

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

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Review of article

#### Authors

Javad Amini Mahabadi<sup>1,2\*</sup> , PhD  
Fatemeh Negaresh<sup>2</sup>, M.Sc

<sup>1</sup> PhD of reproductive biology, Gametogenesis Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

<sup>2</sup> 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

#### Article History

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

### 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.

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

جواد امینی مهابادی<sup>۱\*</sup>، فاطمه نگارش<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دکترای تخصصی بیولوژی تولیدمثل، مرکز تحقیقات گامتوژنیزس دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

### چکیده

**زمینه ها و اهداف:** پاندمی بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) ناشی از سندرم 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 ی آنژیوتنسین-۲ (ACE2) به عنوان گیرنده برای ورود به سلول های انسان استفاده می کند. مشخص شده است که ACE2، آنژیوتنسین (۱-۷) و گیرنده اش MAS در ریه ها، همچنین در بیضه ها و خصوصاً در سلول های لاپدیک و سرتولی وجود دارند. همچنین، حضور پروتئازهایی از قبیل TMPRSS2، TMPRSS11B، TMPRSS12 و furin قادرند تا آمیخته شدن ویروس را با سلول تقویت کنند. از آنجا که مکانیسم دقیق بروز بیماری توسط این ویروس کاملاً مشخص نشده و تاکنون هیچ داروی اختصاصی یا واکسنی که ایمنی صد در صد ایجاد نماید، برای آن طراحی نشده است، در حال حاضر مهمترین کار، قطع چرخه انتقال است. علائم کووید-۱۹ (به عنوان مثال تب) با اثرات آندرولوژیکی شناخته شده وجود دارد که باید برجسته شود.

**نتیجه گیری:** از آنجا که ممکن است SARS-COV-2 پتانسیل آلوده 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 ی هدفمند برای فراگیری از این بیماری شروع شود. هدف از این مطالعه، اثر بیماری کووید-۱۹ بر پارامترهای مربوط به اسپرم و باروری مردان می باشد.

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

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۰۵

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۶/۲۰

\* نویسنده مسئول: جواد امینی مهابادی

### مقدمه

بتاکروناویروس ها (خانواده ی Coronaviridae) دارای یک ژنوم positive-sense RNA هستند که ۲۶ تا ۳۲ کیلوباز طول دارند. این ویروس ها به سبب ظاهر شبیه شاخ با گلیکوپروتئین های میخی شکل در لایه ی خارجی، کرونا ویروس نامیده می شوند<sup>[۱]</sup>. موارد متعددی از بیماری ذات الریه 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<sup>[۲]</sup>. تحقیقات در مورد جزئیات مولکولی این ویروس به سرعت آغاز شد و تاکنون حقایق زیادی در مورد این بیماری شناخته شدند<sup>[۳]</sup>.

مطالعات نشان می دهند سیستم تولیدمثل مردان به ویژه فرآیند اسپرماتوژنیزس، 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<sup>[۴، ۵]</sup>. همچنین، تحقیقات در حال انجام گزارش داده اند که SARS-COV-2 به راحتی در بیشتر مایعات بدن انسان یافت می شود<sup>[۶-۸]</sup>. در رابطه با مایع منی، علاقه زیادی به ارتباط احتمالی بین این نمونه مایع و میکروارگانیزم SARS-COV-2 و همچنین پیامدهای احتمالی طولانی مدت این رابطه وجود دارد<sup>[۹]</sup>.

نظریه ی اخیر پیشنهاد کرد که ویروس SARS-COV-2 از آنزیم مبدل آنژیوتنسین ۲ (ACE2) به عنوان یک گیرنده برای ورود به سلول های انسانی استفاده می کند که مشابه مکانیسم ورود SARS-COV-2 به سلول هاست<sup>[۱۰]</sup>. گیرنده های ACE2 نقش اساسی در پاتوژن کووید-۱۹ دارند. اتصال ویروس SARS-COV-2 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 ببینند<sup>[۱۱]</sup>. برای آمیزش بین ویروس و اسپرماتوزوای انسان، حضور پروتئازهایی از قبیل پروتئاز بین غشایی سرین ۲ (TMPRSS2) برای شکستن پروتئین های میخی شکل ویروس (S) در اتصال S1/S2 و یا زیرواحد S2 لازم هستند. این پروتئاز در پروستاتوم هایی وجود دارند که از غده ی پروستات در زمان انزال به داخل مایع منی آزاد می شوند<sup>[۱۲]</sup>.

در حال، مطالعات اخیر نشان می دهند که برای فرآیند عفونی شدن سلول، حضور پروتئین TMPRSS2 لازم است<sup>[۱۳، ۱۴]</sup>. مطالعات زیادی بایستی در مورد کووید-۱۹ انجام شود و هنوز هیچ داده قطعی برای تأثیر

**ساختار ژنتیکی، مکانیسم پاتوژنیک و پاتوژن 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 هفتمین آن ها در نظر گرفته می شود. اگرچه منشأ SARS-COV-2 هنوز در حال بررسی است، اولین داده های آنالیز فیلوژنتیک در کل ژنوم حاکی از آن است که SARS-COV-2 از یک ساختار RNA تک رشته ای تشکیل شده است که متعلق به بتا کرونا ویروس ها (β-CoVs) می باشد [۱۶، ۱۵].

مشابه سایر بتا کروناویروس ها، ذرات ویروس SARS-COV-2 تحت تصویربرداری میکروگراف های الکترونی عبوری مانند یک تاج خورشیدی به نظر می رسند. 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 ویروس SARS-COV-2 حدود ۲۹،۸ کیلو بایت و محتوای بازهای G+C ۳۸ درصد است. این ویروس شامل چهار پروتئین ساختاری اصلی است که عبارتند از: میخی شکل (S)، غشا (M)، نوکلئوکسپید (N) و پاکت (E). جالب اینجاست که پروتئین های S، M، 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 نوکلئوکسپید را می دهد [۱۹، ۱۸]. طبق گزارش های قبلی، پروتئین گلیکوزیله شده ی S یک خوشه هوموتریمریک در سطح ذره ویروس ایجاد می کند و واسطه ی اتصال گیرنده به غشای سلول میزبان از طریق دویمین اتصال گیرنده (RBD) متعلق به دویمین 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 الریه ی ویروسی ظاهر می شود و علائم عمده 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 گردند [۲۳، ۲۲]. در حال حاضر، اعتقاد بر این است که مردم به طور کلی از جمله زنان باردار و کودکان 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 آریزش بینی، سردرد و سایر علائم باشد. علائم اضافی مانند اسهال کمتر 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 آشکار پروتئینهای خانواده رنین-آنژیوتنسنین و TMPRSS در بیولوژی سلول های اسپرم و همچنین ظرفیت 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 گان	عنوان	هدف	نتیجه گیری
Groner و همکاران [۲۰۲۱] (۲۰۲۱)	اثرات کووید-۱۹ بر روی سیستم تولید مثل مردان	ارزیابی شواهد منتشر شده در مورد اثرات احتمالی کووید-۱۹ بر سیستم تولید مثل مردان	ویروس کووید-۱۹ قبلاً در مایع منی بیماران آلوده پیدا شده اما هنوز اثبات آن بر سلامت باروری مردان بررسی نگردیده است.
Younis و همکاران [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	آیا تائیری در همه گیری کووید-۱۹ بر باروری مردان وجود دارد؟ اتصال ACE2	بررسی وجود شواهد در مورد تأثیر سو خانواده ویروس کرونا بر باروری مردان و خواص تحقیقات فیزی و هدفمند در مورد این موضوع	ACE2 در بیضه انسان بزرگسال به وفور یافت می شود. مسئله ذخیره ی اسپرم به دنبال عفونت کووید-۱۹ و ایمنی آن نیز باید ارزیابی شود.
Bendayan و همکاران [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	کووید-۱۹ در مردان؛ با و بدون ویروس در مایع منی، اسپرماتوزیس ممکن است مختل شود	تأثیر علائم کووید-۱۹ به عنوان مثال تب در مایع منی مردان و اسپرماتوزیس	کووید-۱۹ می تواند تأثیرات منفی بر اسپرماتوزیس و باروری مردان داشته باشد. حتی در بیماران تحت درمان، وجود ویروس در منی غیرممکن است و جدا از وجود ویروس در منی، اسپرماتوزیس می تواند توسط تب مربوط به این ویروس مختل شود. برای مردان نابارور، به تعویق انداختن فعالیت های ART به سه ماه پس از عفونت توصیه می شود.
Seymen و همکاران [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	مشخصات بالینی و نتایج آزمایشات مایع منی در مردان مبتلا به بیماری ویروسی کووید-۱۹	تمرکز بر روی مکانیسم های احتمالی زیربنای آسیب ناشی از کووید-۱۹ به ACE2 و همچنین دستگاه تناسلی مردان	بیماری همه گیر کووید-۱۹ به روش مستقیم یا غیرمستقیم بر روی سیستم تناسلی مردان تأثیر می گذارد و تأثیر منفی بر سلامت باروری مردان و ایجاد نارسایی اسپرماتوزیس نشان می دهد. ACE2 و TMPRSS2 نقش مهمی در ورود سلول های SARS-COV-2 و کووید-۱۹ دارند. از آنجا که سیستم تناسلی مردان بیان ACE2 بالایی را نشان می دهد، اهمیت این مسیر در مورد این بیماری افزایش می یابد.
Li و همکاران [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	مشخصات بالینی و نتایج آزمایشات مایع منی در مردان مبتلا به بیماری ویروسی کووید-۱۹	بررسی ویژگی ها و پارامترهای مایع منی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹	مطالعه ی این محققان ممکن است با ارائه اطلاعات جدید به کشفان فطری در مورد پیشگیری و کنترل کووید-۱۹ کمک کند.
Li و همکاران [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	اختلال اسپرماتوزیس در بیماران کووید-۱۹	تعیین تأثیر SARS-COV-2 بر باروری مردان و تعیین میزان آسیب های ناشی از بیماری کووید-۱۹ بر باروری مردان و تغییرات هیستوپاتولوژیک در غدد مردان	سیستم تولید مثل مردان می تواند با اختلال عملکرد اسپرماتوزیس و کاهش قابل توجهی در تعداد اسپرم در بیماران کووید-۱۹ به همراه پاسخ ایمنی در بیضه و اپیدیدیم در برابر این بیماری آسیب پذیر باشد.
Abobaker و Raba [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	آیا کووید-۱۹ بر باروری مردان تأثیر دارد؟	اثر کووید-۱۹ بر سیستم تناسلی و باروری مردان	به دنبال عفونت این بیماری احتمال آسیب بیضه و نارسایی بعضی وجود دارد. احتمال آسیب بیضه در اثر حمله عفونی ویروس و از طریق اتصال ویروس SARS-COV-2 به گیرنده های ACE2 یا به پاسخ ایمنوپاتولوژیک و التهابی ایجاد می شود.
Aitken [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	کووید-۱۹ و اسپرماتوزیس انسان-ریسک های بالقوه برای نابوری و انتقال جنسی؟	بررسی ریسکها (AT2R، AT1R) و آنتی بادی های (MAS) و آنتی بادی های (ACE2 و ACE1) مورد نیاز برای پشتیبانی از ایشار سیگنالینگ آنتیوتنسنین هستند.	ویروس کووید-۱۹ به هر نوع سلول در بدن که بیان کننده ACE2 باشد حمله خواهد کرد از جمله اسپرماتوزیدهای انسانی.
Akhigbe Hamed [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	ارتباطات بین کووید-۱۹ و باروری مردان	ارزیابی ویروس های تک رشته ای RNA و حمله به بیضه ها و همچنین بررسی رابطه احتمالی بین عفونت SARS-COV-2 و تولید مثل مردان	شیوع و مرگ و میر بالاتر ناشی از کووید-۱۹ در مردان به احتمال زیاد به عامل هورمونی، آرایش ژنتیکی و رفتارهای پرخطر مرتبط با سلامت مربوط می شود. ارزیابی تهاجم مستقیم بیضه به SARS-COV-2 از طریق ACE2 یا مکانیسم های دیگر و تأثیر احتمالی عفونت ویروسی بر باروری مردان جهت درک بهتر پاتوفیزیولوژی احتمالی SARS-COV-2 در تولید مثل مردان و همچنین گره گشایی جدید در مطالعات آینده لازم است.
Illiano و همکاران [۲۰۲۰] (۲۰۲۰)	آیا بیماری کووید-۱۹ می تواند تائیری در باروری مردان داشته باشد؟	ارزیابی تأثیر مستقیم این ویروس بر اندام های دستگاه تناسلی مرد (از راه ی فریضه های در زمینه اندروژنیک برای شایهت بیولوژیکی SARS-COV-2 و نقش ACE2، آنتیوتنسنین ۱-۷ و گیرنده ی MAS در بیضه ها و به خصوص سلول های لایدیگ و سرتولی)	وجود گیرنده های MAS و آنتیوتنسنین ۱-۷ در لوله های اسپرم ساز نیز ممکن است درگیری سلول های سرتولی و سلول های زا را با این ویروس توضیح دهد. اگرچه بیان ACE2 در بیضه ممکن است نشان دهنده ورود احتمالی ویروس به این ارگان باشد، اما مطالعات مربوط به SARS-COV-2 مطابقت ها و مغایرت هایی دارند.

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

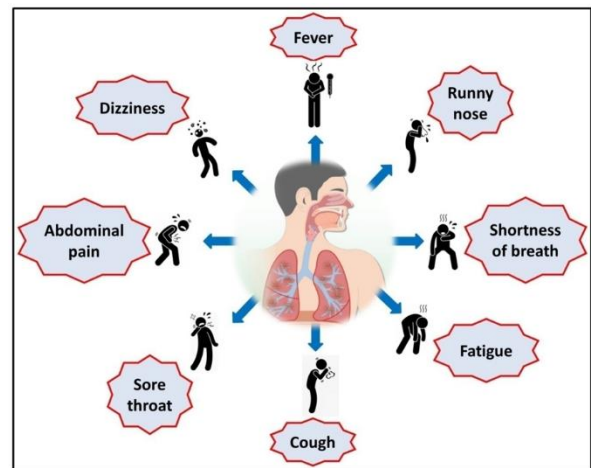
به فیدبک منفی در نتیجه تحریک و ترشح زیاد LH می شود [۳۳]. این یافته ها نشان می دهد که بافت بیضه به طور مستقیم آلوده نمی شود، اما عفونت ویروسی می تواند تولید آندروژن را مختل کند.

جالب 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 ایمنولوژیکی و التهابی است تا آسیب مستقیم توسط ویروس [۳۵، ۳۶].

### 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 [۳۷، ۳۸]. رنین، آنژیوتنسینوژن را به آنژیوتنسین I فعال می کند. سپس، توسط ACE1 به آنژیوتنسین II تبدیل می شود که اثرات آن از طریق گیرنده های پروتئوم اسپرم انسان از قبیل: گیرنده ی نوع یک آنژیوتنسین I (AT1R)، AT2R و MAS مشخص می گردد [۳۷]. ACE1 بیشترین تأثیر را در سطح اسپرماتوزوئیدهای 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 بیماری که فقدان کامل این آنزیم را نشان می دهند، توانایی باروری و لقاح ندارند. اسپرماتوزوآ ACE2 را بیان می کند که آنژیوتنسین II را به آنژیوتنسین ۱-۷ تبدیل می کند [۳۸]. مشخص شده است که ACE2 در سلول های سوماتیک، سلول های زایای بیضه ی انسان و همچنین در دستگاه تناسلی مردان بیان می شود و نقش مهمی در تولیدمثل دارد. همچنین، این آنزیم در سلول های اسپرماتوگونیا، لایدیگ و سرتولی مشاهده می شود که در عملکرد سلول های لایدیگ و تستوسترون، تنظیم و تولید استروئیدوژنریس و عملکرد اپیتلیوم لوله های منی ساز نقش ایفا می کند. آنژیوتنسین ۱-۷ و گیرنده اش به نام MAS در بیضه ی انسان و به طور کلی در لوله های منی ساز (از جمله سلول های سرتولی و لایدیگ) مشخص شده اند [۳۹، ۴۰]. این گیرنده در قطعه اصلی دم اسپرم و دومی آکروزومال سر اسپرم، دقیقاً در همان مکان به عنوان phosphoinositide 3 kinase (PI3K) قرار دارد. فعال سازی گیرنده MAS توسط آنژیوتنسین ۱-۷ منجر به فسفوریلاسیون PI3K و در نهایت منجر به فسفوریلاسیون AKT می شود [۴۰]. با این حال، اگر فعالیت PI3K مختل شود، AKT و بیان پائین ژن های این مسیر فسفوریله می شوند و در نتیجه آشکار 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 فیبروز 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 [۳۶] (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 آنژیوتنسین (ACE)، ACE2 و گیرنده ی نوع یک آنژیوتنسین 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 [۲۸-۳۰]. 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 استروئیدوژنریس داشته باشد [۳۱]. همچنین، یک مطالعه ای مشخص کرد که گیرنده های ACE2، آنژیوتنسین ۱-۷ و MAS در سلول های لایدیگ و سرتولی و همچنین نقش احتمالی آن ها در استروئیدوژنریس و اسپرماتوژنریس بیان می شوند [۳۲]. در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تأیید شد که میزان هورمون های لوتئینیز 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 صرم در طب باروری

### ارتباط بین ویروس کووید-۱۹ و اسپرم

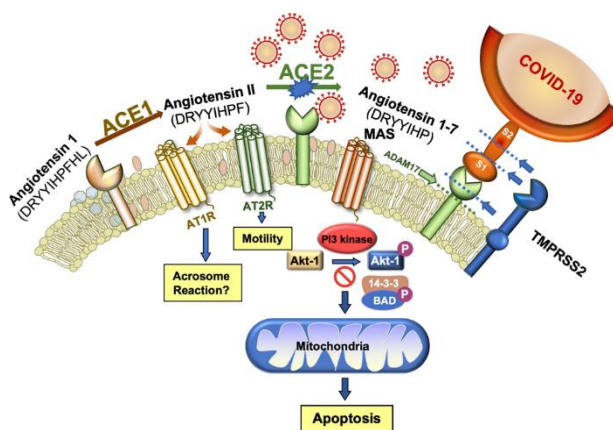
وجود ویروس در دستگاه تولید مثل در مردان، خطر ابتلا به عفونت های مقاربتی را افزایش می دهد. همچنین می تواند با آلوده شدن به صورت موضعی یا از طریق سلول های بنیادی اسپرماتوگونیا، قدرت باروری در مردان را تحت تاثیر قرار دهد. اگرچه مشخص نیست که این ویروس ها تا چه اندازه در منی وجود دارند، اما برخی ویروس ها مانند ویروس Zika، می توانند تا یک سال پس از بهبودی در مردان زنده بمانند. تا به امروز، ۲۷ ویروس شناسایی شده اند که از طریق منی منتقل می شوند [۴۳]. مطالعات مشخص کردند که ویروس هایی از قبیل Zika، MUMPS، هپاتیت B، هپاتیت C، ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، Herpes، ابولا و غیره بر سلامت تناسلی مردان اثرگذار هستند [۴۴-۴۷]. این اثرات شامل اسپرماتوزنزیس تخریب شده، کاهش تعداد اسپرم، تاثیر بر تحرک اسپرم، سطوح تغییر یافته ی هورمونی و غیره می باشند [۴۸]. فاکتورهای مختلفی سبب از بین رفتن ویروس در مایع منی می شوند. هر گونه تغییر در سد خونی-بیضه ای باعث پاسخ واسطه گراهای التهابی و توقف سیستم ایمنی می شوند. علائم گزارشات انتقال ویروس کووید-۱۹ از طریق نمونه های منی، هیچ گونه مدرکی دال بر آلودگی ویروس از طریق این نمونه ها وجود ندارد. در هرحال، فرآیند نوترکیبی ژنتیکی می تواند منجر به ژنوتیپ های مختلف و ایجاد شیوع های مختلف شود [۴۹]. افزایش دمای مداوم بدن 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 نشستی این سد و عبور مواد ماکرومولکولی به بیضه گردد [۵۰-۵۱].

محققان حضور ACE2، آنژیوتنسین ۱-۷ و گیرنده ی MAS را در بیضه ها خصوصا 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 آنژیوتنسین II شود که منجر به یک واکنش التهابی قوی به همراه اختلال عملکرد سلول های لیدیگ 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 آنژیوتنسین 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 تحرک اسپرم اثر بگذارد، به خصوص اگر التهاب در بیضه ها موضعی نباشد [۲۷].

ویروس SARS-COV-2 از گیرنده ی ACE2 برای ورود به سلول های انسان استفاده می کند و پروتئین S یا پروتئین میخی شکل توسط پروتئاز سرین بین غشایی (TMPRSS2) آغاز می شود. هر دو گیرنده ی 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

کاسپاز در سیتوزول، اتصال آنکسین V به سطح سلول و اکسیداتیو آسیب DNA اسپرم می گردد. بنابراین، ACE2 نقش اساسی در بیولوژی اسپرم دارد [۵] (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 ACE2 به دنبال 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 [۴۴، ۴۶، ۴۶]. 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 آنژیوتنسین مورد نیازند و سوالاتی را در مورد نقش های بیولوژیکی این مسیرها و چگونگی ارتباط آن ها با بیماری کووید-۱۹ ایجاد می کنند.



شکل ۲: نقش سیستم آنژیوتنسین در بقا و عملکرد اسپرم انسان و آسیب پذیری آن در برابر حمله ی کووید-۱۹. آنژیوتنسین I یک دکاپپتید بیولوژیکی غیرفعال است که توسط ACE1 شکافته می شود و آنژیوتنسین II را ایجاد می کند که به نوبه خود گیرنده های AT1R و AT2R را فعال می کند. آنژیوتنسین II توسط ACE2 پردازش می شود تا آنژیوتنسین ۱-۷ تولید شود و گیرنده MAS فعال کننده PI3K را متصل می کند. AKT فسفریل 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 Akt-1 آزاد می شود و به سمت میتوکندری حرکت می کند و در آنجا عوامل ضد آپوپتوز را غیرفعال می کند و آبشار آپوپتوز ذاتی را ارتقا می بخشد. پروتئین میخی شکل بر سطح ویروس کووید-۱۹ به طور خاص ACE2 را هدف قرار می دهد و با این کار محرک مهم PI3K/AKT را از بین می برد. در نتیجه زنده ماندن اسپرم به خطر می افتد [۵].

نشان دهنده تأثیر قابل توجهی در پاسخگویی سلول های لایدیگ به تحریک LH است [۶۱].

### نتیجه گیری

کووید-۱۹ یک بیماری عفونی جدی و خطرناک است که علائم 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 تولیدمثل مردان یک احتمال می باشد و هنوز مطالب زیادی در مورد این ویروس بسیار مسری 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 اسپرماتوژنیک 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 گردند. کووید-۱۹ می تواند تأثیرات منفی بر اسپرماتوژن و باروری مردان داشته باشد. حتی در بیماران تحت درمان، وجود ویروس در منی غیرممکن است اما اسپرماتوژن می تواند با وجود تب مربوط به این بیماری مختل 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 پرستات یافت [۵۵]. تب یکی از علائمی است که در بیش از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مشاهده می گردد. این علامت می تواند به تنهایی 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 اسپرم شود و می تواند یکپارچگی DNA ی آن را تغییر دهد. بازگشت به حالت اولیه ی پارامترهای اسپرم می تواند مدت ها و گاهی اوقات تا نزدیک به سه ماه طول بکشد [۵۶]. تب ناشی از کووید-۱۹ پارامترهای اسپرم را حتی در صورت عدم وجود ویروس در منی تغییر می دهد [۵۳].

### کووید-۱۹ و تستوسترون: یک اختلال احتمالی هورمونی اسپرماتوژن

ارتباطات بین آندروژن ها و کووید-۱۹ بسیار پیچیده هستند. محققان زیادی اثر قوی هورمون تستوسترون را بر خطر عفونت کووید-۱۹ بیان کرده اند [۵۷]. نورون های بیان کننده ی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس، GnRH را ترشح می کنند که این هورمون باعث آزاد شدن هورمون تحریک کننده ی 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 [۵۴]. تحقیقی نشان داد در بیماران کووید-۱۹، سطح LH سرمی به طور قابل توجهی بالاتر بود اما سطوح تستوسترون/LH و FSH نسبت به مردان سالم کاهش یافت که پیشنهاد می کند هیپوگنادیسم بالقوه باشند [۵۸]. 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 [۵۹]. علاوه بر این، فعال سازی محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گوندادی و تغییرات بعدی در غلظت هورمون ها نقشی اساسی در کیفیت پایین اسپرم دارد [۶۰].

می توان فرض کرد که آسیب به سلول های لایدیگ و یا محور گوندوتروپیک (و دقیق تر سلول های عصبی GnRH هیپوتالاموس) می تواند با ویروس های کرونا مشاهده شود. با این حال، ویژگی اولیه یا ثانویه هیپوگنادیسم 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 آندرولوژیکی، ارزیابی پارامترهای اسپرم و ارزیابی هورمونی در زمان تشخیص این بیماری در طی چندین ماه لازم و ضروریست [۵۵]. 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

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, Agirregoitia 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, Dulouist E, Epelboin L, Benachi A, Merlet F, Patrat C. Zika virus and reproduction: facts,
  21. Ashour HM, Elkhatib 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, Kaghazian 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, Schweisfurth 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- $\alpha$  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. Vishvkarma 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;