@gop.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0001-6368-2633>

How to Cite: Çakır D, Özbek H (2023) The Effect of COVID-19 on Infertility, Journal of Health Sciences Institute, 8(Special Issue): 360-365

Giriş

Üreme, organizmaların genetik izlerinin bir sonraki nesile aktarılmasını sağlayan temel bir süreçtir. Çiftler için çocuk sahibi olmak önemlidir. Çiftlerin çocuk sahibi olamaması hem erkeklerin hem de kadınların sosyal, zihinsel ve fiziksel refahı üzerinde büyük bir sorundur. İnfertilite, dünya nüfusunun yaklaşık %8-12'sini etkileyen yaygın bir sağlık problemidir. İnfertilite oranları dünyanın çeşitli bölgelerinde büyük farklılıklar gösterirken, genel infertilite vakalarının

%50'sinden kadınların %50'sinden erkeklerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Borghet ve Wyns, 2018). Özellikle, çok sayıda biyotik ve abiyotik faktörün, insanların doğurganlığı üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Toksik maddelere maruz kalma, yetersiz beslenme, psikolojik stres ve viral enfeksiyonlar, çeşitli mekanizmalar yoluyla üreme sağlığını etkilediği bilinen faktörlerden sadece birkaçıdır (Garolla ve ark., 2013; Ali ve Ibrahim, 2018).

Dünyada, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu Coronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) küresel bir sağlık sorunudur. Aralık 2019'da hastalığın merkez üssü Çin'in Wuhan şehrinin Hubei Eyaleti olarak belirlenmiş olup 26 Ağustos 2021 itibarıyla 213 ülke ve bölgeye yayılarak dünya çapında 4.459.381 ölümlü sonuçlanmıştır (<https://covid19.who.int/>). COVID-19'un akut pnömoni, bronşit, dispne ve solunum yetmezliğine yol açan güçlü inflamatuvar hastalıkları tetiklediği belirlenmiştir. Enfekte hastalarda "Buzlu Cam Opaklıkları" ile karakterize ciddi akciğer hasarı yaygındır (Greenland ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hastaların üreme sağlığı üzerindeki etkilerini gösteren epidemiyolojik raporlar bildirilmiş olup çeşitli etkileri ortaya çıkmıştır. Bridwell ve ark., (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19 tanısı almış 37 yaşındaki bir erkekte bilateral orşit oluşumu bildirilmiştir. Ayrıca doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan pediatrik bir hastada ise orşiepididimit ile ilişkili inflamasyon bildirilmiş (Gagliardi ve ark., 2020) ve orta derecede enfeksiyonu olan hastalarda bozulmuş sperm kalitesi tespit edilmiştir (Hotman ve ark., 2020). Testis hücrelerinde artan bağışıklık yanıtının, spermatogenez sürecini olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür (Li ve ark., 2020). Bununla birlikte üreme çağındaki kadınların, COVID-19 ile enfekte olduklarında menstrual kanama hacminde azalma ve menstrual siklus döngüsünde uzama olduğu belirlenmiştir (Rajak ve ark., 2021).

Gelişen tüm bu olayların sonuçlarının gelecekte fertilité için zararlı olabileceği düşünülmektedir (Li ve ark., 2021). Koronavirüs ile enfekte olan gebeler arasında spontan düşük ve erken doğum vakaları bildirilmiştir (Wong ve ark., 2004). Sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmaları sonucunda, COVID-19 hastalarında gebelik sırasında anne ölümü riskinin arttığı belirlenmiş (Matar ve ark., 2019) ve virüs partikülünün enfekte anneden yenidoğana dikey olarak bulaştığı kanıtlanmıştır (Dong ve ark., 2020).

COVID-19 salgınının tüm dünyada yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanımını ve yapılan tıbbi prosedürleri geciktirdiği bilinmektedir. YÜT, infertiliteyi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir dizi tıbbi prosedürdür. Tokgöz ve ark., (2020) YÜT tedavisi gören 100 kadın ile yaptığı çalışmada pandemide yaşanan anksiyete ve depresyon nedeniyle tedavinin ertelendiğini saptamışlardır. İnfertilite tedavi süreci ruh sağlığı bozukluklarında artışa neden olduğu kabul edilmektedir. Başka bir çalışmada depresyon ve anksiyete seviyesi arttıkça, doğurganlık oranlarının düştüğü belirlenmiştir (Rajak ve ark., 2021). Tanacan ve ark., (2021) COVID 19 ile enfekte olmuş gebelerin normal bireylerden daha yüksek İnterlökin-6 (IL6) ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) seviyesine sahip olduğunu belirtmiştir. Aşırı IL6 ve TNF- α üretimi, erken doğum, erken membran rüptürü ve gebelik kaybı gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkilendirilmiştir (Qiu ve ark., 2018).

Bu derleme çalışması, erkek ve kadın üreme organlarında SARS-CoV-2 istilasından sorumlu çeşitli

faktörlerin dağılımı hakkında bilgi sağlamaktır. Ayrıca bozulmuş reninanjyotensin sistemi, sitokin fırtınası gibi COVID-19 araçlarının üreme sağlığı üzerinde oksidatif stres, ateş ve stresin etkilerini tartışmak amacıyla ele alınmıştır.

COVID-19'un Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Erken dölleme aşamasında virüsün gizemi hala bilinmemekte olup dölleme hakkında kanıta dayalı çok az bilgi bulunmaktadır. Son klinik raporlar, SARS-CoV-2 reseptörünün spermatozoa, oositler ve embriyolar üzerinde bulunmadığını göstermektedir. Myometriyumda COVID-19 virüsüne rastlanmadığından dolayı In Vitro Fertilizasyon (IVF) tedavisi sırasında embriyo kontaminasyonu riskinin düşük olduğu bildirilmektedir (Goat ve ark., 2020). Bununla birlikte, erkek üremesinde moleküler düzeyde, oksidatif stres, sperm Deoksiriboz Nükleik Asit (DNA) parçalanmasındaki artış ve spermatozodaki progresif motilitedeki azalmalar yoluyla patojenik mekanizmaların aktivasyonuna neden olduğu da bildirilmiştir (Homa ve ark., 2019). Bununla birlikte, artan oksidatif stres, DNA metilasyonunu değiştirmekte ve oosit performansını etkilemektedir (Menezo ve ark., 2016). Bu virüsün spermatozoa ve oositler/foliküller üzerindeki doğrudan etkisi göz ardı edilmemelidir. Yan ve ark., (2013), farelerin yumurtlama öncesi foliküllerinde Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE-2) görüldüğü ve insan germ hücreleriyle erken embriyolarda yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir. (Honorato-Sampaio ve ark., 2012). Ayrıca ACE-2'nin stromal hücrelerde ve perivasküler hücrelerde ve bunun kadın doğurganlığını etkileyebileceği tespit edilmiştir (Goat ve ark., 2020).

Mayıs 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), üreme çağındaki gebe ve gebe olmayan kadınlarda COVID-19'un klinik belirtileri arasında bilinen bir fark olmadığını bildirmiştir. COVID-19'un doğurganlık ve gebelik üzerindeki kesin etkilerine ilişkin mevcut veriler yetersizdir. Birmingham Üniversitesi ve DSÖ Cochrane Gynecology and Fertility gebelikte COVID-19 hakkında yapılan sistematik incelemenin geliştirilmesi konusunda iş birliği yapmıştır. Mart 2021'de yapılan sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında gebelikte COVID-19'un klinik belirtileri, risk faktörleri ve anne-perinatal sonuçlarının güncellenmiş bir versiyonu yayınlamıştır. Güncellenen bu incelemede 192 çalışma yer almaktadır (COVID-19'lu 64.676 gebe; COVID-19'lu gebe olmayan 569.981 kadın). Bu incelemeden elde edilen sonuçlara göre, gebe kadınların üreme çağındaki gebe olmayan kadınlara kıyasla COVID-19 için yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyma olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Cochrane, 2023). Gebelikte COVID-19'un şiddetiyle ilgili olarak çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Bu risk faktörleri arasında önceden var olan komorbiditeler, beyaz olmayan etnik köken, kronik hipertansiyon, önceden var olan diyabet, yüksek anne yaşı ve yüksek beden kitle indeksi gösterilmektedir. COVID-19 olan gebelerin, COVID-19 olmayan gebelere kıyasla erken doğum yapma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca COVID-19'lu annelerden doğan

bebeklerin yenidoğan ünitesine kabul edilme olasılığının daha yüksek olduğu da saptanmıştır (Carp-Veliscu ve ark., 2022; Cochrane, 2023).

İlerleyen süreçte infertilite ve testis hasarının SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanabileceği ve cinsel yolla bulaşabileceğine dair bir teori de mevcuttur (Nassau ve ark., 2022). COVID-19, enfekte hastaların semeninde tespit edilmiş, ancak birey iyileştikten sonra bulunamamıştır (Pan ve ark., 2020). Bununla birlikte, mevcut tüm veriler ve bilimsel bulguların yeni olması, küçük örneklemeler üzerinde çalışılması, sınırlı metodolojiye dayanması ve çelişkili bilgiler içermesinden dolayı net bilgiler sunulamamaktadır. Bu nedenle, tüp bebek tedavisi görenlerin yanı sıra asemptomatik çiftlerin cinsel ilişkiden kaçınmaları gerektiğini destekleyen bilimsel veriler şu ana kadar yetersizdir. SARS-CoV-2'nin erkek/kadın üreme işlevi üzerindeki uzun vadeli etkisinin yanı sıra testis endokrin işlevi ve doğurganlık üzerindeki potansiyel etkilerini anlamak için de daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu enfeksiyonu geçiren hastalarda gelecekteki infertilite, implantasyon ve canlı doğum oranlarının olası bir etyopatogenik hipotezi olabileceğinden, COVID-19 hastalarında iyileştikten sonra erkek üreme sistemlerinin daha ayrıntılı fizyolojik ve patolojik incelemeleri gereklidir (Mali ve ark., 2021).

COVID-19'da Zihinsel Stres ve Üreme Bozukluğuna Etkisi

Yaşam tarzındaki değişiklikler ve gelişen teknoloji modern dünyada insanları kapalı, sosyal izolasyon ve kısıtlamalarla yaşamaya zorlamıştır. İş güvensizliği ve mali sorunlar ya da yakınlarını kaybetme ve küresel karantina nedeniyle yas, dünya genelinde çok sayıda insanda ciddi duygusal karışıklığa neden olmuştur. COVID-19 salgını depresyon, kaygı, histeri, duygu durum değişimleri, sinirlilik, uykusuzluk, öfke ve duygusal tükenme gibi birçok ruhsal sorunu artırmaktadır (Xiang ve ark., 2020). Bu psikolojik belirtiler, insanların üreme sağlığına zarar verebileceği gibi ciddi stres belirtilerinin de oluşmasında rol oynamaktadır (Rajak ve ark., 2021).

Zihinsel stres, kortikotropin salgılayan hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoidler (GC'ler) (Cacioppo ve ark., 1998) gibi stres hormonlarının üretimini uyarmak için hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin çeşitli bileşenlerini aktive etmektedir. Glukokortikoidler, hipotalamusun kavisi çekirdeğinden salgılanan gonadotropin salıcı hormon (GnRH) üzerinde doğrudan inhibitör etkiye sahiptir. GnRH, ön hipofiz bezinin gonadotropinlerini, testis fonksiyonunun korunmasında yer alan Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon'u (LH) serbest bırakmak için uyarır. Bu nedenle, GnRH fonksiyonunun inhibisyonu optimum testiküler fizyolojiyi engellemektedir. Zihinsel stres tarafından indüklenen GC'ler, testosteron biyosentezinde yer alan enzimleri baskılamak için Leydig hücrelerindeki GC reseptörleri ile daha fazla etkileşime girmektedir (Xiao ve ark., 2010).

Psikolojik stresin erkek üreme sağlığı sonuçları üzerinde daha fazla etkisi olduğu belirlenmiştir. Örneğin,

stresli bir ortam germ ve Leydig hücrelerinde kortizol aracılı apoptozu besler. Düşük testosteron seviyeleri aynı zamanda kusurlu kan-testis bariyerlerinden ve beraberinde germ hücre kaybından da sorumludur (Kotitschke ve ark., 2009). Ayrıca, yapılan bir çalışmada iş yerinde stres yaşayan ve yakın zamanda yas tutan erkeklerde semen miktarında, sperm sayısında ve sperm hareketliliğinde azalma olduğu bildirilmiştir (Jurewicz ve ark., 2010). Başka bir çalışmada, son zamanlarda ikiden fazla stresli olay bildiren erkeklerde düşük sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinin olduğu saptanmıştır (Gollenberg ve ark., 2010). IVF tedavisi alan erkekler ile yapılan bir çalışmada da yaşanan duygusal stresin semen kalitesini olumsuz etkilediği bulunmuş olup kronik veya akut psikolojik stresin erektil ve ejakülasyon disfonksiyonu üzerinde etkileri mevcuttur (Althof ve Needle, 2011).

COVID-19 Aşısı ve İnfertilite

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile mücadele etmede hastalığın ortaya çıktığı dönemlerde mevcut önlem kişisel mesafe, koruyucu maske takma, pozitif hastaların erken teşhisi ve kişilerin izolasyonu olarak bilinmekteydi. Daha sonra Aralık 2020'den itibaren aşılarda, pandemiyle mücadelede ana araç olarak kullanılmaya başlandı. COVID-19 salgını, başından beri özellikle yeni geliştirilen aşılarda ilgili olarak yanlış bilgilendirme ve komplo teorilerini beraberinde getirmiş, buna bağlı olarak üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu düşünülen bir aşı karşıtlığı oluşmuştur (Romer ve Jamieson, 2020).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bazı kişilere aşılardan insanlara onarılamaz zararlar verdiği ve kadınlarda infertiliteye neden olabileceğini iddia ederek aşının durdurulmasını talep etse de COVID-19 aşılı için acil durum izni yayınlanmıştır (Wodarg, 2020; Comirnaty and Pfizer-BioNTech, 2021). Aşılardan üreme çağındaki kadınlarda doğurganlığı etkilemesine neden olan mekanizmanın, sinsitin-1 ile çapraz reaktivite olduğu ve bununla peplomer proteini arasında bir benzerlik olduğu iddia edilmiştir. Sinsitin-1, implantasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Sinsitin-1 disfonksiyonunun, başarısız implantasyona, erken gebelik kaybına veya preeklampsi gibi anormal plasantasyonla ilgili sorunlara neden olabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte, sinsitin-1 ve peplomer proteinin aminoasit dizilimleri farklı görünmekte olup çapraz reaktivite gözlenmemiştir. SARS-CoV-2 virüsünün erkek fertilitate bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde ise erkeklerde aşının spermatogenez ve sperm parametrelerini etkileyebileceği varsayılmaktadır (Chen ve ark., 2021).

Pandemi sürecinde, tüm dünyada yaklaşık 11 milyar doz aşı uygulanmıştır. Uygulanan bu aşılardan COVID-19 enfeksiyonunu, hastaneye yatışlarını ve ölümleri önlemede (Ssentongo ve ark., 2022) kısa ve orta vadede olumlu sonuçlarının olduğu, etkinliğini kanıtlayan önemli bir literatür yığını meydana gelmiştir (Asghar ve ark., 2022).

COVID-19 enfeksiyonunun bozulmuş doğurganlıkla ilişkili olabileceği göz önüne alındığında, COVID-19

aşılması, COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesi yoluyla üreme işlevini korumak için bir araç görevi görebilir. Ayrıca aşılamanın başka koruyucu etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Örneğin, aşılanmış erkeklerde orşit ve/veya epididimit gelişme olasılığı aşılanmamış erkeklere göre daha düşüktür (Carto ve ark., 2022). Rozhivanov ve ark., (2021) tarafından normozoospermi ve patozoospermi olan erkekler arasında yürütülen çalışmada, Gam-COVID-Vac (Sputnik V) ile aşılamanın testosteron seviyeleri veya ejakülat kalitesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. IVF veya infertilite tedavisi gören erkeklerde aşılamanın doğurganlık üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada ise sperm hacmi, konsantrasyonu ve morfolojisi açısından aşılama öncesi ve sonra hiçbir farklılık görülmediği belirlenmiştir (Reschini ve ark., 2022).

IVF uygulanan çiftlerde, mRNA aşılardan önce ve sonra ortalama tepe estradiol ve progesteron seviyeleri, ortalama oosit sayısı, semen hacmi, sperm konsantrasyonu veya motilitesi (Orvieto ve ark., 2021) üzerinde önemli bir değişiklik olmazken, herhangi bir aşı türü ile aşılanmış çiftler ile aşılanmamış çiftler arasında doğurganlık oranı ve gebelik sayısında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Wesseling ve ark., 2022).

Aşı tipine dayalı alt grup meta-analiz sonuçlarına göre, biyokimyasal gebelik oranları açısından mRNA aşılı olanlar ve aşılanmayanlar arasında (Aharon ve ark., 2021; Aharon ve ark., 2022), testosteron, FSH ve LH düzeylerine göre Gam-COVID-Vac (Sputnik V) ile aşılama öncesi ve sonrası, sperm hacimlerine göre BNT162b2 aşılı olanlar (BioNTech, Pfizer) ile aşılama öncesi ve sonrası anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (Drapkin ve ark., 2021; Elagin ve ark., 2021).

COVID-19 aşılmasının doğurganlık üzerine olası etkilerinin belli bir süre sonra görülebileceği düşünüldüğünden net bilgiler elde edebilmek için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, IVF tedavisi yaptıranlar gibi yalnızca belirli olanlara odaklanmayan, daha kesin uygunluk kriterlerine sahip, uygun örneklem büyüklüğü ve daha temsili popülasyon ile daha sağlam çalışmalara, sistematik araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Zaçe ve ark., 2022).

Şimdiye kadar, COVID-19 aşılı olan erkeklerde veya kadınlarda infertilite arasında herhangi bir ilişkinin bilimsel bir kanıtı bulunmamaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun insan üreme sağlığı için bir tehdit oluşturabileceği düşünüldüğünde, aşılama, COVID-19'un olumsuz sonuçlarını önlemek için önemli bir seçim olarak görülmektedir.

Sonuç

COVID-19 salgını, insanları farklı şekillerde etkileyen, devam eden bir biyolojik felakettir. Üreme organları patojenik olaylara karşı oldukça hassastır. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından hedef konumundadır. SARS-CoV-2'nin neden olduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2), sitokin fırtınası, oksidatif stres ve yüksek

vücut ısısı, üreme sağlığı ve fizyolojisi için potansiyel tehdit oluşturmaktadır. COVID-19 salgını sosyal izolasyon, eve kapanma, iş yerinde güvensiz ortam gibi durumlar enfekte bireylerin doğurganlığını ve üreme başarısını tehlikeye atmaktadır. Bu durum hafif ve şiddetli zihinsel strese neden olmaktadır. Üreme dokularında SARS-CoV-2 varlığı nedeniyle, virüs üreme organlarını istila etmekte ve gebe kalmayı planlayan çiftlerin doğurganlık verimliliği bozulabilmektedir. Orşit, düşük sperm kalitesi, oligozoospermi ve priapizm (herhangi bir cinsel uyarı olmaksızın sürekli ve ağrılı gelişen ereksiyon) bazı COVID-19 vakalarında belirgin olarak saptanmıştır. Bazı enfekte kadınlarda abortus, erken doğum ve uzamış menstrual döngü bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bu alanda şimdiye kadar yürütülen araştırmaların çoğu vaka çalışmalarıdır. Bu nedenle sonuçların uygun şekilde doğrulanması için daha temsili örneklerde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Enfeksiyondan kaçınmak, COVID-19'un üreme patolojisini azaltmak için alınabilecek en iyi seçimdir. İnsanlar, COVID-19 enfeksiyonu riskini ve enfeksiyonun hem erkek hem de kadınların üreme sağlığı üzerindeki etkisini en aza indirmek için DSÖ ve yerel yönetimler tarafından yayınlanan uygun yönergeler izlenmelidir. Üreme sağlığı alanında görev yapan ebeler de COVID-19 enfeksiyonundan etkilenen ve çocuk sahibi olmak isteyen kadın ve erkeklerin belirlenmesi, testlerin ve tedavilerinin yapılması, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden destek olunmasında önemli rollere sahiptir.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Bu derlemede yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Aharon, D., Canon, C.M., Hanley, W.J., Lee J.A., Lederman M.A., Stein D.E., & et al. (2021) Mrna COVID-19 vaccines do not compromise implantation of euploid embryos. *Fertil Steril*, 116. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.215
- Ali, R. I., & Ibrahim, M. A. (2018). Malathion induced testicular toxicity and oxidative damage in male mice: the protective effect of curcumin. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 8: 1-13. <https://doi.org/10.1186/s41935-018-0099-x>
- Althof, S.E., & Needle, R.B. (2011). Psychological factors associated with male sexual dysfunction: screening and treatment for the urologist. *Urol Clin North Am*, 38:141-6. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2011.02.003>
- Asghar, N., Mumtaz, H., Syed, A.A., Eqbal, F., Maharjan, R., Bamoria, A., & et al. (2022). Safety, efficacy, and immunogenicity of COVID-19 vaccines; a systematic review. *Immunological Medicine*. 1-13 doi: 10.1080/25785826.2022.2068331
- Cacioppo, J.T., Berntson, G.G., Malarkey, W.B., Kiecolt-Glaser, J.K., Sheridan, J.F., Poehlmann, K.M., & et al. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*, 840:664-673. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09605.x>
- Carp-Veliscu, A., Mehedintu, C., Frincu, F., Bratila, E., Rasu, S., Iordache, I., Bordea, A., & Braga, M. (2022). The Effects of SARS-CoV-2 Infection on Female Fertility: A Review of the Literature.

- Int J Environ Res Public Health. 16:984. doi: 10.3390/ijerph19020984.
- Carto, C., Nackeran, S., & Ramasamy, R. (2022). COVID-19 vaccination is associated with a decreased risk of orchitis and/or epididymitis in men. *Andrologia*. 54. doi: 10.1111/and.14281
- Chen, F., Zhu, S., Dai, Z., Hao, L., Luan, C., Guo, Q., & et al. (2021). Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Hum Reprod*. 37:5-13. doi: 10.1093/humrep/deab238.
- Cochrane Gynaecology and Fertility (2023). COVID-19-Fertility and Pregnancy, <https://cgf.cochrane.org/news/covid-19-coronavirus-disease-fertility-and-pregnancy> erişim tarihi:27.03.2023
- Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine FDA. (2021, March 2). <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.
- Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & et al. (2020). Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 323:1846-1848. doi:10.1001/jama.2020.4621
- Drapkina Yu, D., Yu, S., Dolgushina, D.N.V., Shatylo, T.S.T.V., Nikolaeva, M.N.M.A., Menzhinskaya, I.M.I.V., Ivanets, I.T.Yu., Krechetova, L.K.L.V., Gamidov, S.G.S.I., Bairamova, B.G.R., & Sukhikh, S.G.T. (2021). Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 7:88-94. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.88-94>
- Elagin, V.V., Adamyan, L.V., Vechorko, V.I., Doroshenko, D.A., Dashko, A.A., Filippov, O.S., & et al. (2021). COVID-19 vaccine and male reproductive health (preliminary data) *Problemy Reproduksii*. 27:17. doi: 10.17116/repro20212704117
- Gagliardi, L., Bertacca, C., Centenari, C., Merusi, I., Parolo, E., Ragazzo, V., & et al. (2020). Orchiepididymitis in a boy with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 39:e200-2. doi: 10.1097/INF.0000000000002769
- Garolla, A., Pizzol, D., Bertoldo, A., Menegazzo, M., Barzon, L., & Foresta, C. (2013). Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *Journal of reproductive immunology*, 100:20-29. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.03.004>
- Goad, J., Rudolph, J., & Rajkovic, A. (2020). Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *bioRxiv*. Plos One. 15:e0243959. doi: 10.1101/2020.06.20.163097
- Gollenberg, A.L., Liu, F., Brazil, C., Drobnis, E.Z., Guzik, D., Overstreet, J.W., & et al. (2010). Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress. *Fertil Steril*. 93:1104-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.018>
- Greenland, J.R., Michelow, M.D., Wang, L., & London, M.J. (2020). COVID-19 infection: implications for perioperative and critical care physicians. *Anesthesiology*. 132:134-1361. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003303>
- Holtmann, N., Edimiris, P., Andree, M., Doehmen, C., Baston-Buest, D., Adams, O., & et al. (2020). Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril*. 114:233-238. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>
- Homa, S.T., Vassiliou, A.M., Stone, J., Killeen, A.P., Dawkins, A., Xie, J., Gould, F., & Ramsay, J.W.A. (2019). A comparison between two assays for measuring seminal oxidative stress and their relationship with sperm DNA fragmentation and semen parameters. *Genes*. 10:236. doi: 10.3390/genes10030236
- Honorato-Sampaio, K., Pereira, V.M., Santos, R.A., & Reis, A.M. (2012). Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. *Exp Physiol*. 97:642-50. doi: 10.1113/expphysiol.2011.061960
- Jurewicz, J., Hanke, W., Sobala, W., Merecz, D., & Radwan, M. (2010). Wplyw stresu zawodowego na jakosc nasienia/the effect of stress on the semen quality. *Medycyna Pracy*. 61:607-613.
- Kotitschke, A., Sadie-Van Gijzen, H., Avenant, C., Fernandes, S., & Hapgood, J.P. (2009). Genomic and nongenomic cross talk between the gonadotropin-releasing hormone receptor and glucocorticoid receptor signaling pathways. *Mol Endocrinol*. 23:1726-1745. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0462>
- Li, H., Xiao, X., Zhang, J., Zafar, M.I., Wu, C., Long, Y., & et al. (2020). Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*. 28:100604. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>
- Li, K., Chen, G., Hou, H., Liao, Q., Chen, J., Bai, H., & et al. (2021). Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 42:260-267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
- Mali, A.S., Magdum, M., & Novotny, J. (2021). COVID-19 impact on reproduction and fertility. *JBRA Assist Reprod*. 25:310-313. doi: 10.5935/1518-0557.20200103.
- Matar, R., Alrahmani, L., Monzer, N., Debiane, L.G., Barbari, E., Fares, J., & et al. (2021). Clinical presentation and outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 72:521-33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa828>
- Menezo, Y.J., Silvestris, E., Dale, B., & Elder, K. (2016). Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction. *Reprod Biomed Online*. 33:668-683. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.006
- Nassau, D.E., Best, J.C., Kresch, E., Gonzalez, D.C., Khodamoradi, K., Ramasamy, R. (2022). Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int*. Feb;129:143-150. doi: 10.1111/bju.15573.
- Orvieto, R., Noach-Hirsh, M., Segev-Zahav, A., Haas, J., Nahum, R., & Aizer, A. (2021). Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reproductive Biology and Endocrinology*. 19:69. doi: 10.1186/s12958-021-00757-6
- Qiu, X., Zhang, L., Tong, Y., Qu, Y., Wang, H., & Mu, D. (2018). Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: a metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 97:e13146. doi: 10.1097/MD.00000000000013146
- Pan, P.P., Zhan, Q.T., Le, F., Zheng, Y.M., & Jin, F. (2013). Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. *Int J Mol Sci*. 14:21071-86. doi: 10.3390/ijms141021071
- Rajak, P., Roy, S., Dutta, M., Podder, S., Sarkar, S., Ganguly, A., ... & Khatun, S. (2021). Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. *Reproductive biology*, 21:100559. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100559>
- Reschini, M., Pagliardini, L., Boeri, L., Piazzini, F., Bandini, V., Fornelli G., & et al. (2022). COVID-19 vaccination does not affect reproductive health parameters in men. *Front Public Health*. 10. doi: 10.3389/fpubh.2022.839967
- Romer, D., & Jamieson, K.H. (2020). Conspiracy theories as barriers to controlling the spread of COVID-19 in the U.S. *Soc Sci Med*. 263 doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113356
- Rozhivanov, R.V., & Mokrysheva, N.G. (2021). Ejaculate quality and testosterone levels in men vaccinated with Gam-Covid-Vac (Sputnik-V). *Problemy Reproduksii*. 27:22. doi: 10.17116/repro20212704122
- Ssentongo, P., Ssentongo, A.E., Voleti, N., Groff, D., Sun, A., Ba, D.M., & et al. (2022). SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 22:439. doi: 10.1186/s12879-022-07418-y.

- Tanacan, A., Yazihan, N., Erol, S.A., Anuk, A.T., Yucel Yetiskin, F.D., Biriken, D., & et al. (2021). The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: a prospective case-control study. *Cytokine*. 140:155431. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155431>
- Tokgoz, V.Y., Kaya, Y., & Tekin, A.B. (2020). The level of anxiety in infertile women whose ART cycles are postponed due to the COVID-19 outbreak. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1-8. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2020.1806819>.
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
- Zaçe, D., La Gatta, E., Petrella, L., & Di Pietro, M.L. (2022). The impact of COVID-19 vaccines on fertility-A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 40:6023-6034. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.019>
- Wesselink, A.K., Hatch, E.E., Rothman, K.J., Wang, T.R., Willis, M.D., Yland, J., & et al. (2022). A Prospective Cohort Study of COVID-19 Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, and Fertility. *Am J Epidemiol*. 191:1383-1395. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac011>
- Wong, S.F., Chow, K.M., Leung, T.N., Ng, W.F., Ng, T.K., Shek, C.C., & et al. (2004). Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 191:292-297. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>
- Wodarg, W.S.D. (2020). Petition/motion for administrative/regulatory action regarding confirmation of efficacy end points and use of data in connection with the following clinical trial (s): phase III-eudract number: 2020-002641-2. corona-ausschuss.de.
- Xiang, Y.T., Yang, Y., Li, W., Zhang, L., Zhang, Q., Cheung, T., & et al. (2020). Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 7:228-229. doi:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8).
- Xiao, Y.C., Huang, Y.D., Hardy, D.O., Li, X.K., & Ge, R.S. (2010) Glucocorticoid suppresses steroidogenesis in rat progenitor Leydig cells. *J Androl*. 31:365-71. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.009019>