

The effect of COVID-19 disease on sperm parameters and male fertility

ARTICLE INFO

Article Type
Review of article

Authors

Javad Amini Mahabadi^{1,2*} , PhD
Fatemeh Negaresh², M.Sc

¹ PhD of reproductive biology,
Gametogenesis Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

² Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR) & Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

***Corresponding Author**

Address: Gametogenesis Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran and Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Phone: +98 9132770917
j.mahabadi64@gmail.com

ABSTRACT

Backgrounds and aims: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) may have men at a risk of infertility. The direct influence of this virus on the male urogenital organs should be evaluated. As well as SARS-CoV, SARS CoV-2 uses the 'Angiotensin Converting Enzyme-2' (ACE2) as a receptor to enter human cells. It was found that ACE2, Angiotensin (1-7) and its MAS receptors are present, over in the lung, also in the testicles, in particular in Leydig and Sertoli cells. Also, the presence of proteases such as: TMPRSS2, TMPRSS11B, TMPRSS12 and furin are capable to promote viral fusion. Since the exact mechanism of the COVID-19 has not been fully elucidated and no specific drug or vaccine has been developed for it, control is mainly based on the interruption of the transmission cycle. There are symptoms of COVID-19 (e.g. fever) with the known andrological impacts that should be highlighted.

Conclusion: As the SARS-CoV-2 may have the potential to infect the testis via ACE2 and adversely affect male reproductive system, it is essential to commence with targeted finding and studies to learn from this disease. The aim of this study was to evaluate the effect of COVID-19 disease on sperm parameters and male fertility.

Keywords: COVID-19; Sperm; Male fertility; Pandemic.

Article History

Received: August 26, 2020
Accepted: September 10, 2020
Published: March 16, 2021

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۰۵

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۶/۲۰

نویسنده مسئول: جواد امینی مهابادی*

مقدمه

باتکروناویروس ها (خانواده *Coronaviridae*) دارای یک ژنوم positive-sense RNA هستند که ۲۶ تا ۳۲ کیلوبایز طول دارند. این ویروس ها به سبب ظاهر شبیه شاخ با گلیکوپروتئین های میخی شکل در لایه ای خارجی، کرونا ویروس نامیده می شوند^[۱]. موارد متعددی از بیماری ذات الربه ناشی از ویروس جدید کرونا (SARS-CoV-2) در شهر ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ گزارش شد. از آن زمان به بعد، عفونت در سراسر جهان گسترش یافت و منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد (SARS) شد که توسط سازمان بهداشت جهانی به نام کووید-۱۹ نام گذاری گردید^[۲]. تحقیقات در مورد جزئیات مولکولی این ویروس به سرعت آغاز شد و تاکنون حقایق زیادی در مورد این بیماری شناخته شدند^[۳].

مطالعات نشان می دهند سیستم تولیدمثل مردان به ویژه فرآیند اسپرماتوزنیس، هدف آسیب پذیری این ویروس قرار می گیرد و این احتمال را افزایش می دهد که کووید-۱۹ در نهایت باعث ناباروری مردان شود و یا انتقال جنسی این ویروس را تسهیل کند که به سطح عفونت بستگی دارد^[۴]. همچنین، تحقیقات در حال انجام گزارش داده اند که SARS-CoV-2 به راحتی در بیشتر مایعات بدن انسان یافته می شود^[۵-۶]. در ارتباط با مایع منی، علاقه زیادی به ارتباط احتمالی بین این نمونه مایع و میکروارگانیسم SARS-CoV-2 و همچنین پیامدهای احتمالی طولانی مدت این رابطه وجود دارد^[۷].

نظریه ای اخیر پیشنهاد کرد که ویروس ۲ SARS-CoV از آنزیم مبدل آنژیوتونسین ۲ (ACE2) به عنوان یک گیرنده برای ورود به سلول های SARS-CoV انسانی استفاده می کند که مشابه مکانیسم ورود به سلول هاست^[۸]. گیرنده های ACE2 نقشی اساسی در پاتوژن کووید-۱۹ دارند. اتصال ویروس ۲ SARS-CoV به گیرنده های این آنزیم، ورود و تکثیر آن را تسهیل می کند. بنابراین، سلول هایی که سطح بالایی از بیان ACE2 را نشان می دهند، می توانند توسط ویروس مورد هدف قرار گرفته و آسیب بینند^[۹]. برای آمیزش بین ویروس و اسپرماتوزن آنسان، حضور پروتئازهایی از قبیل پروتئاز بین غشایی سرین ۲ (TMPRSS2) برای شکستن پروتئین های میخی شکل ویروس (S) در اتصال S1/S2 و یا Ziro واحد S2 لازم هستند. این پروتئاز در پروستازوم هایی وجود دارند که از غده ای پروستات در زمان انزال به داخل مایع منی آزاد می شوند^[۱۰]. در هر حال، مطالعات اخیر نشان می دهند که برای فرآیند عفونی شدن سلول، حضور پروتئین TMPRSS2 لازم است^[۱۱-۱۳]. مطالعات زیادی باشستی در مورد کووید-۱۹ انجام شود و هنوز هیچ داده قطعی برای تأثیر

اثر بیماری کووید-۱۹ بر پارامترهای مربوط به اسperm و باروری مردان

جواد امینی مهابادی^{۱*}، فاطمه نگارش^۲^۱ دکترای تخصصی بیولوژی تولیدمثل، مرکز تحقیقات گامتوزنریس دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.^۲ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، مرکز تحقیقات سلوی و مولکولی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه ها و اهداف: پاندمی بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) ناشی از سندروم حاد تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) ممکن است مردان را در معرض خطر ناباروری قرار دهد. تأثیر مستقیم این ویروس بر اندام های دستگاه تناسلی مرد باید ارزیابی شود. SARS-CoV-2 از آنزیم تبدیل کننده ای آنژیوتونسین-۲ (ACE2) به عنوان گیرنده برای ورود به سلول های انسان استفاده می کند. مشخص شده است که ACE2 اثری بر ریه ها، همچنین در بیضه ها و آنژیوتونسین (MAS) در پروتئازهایی از قبیل TMPRSS2، TMPRSS12، TMPRSS11B و furin قادرند تا آمیخته شدن ویروس را با سلول تقویت کنند. از آنجا که مکانیسم دقیق بروز بیماری توسط این ویروس کاملاً مشخص شده و تاکنون هیچ دارویی اختصاصی یا واکسنی که اینمی صد درصد موثر نماید، برای آن طراحی نشده است، درحال حاضر مهمترین کار، قطع چرخه انتقال است. علائم کووید-۱۹ (به عنوان مثال تب) با اثرات آندرولوژیکی شناخته شده وجود دارد که باید بر جسته شود.

نتیجه گیری: از آنجا که ممکن است ۲ SARS-CoV-2 پتانسیل آلوه شدن بیضه از طریق ACE2 را داشته باشد و بر سیستم تولید مثل مردان تأثیر منفی بگذارد، لازم است با توجه به یافته ها، مطالعه ای هدفمند برای فراگیری از این بیماری شروع شود. هدف از این مطالعه، اثر بیماری کووید-۱۹ بر پارامترهای مربوط به اسperm و باروری مردان می باشد.

کلید واژه ها: کووید-۱۹؛ اسperm؛ باروری مردان؛ پاندمی.

ساختار ژنتیکی، مکانیسم پاتوژنیک و پاتوژنز کووید-۱۹

کرونا ویروس ها جزء ویروس های RNA دار تک رشته ای، پوشش دار و با قطر ۸۰ تا ۱۲۰ نانومتر هستند و به ۴ گروه آلفا، بتا، دلتا و گاما تقسیم می شوند. پیش از شناسایی کووید-۱۹، تنها شش نوع کرونا ویروس می توانستند انسان را آلوده کنند و کووید-۱۹ که عضو خانواده بتا کرونا ویروس هاست، جز هفتمنین آن ها در نظر گرفته می شود. اگرچه منشا SARS-CoV-2 هنوز در حال بررسی است، اولین داده های آنالیز فیلوجنتیک در کل ژنوم حاکی از آن است که متعلق به بتا کرونا ویروس ها (β -CoVs) می باشد [۱۵، ۱۶].

مشابه سایر بتا کروناویروس ها، ذرات ویروس SARS-CoV-2 تحت تصویربرداری میکروگراف های الکترونی عبوری مانند یک تاج خورشیدی به نظر می رستند. ذرات ویروس کروی و چند شکل هستند که خارهایی با قطر حدود ۶۰ تا ۱۴۰ نانومتر و طول ۹ تا ۱۲ نانومتری دارند [۱۷]. ژنوم SARS-CoV-2 حدود ۲۹,۸ کیلو بايت و محتوای بازهای G+C ۳۸ درصد است. این ویروس شامل چهار پروتئین ساختاری اصلی است که عبارتند از: میخی شکل (S)، غشا (M)، نوکلئوکپسید (N) و پاکت (E). جالب اینجاست که پروتئین های S، M و E همه در پاکت ویروسی جاسازی شده اند، در حالی که پروتئین N تنها پروتئینی است که با RNA ویروسی در هسته ذرات ویروسی تعامل می کند و تشکیل نوکلئوکپسید را می دهد [۱۸، ۱۹]. طبق گزارش های قبلی، پروتئین گلیکوزیله شده ی S یک خوش هوموتراپیک در سطح ذره ویروس ایجاد می کند و واسطه ی اتصال گیرنده به غشای سلول میزبان از طریق دُومین اتصال گیرنده (RBD) متعلق به دُومین S1 است [۲۰]. پروتئین های M و E نقش مهمی در هماهنگی اجتماع ویروس و تشکیل پاکت های ویروسی بالغ دارند، در حالی که پروتئین N به RNA ویروسی متصل می شود و در رونویسی و تکثیر RNA ویروسی و همچنین بسته بندی ژنوم محصور شده به ویروس نقش دارد [۲۱].

علائم بالینی و مشخصات آزمایشگاهی ابتلا به کووید-۱۹

بیماری کووید-۱۹ معمولاً به صورت ذات الیه ی ویروسی ظاهر می شود و علائم عمدۀ آن تب، سرفه ی خشک و خستگی است. دوره کمون بیماری ۱ تا ۱۴ روز گزارش شده است، ولی این علائم معمولاً بین ۳ الی ۷ روز پدیدار می گردد [۲۲، ۲۳]. در حال حاضر، اعتقاد بر این است که مردم به طور کلی از جمله زنان باردار و کوکان به این بیماری حساس هستند. بیشتر مطالعات نشان می دهند که افراد مسن میانسال مستعد ابتلا به کووید-۱۹ هستند (سن متوسط شروع حدود ۵۵ سال) [۲۴].

بزرگسالان مبتلا به این عفونت ویروسی معمولاً علائمی از قبیل تب، سرفه و خستگی را نشان می دهند که در بعضی از بیماران می تواند همراه با آبریزش بینی، سرد و سایر علائم باشد. علائم اضافی مانند اسهال اکثر شایع است [۲۵]. ویروس های تنفسی می توانند با یکدیگر تعامل

آن بر باروری مردان یا اسپرماتوزوئیدها به عنوان ناقلین انتقال جنسی این بیماری وجود ندارد (جدول ۱). با این وجود، اهمیت اشکار پروتئینازهای خانواده رنین-آئریوتنسین و TMPRSS در بیولوژی سلول های اسپرم و همچنین طرفیت این سلول ها برای ترکیب شدن با ویروس جای بحث دارد. بنابراین، هدف از این مطالعه ارزیابی اثر ویروس کووید-۱۹ بر پارامترهای مربوط به مایع منی، اسپرم و سیستم تولیدمثلی مردان می باشد.

نام نویسنده	عنوان	هدف	نتجه گیری
Groner و همکاران [۲۱]	از زایر شواغد منتشر شده در مورد ازرات کووید-۱۹ بر روی ازرات احتمالی کووید-۱۹ در سیستم تولید مثل مردان	بررسی سیستم تولید مثل مردان	ویروس کووید-۱۹ بر روی ازرات احتمالی کووید-۱۹ در مورد تأثیر سلول های اسپرم با این ویروس تأثیر نداشت
Younis و همکاران [۲۰]	ایا تأثیری در همه گیری خانواده ویروس کووید-۱۹ بر باروری مردان وجود دارد؟ اتصال ACE2 و مزون آن موضع	بررسی وجود شواغد در مورد تأثیر سلول های اسپرم با ویروس کووید-۱۹	ایا تأثیری در همه گیری خانواده ویروس کووید-۱۹ بر باروری مردان وجود دارد؟ اتصال ACE2
Bendayan و همکاران [۲۰]	با بدون ویروس معمونه باعث می شود تا مطالعه کووید-۱۹ به عنوان مثال تب در مایع منی مردان و اسپرماتوزن مکمن است محل شود	با بدون ویروس معمونه باعث مطالعه کووید-۱۹ به عنوان مثال تب در مایع منی مردان و اسپرماتوزن مکمن است محل شود	با بدون ویروس معمونه باعث مطالعه کووید-۱۹ به عنوان مثال تب در مایع منی مردان و اسپرماتوزن مکمن است محل شود
Seymen و همکاران [۲۰]	طرف دیگر باروری همه یا باروری ازرات کووید-۱۹ بر روی مطالعه احتمالی زیانی ای از کووید-۱۹ به پیشنهاد همچنین مطالعه احتمالی مردان	ترمکر بر روی مطالعه احتمالی زیانی ای از کووید-۱۹ به پیشنهاد همچنین مطالعه احتمالی مردان	طرف دیگر باروری همه یا باروری ازرات کووید-۱۹ بر روی مطالعه احتمالی زیانی ای از کووید-۱۹ به پیشنهاد همچنین مطالعه احتمالی مردان
Li و همکاران [۲۰]	امراضات بالینی و نتایج مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹ بر روی مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹	امراضات بالینی و نتایج مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹	امراضات بالینی و نتایج مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹
Li و همکاران [۲۰]	امراضات بالینی و نتایج احتلال اسپرماتوزن در بیماران کووید-۱۹	امراضات بالینی و نتایج احتلال اسپرماتوزن در بیماران کووید-۱۹	امراضات بالینی و نتایج احتلال اسپرماتوزن در بیماران کووید-۱۹
Aboabaker و Raba [۲۰]	ایا کووید-۱۹ بر باروری مردان تأثیر دارد؟	ایا کووید-۱۹ بر باروری مردان تأثیر دارد؟	ایا کووید-۱۹ بر باروری مردان تأثیر دارد؟
Aitken [۲۰]	کووید-۱۹ اسپرماتوزای انسان-ریسک های بالقوه برای نایابوی و انتقال جنسی	کووید-۱۹ اسپرماتوزای انسان-ریسک های بالقوه برای نایابوی و انتقال جنسی	کووید-۱۹ اسپرماتوزای انسان-ریسک های بالقوه برای نایابوی و انتقال جنسی
Akhigbe Hamed [۲۰]	از ارتباطات بین کووید-۱۹ و باروری مردان	از ارتباطات بین کووید-۱۹ و باروری مردان	از ارتباطات بین کووید-۱۹ و باروری مردان
Illiano و همکاران [۲۰]	ایا باروری کووید-۱۹ مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹	ایا باروری کووید-۱۹ مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹	ایا باروری کووید-۱۹ مطالعه ای از زیانی ای از کووید-۱۹

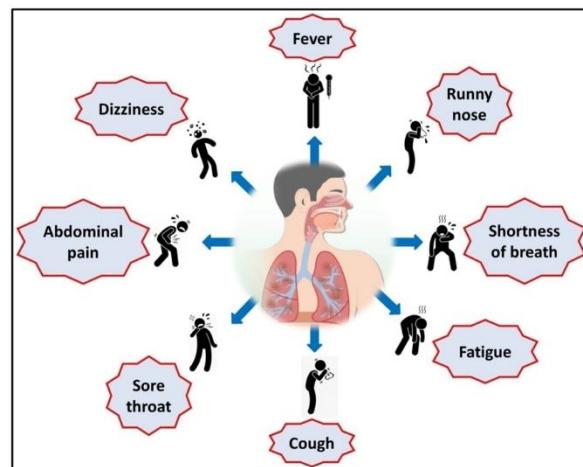
جدول ۱: بررسی مطالعات مربوط به ویروس کووید-۱۹ بر باروری مردان

به فیدبک منفی در نتیجه تحریک و ترشح زیاد LH می شود [۳۳]. این یافته ها نشان می دهد که بافت بیضه به طور مستقیم آلوده نمی شود، اما عفونت ویروسی می تواند تولید آندروژن را مختلف کند. غالباً است که بیان ACE2 در بیضه مربوط به سن است. بالاترین میزان بیان این گیرنده در بیماران ۳۰ ساله ثبت شد، در حالی که بیماران ۶۰ ساله پایین ترین سطح بیان را نشان دادند. این ممکن است نشان دهد که بیمار پسر جوان در معرض خطر بیشتری از آسیب بیضه توسط کووید-۱۹ نسبت به بیمار مسن است [۳۴]. همچنین، با انجام هیبریداسیون درجا (In-Situ Hybridization) مواد ژنومی ویروسی در نمونه های بافت بیضه تشخیص داده نشد که این مطلب نشان می دهد آسیب بیضه بیشتر به سبب پاسخ های ایمونولوژیکی و التهابی است تا آسیب مستقیم توسط ویروس [۳۵].

مکانیسم عمل ACE2 و TMPRSS و ارتباط آن ها با ناباروری مردان

در طی این سال ها مشخص شد که سطح اسپرم انسان، ACE را بیان می کند [۲۷-۲۹]. رئیس، آنزیوتانسینوژن را به آنزیوتانسین I فعال می کند. سپس، توسط ACE1 به آنزیوتانسین II تبدیل می شود که اثرات آن از طریق گیرنده های پروتئوم اسپرم انسان از قبیل: گیرنده ی نوع یک آنزیوتانسین I، AT1R و MAS مشخص می گردد [۲۷]. ACE1 بیشترین تأثیر را در سطح اسپرم اتوژنیدهای زنده و فعال دارد و در ناحیه گردن و قسمت میانی اسپرم متمرکز شده است. به نظر می رسد بیان ACE1 برای عملکرد اسپرم مهم است زیرا بیمارانی که فقدان کامل این آنزیم را نشان می دهند، توانایی باروری و لقاد ندارند. اسپرم اتوژنوا ACE2 را بیان می کند که آنزیوتانسین II را به آنزیوتانسین II-۱ تبدیل می کند [۲۸]. مشخص شده است که ACE2 در سلول های سوماتیک، سلول های زیایی بیضه ی انسان و همچنین در دستگاه تناسلی مردان بیان می شود و نقش مهمی در تولید ممثل دارد. همچنین، این آنزیم در سلول های اسپرم اتوژنیا، لایدیگ و سرتولی مشاهده می شود که در عملکرد سلول های لایدیگ و تستوسترون، تنظیم و تولید استروئیدوژنیس و عملکرد اپیتیلیوم لوله های منی ساز نقش ایفا می کند. آنزیوتانسین ۲-۱ و گیرنده اش به نام MAS در بیضه ای انسان و به طور کلی در لوله های منی ساز (از جمله سلول های سرتولی و لایدیگ) مشخص شده اند [۳۹-۴۱]. این گیرنده در قطعه اصلی دم اسپرم و دومین آکروزومال سر اسپرم، دقیقاً در همان مکان به عنوان PI3K kinase مشارک است [۴۰]. قرار دارد. فعال سازی گیرنده MAS توسط آنزیوتانسین ۲-۱ منجر به فسفوریلاسیون PI3K و در نهایت منجر به فسفوریلاسیون AKT می شود [۴۱]. با این حال، اگر فعالیت PI3K مختل شود، AKT و بیان پائین رُن های این مسیر فسفوریله می شوند و در نتیجه آبشار آپوپتوز کوتاه شده ای ایجاد می شود که سبب از دست دادن تحرک سریع، تولید ROS میتوکندری، فعال شدن

داشته باشند و برخی از باکتری ها ممکن است بر بیماری های حاد تنفسی تأثیر بگذارند، خصوصاً در بیمارانی که نقص سیستم ایمنی اساسی دارند یا دارای بیماری های مزمن تنفسی هستند مانند بیماری انسدادی مزمن ریوی یا پیروز کیستیک. نتیجه این که تعداد گزارش های تایید شده در مورد شیوع اخیر این ویروس به عنوان یک اورژانس بهداشت جهانی تلقی شده و در سطح بین المللی همچنان در حال افزایش است [۲۶] (شکل ۱).



شکل ۱: علائم SARS-CoV-2 و کووید-۱۹ در انسان

ارتباط بین کووید-۱۹ و باروری مردان

بیماری کووید-۱۹ ممکن است مردان را در معرض خطر ناباروری قرار دهد [۲۷]. مطالعات زیادی نقش آنزیم تبدیل کننده ی آنزیوتانسین (ACE)، ACE2 و گیرنده ی نوع یک آنزیوتانسین II (AT2R) را در تولید مثل مردان روشن کرده اند. گزارش شده است که ACE به وضوح در پروستات، بیضه، اپیدیدیم و منی انسان یافت می شود. این امر با تکامل بیضه در سن بلوغ، بالغ شدن سلول های زایا، تنظیم مایع اپیدیدیم و تعادل الکترولیت و در نهایت با ظرفیت پذیری اسپرم مرتبط است [۲۸]. از طرف دیگر، گزارش شده است که ACE2 در سلول های لایدیگ بیضه بزرگسالان بیان می شود و گمان می رود که نقشی اساسی در استروئیدوژن داشته باشد [۴۱]. همچنین، یک مطالعه ای مشخص کرد که گیرنده های ACE2، آنزیوتانسین ۱-۲ و MAS در سلول های لایدیگ و سرتولی و همچنین نقش احتمالی آن ها در استروئیدوژن و اسپرم اتوژن بیان می شوند [۴۲]. در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تأیید شد که میزان هورمون های لوთینیز کننده سرم (LH) و پرولاکتین به میزان قابل توجهی بالاتر است، اما سطح پائین تستوسترون گردش خون این بیماران در مقایسه با افراد سالم نشان دهنده ی سرکوب اولیه بیوسنتز تستوسترون می باشد که منجر

دانشنامه صارم در طب باروری

ارتباط بین ویروس کووید-۱۹ و اسپرم

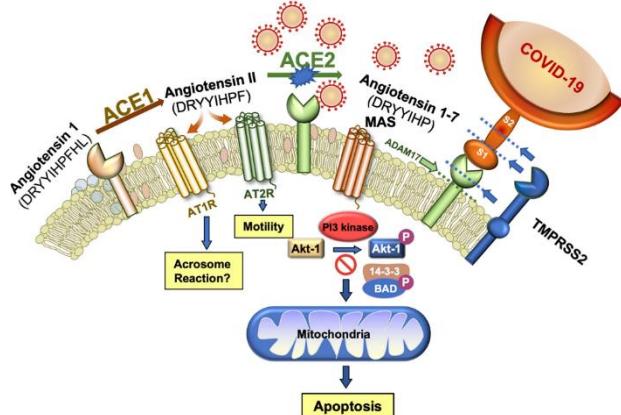
وجود ویروس در دستگاه تولید مثل در مردان، خطر ابتلا به عفونت های مقاربی را افزایش می دهد. همچنین می تواند با آلوده شدن به صورت موضوعی یا از طریق سلول های بنیادی اسپرماتوگونیا، قدرت باروری در مردان را تحت تاثیر قرار دهد. اگرچه مشخص نیست که این ویروس ها تا زیک سال پس از بهبودی در مردان زنده بمانند. تا به امروز، ۲۷ می توانند تا یک سال پس از طریق منی منتقل می شوند^[۴۳]. مطالعات زیک شناسایی شده اند که از طریق منی منتقل می شوند^[۴۴]. این اثرات شامل مشخص کردن که ویروس هایی از قبیل Zika, MUMPS, Herpes, B, C، ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، Herpes، ابولا و غیره بر سلامت تناسلی مردان اثرگذار هستند^[۴۵-۴۶]. این اثرات شامل اسپرماتوژنیس تخریب شده، کاهش تعداد اسپرم، تاثیر بر حرکت اسپرم، سطوح تغییر یافته های هورمونی و غیره می باشند^[۴۸]. فاکتورهای مختلف سبب از بین رفتن ویروس در مایع منی می شوند. هر گونه تغییر در سد خونی-بیضه ای باعث پاسخ واسطه گرهای التهابی و توقف سیستم ایمنی می شوند. علارغم گزارشات انتقال ویروس کووید-۱۹ از طریق این نمونه های منی، هیچ گونه مدرکی دال بر آلوگوی ویروس از طریق این نمونه ها وجود ندارد. در هر حال، فرآیند نوترکیبی ژنتیکی می تواند منجر به ژنتیپ های مختلف و ایجاد شیوه های مختلف شود^[۴۹]. افزایش دمای مداوم در حین عفونت های ویروسی ممکن است در سد خونی-بیضه ای اختلال ایجاد کند. شواهد تجربی نشان می دهد که حتی تنش گرمایی خفیف بیضه می تواند منجر به نشتی این سد و عبور مواد ماکرومولکولی به بیضه گردد^[۵۰-۵۱].

محققان حضور ACE2، آنژیوتونسین ۱-۷ و گیرنده MAS را در بیضه ها خصوصاً سلول های اسپرماتوگونیا، لایدیگ و سرتولی نشان داده اند^[۵۲-۵۳]. اتصال ویروس کووید-۱۹ به ACE2 می تواند منجر به افزایش بیش از حد آنژیوتونسین II شود که منجر به یک واکنش التهابی قوی به همراه اختلال عملکرد سلول های لایدیگ و سرتولی می شود. اگرچه مطالعات محدودی با حجم نمونه کم وجود دارند که این ویروس را در بیضه ها یا مایع منی ها ارزیابی می کنند، اما توجه به این نکته مهم است که هیچ مطالعه ای وجود ویروس را در بیضه ها یا اسپرم ها گزارش نکرده است. از آنجایی که آنژیوتونسین II به عنوان تحریک اسپرم شناخته می شود، مقدار اضافی این آنزیم و به دنبال آن ACE2 بیش از حد ممکن است باعث التهاب شود و بر حرکت اسپرم اثر بگذارد، به خصوص اگر التهاب در بیضه ها موضعی نباشد^[۵۷].

ویروس SARS-CoV-2 از گیرنده ACE2 برای ورود به سلول های انسان استفاده می کند و پروتئین S یا پروتئین میخی شکل توسط پروتئاز ACE2 (TMPRSS2) آغاز می شود. هر دو گیرنده ای ACE2 و TMPRSS2 در بیضه ها (سلول های اسپرماتوگونیا، سرتولی و لایدیگ) و سلول های اپیتلیال در پروستات بیان می شوند^[۵۴-۵۵]. اگر گیرنده های مربوط به این ویروس در مراحل مختلف سیستم تولید مثل مردان وجود

کاسپیاز در سیتوزوول، اتصال آنکسین ۷ به سطح سلول و اکسیداتیو آسیب DNA ای اسپرم می گردد. بنابراین، ACE2 نقش اساسی در بیولوژی اسپرم دارد^[۵۶] (شکل ۲).

از طرف دیگر، پروتئاز سرین بین غشایی نوع دو (TMPRSS2) می تواند ACE2 را در اسیدهای آمینه ۶۹۷ تا ۷۱۶ تجزیه کنند و ورود ویروس کووید-۱۹ را تسهیل نماید. انتظار می رود که شکاف به دنبال ACE2 قرار گرفتن در معرض این ویروس باعث کاهش زنده ماندن و عملکرد اسپرم شود که منجر به از بین رفتن باروری گردد. وجود پروتئازهای مرتبط از قبیل TMPRSS11B و TMPRSS127 در این سلول ها نشان می دهد که همه آن ها به عنوان پروتئازهای فعال کننده عفونت ویروسی از جمله کرونا ویروس ها عمل می کنند^[۴۱-۴۲]. انتظار می رود که وجود این پروتئازهای فعال کننده و همچنین ACE2 در غشای پلاسمای اسپرم باعث شود که ویروس کووید-۱۹ به سطح سلول متصل شود و در نهایت فیوز گردد، چه در بیضه ها و چه در طول مدت اقامت این سلول ها در اپیدیدیم^[۴۲]. بنابراین، این سلول ها دارای مجموعه کاملی از آنزیم ها و گیرنده های پردازش کننده لیگاند هستند که برای پشتیبانی از مسیرهای سیگنالینگ آنژیوتونسین مورد نیازاند و سوالاتی را در مورد نقش های فیزیولوژیکی این مسیرها و چگونگی ارتباط آن ها با بیماری کووید-۱۹ ایجاد می کنند.



شکل ۲: نقش سیستم آنژیوتونسین در بقا و عملکرد اسپرم انسان و آسیب پذیری آن در برابر حمله ای کووید-۱۹. آنژیوتونسین I یک داکاپتید بیولوژیکی غیرفعال است که توسط ACE1 شکافته می شود و آنژیوتونسین II را ایجاد می کند که به نوبه خود گیرنده های AT1R و AT2R را فعال می کند. آنژیوتونسین II توسط ACE2 پردازش می شود تا آنژیوتونسین ۱-۷ تولید شود و گیرنده MAS فعال کننده را متصل می کند. AKT1 فسفوریل شده که با فسفوریلاسیون تنظیم کننده های اصلی آپوپتوز اسپرم مانند BAD، زنده ماندن سلول را حفظ می کند. با این حال، اگر مسیر PI3K/AKT به خطر بیفتد، دفسفریلات BAD از ارتباط خود با ۳-۱۴ آزاد می شود و به سمت میتوکندری حرکت می کند و در آنجا عوامل ضد آپوپتوز را غیرفعال می کند و آشمار آپوپتوز ذاتی را از قتا می بخشد. پروتئین میخی شکل بر سطح ویروس کووید-۱۹ به طور خاص ACE2 را مهدف قرار می دهد و با این کار محرك مهم PI3K/AKT را از بین می برد. در نتیجه زنده ماندن اسپرم به خطر می افتد^[۵۶].

نشان دهنده تأثیر قابل توجهی در پاسخگویی سلول های لایدیگ به تحریک LH است [۱۶].

نتیجه گیری

کووید-۱۹ یک بیماری عفونی جدی و خطرناک است که عالم آن مشابه SARS و به صورت تب، سرفه و خستگی می باشد که بیشتر از طریق قطرات تنفسی و تماس نزدیک منتقل می شود. این بیماری تهدید بزرگی برای بهداشت و ایمنی جهان محسوب می شود و باید به سرعت از شیوع و گسترش آن جلوگیری کرد. در مورد اثرات بیماری کووید-۱۹ به عنوان یک بیماری نوظهور بر روی سیستم تولید مثل مردان، سوطن ها و فرضیه های زیادی وجود دارد. تاکنون مطالعات زیادی برای درک بهتر بیماری و پیامدهای کوتاه مدت و بلند مدت آن بر وضعیت سلامتی انجام گردیده است. همان طور که در سایر بیماری های ویروسی نشان داده شده است، درگیری سیستم تولید مثل مردان یک احتمال می باشد و هنوز مطالب زیادی در مورد این ویروس بسیار مسربی کشف نشده است. شیوع و مرگ و میر بالاتر ناشی از این بیماری در مردان به احتمال زیاد به عامل هورمونی، آرایش ژنتیکی و رفتارهای پرخطر مرتبط با سلامتی مربوط می شود. اما این بیماری همه گیر که به روش مستقیم یا غیرمستقیم بر سیستم تناسلی مردان تأثیر می گذارد، اثر منفی بر سلامت باروری مردان دارد و باعث نقص در اسپرماتوزنیک می شود.

ACE2 و TMPRSS2 در بیضه های انسان بالغ به وفور یافت می شوند و سبب ورود این ویروس به سلول مورد نظر می گرددن. کووید-۱۹ می تواند تأثیرات منفی بر اسپرماتوزن و باروری مردان داشته باشد. حتی در بیماران تحت درمان، وجود ویروس در منی غیرممکن است اما اسپرماتوزن می تواند با وجود تب مربوط به این بیماری مختلف شود. بنابراین، به عنوان یک اقدام پیشگیرانه، ارزیابی بالینی، هورمونی و پارامترهای مایع منی در بیماران مبتلا به این بیماری ویروسی در زمان عفونت به ویژه در حالات شدید توصیه می شود. متأسفانه، مطالعات اولیه دارای محدودیت هایی از قبیل اندازه کوچک نمونه، روش های آزمایش و روند بیماری است. برای تأیید نتایج و ارزیابی پیشگیری از آسیب بیضه، مطالعات بیشتری بایستی انجام گیرد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از کارکنان بخش IVF بیمارستان تخصصی صارم و مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم تقدیر و تشکر به عمل می آید.

داشته باشند، بی دلیل نیست که گفته شود می توان ویروس را در مایع منی، تغییر یافتن سد خونی-بیضه ای و دفع مایع پروستات یافت [۱۵]. تب یکی از علائمی است که در بیش از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مشاهده می گردد. این علامت می تواند به تهایی اثر منفی بر مکانیسم های فیزیولوژیکی تنظیم حرارت اسکروتوم داشته باشد. بنابراین، حتی تب در مدت زمان کم می تواند باعث کاهش تعداد و یا تحرک اسperm شود و می تواند یک پارچگی DNA ای آن را تغییر دهد. بازگشت به حالت اولیه ی پارامترهای اسperm می تواند مدت ها و گاهی اوقات تا نزدیک به سه ماه طول بکشد [۱۵]. تب ناشی از کووید-۱۹ پارامترهای اسperm را حتی در صورت عدم وجود ویروس در منی تغییر می دهد [۱۵].

کووید-۱۹ و تستوسترون: یک اختلال احتمالی هورمونی اسپرماتوزن

ارتباطات بین آندروئن ها و کووید-۱۹ بسیار پیچیده هستند. محققان زیادی اثر قوی هورمون تستوسترون را بر خطر عفونت کووید-۱۹ بیان کرده اند [۱۵۷]. نورون های بیان کننده ای هورمون آزاد کننده گنادوتropین (GnRH) از هیپوتالاموس، GnRH را ترشح می کنند که این هورمون باعث آزاد شدن هورمون تحریک کننده ای فولیکول (FSH) و LH از غده هیپوفیز می شود. سطح پایین GnRH باعث کاهش FSH و LH و در نتیجه اختلال در عملکرد سلول های سرتولی و لایدیگ می گردد [۱۵۴]. تحقیقی نشان داد در بیماران کووید-۱۹، سطح LH سریع به طور قابل توجهی بالاتر بود اما سطوح تستوسترون/LH و FSH نسبت به مردان سالم کاهش یافت که پیشنهاد می کند هیپوگونادیسم بالقوه باشند [۱۵۸]. روی هم رفته، در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نسبت تستوسترون/LH کاهش می یابد که نشان دهنده آسیب احتمالی تحت بالینی به عملکرد غدد جنسی مردان است [۱۵۹]. علاوه بر این، فعال سازی محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گونادی و تغییرات بعدی در غلظت هورمون ها نقشی اساسی در کیفیت پایین اسperm دارد [۱۶].

می توان فرض کرد که آسیب به سلول های لایدیگ و یا محور گونادتروپیک (و دقیق تر سلول های عصبی GnRH هیپوتالاموس) می تواند با ویروس های کرونا مشاهده شود. با این حال، ویژگی اولیه یا ثانویه هیپوگونادیسم مربوط به این بیماری در صورت وجود نمی تواند به طور رسمی ثابت شود و مطالعات کوهورت بیشتری لازم است (جدول ۱). صرف نظر از ماهیت رابطه بین تستوسترون و بیماری کووید-۱۹، یک معاینه آنдрولوژیکی، ارزیابی پارامترهای اسperm و ارزیابی هورمونی در زمان تشخیص این بیماری در طی چندین ماه لازم و ضروریست [۱۵]. با این وجود، احتمال اینکه این ویروس کرونا بتواند تأثیر پاتوفیزیولوژیکی بر بیضه ها داشته باشد، نشان داده شد که عفونت فعال کووید-۱۹ به طور چشمگیری باعث کاهش نسبت تستوسترون به LH می شود که این کاهش

دانشنامه صارم در طب باروری

9. Perry MJ, Arrington S, Neumann LM, Carrell D, Mores CN. It is currently unknown whether SARS-CoV-2 is viable in semen or whether COVID-19 damages sperm. *Andrology*. 2020;
10. Dimitrov DS. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus. *Cell*. 2003;115(6):652–3.
11. 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;
12. Chen Y-W, Lee M-S, Lucht A, Chou F-P, Huang W, Havighurst TC, et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol*. 2010;176(6):2986–96.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;
14. de Carvalho RC, Groner MF, Camillo J, Ferreira PRA, Fraietta R. The interference of COVID-19 in the male reproductive system: Important questions and the future of assisted reproduction techniques. *Clinics*. 2020;75.
15. Chan JF-W, To KK-W, Tse H, Jin D-Y, Yuen K-Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013;21(10):544–55.
16. He J, Tao H, Yan Y, Huang S-Y, Xiao Y. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv*. 2020;
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;
18. Zhu C, Sun B, Zhang X, Zhang B. Research Progress of Genetic Structure, Pathogenic Mechanism, Clinical Characteristics, and Potential Treatments of Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol*. 2020;11.
19. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses*. Springer; 2015. p. 1–23.
20. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*. 2020;30(4):343–55.

تاییدیه اخلاقی:

این طرح مورد تایید کمیته اخلاقی (IEC) مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم قرار گرفت.

تعارض منافع:

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

منابع مالی:

این طرح با پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم انجام پذیرفت.

منابع

1. Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia*. 2020;e13654.
2. Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol*. 2020;1–2.
3. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril*. 2020;
4. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw open*. 2020;3(5):e208292–e208292.
5. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa—Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2020;
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
7. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589–94.
8. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of 2019-nCoV in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. Available SSRN 3556665. 2020;

دانشنامه صارم در طب باروری

- Focus on severity and mortality. *Front Public Heal.* 2020;8:152.
34. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472–7.
35. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod.* 2006;74(2):410–6.
36. Castillo J, Jodar M, Oliva R. The contribution of human sperm proteins to the development and epigenome of the preimplantation embryo. *Hum Reprod Update.* 2018;24(5):535–55.
37. Valdivia A, Cortés L, Beitia M, Totorikaguena L, Agirrecoitia N, Corcostegui B, et al. Role of Angiotensin-(1-7) via MAS receptor in human sperm motility and acrosome reaction. *Reproduction.* 2020;159(3):241–9.
38. Song H, Seddighzadeh B, Cooperberg MR, Huang FW. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. *BioRxiv.* 2020;
39. Younis JS, Abassi Z, Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am J Physiol Metab.* 2020;318(6):E878–80.
40. Koppers AJ, Mitchell LA, Wang P, Lin M, Aitken RJ. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa. *Biochem J.* 2011;436(3):687–98.
41. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin (ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;
42. Singh M, Bansal V, Feschotte C. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. *Cell Rep.* 2020;32(12):108175.
43. Kurscheidt FA, Mesquita CSS, Damke GMZF, Damke E, Analine RB de A, Suehiro TT, et al. Persistence and clinical relevance of Zika virus in the male genital tract. *Nat Rev Urol.* 2019;16(4):211–30.
44. Le Tortorec A, Matusali G, Mahé D, Aubry F, Mazaud-Guittot S, Houzet L, et al. From ancient to emerging infections: the odyssey of viruses in the male genital tract. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1349–414.
45. Epelboin S, Dulouste E, Epelboin L, Benachi A, Merlet F, Patrat C. Zika virus and reproduction: facts,
21. Ashour HM, Elkhatabi WF, Rahman M, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens.* 2020;9(3):186.
22. Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, Gholami A, Nasab SDM, Kagazian H, et al. Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1).
23. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–2.
24. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *bmj.* 2020;368.
25. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):268–71.
26. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;
27. Akhigbe RE, Hamed MA. Possible links between COVID-19 and male fertility. *Asian Pacific J Reprod.* 2020;9(5):211.
28. Foresta C, Indino M, Manoni F, Scandellari C. Angiotensin-converting enzyme content of human spermatozoa and its release during capacitation. *Fertil Steril.* 1987;47(6):1000–3.
29. Hohlbrugger G, Schweißfurth H, Dahlheim H. Angiotensin I converting enzyme in rat testis, epididymis and vas deferens under different conditions. *Reproduction.* 1982;65(1):97–103.
30. Wong PYD, Fu WO, Huang SJ, Law WK. Effect of angiotensins on electrogenic anion transport in monolayer cultures of rat epididymis. *J Endocrinol.* 1990;125(3):449–56.
31. 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. *J Mol Histol.* 2010;41(1):75–80.
32. Sabeur K, Vo AT, Ball BA. Effects of angiotensin II on the acrosome reaction in equine spermatozoa. *J Reprod Fertil.* 2000;120(1):135–42.
33. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19:

59. Youssef K, Abdelhak K. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian J Urol.* 2020;
60. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online.* 2020;
61. Wang S, Zhou X, Zhang T, Wang Z. The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. *Nat Rev Urol.* 2020;1-2.
62. Gröner MF, Carvalho RC de, Camillo J, Ferreira PRA, Fraietta R. Effects of Covid-19 on male reproductive system. *Int braz j urol.* 2021;47(1):185-90.
63. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol.* 2020;
- questions and current management. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):629-45.
46. Schindell BG, Webb AL, Kindrachuk J. Persistence and sexual transmission of filoviruses. *Viruses.* 2018;10(12):683.
47. Liu W, Han R, Wu H, Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia.* 2018;50(11):e13140.
48. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020;28:100604.
49. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660-94.
50. Li Y, Zafar MI, Wang X, Ding X, Li H. Heat stress and pulsed unfocused ultrasound: the viability of these physical approaches for drug delivery into testicular seminiferous tubules. *Curr Drug Deliv.* 2020;17(5):438-46.
51. Wu H, Jiang X, Gao Y, Liu W, Wang F, Gong M, et al. Mumps virus infection disrupts blood-testis barrier through the induction of TNF- α in Sertoli cells. *FASEB J.* 2019;33(11):12528-40.
52. 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.
53. Hamdi S, Bendayan M, Huyghe E, Soufir J-C, Amar E, El Osta R, et al. COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking society of andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020;30(1):1-6.
54. Vishvarkarma R, Rajender S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia.* 2020;52(9):e13712.
55. Bendayan M, Robin G, Hamdi S, Mieusset R, Boitrelle F. COVID-19 in men: With or without virus in semen, spermatogenesis may be impaired. *Andrologia.* 2020;
56. Sergerie M, Mieusset R, Croute F, Daudin M, Bujan L. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril.* 2007;88(4):970-e1.
57. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metab Exp.* 2020;108.
58. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv.* 2020;