

Letter to editor**Does COVID-19 negatively affect male fertility?**Emad Behboudi^{1*}, Parisa Zeynali¹

1. Khoy University of Medical Sciences, Khoy, Iran

Received: 12 December 2022

Accepted for publication: 10 December 2022

[EPub a head of print- 31 December 2022]

Payesh: 2022; 21(6): 641- 645

Dear Editor,

There is minimal data on the effects of COVID-19 on male fertility, so it has become an important topic for investigation. The coronavirus (SARS-CoV-2) can damage the testicles as well as the male reproductive system through various mechanisms and cause infertility in men. In a study 'in situ hybridization' did not detect the viral genome in testicular tissue samples. This suggests that the testicular damage was probably due to the inflammatory and immune response and not due to direct damage by the virus. Therefore, there is a possibility of testicular damage and subsequent infertility following a COVID-19 infection. Testicular damage can be caused either by direct viral invasion by binding the SARS-COV2 virus to ACE2 receptors or by an immune and inflammatory response. Follow-up studies of the reproductive function of recovered male patients are needed to investigate this possibility.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, Infertility

* Corresponding Author: Department of Basic Sciences, Khoy University of Medical Sciences, Khoy, Iran
E-mail: emadbehboudi69@gmail.com

نامه به سردبیر

آیا بیماری COVID-19 بر قدرت باروری افراد مذکر تاثیر منفی دارد؟

عماد بهبودی^{۱*}، پریسا زینالی^۱

۱. دانشگاه علوم پزشکی خوی، خوی، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۹/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۹

[نشر الکترونیک پیش از انتشار - ۱۱ دی ۱۴۰۱]

نشریه پایش: ۶۴۵-۶۴۱(۶): ۲۱، ۱۴۰۱

سردبیر محترم

ناتوانی در باروری پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی محافظت نشده و منظم به عنوان ناباروری تعریف می شود. گزارش شده است که حدود ۸ تا ۱۲ درصد از زوج ها در سراسر جهان از ناباروری رنج می برند و در کل ۵۰ درصد موارد ناباروری مربوط به مردان است [۱]. شایع ترین بیماری مرتبط با ناباروری مردان شامل واریکوسل، اختلالات غدد درون ریز، انسداد مجرای اسپرم، آنتی بادی های ضد اسپرم، گنادوتوکسین ها، داروها، عفونت، اختلال عملکرد جنسی و نارسایی انزال می باشد. ویروس ها می توانند دستگاه تناسلی را آلوده کرده و با مکانیسم های مختلف به مایع منی آسیب برسانند. چندین ویروس مانند سایتومگالوویروس (CMV)، ویروس اپشتین بار (EBV)، ویروس پاپیلوما می انسانی (HPV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، در مایع منی مردان بدون علامت شناسایی شده اند که ممکن است در ناباروری مردان نقش داشته باشند [۱، ۲].

کلید واژه ها: کووید ۱۹، سارس کروناویروس ۲، ناباروری

* نویسنده پاسخگو: خوی، دانشگاه علوم پزشکی، گروه علوم پایه

E-mail: emadbehboudi69@gmail.com

تعداد بسیار محدودی داده در مورد اثرات COVID-19 بر باروری مردان وجود دارد، بنابراین به موضوع مهمی برای محققان تبدیل شده است. کروناویروس SARS-CoV-2 عامل بیماری COVID-19 با مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند به بیضه و همچنین دستگاه تناسلی مردانه آسیب رسانده و باعث ناباروری در مردان گردد. گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) نقش کلیدی در بیماریزایی COVID-19 دارند. اتصال ویروس SARS-CoV2 به گیرنده‌های ACE2، ورود و تکثیر سلولی آن را تسهیل می‌کند. بنابراین، سلول‌هایی که سطح بالایی از بیان ACE2 را نشان می‌دهند، پتانسیل هدف قرار گرفتن و آسیب دیدن توسط ویروس را دارند [۳]. مطالعات متعدد سطح بیان ACE2 بالا را در سلول‌های بیضه، به طور عمده در سلول‌های مجرای اسپرم‌ساز، اسپرماتوگونی، سلول‌های لیدینگ و سلول‌های سرتولی شناسایی کردند. بر اساس نتایج این مطالعات، نتیجه‌گیری می‌شود که بیضه می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای آسیب مستقیم ویروس SARS-CoV2 باشد. مطالعه دیگری که پس از شیوع عفونت SARS-CoV در سال ۲۰۰۲ انجام شد، نشان داد که اרקیت یکی از عوارض شناخته شده سارس است [۴]. سوال اصلی این است که آیا COVID-19 پتانسیل ایجاد آسیب به بیضه و ناباروری در بیماران مرد را دارد یا خیر؟ تاکنون پاسخ قطعی وجود ندارد زیرا پاسخ به این مسئله نیازمند پیگیری عملکرد تولید مثلی بیماران مرد بهبود یافته است.

ترشحات غدد درون ریز، ویژگی‌های ژنتیکی، فیزیولوژیکی و روانی و همچنین عادات اجتماعی و سبک زندگی مانند سیگار کشیدن و مصرف الکل بر باروری انسان تأثیر می‌گذارد. در طول همه‌گیری COVID-19، چندین عامل اضافی، از جمله: (۱) اثرات بیولوژیکی عفونت COVID-19 بر غدد جنسی، (۲) اثرات COVID-19 بر سلامت روان، (۳) اثرات همه‌گیر COVID-19 بر رفتار جنسی ممکن است بر باروری تأثیر بگذارد [۵، ۶]. اگر ویروس به سلول‌های تناسلی آسیب برساند، فرآیند اسپرم‌زایی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد که ممکن است برای باروری مردان خطر ایجاد کند. جالب توجه است که بیان ACE2 در بیضه مرتبط با سن است. بیشترین میزان بیان در بیماران ۳۰ ساله ثبت شده است که بیشتر از افراد ۲۰ ساله است، در حالی که بیماران ۶۰ ساله کمترین سطح بیان را نشان می‌دهند. این ممکن است نشان‌دهنده این باشد که بیماران مرد جوان در مقایسه با بیماران مسن‌تر در معرض بیشتری برای آسیب بیضه توسط COVID-19 هستند [۶].

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) با ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس در پاسخ به کاهش سطوح هورمون‌های جنسی در گردش، استروژن‌ها در زنان و تستوسترون در مردان واسطه می‌شود. GnRH تولید هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینه کننده (LH) را در هیپوفیز قدامی تحریک می‌کند. در مردان، LH سلول‌های لیدینگ را هدف قرار می‌دهد و FSH روی سلول‌های سرتولی در بیضه اثر می‌گذارد و باعث سنتز تستوسترون مسئول اسپرم‌زایی می‌شود. در زنان، FSH رشد فولیکول و تولید استروژن را تحریک می‌کند، در حالی که LH باعث تخمک‌گذاری می‌شود و تولید پروژسترون و استروژن را بیشتر تحریک می‌کند. بنابراین، اختلال در محور HPG پیامدهای مستقیمی برای باروری در مردان و زنان دارد. تعامل بین محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) پاسخ استرس داخلی و خارجی را ادغام می‌کند و محور HPG نیز ممکن است به اثرات احتمالی عفونت COVID-19 بر باروری انسان کمک کند [۷].

بررسی هیستوپاتولوژیک ارتشاح‌های التهابی را به طور عمده در لوله‌های اسپرم‌ساز نشان داده است. ایمونوهیستوشیمی رسوب IgG را به طور عمده در اپیتلیوم منی‌ساز، بینابینی، سلول‌های زایای د تعداد بسیار محدودی داده در مورد اثرات COVID-19 بر باروری مردان وجود دارد، بنابراین به موضوع مهمی برای محققان تبدیل شده است. کروناویروس SARS-CoV-2 عامل بیماری COVID-19 با مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند به بیضه و همچنین دستگاه تناسلی مردانه آسیب رسانده و باعث ناباروری در مردان گردد. گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) نقش کلیدی در بیماریزایی COVID-19 دارند. اتصال ویروس SARS-CoV2 به گیرنده‌های ACE2، ورود و تکثیر سلولی آن را تسهیل می‌کند. بنابراین، سلول‌هایی که سطح بالایی از بیان ACE2 را نشان می‌دهند، پتانسیل هدف قرار گرفتن و آسیب دیدن توسط ویروس را دارند [۳]. مطالعات متعدد سطح بیان ACE2 بالا را در سلول‌های بیضه، به طور عمده در سلول‌های مجرای اسپرم‌ساز، اسپرماتوگونی، سلول‌های لیدینگ و سلول‌های سرتولی شناسایی کردند. بر اساس نتایج این مطالعات، نتیجه‌گیری می‌شود که بیضه می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای آسیب مستقیم ویروس SARS-CoV2 باشد. مطالعه دیگری که پس از شیوع عفونت SARS-CoV در سال ۲۰۰۲ انجام شد، نشان داد که اרקیت یکی از عوارض شناخته شده سارس است [۴]. سوال اصلی این است که آیا COVID-19

پتانسیل ایجاد آسیب به بیضه و ناباروری در بیماران مرد را دارد یا خیر؟ تاکنون پاسخ قطعی وجود ندارد زیرا پاسخ به این مسئله نیازمند پیگیری عملکرد تولید مثلی بیماران مرد بهبود یافته است.

ترشحات غدد درون ریز، ویژگیهای ژنتیکی، فیزیولوژیکی و روانی و همچنین عادات اجتماعی و سبک زندگی مانند سیگار کشیدن و مصرف الکل بر باروری انسان تأثیر می گذارد. در طول همه گیری COVID-19، چندین عامل اضافی، از جمله: (۱) اثرات بیولوژیکی عفونت COVID-19 بر غدد جنسی، (۲) اثرات COVID-19 بر سلامت روان، (۳) اثرات همه گیر COVID-19 بر رفتار جنسی ممکن است بر باروری تأثیر بگذارد [۵، ۶]. اگر ویروس به سلولهای تناسلی آسیب برساند، فرآیند اسپرمزایی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد که ممکن است برای باروری مردان خطر ایجاد کند. جالب توجه است که بیان ACE2 در بیضه مرتبط با سن است. بیشترین میزان بیان در بیماران ۳۰ ساله ثبت شده است که بیشتر از افراد ۲۰ ساله است، در حالی که بیماران ۶۰ ساله کمترین سطح بیان را نشان می دهند. این ممکن است نشان دهنده این باشد که بیماران مرد جوان در مقایسه با بیماران مسن تر در معرض خطر بیشتری برای آسیب بیضه توسط COVID-19 هستند [۶].

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) با ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس در پاسخ به کاهش سطوح هورمون های جنسی در گردش، استروژن ها در زنان و تستوسترون در مردان واسطه می شود. GnRH تولید هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینه کننده (LH) را در هیپوفیز قدامی تحریک می کند. در مردان، LH سلولهای لیدیگ را هدف قرار می دهد و FSH روی سلولهای سرتولی در بیضه اثر می گذارد و باعث سنتز تستوسترون مسئول اسپرمزایی می شود. در زنان، FSH رشد فولیکول و تولید استروژن را تحریک می کند، در حالی که LH باعث تخمک گذاری می شود و تولید پروژسترون و استروژن را بیشتر تحریک می کند. بنابراین، اختلال در محور HPG پیامدهای مستقیمی برای باروری در مردان و زنان دارد. تعامل بین محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) پاسخ استرس داخلی و خارجی را ادغام می کند و محور HPG نیز ممکن است به اثرات احتمالی عفونت COVID-19 بر باروری انسان کمک کند [۷].

بررسی هیستوپاتولوژیک ارتشاح های التهابی را به طور عمده در لوله های اسپرم ساز نشان داده است. ایمونوهیستوشیمی رسوب IgG را به طور عمده در اپیتلیوم منی ساز، بینابینی، سلول های زایای دژنره شده و سلول های سرتولی نشان میدهد. اینها تقریباً همان انواع سلولی هستند که بیان ACE2 بالایی را بروز می دهند. جالب توجه است که هیپریداسیون درجا ژنوم ویروسی را در نمونه های بافت بیضه تشخیص نمی دهد [۸-۱۰]. این مسئله نشان می دهد که آسیب بیضه احتمالاً به دلیل پاسخ التهابی و ایمنی است و نه به دلیل آسیب مستقیم توسط ویروس. بنابراین، احتمال آسیب بیضه و متعاقب آن ناباروری به دنبال عفونت COVID-19 وجود دارد. آسیب بیضه یا در اثر تهاجم مستقیم ویروسی از طریق اتصال ویروس SARS-COV2 به گیرنده های ACE2 یا ثانویه به واسطه پاسخ ایمنی و التهابی میتواند ایجاد شود. بنابراین، برای بررسی این امکان، مطالعات پیگیری عملکرد تولید مثل بیماران مرد بهبود یافته مورد نیاز است.

منابع

- Behboudi E, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Ghavami N, Seyed Khorrami SM, Rezaei F, Charostad J, Shatizadeh Malekshahi S, Shafiei-Jandaghi NZ. Molecular detection of HHV1-5, AAV and HPV in semen specimens and their impact on male fertility. *Human Fertility* 2019;22:133-8
- Charostad J, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Ghavami N, Khorrami SM, Behboudi E, Jalilvand S, Malekshahi SS, Shafiei-Jandaghi NZ. Detection of human herpes viruses 1-5 in miscarriage: A case-control study. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2020;18:501
- Behboudi, E. and V. Hamidi-Sofiani, CD147: A missing key in the corona virus disease-2019 (COVID-19). *Payesh* 2020;19:467-468 [Persian]
- Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, Finelli R, Selvam MK, Henkel R, Mojgan M, Agarwal A. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *The world Journal of Men's Health* 2020;38:506

5. Behboudi E, Shamsi A, Hamidi-Sofiani V, Oladnabi M. The effects of fasting in Ramadan on the risk factors of COVID-19 in adolescents: a brief review. *International Journal of Pediatrics*. 2021;9:12835-42.
6. Aassve A, Cavalli N, Mencarini L, Plach S, Livi Bacci M. The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science* 2020;369:370-1
7. Varlas VN, Bors RG, Nasui B, Mititelu M, Gheorghiu AR, Pop A. Key points in fertility preservation treatment strategies during covid-19 pandemic. an update on pharmacological therapies. *Farmacia* 2021;69:189-99
8. Lee W, A. Mok, and J.P. Chung, Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Medical Journal* 2021; 27:118
9. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Al Dweik R, Cherfane M, Moch H, Bornstein SR, Varga Z. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility?. *Hormone and Metabolic Research* 2022;3:125
10. Emadi M.S, Soltani S, Noori B, Zandi M, Shateri Z, et al. Highly Conserve Sequences in Envelope, Nucleoprotein and RNA-Dependent RNA Polymerase of SARS-CoV-2 in Nasopharyngeal Samples of the COVID-19 Patients; a Diagnostic Target for Further Studies. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia* 2022;7:78-83