

COVID-19 PANDEMİSİ VE ERKEK FERTİLİTESİ

Uğur ÖZTÜRK¹

Mustafa Kemal ATİLLA²

1. Viral hastalıklar testisleri etkiler mi?
2. COVID-19 hastalığı erkek fertilitatesini olumsuz etkiler mi?
3. SARS-CoV-2 virüsü doğrudan testis hasarı yapar mı?
4. Epididimde doğrudan SARS-CoV-2 virus kaynaklı hasar olur mu?
5. SARS-CoV-2 virus kaynaklı doğrudan spermatogenez hasarı gerçekleşir mi?
6. SARS-CoV-2 virüsü, erkekte hormonları olumsuz etkiler mi?
7. COVID-19 hastalığı cinsel işlev bozukluğu yaparak dolaylı yoldan fertilitateyi etkiler mi?

GİRİŞ

Aralık 2019’da keşfedilen yeni koronavirus, SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2) küresel olarak yayılarak, COVID -19 (koronavirüs hastalığı-19) pandemisine neden oldu. Virüs hızlı gelişen akciğer lezyonlarına ve birden fazla organ yetmezliğine yol açabilmektedir. Bu organlar içinde erkek üreme sisteminin etkilenip etkilenmediği merak konusudur. Erkek popülasyonunda COVID-19 enfeksiyonunun görülme oranı yüksektir (1). COVID-19’un, erkek üreme organları ve fertilitesi üzerindeki potansiyel etkisi hakkında endişeler

¹ Uzm. Dr. Uğur ÖZTÜRK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Bölümü dru.ozturk@gmail.com

² Prof. Dr. Mustafa Kemal ATİLLA, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü mkatilla@hotmail.com

SONUÇ

Viral enfeksiyonlar testisi olumsuz etkileyebilmektedir. Sınırlı ve az sayıda olguda SARS-CoV-2'nin testis dokusuna zarar verdiği, spermelerde tespit edildiği ve sperm kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca birtakım yolaklarla testesteron düşüklüğü üzerinden spermatogenezin olumsuz etkilenebileceği vurgulanmıştır. Bağışıklık yanıtındaki cevaplar da indirekt yoldan fertilitiyi negatif etkileyebilir. Pandemiye yaşam tarzındaki olumsuz değişikliklerin ve yaşanan stresin direkt veya dolaylı yoldan fertilitate tesiri akıldta bulundurulmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu, kişinin sağlığını ciddi şekilde tehdit etmekle kalmayıp, aynı zamanda fertilitiyi olumsuz etkileyip kısırlığa yol açabilir. Bu durum özellikle üreme çağındaki erkeklerde ayrı önem arz etmektedir. Sonuç olarak, COVID-19'un erkek üreme sağlığını etkileyebileceğini düşünmek için yeterince neden var. Hastalık süreci ve sonrasında, erkek üreme sisteminin muayenesi ile tetkik incelemelerine önem verilmelidir. Ancak, SARS-CoV-2'nin fertilitate etkisini araştıran çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gebhard C, Zagrosek VR, Neuhauser HK et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020; 11: 29. Doi:10.1186/s13293-020-00304-9.
2. Öktem G. (2013). Erkek üreme sistemi histolojisi. Aşçı R. ve ark. (Ed). Erkek üreme sistemi hastalıkları ve tedavisi içinde (28-38). İstanbul; İstanbul Tıp Kitabevi.
3. Özbey İ, Zıypak T (2013). Erkek hipotalamus-hipofiz-testis Aksı. Aşçı R. ve ark. (Ed). Erkek üreme sistemi hastalıkları ve tedavisi içinde (39-54). İstanbul; İstanbul Tıp Kitabevi.
4. Teelin KL, Babu TM, Urban MA. Prostatitis, epididymitis, and orchitis: acute scrotal pain. In: Domachowske J, editor. *Introduction to clinical infectious diseases*. Cham: Springer; 2019; 191-198.
5. Bartak V. Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *J Reprod Fertil.* 1973 Mar; 32 (3): 491-4. Doi: 10.1530/jrf.0.0320491.
6. Pudney J, Anderson D. Orchitis and human immunodeficiency virus type 1 infected cells in reproductive tissues from men with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Pathol.* 1991 Jul; 139 (1): 149-60.
7. Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: Systematic review of the literature. *World J Mens Health.* 2020 Oct; 38 (4): 506-520. Doi: 10.5534/wjmh.200134.
8. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) *Biol Reprod.* 2006 Feb; 74 (2): 410-6. Doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.
9. Pan F, Xiao X, Guo J, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020; 113: 1135-9.
10. Guan W, Ni Z-y, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382 (18): 1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Front Immunol.* 2012; 3: 152. Doi: 10.3389/fimmu.2012.00152.
12. Hirsch AJ, Smith JL, Haese NN, et al. Zika Virus infection of rhesus macaques leads to vi-

- ral persistence in multiple tissues. *PLoS Pathog.* 2017; 13: e1006219. Doi: 10.1371/journal.ppat.1006219.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181. Doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 14. Bahadur G, Acharya S, Muneer A. SARS-CoV-2: diagnostic and design conundrums in the context of male factor infertility. *Reprod Biomed Online.* 2020 Sep; 41 (3): 365-369. Doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.014.
 15. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *medRxiv* 2020. Doi: 10.1101/2020.03.21.20037267.
 16. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208292.
 17. Song C, Wang Y, Li W, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod.* 2020; 103: 4-6.
 18. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril* 2020. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028.
 19. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest* 2020. Doi: 10.1007/s40618-020-01261-1.
 20. Ning J, Li W, Ruan Y, et al. Effects of 2019 novel coronavirus on male reproductive system: a retrospective study. *Preprints* 2020. Doi: 10.20944/preprints202004.0280.v1.
 21. Salam AP, Horby PW. The Breadth of Viruses in Human Semen. *Emerg Infect Dis.* 2017 Nov; 23(11): 1922–1924. Doi: 10.3201/eid2311.171049.
 22. 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
 23. Cavanagh D. Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae. *Arch Virol.* 1997; 142 (3): 629-633.
 24. Gallardo RA, Hoerr FJ, Berry WD, et al. Infectious bronchitis virus in testicles and venereal transmission. *Avian Dis.* 2011; 55 (2): 255-258.
 25. Europe JRC. history, current situation and control measures for infectious bronchitis. *Brazilian J Poultry Sci.* 2010; 12(2): 125-128.
 26. Huang C, Ji X, Zhou W, et al. Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. *Andrology.* 2020; 00: 1-8. Doi: 10.1111/andr.12907.
 27. Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Europ Urol Focus.* 2020; 6 (5): 1124-1129.
 28. Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, et al. 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* 2020. Doi: 10.1101/2020.05.07.20073817
 29. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2020; 00: 1–11. Doi: 10.1111/andr.12821.
 30. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol.* 2014; 65 (1): 99–112. Doi.org: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
 31. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019; 22 (2): 129–140. Doi: org/10.1080/13685538.2018.1482487.
 32. Wambier CG, Goren A, Vano-Galvan S, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020 Nov; 81 (7): 771-776. Doi.org/10.1002/ddr.21688
 33. Boltz DA, Nakai M, Bahr JM. Avian infectious bronchitis virus: a possible cause of reduced fertility in the rooster. *Avian Dis.* 2004; 48 (4): 909-915.
 34. Zhao S, Zhu W, Xue S, Han D. Testicular defense systems: immune privilege and innate immu-

- nity. *Cell Mol Immunol*. 2014; 11 (5): 428-437.
35. Hedger MP, Meinhardt A. Cytokines and the immune-testicular axis. *J Reprod Immunol*. 2003; 58 (1): 1-26.
 36. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 1-7. Doi: 10.1002/jmv.26232
 37. Hales DB. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. *Endocrinology*. 1992; 131 (5): 2165-2172.
 38. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
 39. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *Ebiomedicine*. 2020; 55: 102763.
 40. Zhang H, Yin Y, Wang G, et al. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells. *Sci Rep*. 2015; 4 (1): 4260.
 41. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 845- 848.
 42. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, et al. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003; 18: 2089-92.
 43. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506.
 44. Xu J, Xu Z, Jiang Y, et al. Cryptorchidism induces mouse testicular germ cell apoptosis and changes in bcl-2 and bax protein expression. *J Environment Pathol Toxicol Oncol*. 2000; 19: 25-33.
 45. Li W, Li G, Xin C, et al. Changes in sexual behaviors of young women and men during the coronavirus disease 2019 outbreak: a convenience sample from the epidemic area. *J Sex Med*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.04.380>
 46. Yuksel B, Ozgor F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 jul; 150 (1): 98-102. Doi: 10.1002/ijgo13193
 47. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul 13; 1-9. Doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.
 48. Miranda EP, Nascimento B, Torres LO, et al. Challenges in the practice of sexual medicine in the time of COVID-19. *J Sex Med*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.05.013>
 49. Aversa A, Jannini EA. COVID-19, or the triumph of monogamy? *Minerva Endocrinol*. 2020. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03207-1>.
 50. Corona G, Rastrelli G, Ricca V, et al. Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10 (4): 1074-1089. Doi:10.1111/jsm.12043.
 51. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (5): 675-685. Doi: 10.1530/eje-11-0221.
 52. Collodel G, Sarago G, Moretti E, et al. Effect of Emotional stress on sperm quality. *Indian J Med Res*. 2008; 128: 254-61.
 53. Abu-Musa AA, Nassar AH, Hannoun AB, et al. Effect of the lebanese civil war on sperm parameters. *Fertil Steril*. 2007; 88: 1579-82.