

PAPER DETAILS

TITLE: COVID-19 PANDEMİSİNİN KADIN FERTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

AUTHORS: Cemile Merve SEYMEN

PAGES: 1-7

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1362445>

COVID-19 PANDEMİSİNİN KADIN FERTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Cemile Merve SEYMEN¹

¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Tüm dünyayı tehdit eden ve küresel pandemi ilan edilen Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19) hakkında literatürde bulunan veriler; bu hastalığın sadece solunum sistemini değil, aynı zamanda genital sistemin de arasında bulunduğu pek çok sistemi ve buna bağlı organları tehdit ettiğini ortaya koymuştur. Virüsün bu kadar geniş bir aralıkta etki göstermesinin temel nedeni ise, hücre içerisine girişte kullandığı ACE 2'yi eksprese eden pek çok organ bulunmasıdır. COVID-19'un kadın üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin yer aldığı araştırma sayısı fazla olmamakla birlikte, olası etkileri hipotez aşamasında kalmış durumdadır. Bu derleme; COVID-19'un ovaryum, uterus, serviks dokuları ile vajinal sıvı üzerindeki olası etkileri ve bu etkilere sebep olan mekanizmaları ortaya koymayı hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: ACE 2, COVID-19, Kadın Fertilitesi, SARS-CoV-2, Üreme sağlığı

EFFECTS OF COVID-19 PANDEMIC ON FEMALE FERTILITY

ABSTRACT

The outbreak of novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has become a major pandemic threat worldwide. According to the existing data, this virus not only effects the respiratory system, but also threatens many systems and related organs including the genital system. The main reason why the virus acts in such a wide range is that there are many organ express ACE 2, which the virus uses when entering into the cell. A few number of studies that involve the effects of COVID-19 on female reproductive health, so its possible effects remain at the hypothesis stage. This review aims to identify the possible effects of COVID-19 on ovarian, uterine, cervical tissues, vaginal fluid and the mechanisms that cause these effects.

Keywords: ACE 2, COVID-19, Female Fertility, SARS-CoV-2, Reproductive Health

GİRİŞ

Mevsimsel gripten daha bulaşıcı olan ve daha ağır seyreden “Şiddetli Akut Solunum Sendromu-2 (SARS-CoV-2)” ya da “Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19)” olarak da isimlendirilen salgın hastalık, 2019 Aralık ayının sonunda Çin’in Wuhan kentinde bildirilerek kısa sürede dünyayı etkisi altına aldı ve çok geçmeden, 2020 Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü tarafından “Küresel Pandemi” olarak ilan edildi (1-3).

Spike yüzey glikoproteini, küçük zarf-matriks-nükleokapsid proteinleri olmak üzere dört ana yapısal protein içeren COVID-19 pandeminden sorumlu SARS-CoV-2 virüsü Coronaviridae ailesine mensuptur ve ev sahibi reseptörlere spike yüzey proteinleri aracılığı ile bağlanmaktadır (4-6). Yapılan araştırmalar bu virüsün bağlandığı reseptörlerin, kan basıncı ve sıvı dengesini regüle eden hormonal bir sistem olan Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi’nin

İletişim/Correspondence:

Cemile Merve SEYMEN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Tunus, Ankara

E-posta: cmerveseymen@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 24.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 26.12.2020

(RAAS) bir parçası olan ACE 2 olduğunu ortaya koymuştur (7,8). Virüsün hücre içine girişinde etkin rol oynayan bir diğer önemli molekül ise Transmembran Serin Proteaz 2 (TMPRSS2)'dir ve virüs, ancak spike proteini TMPRSS2 tarafından kesilerek aktive edildiğinde ACE 2'ye bağlanabilmektedir (9). Alandaki çalışmalar, virüsün bağlanması ardından hücre yüzeyindeki ACE 2 ekspresyonunun azaldığını; bu azalma ile hücre içerisinde Anjiyotensin II'nin Ang 1-7 ünitesine ve Anjiyotensin I'in de Ang 1-9 ünitesine dönüşümünün azalmasının tetiklendiğini göstermiştir. Böylece hücredeki Anjiyotensin II miktarı artmakta ve bu artış; akut solunum sıkıntısı, inflamasyon, miyokard hasarı ve gastrointestinal yansımalar da dahil olmak üzere pek çok hasarı tetikleyen toksisiteye neden olmaktadır (8,10).

Tip II alveolar hücreler yüksek oranda ACE 2 bulundurdıkları için SARS-CoV-2 akciğerlerde alveolar hasara bağlı solunum yetmezliğine neden olmaktadır (8). Ancak buradaki diğer önemli nokta şudur ki, akciğerler haricindeki diğer pek çok organ da bu reseptörü bulundurmaktadır (3,11). Bu nedenle hücre yüzeyinde ACE 2 ekspresyonu gösteren kardiyovasküler, gastrointestinal, üriner ve genital sisteme ait respiratuar olmayan pek çok organ da SARS-CoV-2 virüsü için risk taşımakta ve histopatolojik değişimleri de içeren pek çok hasara ev sahipliği yapmaktadır (2,3,11).

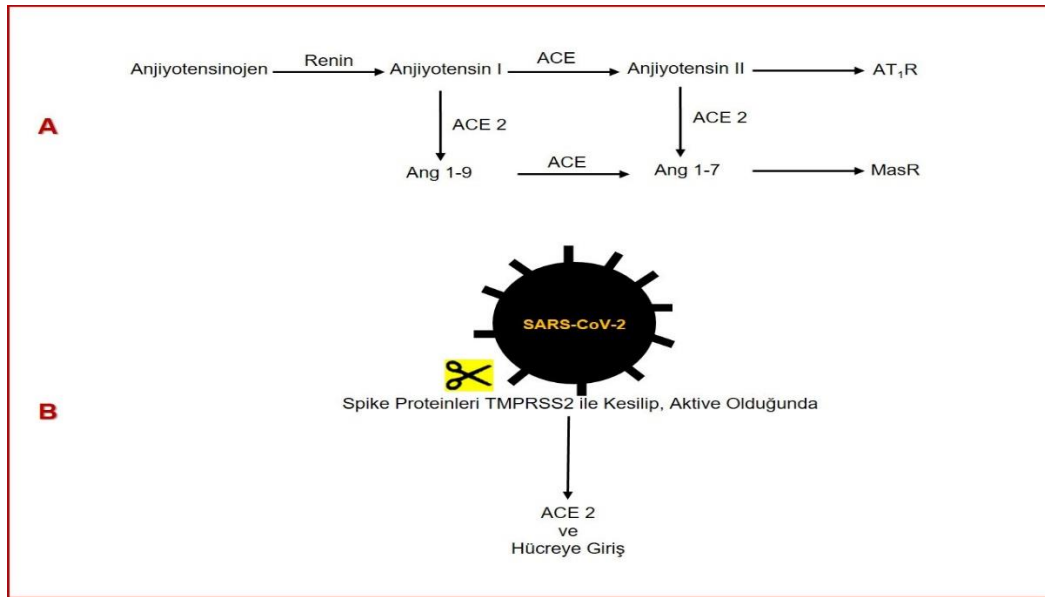
COVID-19'un kadın genital sistem üzerindeki etkilerini açıklayan ya da araştıran sınırlı sayıda çalışma olması dolayısı ile bu alan, araştırmacılar açısından oldukça önem taşımaktadır ve bu nedenle bu derleme, COVID-19'un kadın genital sistemi üzerine etkileri ve bu etkilere sebep

olan olası mekanizmaları ortaya koymayı hedeflemektedir.

COVID-19 ve Kadın Genital Sistem

COVID-19'un erkek üreme sağlığı üzerine etkilerinin, kadın genital sistemden daha yoğun olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuş durumdadır (2). Ancak SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişi için anahtar rol oynayan ACE 2'nin kadın genital sistemde ovaryum, uterus, vajina ve plasentada da yüksek oranda eksprese ediliyor olması, kadın üreme sağlığı açısından da bu virüsün risk oluşturabileceği hipotezini ortaya koymaktadır. İlaveten, damlacık yolu ve temas ile anneden çocuğa ve hatta cinsel yolla da partnerler arasında virüsün yayılabileceği de hipotezler arasında yer almaktadır. Bu anlamda SARS-CoV-2 ve ACE 2 iş birliğinin kadın üreme fonksiyonlarında infertilite ile sonuçlanabilecek hasara, menstrual bozulmaya ve fetal problemlere neden olabileceği öngörülmektedir (1).

Anjiyotensin II ve Ang 1-7'nin foliküler gelişim ve ovulasyon ile luteal anjiyogenezis ve dejenerasyonda etkin rol oynadığı, endometrial dokuda ve embriyonal gelişimde ise düzenli değişimleri tetiklediği bilinmektedir (1). Primatlar üzerinde yapılan çalışmalar oositlerin ACE 2 ve TMPRSS2'yi ko-eksprese ettiğini, ancak ovaryal somatik hücrelerde bu ekspresyonun gözlemlenmediğini ortaya koymuştur. İnsan kumulus hücrelerinde ise düşük TMPRSS2 düzeyleri tespit edilmiş ancak genel olarak ovaryal, endometrial ve plasental hücrelerde ACE 2 ve TMPRSS2 ko-ekspresyonunun olduğu çalışmalar ile ortaya konulmuştur (9) (Şekil 1).



Şekil 1. [A] RAAS mekanizmasının özetlendiği görselde görüldüğü gibi, Mas Reseptöre bağlanma ile sonuçlanan Ang 1-7 oluşumu ya Anjiyotensinojen II'den ACE 2 ile Ang 1-7 oluşması ya da Anjiyotensin I'den ACE 2 ile oluşan Ang 1-9'un ACE aracılığı ile Ang 1-7'yi oluşturmasına dayanmaktadır. SARS-CoV-2 varlığında, ekspresyonu bağlanma sonucu azalan ACE 2 sonuç olarak, işlev gördüğü aşamalarda etkili olamamakta böylece hücre içerisinde toksisite ile sonuçlanabilecek Ang 1-7 oluşumunda azalmaya fakat Anjiyotensin II birikiminde artışa neden olmaktadır. [B] SARS-CoV-2 virüsünün TMPRSS2 molekülü ile spike proteinlerinin kesilmesi ve ardından ACE 2 aracılığı ile hücre içerisine girişi görülmektedir.

Yapılan literatür taramaları virüsün erkek genital sistem üzerinde bıraktığı hasarların deneysel çalışmalar (vakalar) ile ortaya net olarak konulduğunu göstermek ile birlikte, kadın genital sistem üzerindeki olası etkilerin çoğunlukla teorik hipotezler olarak kaldığını ortaya koymaktadır. Aşağıda hazırlanan alt başlıklarda, bu hipotezlerin neler olduğu farklı organlar üzerinden değerlendirilecektir.

Ovaryum ve Gametogenez

İmmatür rat ovaryumları ile yapılan çalışmalar ACE 2'nin ovaryal stromal hücreler ile granüloza hücrelerinde ve oositlerde; antral ve preovulatuvar foliküllerde eksprese edildiğini ortaya koymaktadır (1). Etkisini G-Protein-Bağlantılı Mas Reseptörü ile gösteren Ang 1-7 ve ACE 2'nin aynı zamanda insan ovaryumlarında bulunarak steroidogenezis, foliküler gelişim, granuloza-lutein hücre

apoptozisi/foliküler atrezi, oosit maturasyonu ve ovülasyonda etkin rol oynadığı bilinmektedir (1,2). Ang 1-7'nin; estradiol ve progesteron üretimini destekleyerek ovulasyonu regüle ettiğini, oositte mayoz bölünmenin devamlılığında etkin rol oynadığını ve Ang 1-7 seviyesi ile oosit maturasyonunun insanlarda yakın ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (1). Benzer şekilde, korpus luteum oluşumu ve devamlılığında etkin rol oynayan Anjiyotensin II ve Ang 1-7'nin ekspresyonlarında oluşabilecek bir değişimin, erken gebelik döneminin negatif etkilenmesine de neden olabileceği düşünülmektedir (12).

Bu anlamda hem üreme çağındaki ve hem de post-menopozal dönemdeki kadınların ovaryum dokularında ACE 2'nin eksprese edildiği bilindiğinden, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kadın genital sistemde potansiyel yüksek risk oluşturabileceği

öngörülmekte ve teorik olarak bu virüsün ovaryal hasara ve ovaryum fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceği, infertilite veya düşük ile sonuçlanabilecek şekilde oosit kalitesinde azalmaya sebebiyet verebileceği düşünülmektedir (12).

Tüm bu hipotezlerin yanı sıra Mohammadi ve arkadaşları yayınladıkları çalışmalarında; kliniklerine başvuran 26 yaşındaki gebe COVID-19 (+) hastalarında sağ ovaryan ven trombozu rapor etmişler, COVID-19'un aşırı pıhtılaşma ve kan akımı durgunluğu gibi komplikasyonları nedeni ile endotel hasarına neden olarak derin ven trombozu için kaynak oluşturduğunu belirtmişlerdir (13).

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

COVID-19 mekanizmasında etkin rol oynayan RAAS'ın metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve obezite ile PKOS olgularında da aşırı aktivite gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar kontrol grubu ile PKOS tanısı konulan kadınlarda RAAS protein oranlarının birbirlerinden farklılık gösterdiğini ortaya koyduğundan, COVID-19 enfeksiyonundan PKOS tanısı konulan hastaların daha şiddetli etkilenebileceği düşünülmektedir (14). Bu mekanizma ile ilgili bağlantının yanı sıra bilindiği gibi COVID-19 hiper-inflamasyon, insülin direnci, etnik yatkınlık, düşük D vitamini düzeyleri ile hiperandrojenizm durumlarında daha yüksek risk oluşturmaktadır. PKOS tanısı konulmuş hastaların da insülin direnci ve tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon gibi kardiyometabolik yatkınlıkları olması dolayısı ile COVID-19 enfeksiyonunun seyri açısından yüksek risk oluşturacakları öngörülmektedir (15).

Uterus

ACE 2, epitel hücrelerinde stromal hücrelere göre daha baskın olmakla birlikte, uterus da tanımlanmıştır. ACE 2 ekspresyonunun sekretuar fazda, proliferatif faza göre daha fazla eksprese edildiği de yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (16). Anjiyotensin II endometrium rejenerasyonunda görev almak üzere vasküler yatakta önemli rol oynamakta ve menstruasyon için spiral arter vazokonstrüksiyonunu sağlamaktadır. Anjiyotensin II ve Ang 1-7 arasındaki denge, endometriumun kendini rejenere etmesi ve miyometrium aktivitesi için son derece önemlidir (1,16). Bunlar haricinde Anjiyotensin II ayrıca uterus epiteli ve stromal hücrelerinin proliferasyonunu arttırmakta, bu nedenle miktarındaki değişim, endometrial fibroze neden olabilmektedir. Böyle bir durumda, fibroze neden olan aşırı aktivitenin Ang 1-7 ile inhibe edilebileceği bildirilmiştir. Dolayısı ile Anjiyotensin II normal koşullar altında menstrual siklus için önem teşkil ederken, dağılımındaki veya reseptör miktarındaki değişim ise hiperplazik endometrium ile bağlantılı disfonksiyonel uterin kanamaya neden olabilmektedir (1).

SARS-CoV-2'nin endometrium ve implantasyon üzerindeki olası etkileri ile ilgili çalışma, Henarejos-Castillo ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır. Araştırmacılar, virüs ile ilgili endometrial duyarlılığı ortaya koymak için SARS-CoV-2 enfeksiyonu-bağıntılı endometrial ACE 2, TMPRSS2 ve 4, Katepsin B ve L, Furin, MX1 ve BSG viral gen ekspresyonlarını ölçmüşlerdir. 29 proliferatif, 29 erken sekretuar, 43 orta-sekretuar ve 8 geç sekretuar fazdaki toplam 112 normal endometrial patolojiye sahip

kadın üzerinde yaptıkları inceleme sonucunda; TMPRSS4, Katepsin B ve L, Furin, MX1 ve BSG gen ekspresyonlarının menstrual siklusa yüksek seyrettiğini, ACE 2 ve TMPRSS2'nin ise orta düzeyde eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar ayrıca, siklusun farklı dönemlerinde gen ekspresyon miktarlarının farklı olduğunu belirtmiş, tüm siklus boyunca tek stabil genin TMPRSS2 olduğunu vurgulamışlardır. Siklusun erken ve orta fazlarında viral genlerin en yüksek ekspresyona sahip olduklarını; implantasyon penceresinde ise ACE 2, TMPRSS4 ve Katepsin L'nin zayıf ancak ko-eksprese olarak ifade edildiklerini ortaya koymuşlardır. Menstruasyon süresince ACE 2 ve TMPRSS4'nın hep zayıf ancak ko-eksprese şekilde ifadelendiğini belirten araştırmacılar sonuç olarak; viral gen ekspresyonlarının menstrual siklusun farklı dönemlerinde farklı ifadelendiğini, yaşı artması ile birlikte ise ACE 2 gen ekspresyonunun arttığını dolayısı ile SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dokunun daha yatkın hale geldiğini belirtmişlerdir (17).

Serviks ve Vajinal Sıvı

Li ve arkadaşlarının semen örneğinde SARS-CoV-2 (+) sonuç bulmaları akıllara, virüsün serviksteeki durumunun ne olduğu sorusunu getirmiştir. Bilindiği üzere serviks, HPV gibi örnekler de göz önünde bulundurulduğunda, kadın genital sistemin virüslerden en çok etkilenen temel anatomik parçasıdır (18). Bu bağlamda, Cui ve arkadaşları üreme çağındaki ya da post-menopozal dönemdeki 35 COVID-19 (+) hastanın servikal ve vajinal sürüntüleri üzerinde yaptıkları çalışmada, SARS-CoV-2 varlığına rastlamamışlardır (19). Benzer şekilde Qui ve arkadaşları da 10 COVID-19

(+) hastanın vajinal sıvılarında ilgili virüse rastlamadıklarını yayınlamışlardır (20). Bu ve benzeri araştırmacıların çalışmaları, semen örneğinden yola çıkılarak oluşturulan vajinal sıvıda virüs pozitifliği ile ilgili hipotezin, ileriki veriler yayınlanana kadar, çürütülmesi sonucunu doğurmuştur.

Şekil 2'de kadın genital sisteme ait farklı organlarda ACE 2'nin eksprese edildiği hücreler ile vajinal sıvıdaki virüs durumu özetlenmiştir, araştırmacılar için ACE 2 ekspresyonu gösteren hücreler, SARS-CoV-2 girişi için de risk taşımaktadır (Şekil 2).

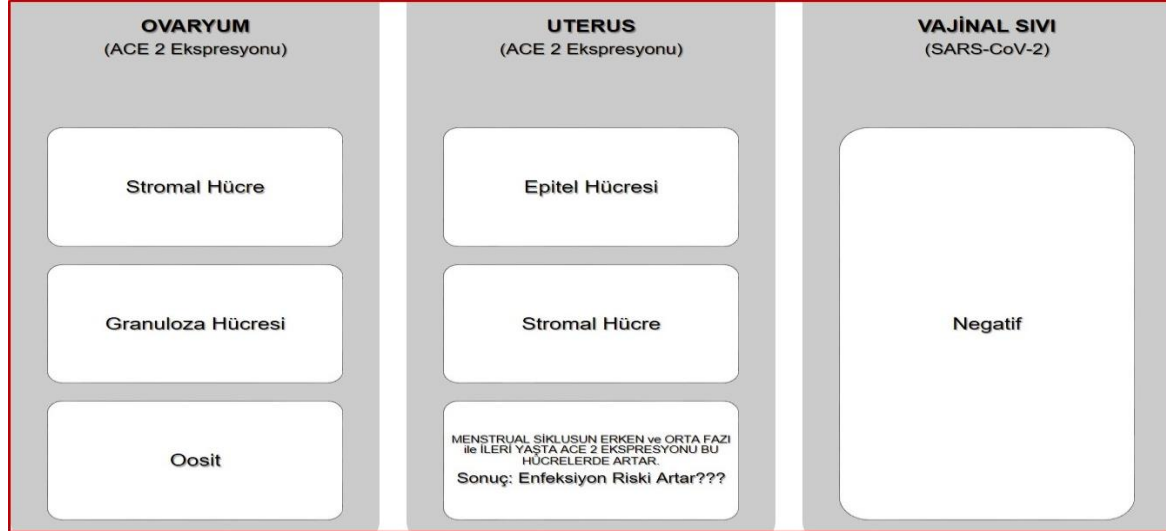
SONUÇ

Yapılan literatür taramaları göstermektedir ki; SARS-CoV-2 virüsünün erkek genital sistemde veya plasentada oluşturduğu hasar, kadın genital sisteme göre çok daha yoğun olarak tespit edilmektedir. Bu verilerin şekillenmesinde hastaların cinsiyetlerine göre dağılımlarının ne olduğu da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır zira kliniklere genital sistem ile ilgili yakınmaları için başvuran COVID-19 (+) hasta sayısının cinsiyetlerinin dağılımı, çalışmaların derinleşmesi için oldukça önem taşımaktadır. Eldeki verilerden yola çıkılarak, virüsün kadın fertilitesi üzerindeki etkilerinin çoğunlukla hipotez aşamasında kaldığı aşıkardır. Teorik bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, virüsün ACE 2 ve TMPRSS2 molekülleri ile yakın ilişkisi yüzünden özellikle ovaryum ve endometriumun virüsten etkilenebileceği düşünülmektedir. Şu anki veriler serviks ve vajinal sıvı üzerinde ise virüsün etki göstermediğini ortaya koymaktadır.

COVID-19 pandemisinin kadın fertilitesi üzerindeki etkilerinin / sonuçlarının,

menstrual siklus ve oosit kalitesinin ortaya çıkacağı gebelik olaylanması süreleri de göz önünde bulundurulduğunda, erkek fertilitesindeki etkilerine göre daha uzun

zamanda ortaya çıkacağı düşünülmekte ve ileri araştırmalar ile netleşeceği öngörülmektedir.



Şekil 2. ACE 2 ekspresyonu gösteren hücreleri ve vajinal sıvıdaki virüs durumunu özetleyen görsel

KAYNAKLAR

- 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. *Mol Hum Reprod.* 2020; gaaa030. Doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
- Huang H, Wang P, Yang Y, Chou S, Chu P, Wu G, et al. A review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the reproductive system. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83(10): 895-97. Doi: 10.1097/JCMA.0000000000000388.
- Chen J, Jiang Q, Xi X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020; 19(7): e13168. Doi: 10.1111/accel.13168.
- Ilano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia.* 2020; 00: e13654. Doi: 10.1111/and.13654.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(3): 325-28. Doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the
- ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503:535-8. Doi: 10.1038/nature12711.
- Atlas SA. The renin-angiotensin-aldosterone system: Patophysiological role and pharmacologic inhibition. *JMCP.* 2007; 13: 9-20. Doi: 10.18553/jmcp.2007.
- Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep.* 2020; 14: 1-10. Doi: 10.1007/s11033-020-05478-4.
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: Viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020; 114(1): 33-43. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
- Naik GO. COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clin Infect Dis.* 2020; 81: 63-7. Doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005.
- Sun J. The hypothesis that SARS-CoV-2 affects male reproductive ability by regulating autophagy. *Medical Hypotheses.* 2020; 143: 110083. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110083.
- Singh B, Gornet M, Sims H, Kisanga E, Knight Z, Segars J, et al. Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2 (SARS-CoV-2) and

- its effect on gametogenesis and early pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2020; e13351. Doi: 10.1111/aji.13351.
14. Mohammadi S, Abouzaripour M, Shariati NH, Shariati MBH. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: Case report. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 8: 1-4. Doi: 10.1007/s11239-020-02177-6.
 15. Moin AS, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. Renin-Angiotensin System overactivation in polycystic ovary syndrome, a risk for SARS-CoV-2 infection? *Metabol Open.* 2020; 7: 100052. Doi: 10.1016/j.metop.2020.100052.
 16. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: An overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med.* 2020; 18: 220. Doi: 10.1186/s12916-020-01697-5.
 17. Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC, Pinheiro SV, Silva DA, Silva-Filho AL, et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci.* 2009; 6: 247-56. Doi: 10.1177/1933719108327593.
 18. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: Viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020; 114(2): 223-32. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026.
 19. Vavoulidis E, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Dinas K. SARS-CoV-2 infection and impact on female genital tract: An untested hypothesis. *Med Hypotheses.* 2020; 114: 110162. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110162.
 20. Cui P, Chen Z, Wang T, Dai J, Zhang J, Ding T, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynaecol.* 2020; 223(1): 131-34. Doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.038.
 21. Qui L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W, Liu Z, et al. SARS CoV 2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID 19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 813-17. Doi: 10.1093/cid/ciaa375.