



## Corona Virus (Covid-19) ve Üreme Sistemi İlişkisi Relationship Between Corona Virus (Covid-19) And Reproductive System

Ayşegül Yurt<sup>1</sup>, Mustafa Saygın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

### Özet

Korona Virüs-19 (Covid-19) 2019 yılının sonlarında Çin'de ortaya çıkmış ve vaka sayılarının hızla artmasından dolayı Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir. Covid-19, bugüne kadar 5 milyondan fazla vakaya ve 300 binin üzerinde de hastanın ölümüne neden olmuştur. Bu virüsün RNA'sında kodlanan sivri proteinler, viral enfeksiyona aracılık etmek için hedef hücrelerin hücre reseptörleri ile birleşir, daha sonra sitoplazmada viral replikasyon başlar. SARS-CoV'nin ana hedefleri akciğerler, bağışıklık organları, sistemik küçük damarlardır ve sistemik vaskülit neden olur. SARS korona virüsünün (SARS-CoV) füzyon protein geni klonlanarak ve karakterize edilmiş ve daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin (ACE2) fonksiyonel reseptörü olduğu gösterilmiştir. ACE2 bir çinko metallopeptidazdır, endotel ve epitel hücrelerinin yüzeyinde yaygın olarak bulunur. İnsan dokuları arasında ince bağırsak, testis, böbrekler, kalp, tiroid ve yağ dokusu en yüksek; akciğer, kolon, karaciğer, mesane, böbrek üstü bezi orta seviye, kan, dalak, kemik iliği, beyin, kan damarları ve kas en düşük ACE2 ekspresyon seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. İlk başlarda sadece solunum sistemini etkilediği düşünülse de ACE2 enziminin vücudun birçok dokusunda eksprese edilmesinden dolayı çalışmalar diğer sistemlere doğru kaymıştır. İnsan vücudun da birçok dokuda eksprese edilen ACE2 enziminin fizyolojik etkileri üzerinde durulmuş, olası patolojileri üzerinde çalışmalara başlanmıştır. Üreme sistemi en yüksek ACE2 ekspresyon seviyelerine sahiptir; özellikle de overler, uterus ve testislerde enzim ekspresyonunun yüksek seviye olduğu görülmektedir. Korona virüs enfeksiyonu geçiren hastalarda olası etkileri üzerinde durulsa da üreme sistemi ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Koronavirüsün uzun dönemde birçok organ ve sistem üzerindeki etkileri ortaya konulabilecek olmasına rağmen, ilk verilerle üreme sistemi ile olan ilişkisine dikkat çekmek yerinde olacaktır. Üreme sistemine olan etkilerinin, ACE2 enziminin rol oynadığı birçok fizyolojik fonksiyonda bozulmayla karşımıza çıkması olasıdır. Bu derleminin amacı, araştırmacıların korona virüsün üreme sistemi üzerinde olası etkilerine dikkat çekmektir.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, Üreme Sistemi, ACE2 Enzimi.

### Abstract

Corona Virus-19 (Covid-19) emerged in China in late 2019 and has been accepted as a pandemic by the World Health Organization due to the rapid increase in the number of cases. Covid-19 has caused more than 5 million cases and more than 300 thousand deaths up until now. Pointed proteins encoded in the RNA of this virus combine with the cellular receptors of the target cells to mediate viral infection, then viral replication begins in the cytoplasm. The main targets of SARS-CoV are the lungs, immune organs and systemic small vessels and it was caused systemic vasculitis. The fusion protein gene of the SARS coronavirus (SARS-CoV) has been cloned and characterized and subsequently shown to be the functional receptor of the angiotensin converting enzyme-2 (ACE2). ACE2 is a zinc metallopeptidase, commonly found on the surface of endothelial and epithelial cells. The small intestine, testicles, kidneys, heart, thyroid and adipose tissue have the highest levels of ACE2 expression among human tissues. Although initially thought to only affect the respiratory system, studies have shifted to other systems because the ACE2 enzyme is expressed in many tissues of the body. The reproductive system has the highest levels of ACE2 expression; enzyme expression appears to be high, especially in ovaries, uterus and testicles. Although the effects of coronavirus on many organs and systems can be revealed in the long term, it will be appropriate to draw attention to the relationship between the reproductive system and the initial data. It is possible that the effects on the reproductive system will be impaired by many physiological functions in which the ACE2 enzyme plays a role. The aim of this review is to draw attention to the possible effects of researchers on the reproductive system of corona virus.

**Keywords:** Covid-19, Reproductive System, ACE2 Enzyme.

## Giriş

2019 yılının Aralık ayının sonlarında, Çin'in Wuhan kentinde, yeni tanımlanmış bir koronavirüs'ün neden olduğu pnömoni vakaları meydana geldi. Bu koronavirüs; başlangıçta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, 12 Ocak 2020'de 2019 yeni tip koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırılmış, daha sonra Uluslararası Koronavirüs Çalışma Grubu (CSG) ise SARS-CoV2 olarak adlandırmayı önermiştir (1). Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu sendromunun neden olduğu koronavirüs (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum yolu enfeksiyonu sendromunun neden olduğu koronavirüs (MERS) enfeksiyonları ile aynı klinik tabloda; hastaların en şiddetli vakalarında ateş, solunum güçlüğü ve bilateral akciğer infiltrasyonu gibi viral pnömoni belirtileri göstermiştir (2).

Koronavirüslerin, viryon partikülü tipik olarak yuvarlak veya çok şekillidir. Çapı 120-160 nm'dir ve koronavirüslerin ortak bir özelliği olan üçlü Spike (S) proteininden oluşan taç yaprağı şeklindeki bir çıkıntı içerir. S proteini, enfeksiyon sırasında virüsün bağlanmasına ve membran füzyonuna aracılık eder. SARS-CoV2'nin S proteini hücre yüzeyi reseptörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak, insan akciğerinde tip II pnömositlere giriş yaparak viral enfeksiyonu başlatır (3). SARS-CoV'nin ana hedefleri akciğerler, bağışıklık organları ve sistemik küçük damarlardır. Kılcal damarları etkileyerek sistemik vaskülit neden olur. Azalmış bağışıklık fonksiyonu, geniş pulmoner skarlaşma ve hiyalin membran oluşumu ile yaygın alveoler hasarın neden olduğu solunum sıkıntısı ile sonuçlanır. Baskın patolojik bulguları akciğerler olmakla birlikte SARS-CoV'ün birden fazla organda yaralanmaya neden olabilecek bir viral hastalık olduğu düşünülmektedir (4).

SARS-CoV2'nin 2002 yılında ortaya çıkan SARS-CoV virüsü ile benzer ve farklı genomik özelliklerinin olduğu tanımlanmış ve bu salgının ilk vakaları arasında yer alan dokuz hastadan alınan örneklerde, 2019-nCoV genom dizileri neredeyse genetik olarak SARS-CoV ile aynı olduğu görülmüştür (5). Korona virüslerin dört ana alt grubu vardır; alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) ve delta ( $\delta$ ). SARS-CoV2, bir  $\beta$  korona virüstür. Genomik olarak incelendiğinde SARS-CoV ile %94,6 kadar özdeşlik göstermiştir (6).

SARS koronavirüsünün (SARS-CoV) füzyon protein geni klonlanarak karakterize edilmiş ve daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) için fonksiyonel reseptör olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca, güncel bir çalışmada yine ACE2'nin SARS-CoV ve koronavirüs hastalığı salgınına neden olan SARS-CoV2 için de hüresel reseptörü olduğu gösterilmiştir (8).

### Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) bir çinko metallopeptidazdır, endotel ve epitel hücrelerinin yüzeyinde yaygın olarak bulunur. ACE anjiyotensin-I'i (Ang I) güçlü bir damar daraltıcı olan anjiyotensin-II'ye (Ang II) dönüştürür ve açığa çıkan bu polipeptitler Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) temel aktif elemanlarıdır (9). İnsan vücudunda kan hacmi ve kan basıncı uzun süre RAS tarafından kontrol edilir. Renin; tuz ve su kaybı, kan hacminin azalması ve

sempatik sinir sisteminin aktifleşmesi durumunda böbreklerin jukstaklomeruler hücrelerinden salgılanır. Renin öncelikle karaciğerde anjiyotensin-I, daha sonra da akciğer alveol epitellerinde bulunan ACE enzimi sayesinde anjiyotensin-II'ye dönüşür (10). Anjiyotensin II güçlü bir damar daraltıcıdır. Adrenal korteksi etkileyerek böbreklerden sodyum ve suyun yeniden geri emilimi üzerinde etkili olan aldosteronun salgılanmasına neden olur (11). Aldosteronun salgılanması doğrudan kandaki sıvı miktarını artırır, hacim kaybını telafi eder ve kan basıncını artırır. Anjiyotensin II, çeşitli sitokinleri ve büyüme faktörlerini uyararak hücre büyümesine ve çoğalmasına aracılık eder (12). Ayrıca, anjiyotensin II, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak endotelial disfonksiyona neden olabilir (13). ACE ayrıca bir başka hormonal sistem olan kinin-kallikrein basamaklarında da önemli bir rol oynar. ACE, güçlü bir damar genişletici etkisi olan ve inaktif bir metabolit olan bradikininin metabolize eder, aktifleştirir. Bu nedenle ACE, bu yoldan kan basıncı regülasyonunda da önemli bir rol oynar (14). Her ne kadar ACE enzimi öncelikle kan basıncı regülasyonunda ki rolü bağlamında incelenmiş olsa da, bu yaygın olarak vücutta dağılan bu enzimin birçok fizyolojik işlevi vardır (15). ACE2 ve ACE3; ACE'nin homologları olarak tanımlanmıştır. Ancak ACE2, enzim aktivitesi ile ACE'nin bilinen tek homologudur (16).

### ACE2

ACE2, ACE enziminin ilk insan homologu olarak tanımlanmış, damarlarda böbreklerde ve kalpte anahtar rol oynayan bir enzim olduğu gösterilmiştir (17). ACE enzimi, kalp damar hastalıklarının patogenezinde, damarların daralmasında ve oksidatif strese etkili olan anjiyotensin-II (Ang-II) üretilmesinde rol alan temel enzimdir. ACE2 enzimi ise plazma Ang-II seviyesini düşürerek onun aksine kalp damar hasarına karşı koruyucu etkisi olan oksidatif strese doku ve organları koruyucu etkiye sahip olan Ang 1-7 üretir, yani ACE2 enzimi Ang-II enziminin etkilerini azaltmakla kalmaz ayrıca Ang-II etkilerini nötralize eden bir peptid üretir. ACE2 enzimi transmembran bir proteindir ve SARS-CoV2 için reseptör enzimidir. SARS-CoV2 ACE2 enzimine bağlanır, ACE2 enzimini tamamen sararak enzimin etkinliğini düşürür. Dolayısıyla Ang-II etkinliği devam eder ve oksidatif strese kaşı etkili olan Ang 1-7 miktarı azalır (18).

İnsan dokuları arasında, en yüksek ACE2 ekspresyon seviyelerine; ince bağırsak, testis, böbrekler, kalp, tiroid ve yağ dokusu sahipken, en düşük ACE2 ekspresyon seviyeleri ise kan, dalak, kemik iliği, beyin, kan damarlarındadır. Akciğer, kolon, karaciğer, mesane ve böbrek üstü bezinde, ACE2 ekspresyonun orta seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak ACE2'nin akciğerlere ek olarak çok çeşitli insan dokularında eksprese edilmektedir (19, 20). Bu nedenle dolaşım sisteminde bir kez SARS-CoV2'nin görülmesi durumunda bu virüsün kan akışı yoluyla bütün vücuda yayılması kaçınılmazdır (21). Bu veriler doğrultusunda SARS-CoV2'nin sadece solunum sistemini için değil aynı zamanda sindirim sistemi, ürogenital sistem, merkezi sinir sistemi ve dolaşım sistemi için potansiyel bir tehdit olduğunu düşündürmektedir. SARS-CoV2 bir tür sistemik virüstür ve tek hedef organı akciğerler değildir (22).

## Overler ve Testisler

SARS-CoV2'nin akciğerlerden başka diğer dokulara da bulaşabileceğine değinilmiş, korona virüs salgınında ACE2' nin rolü üzerinde durulmuştur (19). Ayrıca ACE2, Ang I ve Ang II seviyelerinin dengelenmesinde sinerjistik bir rol oynayan eksendeki anahtar enzimdir ve overlerde steroid üretimini indüklediği gösterilmiştir (23). 'GeneCards [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein\\_expression](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression)' veri tabanına göre ACE2 enzimi overlerde yoğun bir şekilde eksprese edilmektedir. Overler, de birçok doku gibi kendi RAS sistemine sahiptir ve overler sahip oldukları reseptörler sayesinde anjiotensin II'ye yanıt verir (24). Ang II'nin ayrıca endometriyumun normal fonksiyonu ve düzenli adet döngüleri için için gerekli olduğu gösterilmiş ve Ang II dağılımı ve reseptörlerin seviyesinde ki değişikliklerin hiperplazik endometriyal kanama ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (25).

'İnsan Protein Atlası' portalının online veritabanına göre ise, ACE2 proteini ve mRNA'nın en yüksek ekspresyon seviyesinin olduğu dokulardan biri de testislerdedir (26). İnsan testislerinde scRNA profiline dayanarak, ACE2'nin ayrıca ağırlıklı olarak spermatogoniumda, Leydig ve Sertoli hücrelerini geliştirdiği bildirilmiştir (27). Başka bir çalışmada ACE enziminin oositleri olgunlaştıran bir faktör olup olmadığı üzerinde durulmuş, gonadotropik hormonları arttırdığı gösterilmiştir (28).

## Gebelik, SARS-CoV2 ve ACE2

Gebelik sırasında; anjiotensin, Ang II, ACE ve ACE2 esas olarak kan basıncını ve fetus gelişimini düzenleyerek işlev görür ve normal uterus fizyolojisini sürdürmek için etkileşime girerler. Ang II'nin sıçan ve insan hücrelerinde trofoblast büyümesini uyardığı gösterilmiş (29), ACE2 enzimi ve Ang I, parakrin ve otokrin etkileri ile normal gebeliğin başlangıcında embriyonun büyüme ve kan akışı olaylarını devam ettirdiği ortaya konulmuştur (30). ACE2 enzimi, insan plasentasında, primer olarak sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, endotel ve vasküler düz kasında, sekonder olarak da plasental villuslarında eksprese edilir. ACE2 enzimi, anneye ait dokularda, intravasküler trofoblastta ve desidual hücrelerde eksprese edilir. ACE2 ayrıca göbek kordonunun arteriyel ve venöz endoteliumunda ve düz kasında bulunur (31).

Ang II, ACE2 ve Ang I anormal salgılanmasının gebelikte preeklampsiye neden olduğu görülmüş (32), 2019-nCoV enfeksiyonunun; hamile kadınlarda, hastaların hiçbir kronik hastalığı olmadığı halde tehlike oluşturmuş, fetus için de büyük bir tehdit olmuştur. Gebe kadınlarda; erken doğum, fetal sıkıntı, fetal membranların erken rüptürüne ve sezeryan endikasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (33). Gebe hastalardan alınan amniyon sıvısı örneği, göbek kordonu kanı, yenidoğan boğazı sürüntüsü ve anneden alınan anne sütü örnekleri virüs açısından test edilmiş, tüm sonuçlar negatif bulunmuştur, yani fetüse ve yeni doğana herhangi bir bulaş söz konusu olmamıştır (33). Dokuz gebe kadın ile yapılan farklı bir çalışmada da dikey bulaşma kanıtı görülmemiştir, bu dokuz hastanın altısında amniyotik sıvısı, kordon kanı ve anne sütü örneklerinin tümü negatif çıkmıştır. Bu sonuçlara

rağmen, bir yenidoğanda doğumdan sonraki 36 saat içinde SARS-CoV2 enfeksiyonu teşhisi konmuş, bu durum dikey bulaşma endişesini artırmıştır. İntrauterin bulaş olup olmadığı konusu belirsiz olduğu için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak doğum sırasında bulaş, doğum şeklini belirleyen önemli bir konudur. HSV, insan papilloma virüsü ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) dahil olmak üzere birçok virüs türü, doğum sırasında yenidoğanlara bulaşabilir (34-36), bu nedenle vajinal doğum SARS-CoV2 için bir bulaş yolu olabilir mi? sorusunu akla getirmektedir.

## Erkek Üreme Sistemi ve ACE2

Erkek üreme sistemi skrotum içerisinde yerleşmiş iki adet testis, buna bağlı bezler, kanallar ve penisten oluşur. Testisler erkek gametleri olan spermatozoaların oluşması, depolanması, salınımı ve testosteron üretiminden sorumludurlar.

Testis parankiması spermatogenezin meydana geldiği seminifer tubül halkalarından oluşur. Seminifer tübüllerin her biri 30–70 cm uzunluğunda 150–250 µm çaplarında olup ve içlerinde spermler üretilmektedir. Bu yapıların duvarlarında spermatogonia adı verilen primitif germ hücreleri bulunur. Bu hücrelerden spermatogenez meydana gelir. Tübüler duvarda gelişmekte olan primer germ hücreleri arasında iri sertoli hücreleri bulunur. Bunlar spermatogenezde oldukça önemli fonksiyonlardan sorumludurlar. Tübüller arasındaki interstisyumda da testosteron yapımından sorumlu olan Leydig hücreleri bulunur.

Memelilerde spermatogenez; spermatogonial kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve hücre farklılaşması ile devam eden dinamik bir süreçtir. Spermatogenezis, testis seminifer tübüllerdeki özel bir mikroortamda kontrol edilir. Sertoli hücreleri tübüllerde bulunan tek somatik hücre türüdür ve parakrin sinyalizasyonu ile spermatogenik hücre farklılaşmasını kontrol etmek için doğrudan spermatogenik hücrelerle etkileşime girer. İntertisyel leydig hücreleri seminifer tübüllere bitişiktir. Luteinizan hormonun etkisi ile Leydig hücrelerinden testosteron salgılayarak spermatogenik hücre farklılaşmasını destekler. Erkekte germ hücrelerindeki anormaliler veya sperm oluşumu aşamalarını destekleyen somatik hücrelerin bozukluğu erkeklerde kısırlığa neden olur (27).

Sertoli hücreleri bazal laminaya oturan ve bölünmeyen oldukça büyük destek hücrelerdir. Spermatogenezde destekleyici, koruyucu ve besleyici özellikleri vardır. Sertoli hücreleri arasında 'tight-junction' denilen oluşumlar hücrelerin sıkı bağlanmasını temin eder. Bu yapı bir bazal membran ile birlikte kan-testis bariyeri oluşturur. Bu engel, germ hücreleri gelişirken oluşan bazı antjenik maddelerin kana geçmesini önler. Böylece otoantikörlerin de oluşması önlenir. Ayrıca kandaki toksik maddelerin de spermatogoniaya ulaşması da önlenmiş olur. Seminifer tubuli lümenindeki sıvının içeriği de plazmadan farklı kalması bu bariyer ile sağlanır.

Virüslerin testisleri doğrudan enfekte edebildikleri bilinmektedir, bunun nedeni kan testis bariyeri virüsleri tamamen izole edecek kadar korumalı olmamasıdır (37). Kabakulak virüsleri insan Leydig hücrelerinde bulunabilir ve HIV virüsü insan germ hücrelerini enfekte eder. HIV,

HBV, HSV ve adenovirüsler de semende tespit edilebilir (38). ACE2 enziminin SARS virüsü için potansiyel bir reseptör olduğu gösterilmiş (39) ve birbirinden bağımsız yapılan çalışmalarda ACE2 enziminin en yoğun ifade edildiği dokulardan birinin testisler olduğu gösterilmiştir (40, 41). Erkek üreme sistemi ve özellikle testisler, RAS sisteminin tüm klasik üyelerini eksprese eder (AngI, AngII, Ang1-7 ve ACE2) ve aktif anjiyotensin peptitleri için hem kaynak hem de hedef dokular olarak gösterilmektedirler. Anjiyotensinlerin etkileri, özellikle Ang II tarafından Leydig hücre inhibisyonu yolu ile steroidogenezin (steroid yapıdaki hormonların üretilmesi) düzenlenmesini ve epididimal kasılma ve sperm hücresi fonksiyonu üzerindeki etkilerini içermektedir (42).

SARS korona virüsünün, insan testisleri de dahil olmak üzere multi organ hasarına neden olduğu bilinmektedir. SARS ile enfekte olan hastaların testislerin de hasar olduğu ve spermatogenez de defekt olduğu gösterilmiştir. Tüm SARS testlerinde, yaygın germ hücreleri hasarı ve seminifer tübüllerde sperm azlığı ile lökosit infiltrasyonu gösterilmiştir. SARS ile aynı reseptörü kullanan SARS-CoV2, içinde insan testislerindeki potansiyel enfeksiyon riskini artırmaktadır (43). Birçok çalışmada SARS-CoV2'nin üriner sistem enfeksiyonunda potansiyel olarak etkili olabileceği kanıtlanmıştır. SARS ile enfekte erkek hastalarda; geniş yayılım gösteren germ hücre yıkımı, seminifer tübüllerde spermatozonun az olması veya hiç olmaması, testislerde kalınlaşmış bir bazal membran oluşumu gösterilmiştir. Üreme sisteminin SARS-CoV2 enfeksiyonuna duyarlı olup olmadığı ve hasar düzeyi henüz belirlenmemekle birlikte olası riskler göz önünde bulundurularak bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Yetişkin insan testislerinde ACE2'nin RNA ekspresyon profillerini tek hücre çözünürlüğünde araştırılmış ve ACE2'nin ağırlıklı olarak spermatogonyumda, Leydig ve Sertoli hücrelerini geliştirdiği gösterilmiştir (27). Bu bilgiler doğrultusunda ACE2 ekspresyonu SARS-CoV2'nin erkek gonadını enfekte edebileceğini ve erkek üreme disfonksiyonunu neden olabileceğini düşündürmektedir. Jian Xu ve arkadaşlarının (2006), yaptığı çalışmada ISH (RNA problemlerinin kullanılarak testislerden örnek sürüntü alınması) yöntemi kullanılarak altı hastada araştırma yapılmış ve bu hastalarda sonuç negatif çıkmıştır (43). Ancak başka bir çalışmada, testiküler epitel hücrelerinde ve Leydig hücrelerinde ISH ile kombine elektron mikroskopisi ile SARS koronavirüslerinin tespit edildiği bildirilmiş ve sonuç pozitif çıkmıştır (44).

ACE geni iki izozimi kodlar. Somatik izozim, vasküler endotel hücreleri, renal epitel hücreleri ve testiküler Leydig hücreleri dahil olmak üzere birçok dokuda ifade edilirken, testiküler veya germinal ACE sadece spermde eksprese edilir (15). ACE'nin spermde ekspresyonunun yumurta döllemesi için önemli olduğunu gözlemlenmiş ve ACE içermeyen spermelerin, yumurta kanalında taşımada ve zona pellucidae'ya bağlanmada yetersiz olduğu görülmüştür (45).

SARS-CoV2'nin esas olarak solunum yolu damlacıkları ve temas yoluyla insandan insana bulaşma özelliğine sahip olduğu doğrulanmıştır. Dışkı, gastrointestinal sistem, tükürük ve idrar örneklerinde de bu virüsün örnekleri tespit edilmiştir

(46). Yapılan çalışmalarda, SARS-CoV2'nin COVID-19 tanısı almış ve iyileşen hastaların sperminde sonuçların hala pozitif olduğu tespit edilmiştir. Testislerin ductus deferens/epididim bariyerlerinin kanlanması bozulması nedeni ile, SARS-CoV2 (özellikle sistemik lokal inflamasyon) varlığında erkek üreme sistemi etkilebilir ve virüs erkek üreme sisteminde çoğalmasa bile, muhtemelen testislerin ayrıcalıklı bağışıklığından kaynaklanarak virüslerin yaşamını devam ettirebildiği düşünülmektedir (47). Bu da 'SARS-CoV2'nin cinsel yolla bulaşabilir mi?' ya da 'SARS-CoV2'nin bilinen bulaşma yollarından başka bulaş yolları var mı?' sorusunun sorulmasına neden olmuştur ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Sonuç

Covid-19'un hücresele reseptörünün ACE2 enzimi olduğu ve Covid-19'un sadece solunum yollarını etkileyen bir viral enfeksiyon olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. ACE2 enziminin insan vücudunda yaygın olarak birçok dokuda eksprese edilmesine rağmen Covid-19'un solunum sistemi dışındaki diğer sistemlerdeki etkilerini gösteren çalışmaların sayısı yetersizdir. Üreme sistemi üzerindeki olası etkilerinin tam olarak anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Covid-19 enfeksiyonu geçiren genç hastalarda, ACE2 enziminin yoğun bir şekilde eksprese edildiği dokular olan overler ve testisler konusunda uzun dönemde nasıl bir patoloji ile karşılaşılacağı tam olarak bilinmemektedir. Covid-19'un sperm veya yumurta hücrelerini enfekte etmesi ve burada sessiz kalması, olası embriyo oluşması için riskli durumlar oluşturabilir. Bu enfeksiyonu geçiren genç erkek hastalarda kısırlığa neden olabilir. Aynı şekilde, doğurganlık dönemindeki kadın hastalarda ise düşüklere yol açabilir veya genetik kusurlu çocukların doğumuna neden olabilir.

Daha önceki korona virüs salgınları da göz önünde bulundurulursa, ki son yirmi yılda (SARS, MERS ve SARS-CoV2) üç defa salgın olmuştur. Hayatımızda var olan bu virüsün hücresele etki mekanizmasının tam olarak anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

### Kaynaklar

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-10.
2. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
3. Shi Y, Wang G, Cai X-p, Deng J-w, Zheng L, Zhu H-h, et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2020:1.
4. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2003;200(3):282-9.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus:

- implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
6. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418-23.
  7. Kuhn J, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2004;61(21):2738-43.
  8. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
  9. Erdős EG. Angiotensin I converting enzyme. *Circulation Research*. 1975;36(2):247-55.
  10. Sayed-Tabatabaei F, Oostra B, Isaacs A, Van Duijn C, Witteman J. ACE polymorphisms. *Circulation research*. 2006;98(9):1123-33.
  11. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *The American journal of medicine*. 2004;116(4):263-72.
  12. Carluccio M, Soccio M, De Caterina R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system. *European journal of clinical investigation*. 2001;31(6):476-88.
  13. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(8):1916-23.
  14. Jaspard E, Wei L, Alhenc-Gelas F. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(13):9496-503.
  15. Roy S, Kusari J, Soffer R, Lai C, Sen G. Isolation of cDNA clones of rabbit angiotensin converting enzyme: identification of two distinct mRNAs for the pulmonary and the testicular isozymes. *Biochemical and biophysical research communications*. 1988;155(2):678-84.
  16. Battle D, Soler MJ, Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes*. 2010;59(12):2994-6.
  17. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*. 2000;87(5):e1-e9.
  18. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;300(4):R804-R17.
  19. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9:1-7.
  20. Lonsdale J, Thomas J, Salvatore M, Phillips R, Lo E, Shad S, et al. The genotype-tissue expression (GTEx) project. *Nature genetics*. 2013;45(6):580.
  21. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):631-7.
  22. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020:110195.
  23. Hyashi K, Acosta T, Tetsuka M, Berisha B, Matsui M, Schams D, et al. Involvement of angiotensin-Tie system in bovine follicular development and atresia: messenger RNA expression in theca interna and effect on steroid secretion. *Biol Reprod*. 2003;69:2078-84.
  24. Speth R, Daubert D, Grove K. Angiotensin II: a reproductive hormone too? *Regulatory peptides*. 1999;79(1):25-40.
  25. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*. 2020.
  26. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv*. 2020.
  27. 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(4):920.
  28. Cavallo IK, Dela Cruz C, Oliveira ML, Del Puerto HL, Dias JA, Lobach VN, et al. Angiotensin-(1-7) in human follicular fluid correlates with oocyte maturation. *Human Reproduction*. 2017;32(6):1318-24.
  29. Hering L, Herse F, Geusens N, Verlohren S, Wenzel K, Staff AC, et al. Effects of circulating and local uteroplacental angiotensin II in rat pregnancy. *Hypertension*. 2010;56(2):311-8.
  30. Neves LA, Stovall K, Joyner J, Valdés G, Gallagher PE, Ferrario CM, et al. ACE2 and ANG-(1-7) in the rat uterus during early and late gestation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008;294(1):R151-R61.
  31. Valdes G, Neves L, Anton L, Corthorn J, Chacon C, Germain A, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2006;27(2-3):200-7.
  32. Anton L, Merrill DC, Neves LA, Diz DI, Corthorn J, Valdes G, et al. The uterine placental bed renin-angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology*. 2009;150(9):4316-25.
  33. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*.

2020;395(10226):809-15.

34. James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-child transmission of herpes simplex virus. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(suppl\_1):S19-S23.

35. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology journal*. 2012;9(1):80.

36. Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. 2006;368(9534):489-504.

37. Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Frontiers in immunology*. 2012;3:152.

38. Dejuçq N, Jégou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65(2):208-31.

39. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.

40. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS letters*. 2002;532(1-2):107-10.

41. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting

enzyme cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(43):33238-43.

42. Reis AB, Araújo FC, Pereira VM, Dos Reis AM, Santos RA, Reis FM. Angiotensin (1-7) and its receptor Mas are expressed in the human testis: implications for male infertility. *Journal of molecular histology*. 2010;41(1):75-80.

43. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biology of reproduction*. 2006;74(2):410-6.

44. Zhao J, Zhou G, Sun Y, Wang S, Yang J, Meng E, et al. Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi= Zhonghua shiyan he linchuan bingduxue zazhi= Chinese journal of experimental and clinical virology*. 2003;17(3):217-21.

45. Hagaman JR, Moyer JS, Bachman ES, Sibony M, Magyar PL, Welch JE, et al. Angiotensin-converting enzyme and male fertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(5):2552-7.

46. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.

47. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA network open*. 2020;3(5):e208292-e.