

سلول‌های میزبان متاثر در بافت‌های تولید مثلی مردانه و مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2

الهام کریمی^۱، دریا سالخورده^۲، مهدیس حکاکی^۳، ایمان شامحمدی^۴، نگین جهانگیری^۵، فاطمه بایگان^۳، بهیه نام‌آور جهرمی^۶،
پگاه موسوی^۷، سید مهدی کلانتر^۸، سودابه ثابتیان^۹

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: COVID-19 که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود، با آسیب به چندین سیستم ارگان مرتبط است. یکی از جنبه‌های قابل توجه این ویروس تأثیر آن بر باروری مردان و دستگاه تناسلی است. هدف ما جهت بررسی اجمالی مسیرهای مولکولی درگیر به منظور پیش‌بینی اثرات ویروس بر سیستم تناسلی مردان، اسپرم‌زایی و پارامترهای مایع منی می‌باشد.

روش‌ها: پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus (مقالات منتشر شده از سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۳) برای مطالعاتی که تأثیر کووید-۱۹ را بر مسیرهای مرتبط با سیستم تناسلی مردان در سطح سلولی گزارش می‌کنند، جستجو گردید و ۹۸ مقاله بررسی شد.

یافته‌ها: اثرات کووید-۱۹ ممکن است مستقیماً به دلیل حملات ویروس به دستگاه تناسلی مردان ایجاد شود و یا ممکن است به دلیل واکنش بیش از حد نامطلوب پاسخ ایمنی، مانند طوفان سیتوکین‌ها یا کاهش آن‌ها باشد. سیستم رنین-آنژیوتانسین و مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT نیز درگیر هستند. تعداد و تحرک اسپرم کاهش می‌یابد، اگرچه تقریباً بهبودی در عرض چند ماه مشاهده شد. برخلاف داروهای مورد استفاده برای درمان کووید-۱۹ که اثرات متناقضی نشان دادند به نظر می‌رسد واکسن‌ها هیچ اثر نامطلوب ملموسی بر باروری مردان ندارند.

نتیجه‌گیری: تأثیر SARS-CoV-2 بر باروری و سیستم تولید مثل مردان به دلیل وجود دو عامل میزبان اصلی شامل ACE2 و TMPRSS2 و درگیر شدن مسیرهای مرتبط قابل توجه است. می‌توان به درگیری بالقوه این اندام‌ها و اثرات بعدی آن بر نسل‌های آینده اشاره کرد. درک این فرایند ممکن است سرنخی برای مدیریت اثربخش ارائه دهد.

واژگان کلیدی: SARS-CoV-2؛ COVID-19؛ ناباروری مردانه؛ اسپرماتوژنز؛ پارامترهای اسپرم

ارجاع: کریمی الهام، سالخورده دریا، حکاکی مهدیس، شامحمدی ایمان، جهانگیری نگین، بایگان فاطمه، نام‌آور جهرمی بهیه، موسوی پگاه، کلانتر سید مهدی، ثابتیان سودابه. سلول‌های میزبان متاثر در بافت‌های تولید مثلی مردانه و مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۸): ۴۱۸-۴۳۰.

مختلف مثل قلب، کلیه‌ها، شش‌ها، کبد و سایر بخش‌های بدن می‌شود که طوفان سیتوکین و التهاب را به دنبال دارد (۲، ۳).
ویروس‌ها، از طریق برهم کنش بین آنتن‌ها و پذیرنده‌های سلولی که آنزیم ۲ تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE2) نامیده می‌شوند، به

مقدمه

در پایان سال ۲۰۱۹، در چین، سندرم‌های تنفسی حاد ناشی از کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) منجر به ذات‌الریه شد که به یک پاندمی جهانی انجامید (۱). بر اساس آخرین شواهد، SARS-CoV-2 منجر به آسیب به اندام‌های

- ۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- کارشناس زیست‌شناسی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- ۳- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
- ۴- استادیار، فلوشیپ آندروولوژی (ناباروری و اختلالات جنسی مردان)، گروه اورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
- ۵- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه و فنی مهندسی، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، ایران
- ۶- استاد، فلوشیپ نازایی و IVF، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
- ۷- استادیار، دکترای تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشکده‌ی سلامت هرمزگان، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
- ۸- استاد، دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی انسانی مرکز تحقیقات و بالینی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
- ۹- استادیار، دکترای تخصصی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سودابه ثابتیان؛ استادیار، دکترای تخصصی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
Email: soudabehsabet@gmail.com

یافته‌ها

اثرات کووید-۱۹ ممکن است مستقیماً به دلیل حملات ویروس به دستگاه تناسلی مردان ایجاد شود یا ممکن است به دلیل واکنش بیش از حد نامطلوب پاسخ ایمنی، مانند طوفان سیتوکین‌ها یا کاهش آن‌ها باشد. سیستم رنین-آنژیوتانسین و مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT نیز درگیر هستند. تعداد و تحرک اسپرم کاهش می‌یابد، اگرچه تقریباً بهبودی در عرض چند ماه مشاهده شد. برخلاف داروهای مورد استفاده برای درمان کووید-۱۹ که اثرات متناقضی نشان دادند به نظر می‌رسد واکنش‌ها هیچ اثر نامطلوب ملموسی بر باروری مردان ندارند.

بحث

اثرات COVID-19 روی سیستم‌های تولید مثلی مردان

بررسی مابعد منی در مردان مبتلا به COVID-19 نشان می‌دهد که دلیل تخریب گسترده سلول‌های زایشی، حضور قابل توجه سلول‌های آپوپتوزی و تکثیر لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B و ماکروفاژها در بیضه‌هاست که نشان می‌دهد بیماران مبتلا به COVID-19، تورم بیضه ناشی از ویروس را دارند که منجر به نقص در عملکرد اسپرماتوزن می‌شود (۱۹، ۲۰). به علاوه، ورم فضای بینابینی و التهاب خفیف لنفوسیتی می‌تواند در بیضه‌های بیماران مبتلا به COVID-19 دیده شود (۲۱).

Yao و همکاران، ۲۶ نمونه اتوپسی شده را از بیماران مبتلا به COVID-19 ضعیف شده بررسی و مشاهده کردند که آنتن‌های SARS-CoV-2 موجود در اندوتلیال مرزهای بین بیضه-خون، لوله‌های منی‌ساز و اسپرم در ۳ تا از بیماران در اپیدیدیم (محل ذخیره‌ی اسپرم) قرار گرفته‌اند (۲۲).

در یک مطالعه‌ی دیگر، Peirouvi و همکاران، سطوح افزایش یافته‌ای از سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF- α ، IL-1 β و IL-6 و تنظیم پایین دستی ژن‌های مرتبط با سد خون-بیضه مثل claudin و cooludin و Connexin-43 در بافت‌های بیضه مشاهده شده است که نشان می‌دهد عفونت COVID-19 می‌تواند تمامیت سد خون-بیضه را به هم بریزد (۲۳). در نتیجه، به نظر می‌رسد که SARS-CoV-2 عملکرد بیضه را با تحریک آماس بیضه خودایمنی دچار اختلال می‌کند که خود منجر به تخریب سد بیضه-خون می‌شود. اینکه آیا آسیب بیضوی مرتبط با عفونت مستقیم ویروسی در سلول‌های بیضوی یا ناشی از خودایمنی کنترل نشده است، هنوز مشخص نیست. یکی از چالش‌ها بر سر راه تعیین اثر عفونت SARS-CoV-2 روی سیستم تولیدمثلی مردان، تفاوت در شدت بیماری و پاسخ ایمنی به ویروس است. بارهای بالاتر ویروسی در خون

سلول وارد می‌شوند. ACE2، یک پروتئین عرضی غشایی است که به شدت گلیکوزیله شده و روی سطح سلول‌های اپیتلیال مثل سلول‌های نایژه، کیسه‌های هوایی، موکوزهای بینی و سلول‌های پوششی روده بیان می‌شوند (۴). دو فرم برش زدن (Splicing) برای این پروتئین‌ها شناخته شده است، که مشابه هستند اما یکسان نیستند. این دو دومین‌های سوماتیک ACE (دومین‌های N و C) و دومین تکلی، در قلب و بافت بیضه عمل می‌کنند و به صورت قابل توجهی به ترتیب منجر به عارضه‌ی قلبی-عروقی و ناباروری در مردان می‌شوند. مشخص شده است که سایر کاربردهای دومین‌های سوماتیک می‌تواند فرایندهای نمو، بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب، بیماری‌های سیستم ایمنی و التهاب باشد (۱۰-۵). بعد از ورود ویروس به درون سلول، تکثیر آن، گردهم آیی و آزاد شدن آن به خارج از سلول منجر به آسیب سلول می‌شود (۱۱). عفونت‌های ویروسی ممکن است روی باروری در زنان و مردان تأثیر بگذارند (۱۲، ۱۳).

ویروس هرپس سیمپلکس (Herpes simplex virus) HSV و هرپس پاپیلوما ویروس (Human papillomavirus) HPV ممکن است فاکتورهای خطر برای ناباروری مردان باشند (۱۶-۱۴). بیان بیش از حد ACE2 در سیستم تناسلی مردان، دلیلی برای تأثیرپذیری این اندام توسط بیماران COVID-19 است که منجر به نقص‌های تولیدمثلی در آن‌ها می‌شود. به علاوه، پاسخ‌های سیستم ایمنی، مثل التهاب، آزاد کردن سیتوکین‌ها و چرخه‌های التهاب-اکسید، تهدیدی برای اندام‌های تولیدمثلی مردان هستند (۱۷). این مکانیسم‌ها، اسپرم‌ها را از نظر کمی و کیفی کاهش می‌دهند و عملکرد اندام‌های تولید مثل مردان را مختل می‌کنند (۱۴). اگرچه، حضور SARS-CoV-2 در مابعد منی، با توجه به شواهد موجود از پروفایل بیانی ACE2 در بیضه‌ها معمول نیست و مکانیسم‌های عمومی مثل تب و استرس‌های اکسیداتیو می‌تواند باعث شود که COVID-19، باروری مردان را دچار اشکال کند و روی گامتوزن آن‌ها تأثیر بگذارند (۱۸). تأیید اثر COVID-19 روی ناباروری مردان، نیاز به مطالعات بیشتر دارد. چون این احتمال وجود دارد که COVID-19 روی سیستم تولیدمثلی مردان اثر می‌گذارد، بنابراین ما مسیرهای مولکولی مرتبط را بررسی کردیم.

روش‌ها

مقالات منتشر شده از سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۳ در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus برای مطالعاتی که تأثیر کووید-۱۹ را بر مسیرهای مرتبط با سیستم تناسلی مردان در سطح سلولی گزارش می‌کنند، جستجو گردید و ۹۸ مقاله بررسی شد. این مقاله با کد اخلاق در پژوهش IR.SUMS.REC.1402.151 در دانشگاه علوم پزشکی شیراز تصویب گردید.

و نقص در اسپرماتوزن منجر شود. به علاوه، عفونت در سلول‌های Leydig (سلول‌های بینابینی در بیضه) ممکن است منجر به نقص در اسپرماتوزن و تولید اندروژن‌ها شود. این ویروس نیاز به کوفاکتورهایی مثل TMPRSS2 دارد تا عفونت را گسترش دهد (۳۵-۳۹).

SARS-CoV-2 و اسپرماتوزن

مطالعات نشان داده‌اند که COVID-19 می‌تواند اثرات شدیدی روی سیستم تناسلی مردها داشته باشد، که به نظر می‌رسد به دلیل نقص عملکرد در اسپرماتوزن باشد که منجر به کاهش شدید در تعداد اسپرم‌ها می‌شود. به علاوه، پاسخ ایمنی در بیضه و اپیدیدیم می‌تواند به این آسیب‌پذیری کمک کند (۴۰). بر اساس یافته‌های تحقیقات، هیچ شواهدی وجود ندارد که SARS-CoV-2 بتواند در طی ابتلا به COVID-19 در مایع منی و دوره‌های بعد از COVID-19 بتواند در مایع منی حضور داشته باشد، بنابراین بیان می‌شود که احتمال انتقال از طریق رابطه‌ی جنسی بسیار پایین است. اگرچه، مشخص شده است که ویروس می‌تواند اسپرماتوزن را تحت تأثیر قرار دهد که منجر به کیفیت پایین مایع منی می‌شود. پیشنهاد می‌شود که کلینیک‌های ART و بانک‌های اسپرم، آنالیزهای پیوسته روی مایع منی مردهای با سابقه‌ی قبلی برای ابتلا به COVID-19 انجام دهند (۴۱). سطوح افزایش یافته از فاکتورهای ایمنی، به خصوص سیتوکین‌های پیش‌تهابی و کموکین‌ها مثل IL-6، TNF- α و MCP1 ممکن است نشانه‌ای برای پاسخ به عفونت COVID-19 در دستگاه تولید مثلی مردان باشند (۴۲). سطوح افزایش یافته از سیتوکین‌های التهابی مثل TNF- α ، IL-1 β و IL-6 می‌تواند اثرات منفی روی اسپرماتوزن در طی عفونت داشته باشد. التهاب معمولاً با استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود.

ارزیابی ناباروری معمولاً التهاب‌های مزمن یا حاد را در دستگاه تناسلی مردان نشان می‌دهد (۴۳). بنابراین COVID-19 روی اسپرماتوزن اثر می‌گذارد که می‌تواند منجر به تولید برگشت‌پذیر اسپرم غیرعادی شود، یک بیماری برگشت‌پذیر که در آن تعداد اسپرم‌هایی که در سطح نرمال هستند کاهش پیدا می‌کند و یک بیماری برگشت‌پذیر که در آن توانایی حرکت اسپرم کاهش پیدا می‌کند، با وجود اینکه اسپرم در حالت عادی باقی مانده است، (اسپرم غیرعادی به بیماری گفته می‌شود که یا تعداد اسپرم‌های نرمال کاهش پیدا می‌کند یا توانایی حرکت در اسپرم‌های نرمال کمتر می‌شود) (۴۴). به علاوه، عفونت COVID-19 می‌تواند مسیرهای ایترفرونی را فعال کند و منجر به مهار ژن‌های اختصاصی برای اسپرماتوزن شود.

از آن جایی که Masterson و همکاران، هیچ شواهدی برای آسیب بافتی بیضه‌ها و تولید اسپرم غیرمعمول در مردانی که به خاطر COVID-19 فوت کرده‌اند، پیدا نکرده‌اند، این در تضاد با تحقیقاتی بود که پیش از این توضیح داده شده‌اند (۴۵).

می‌تواند منجر به ناهمگونی هماتوزن در فضای دستگاه تناسلی مردان و بیماری‌های شدید ویروسی شوند که می‌تواند پاسخ ایمنی سلول میزبان را درون بیضه افزایش دهد (۲۴). پاسخ ایمنی ذاتی، RNA ویروس را توسط ماکروفاژها به عنوان پاتوژن‌ها شنا سایی می‌کنند. سپس، پاسخ ذاتی ایمنی از طریق IFN-1 فعال می‌شوند (۲۵). فعال سازی بعدی سلول‌های کشنده‌ی طبیعی، مرتبط با پاسخ ایمنی ذاتی است که با مکانیسم مستقل از کمپلکس سازگار بافتی ایجاد می‌شود. ایمنی اکتسابی علیه SARS-CoV-2، در ابتدا به وسیله‌ی ایمنی سلولی ایجاد می‌شود که شامل سلول‌های کمکی T هستند که IFN- γ ، فاکتور نکروز توموری α و اینترلوکین-2 هستند و در پاسخ به حضور آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های تشخیص دهنده آنتی‌ژن فعال می‌شوند (۲۶). ایمنی خونی ناشی از سلول‌های B، منجر به تولید آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه پروتئین SARS-CoV-2 می‌شوند که معمولاً بعد از ۱۰ روز ظاهر می‌شوند (۲۷).

از طرف دیگر، مطالعات گزارش کرده‌اند که سطوح هورمونی در بیماران درگیر با SARS-CoV-2 دچار اختلال می‌شود (۲۸-۳۰). Ma و همکاران نشان دادند که هورمون لوتئینی (Luteinizing hormone) LH به میزان بالاتر بیان می‌شود، در حالی که هورمون لوتئینی (LH) در بیماران مرد مبتلا به COVID-19 به صورت پایین دستی تنظیم می‌شود (۲۹). نه‌اجم SARS-CoV-2 به نقص در محور هیپوفیز-گناده‌ها-هیپوتالاموس منجر می‌شود (HPG). تنظیم نادرست محور HPG، با ناباروری مردان ارتباط دارد. سطوح غیرمعمول از هورمون تحر یک‌کننده‌ی فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینی (LH) در سرم در حین عفونت SARS-CoV-2 و همچنین عفونت سرتاسری، در نهایت منجر به کاهش غلظت تستوسترون می‌شود. در عوض، سطوح استرودیول سرمی در پی عفونت با SARS-CoV-2، افزایش پیدا می‌کند (۳۰).

بیان همزمان ACE2 و TMPRSS2 در سلول‌های میزبان، برای ورود ویروس SARS-CoV-2 ضروری هستند. بیان زیاده از حد ACE2 در بیضه‌ها، می‌تواند این اندام را در معرض خطر بالا برای عفونت قرار دهد (۳۱-۳۳).

اتوپسی بیماران مبتلا به COVID-1، آسیب به بافت‌های بیضوی و اپیدیدیم را نشان می‌دهد که شامل نقص بالقوه در تولید اسپرم هم می‌شود (۳۴). ارزیابی پیوسته از بیماران مرد مبتلا به COVID-19 و جنین‌های پسر در طی عفونت الزامی است. توالی‌یابی RNA تک سلولی نشان می‌دهد که ACE2 به طور عمده در سلول‌های سرتولی (سلول‌هایی که وظیفه‌ی غذارسانی به اسپرم‌ها را به عهده دارند) بیان می‌شود و اثرات بالقوه‌ی آن را روی اسپرماتوزن نشان می‌دهد. عفونت ممکن است به تشریح و انتقال ناقص مواد مغذی در سلول‌های سرتولی

19 اثر موقتی روی باروری مردان دارد. مشخص شده است که COVID-19 می‌تواند منجر به کاهش در تولید تستوسترون و ایجاد حالت گذار هیپوگنادیسم (کاهش فعالیت غدد جنسی که با تأخیر در رشد و نمو جنسی همراه می‌شود) شود.

در ابتدا، پیشنهاد می‌شد که باروری مردان به صورت منفی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و دلیل آن عفونت مستقیم بیضه‌ها با ویروس SARS-CoV-2 است که ACE2 را بیان می‌کند. اگرچه، هیچ شکی وجود ندارد و شواهد پیشنهاد می‌کنند که کاهش در تولید تستوسترون، احتمالاً به دلیل آسیب غیرمستقیم به بیضه‌هاست که به جهت التهاب سیستمیک یا موضعی به وجود آمده است (۵۳).

Leanza و همکاران، تشخیص سطوح قابل توجه بالاتری از بیان ACE2 را در گندهای مردان جوان مشخص کردند و این فرضیه را مطرح نمودند که ممکن است مردان جوان نسبت به اثرات شدید ویروس روی اسپرماتوژنز و سلامت دستگاه تناسلی مردانه، حساس‌تر باشند (۵۲). همچنین، Ma و همکاران در سال ۲۰۲۰ مشاهده کردند که SARS-CoV-2 می‌تواند روی سلول‌های بیضوی و سلول‌های زایشی اثر بگذارد، به همین خاطر پیشنهاد کردند که باروری مردانه و اسپرماتوژنز می‌تواند تحت تأثیر پاندمی COVID-19 قرار بگیرد (۵۴).

SARS-CoV-2 و حرکت اسپرم‌ها

Ma و همکاران کشف کردند که ویژگی‌های نامعمول اسپرم در بیماری‌رانی که مبتلا به COVID-19 شده‌اند، دیده می‌شود، مثل افزایش در نرخ جزءبندی DNA و کاهش در میزان تحرک اسپرم (۵۵). آنالیز ویژگی‌های اسپرم در ۵۵ بیمار مبتلا به COVID-19 توسط Ruan و همکاران، غلظت پایین‌تری از اسپرم و کاهش در میزان تحرک در اسپرم را در مقایسه با گروه شاهد (۱۴۵ فرد سالم) نشان داد (۵۶).

Hajizadeh Maleki و Tartibian، نمونه‌های اسپرم را از ۸۶ بیمار بهبود یافته از COVID-19 و همچنین ۱۰۵ فرد سالم را به عنوان شاهد بررسی کردند. اسپرم‌های بیماران در طی دو ماه، هر ده روز یکبار ارزیابی شد. محققان، کاهش قابل توجهی در میزان حرکت، حجم انزال مایع منی، مورفولوژی اسپرم و غلظت اسپرم را در بیماران مبتلا به COVID-19 بررسی کردند. جالب است که یک مطالعه روی اسپرم در روزهای ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ روز بعد از عفونت با COVID-19، یک افزایش ثابت در میزان تحرک اسپرم را نشان می‌دهد (۵۷).

در تمام دوره‌ی ارزیابی، محققان، هیچ تغییر قابل توجهی را در غلظت اسپرم، مورفولوژی اسپرم و حجم انزال مشاهده نکرده‌اند (۵۷). بررسی طیف وسیعی از آنالیزهای ژنتیکی در اسپرم بیماران مبتلا به COVID-19 می‌تواند راهنمایی برای فرایندهای احتمالی باشد که به کمک آن‌ها، SARS-CoV-2 روی کیفیت باروری در مردان اثر می‌گذارد و شناخت این فرایندها می‌تواند به بهینه‌سازی درمان کمک کند.

یافته‌های جدید، ارتباط RNAهای غیر کدکننده در تغییر اسپرماتوژنز را در پستانداران تأیید می‌کنند (۴۶). Goebel و همکاران در سال ۲۰۲۲، گزارش کرد که miR-371a-3p، تنظیم بالادستی را در بیماری‌رانی سبب می‌شود که SARS-CoV-2 آن‌ها در آزمایش سرولوژیکی مثبت بوده است. این تنظیم بالادستی مربوط به تنظیم پایین دستی پذیرنده‌ی آندروژن (AR) است که خود منجر به کاهش اسپرماتوژنز می‌شود (۴۷).

داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که عفونت COVID-19، حتی با شدت کم، می‌تواند به سرعت منجر به آرو اسپرمیا (نبود اسپرم زنده در مایع منی) شود. اگرچه این فرایند بعد از کاهش عفونت قابل برگشت است، اما می‌تواند روی سلامت زاده‌ها تأثیر بگذارد (۴۸). مشخص شده است که COVID-19 اثرات قابل توجهی روی سطوح هورمون‌های مردانه و کیفیت اسپرم دارد که می‌تواند روی اصول مدیریت بیماری تأثیرگذار باشد. آنالیز بافت‌های بیضه بعد از مرگ، نمونه‌هایی از التهاب و تکثیر ویروسی را نشان داده‌اند که ممکن است مرتبط با اثرات منفی ویروس روی عملکرد بیضه باشد. اگرچه، مشاهده شده است که این اثرات به طور معمول بعد از سه ماه در بیماری‌رانی که مبتلا به COVID-19 خفیف یا شدید بوده‌اند، برطرف می‌شود (۴۹).

بیماری‌رانی که مبتلا به COVID-19 تشخیص داده می‌شوند، تغییراتی در ویژگی‌های مایع منی را بر اساس ارزیابی‌های میکروسکوپی و ماکروسکوپی نشان می‌دهند. مطالعات اولیه هاپیوپوزیا (کاهش جذب مایعات) و افزایش تغییرات در ویسکوزیته مشاهده شده در مطالعه‌ی فعلی را نشان نداده‌اند. به علاوه، نمونه‌های مایع منی آنالیز شده در بیماران درگیر، هیچ RNA ویروسی قابل تشخیصی را نشان نداده‌اند (۵۰).

Peirouvi و همکاران، شواهدی را بیان کردند که ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند باعث التهاب و آسیب به سد خون-بیضه شود که می‌تواند مشکلاتی را برای تولید اسپرم به وجود بیاورد (۵۱). به علاوه، مشخص شده است که ویروس COVID-19 می‌تواند سبب آسیب‌های بیضوی در مردان شود. این، شرایط با مجموعه‌ای از علائم، مثل ورم بیضه، تغییرات عروقی، ضخیم شدن غشای درونی، کمیاب شدن سلول‌های Leydig و استرولی و کاهش اسپرماتوژنز شناخته می‌شوند. این تغییرات مرتبط با عفونت موضعی از ویروس SARS-CoV-2 می‌باشد و ممکن است منجر به نقص در باروری و عملکرد هورمونی شود (۵۲). اگرچه، اینکه ذرات ویروس SARS-CoV-2 می‌توانند از سد خون-بیضه عبور کنند و بافت‌های بیضوی را آلوده کنند یا نه، هنوز مشخص نیست. مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا ارتباط احتمالی این موضوع را تأیید کند و نشان دهد که COVID-

SARS-CoV-2 و مورفولوژی اسپرم‌ها

COVID-19 به میزان قابل توجهی روی کیفیت اسپرم اثر می‌گذارد، از جمله: غلظت آن‌ها، میزان تحرک و مورفولوژی آن‌ها. به نظر می‌رسد که سد خون-بیضه، در پیشگیری از ورود ویروس نامناسب است و بعد از آن، SARS-CoV-2 وارد شده از طریق پذیرنده ACE2 به سلول‌های Leydig حمله می‌کند و این موضوع منجر به تنظیم بالادستی این پذیرنده می‌شود (۵۸، ۵۹).

علاوه بر تغییر مسیرهای سیگنال‌دهی ACE2، حمله ویروس سبب افزایش در WBC و سیتوکین‌ها می‌شود، از جمله اینترفرون- γ و اینترلوکین-2. یک افزایش در تعداد WBC ها منجر به ناهنجاری در اسپرم‌ها می‌شود و این عارضه را از طریق تولید سوبیه‌های اکسیژن فعال ایجاد می‌کند. ارزیابی اینترلوکین-2 و اینترفرون- γ با کاهش در سطوح تستوسترون مرتبط است. هم‌چنین ارتباطی بین حضور سلول‌های دارای چرک و کاهش مورفولوژی اسپرم وجود دارد، که خود می‌تواند ناشی از پاسخ‌های سیستم ایمنی بدن باشد (۳۰).

به علاوه، مطالعات اخیر، یک کاهش در مورفولوژی اسپرم را نشان داده‌اند که با افزایش دمای بیضه‌ها همراه می‌شود و خود می‌تواند ناشی از تب شدید یا گرمای بیرون بدن باشد. افزایش دما می‌تواند روی عملکرد اپیدیدیم اختلال ایجاد کند که خود می‌تواند تحرک و مورفولوژی اسپرم‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. این تخریب منجر به عدم تحرک تعداد زیادی از اسپرم‌ها در حین انزال می‌شود (۶۰، ۶۱).

مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با تحرک اسپرم و اسپرماتوژنز متأثر از COVID-19

علاوه بر مشکل تنفسی، طیف وسیعی از بیماران مبتلا به COVID-19 با بیماری‌های جانبی درگیر می‌شوند. ویروس SARS-Cov-2 می‌تواند از ACE2، TMPRSS2 و سایر فاکتورهای ورودی استفاده کند تا به سلول‌های میزبان دست پیدا کند و ارگانوپاتی (سمیت اندام) را ایجاد کند (۶۲). در نتیجه، اندام‌هایی که این فاکتورهای ضروری را تولید می‌کنند، نسبت به بیماری‌های و اختلالات ناشی از COVID-19 حساس‌تر هستند. براساس مطالعات، این فاکتورها در اندام‌های تولید مثلی و گنادها بیان می‌شوند (۳۶، ۶۳). بنابراین، به نظر می‌رسد که ویروس SARS-Cov-2 می‌تواند روی سلامت دستگاه تولید مثلی اثر بگذارد و افراد را به دلیل حمله به اندام‌های تولید مثلی شان، تحت تاثیر قرار دهد. حضور سطوح کاهش یافته از تستوسترون، غلظت‌های افزایش یافته از هورمون لوتئینی (LH) و نسبت‌های کاهش یافته از هورمون‌های تحریک‌کننده فولیکول (FSH/LH) و تستوسترون / LH، خبر از حضور مشکلات اولیه در بیضه‌ها می‌دهد (۶۴).

رنین (یک آسپارتیل پروتئیناز)، آنژیوتانسینون را به آنژیوتانسین I (ANG-I) تبدیل می‌کند. سپس، ACE-1، ANG-I را به آنژیوتانسین II (ANG-II) تبدیل می‌کند که سپس به کمک یک مونوکربوکسی پپتیداز (مثل ACE-2) به آنژیوتاز سین 1-7 (Ang I-7) شکسته می‌شود. به علاوه، ANG-II می‌تواند از طریق فعالیت آنزیم‌های غیرمرتبط به ACE-2 مثل سرین پروتئاز-کیماز هم ایجاد شود (۶۵). ANG-II به عنوان یک اکتاپپتید فعال فیزیولوژیکی، استرس اکسیداتیو، تنگی رگ (انقباض عروق خونی که عبور خون را از داخل آن‌ها سخت می‌کند) و التهاب را از طریق پذیرنده ANG-II نوع I ایجاد می‌کند (AT1R) (۶۶).

مردهای نابارور، سطوح بالاتری از ANG-II را در پلاسمای منی خود دارند. به علاوه، ANG-II، فشار بالای عروق خونی را سبب می‌شود که خود یک اثر مخرب روی تعداد اسپرم و مورفولوژی آن‌ها دارد (۶۷). تولید بیش از حد سیتوکین IL-6 پیش‌التهابی توسط سلول‌های احاطه‌کننده بیضه‌ها، که به واسطه ANG-II فعال می‌شوند، با ناباروری در مردان مرتبط است. جالب است که، ANG-II، از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی PI3K/AKT و MAPK، متالوپروتئیناز-2 (MMP2) و MMP14 را فعال می‌کند که منجر به افزایش در تکثیر سلولی و رگ‌زایی می‌شود. به علاوه، سطوح بالای ANG-II، آدنیلات سیکلاز را در سلول‌های Leydig مهار می‌کند که محدود شدن سنتز تستوسترون را در پی دارد (۶۸). هم‌چنین، محور ANG-II/AT1R مرتبط است و با نکسوس مولکولی وابسته به ACE-2/Ang 1-7 کنترل می‌شود (۶۹). پذیرنده Mas توسط Ang 1-7 استفاده می‌شود تا باروری و فیزیولوژی سیستم تولید مثلی را کنترل کند. مسیر سیگنال‌دهی ACE-2/Ang 1-7 با پذیرنده Mas مرتبط است که میزان تحرک اسپرم، استروئیدوژنز مردانه و قدرت انقباض اپیدیدیم را تنظیم می‌کند.

در مطالعه‌ی Costa و همکاران، مردهای نیمه بارور با سطوح پایینی از ACE-2، Ang-1 و Mas، میزان اسپرماتوژنز ضعیفی را نشان داده‌اند (۷۰). متأسفانه، عفونت کروناویروس می‌تواند پذیرنده‌های ACE-2 را تضعیف کند که منجر به کاهش تبدیل ANG-II به ANG 1-7 و فراوانی بیش از حد ANG-II می‌شود. کروناویروس، بیان ACE-2 را توسط اندوسیتوز کمپلکس پذیرنده-لیگاند یا فعال‌سازی پذیرنده دارای هشت دومین وابسته به آنزیم تبدیل‌کننده TNF- α (TACE) کنترل می‌کند (۷۱). این به صورت متناقضی، تکثیر و بسته‌بندی ویروس را در داخل سلول میزبان افزایش می‌دهد (۷۲).

مطالعات اخیر، هیچ اثرات منفی از هیدروکسی کلروکین یا آزیترامیسین روی باروری مردان و ویژگی‌های اسپرم مثل تحرک اسپرم نشان نداده‌اند (۶۱، ۷۹). در یک مطالعه‌ی ایمن دیگر، بررسی اثرات favipiravir روی عملکرد بیضه، هیچ نتیجه‌ی واضحی روی میزان تحرک یا تعداد اسپرم نشان داده نشده است (۸۰). همچنین، Gul و همکاران نشان دادند که هیچ اثر قابل توجهی روی سطوح اسپرماتوزن و آندروژن در سرم در طی دوره سرایت COVID-19 و درمان آن با favipiravir و هیدروکسی کلروکین دیده نشده است (۸۱). مشخص شده است که بعضی از داروهایی که قبلاً برای درمان COVID-19 استفاده می‌شدند، مثل استروئیدها و ribavirin، اثرات شدیدی روی ویژگی‌های مایع منی دارند و جراحی بیضوی را القا می‌کنند (۸۲).

به علاوه، Pazir و همکاران، نشان دادند که ظاهراً در مان COVID-19 شامل favipiravir و هیدروکسی کلروکین، بدون هیچ گونه اثر منفی روی ویژگی‌های اسپرم مثل میزان تحرک آن است، این آزمایش در ۲۴ مرد که از COVID-19 نجات یافته بودند، انجام شد. نتایج حاصل از بیماران بعد از درمان COVID-19 روی میزان تحرک اسپرم و کیفیت کلی تحرک اسپرم، به میزان قابل توجهی کمتر از مقادیر به دست آمده قبل از ابتلا به COVID-19 بود (۸۳).

به علاوه، به طور کلی میزان تحرک اسپرم و غلظت اسپرم به میزان قابل توجهی در طی دوران عفونت COVID-19 کاهش پیدا می‌کند، حتی بین افرادی که هیچ علائمی از تب را در دوران بیماری نشان نمی‌دهند (۸۳). در نهایت، ممکن است داروهای ضد ویروسی، روی ویژگی‌های مایع منی اثر بگذارد. بر اساس تحقیق انجام شده توسط Drobnis و Nangia، درمان ترکیبی با ritonavir/ lopinavir سبب آسیب‌های اکسیداتیو در بیضه‌های موش شود، به جای اینکه روی الگوهای اسپرم و تمامیت بیضوی اثر بگذارد (۸۴).

در عوض، Rafiee و همکاران، پیشنهاد کردند که بعضی از درمان‌های COVID-19 می‌تواند ویژگی‌های اسپرم را بهبود ببخشد. N-استیل سیستئین (NAC) یک آنتی‌اکسیدان است که از تیول‌ها مشتق شده است و می‌تواند اجزای سلولی را از آسیب اکسیداتیو در امان نگه دارد. اثر فرضی NAC از ظرفیت آن برای محافظت از سطوح کاهش یافته گلوکوتاتیون در سلول‌ها و حذف ROS ناشی می‌شود (۸۵).

NAC یکی از اولین و کارآمدترین آنتی‌اکسیدان‌هایی است که برای درمان تعدادی از بیماری‌ها استفاده می‌شده است، مثل مشکلات تنفسی، بیماری قلبی، سمیت با فلزات سنگین، اوردوز با استامینوفن و صرع (۸۶).

اسپرماتوزن به فرایند تولید اسپرم از سلول‌های زایشی اصلی گفته می‌شود. در جنین‌های نر، PGCها درون طناب‌های جنسی تلقیح می‌شوند تا زمانی که آن‌ها را به محل دستگاه تناسلی منتقل برسانند (۷۳).

اخیراً، Wang و همکاران گزارش کرده‌اند که COVID-19 در پیری بیضه از طریق مسیر سیگنال‌دهی MAPK دخالت دارد (۷۴). به علاوه، SARS-Cov-2 می‌تواند آسیب به DNA و تخریب اسپرماتوزن را به واسطه مسیرهای سیگنال‌دهی ACE2/Ang (1-7)/Mas و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز Akt-(PI3K) تحمیل کند (۷۵).

نقص عملکردی اسپرم در بعضی از بیماران مبتلا به COVID-19 ممکن است اتفاق بیفتد که این رخداد از سطوح کاهش یافته تستوسترون ناشی از تخریب سیتوکین‌ها به ویژه TNF- α ، IL-4، IL-6 و IL-2 ایجاد می‌شود و التهاب را از طریق فعال‌سازی TNF- α و اینترفرون تحمیل می‌کند، در حالی که IL-4 مسیر JAK-STAT را به کار می‌گیرد که منجر به تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ناباروری در مردان می‌شود (۷۶). مقدار اسپرماتوگونیای ACE2 مثبت در بیضه در مقایسه با اسپرماتوگونیای ACE2 منفی، قابل توجه است و این سلول‌ها، بیان ناقص ژن‌های درگیر در اسپرماتوزن را سبب می‌شوند. در نتیجه، بیماران دارای اسپرماتوگونیای ACE2 مثبت، ممکن است اسپرماتوزن پرمخاطره را تجربه کنند (۵۲).

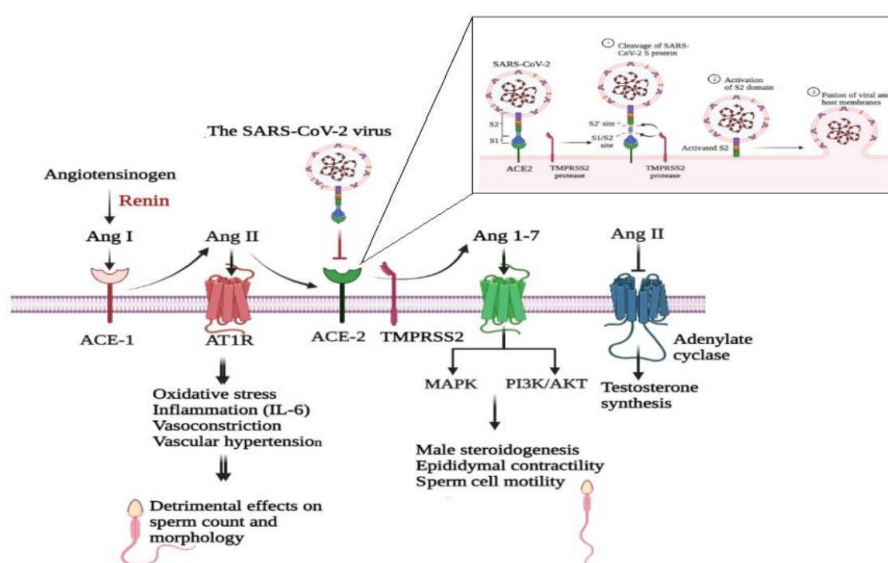
COVID-19 این توانایی را دارد که سبب پیری در سلول‌های بیضه شود و این کار را با فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی MAPK انجام می‌دهد. این عفونت می‌تواند منجر به پیری سلولی شود که تولید کلسترول و آندروژن را دچار اختلال می‌کند، به علاوه از سنتز لاکتات و پیرووات هم جلوگیری می‌نماید. در نهایت، این پدیده می‌تواند روی اسپرماتوزن تأثیر منفی داشته باشد. دارودرمانی با اجزای اختصاصی هدفمند برای مسیر سیگنال‌دهی MAPK، به ویژه MAPK1 و MAPK14 معمولاً گزینه‌های درمانی مؤثری برای کاهش آسیب‌های ایجاد شده توسط COVID-19 هستند (۷۴) (شکل ۱).

درمان COVID-19 و اثر آن روی تحرک اسپرم و اسپرماتوزن

تلاش‌هایی برای درمان COVID-19 با داروهای مختلف صورت گرفته است، از جمله ضد ویروس‌ها، داروهای ضد مالاریا، داروهای ضد روماتیسم، کورتیکواستروئیدها و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال. Binato و همکاران نشان دادند که بیماران بهبود یافته از COVID-19، یک تأخیر در کیفیت اسپرم را در فاز ابتدایی درمان تجربه می‌کنند، اما بعد از یک دوره نقاهت تقریباً ۶ ماهه، بهبودی را نشان می‌دهند. به علاوه، آنالیزها، تلاش برای بهبود در تعداد اسپرم را بعد از دوره نقاهت ۱۵۰ روزه نشان داده‌اند. بیماران درمان شده برای COVID-19 با هیدروکسی کلروکوتین و / یا favipiravir، هم راستا با پیشنهادات ارائه شده در دستورالعمل‌ها هستند (۴۶، ۷۸).

جدول ۱. داروهای فارماکوتیکی و ویژگی‌های مایع منی

داروها	تأثیر بر پارامترهای مایع منی	رفرنس
استروئید	بله / منفی	۸۲
ریباویرین (Ribavirin)	بله / منفی	۸۸، ۸۲
لوپیناویر / ریتوناویر (Lopinavir/ Ritonavir)	بله / منفی	۹۰
هیدروکسی کلروکوئین	خیر	۹۱
Favipiravir	خیر	۸۰
آزیترومایسین	خیر	۷۹
ریباویرین همراه با اینترفرون (Ribavirin in conjunction with interferon)	بله / منفی	۸۸
گلو کورتیکوئید	بله / منفی	۸۹
N-استیل سیستئین (NAC)	بله / مثبت	۸۵



شکل ۱. سلول‌های اسپرم انسانی برای زنده ماندن و فعالیت نیاز به سیستم آنژیوتانسین دارند، که البته آن‌ها را در برابر عفونت COVID-19 هم مستعد می‌کند. آنژیوتانسین I، یک دکاپپتید خنثی (پپتید ده واحدی) فیزیولوژیکی است که ACE1 را برش می‌دهد تا آنژیوتانسین II تولید شود که می‌تواند پذیرنده‌ی AT1R که در این سلول‌ها وجود دارند را فعال کند. آنژیوتانسین ۱-۷، که به پذیرنده‌ی MAS متصل می‌شود و مسیر سیگنال‌دهی SARS-CoV-2 را فعال می‌کند، با فرایندهای بعدی ACE2 روی آنژیوتانسین II به وجود می‌آید. SARS-CoV-2 می‌تواند به ACE2 متصل شود و تولید آنژیوتانسین ۱-۷ را مهار کند. در نتیجه، آنژیوتانسین II افزایش می‌یابد که منجر به التهاب، تنگی عروق، استرس اکسیداتیو و فشارخون بالای عروق می‌گردد، همه‌ی این‌ها اثرات منفی روی مورفولوژی و غلظت اسپرم دارند. ANGI: آنژیوتانسین I، ACE2: آنژیوتانسین II، PI3K: فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز، AT1R: پذیرنده‌ی ANG-II نوع I

NAC، میزان تحرک اسپرم، غلظت اسپرم را بهبود می‌بخشد و مورفولوژی اسپرم را تغییر می‌دهد (۸۵).
درمان همزمان با استفاده از ribavirin و اینترفرون می‌تواند منجر به ناباروری در مردان شود که دلیل آن کاهش تعداد اسپرم است. مطالعات فارماکوتیکی نشان داده‌اند که در طی درمان‌های ضد

Safarinejad و همکار، متوجه شدند بیمارانی که سلنیم یا NAC دریافت می‌کنند، بهبودی قابل توجهی را در همه‌ی ویژگی‌های اسپرم نشان می‌دهند (۸۷). بر اساس مطالعات Rafiee و همکاران، ویژگی‌های اسپرم (حجم، غلظت، تحرک و مورفولوژی نرمال) به میزان قابل توجهی بعد از مصرف NAC افزایش می‌یابد. به علاوه،

ویروسی، غلظت دارو در پلاسمای مایع منی به میزان دو برابر مقداری بوده که در سرم معمولی تشخیص داده شده است.

بنابراین، استفاده از جلوگیری از بارداری در طی دوران مصرف دارو مؤکداً توصیه می‌شود. به علاوه، نشان داده شده است که *ribavirin* سبب جزءبندی DNA اسپرم برای مدت بیش از ۶ ماه بعد از پایان درمان با داروهای ضد ویروس می‌شود. لازم است که در این دوران هم، جلوگیری از بارداری جدی گرفته شود (۸۸). مشخص شده است که گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند باعث القای گسترش فضای بینابینی در حد فاصل اپی تلیوم اسپرماتوژن‌ها شوند، اتصالات سلولی را تخریب کنند و سد خون-بیضه را دچار اختلال کنند. این تخریب می‌تواند منجر به ورود مواد مضر به داخل بافت‌های بیضه شود. به علاوه، مشخص گردید که گلوکوکورتیکوئیدها سبب آپوپتوز سلول‌های زایشی می‌شوند و دلیل آن این است که پذیرنده‌های روی سطح سلول‌های زایشی به کار گرفته می‌شوند. به دلیل این اثرات شدید، درمان COVID-19 با گلوکوکورتیکوئیدها فقط برای یک دوره محدود توصیه می‌شود (۸۹) (جدول ۱).

اثر واکسن‌های COVID-19 روی میزان تحرک اسپرم و اسپرماتوژن

واکسن‌های COVID-19، بهترین استراتژی برای جلوگیری از ابتلای شدید به COVID-19 و پایان پاندمی هستند. بعضی از افراد به دلیل ملاحظات مربوط به باروری نسبت به دریافت واکسن تردید دارند، اما هیچ شواهدی وجود ندارد که واکسن می‌تواند روی سلامت دستگاه تولید مثلی فرد اثر منفی داشته باشد (۹۲).

یک طوفان سیتوکین شدید، یک پاسخ فوری ایمنی و تورم بیضه خود ایمنی، ممکن است در مردان مبتلا به COVID-19 ایجاد شود و ممکن است آسیب به اسپرماتوژن هم اتفاق بیفتد، اگرچه شواهد در این مورد محدود است (۳۲، ۹۳). نتایج به دست آمده از تحقیق *Barda* و همکاران نشان داد که با وجود این احتمال که واکسیناسیون می‌تواند پاسخ‌های ایمنی قابل ملاحظه ایجاد و فرایند حساس اسپرماتوژن را تحت تأثیر قرار دهد، هیچ اثر منفی روی کیفیت اسپرم بعد از یک یا دو دوز از واکسیناسیون با *mRNA Pfizer BNT162b* و SARS-Cov-2 مشاهده نشده است (۹۳). این افراد به صورت خاص، یک واکنش ایمنولوژیک شدید دارند که منجر به فوت آن‌ها می‌گردد و در بین سایر افراد، به آسیب بیضه منجر می‌شود. شدت این واکنش ممکن است به پاسخ معمول در بدن بسیاری از افراد درگیر با COVID-19 یا کسانی که ایمنی‌زایی دارند، منجر نشود.

در یک مطالعه جامع، هیچ از اهداکننده‌های اسپرم در نمونه‌های‌شان، از اثرات قابل توجه شدید نسبت به واکسیناسیون COVID-19 رنج نمی‌بردند که به دلیل این واقعیت است که اثرات جانبی گزارش شده برای واکسن، نسبتاً خفیف بوده است (۹۵، ۹۶).

اگرچه، بر اساس مطالعات *Barda* و همکاران، هم نمونه‌های تازه و هم نمونه‌های فریز و باز شده از واکسن‌های *Pfizer BNT162b*، mRNA و SARS-Cov-2، هیچ اثرات منفی روی الگوهای اسپرم نشان نداده است. تحقیقات نشان داده است که واکسیناسیون هیچ اثر منفی روی میزان تحرک اسپرم ندارد (۹۳). به عنوان مثال، *Gat* و همکاران، نشان دادند که سه ماه بعد از ایمنی‌زایی، یک کاهش نسبتاً موقتی در غلظت اسپرم به وجود می‌آید که منجر به نقص در تعداد کلی اسپرم می‌شود، بدون اینکه در حجم و میزان حرکت اسپرم تغییری ایجاد شود (۹۶).

از طرف دیگر، *Abd* و همکاران، یک آزمایش را طراحی کردند و اثر واکسیناسیون *Pfizer BNT162b mRNA* و SARS-Cov-2 را روی باروری مردان براساس الگوهای آنالیز مایع منی بررسی کردند. آن‌ها هیچ اثر قابل توجهی روی غلظت اسپرم، حجم مایع منی، مورفولوژی اسپرم و pH مایع منی نشان نداده‌اند، در حالی که ویژگی‌های مایع منی در افراد قبل و بعد از ایمنی‌زایی باهم مقایسه شده است. اگرچه، تنوع‌های قابل توجه آماری هم در میزان کلی تحرک اسپرم ($P = 0/05$) و در میزان تحرک پیشرونده‌ی آن ($P = 0/02$) = مشاهده شده است (۹۷).

اگرچه، تفاوت‌های بین این مقادیر، قبل و بعد از واکسیناسیون از نظر فیزیولوژیکی قابل توجه هستند و هر دو نمونه در محدوده‌ی نرمال قرار دارند، همان‌طور که در دستورالعمل‌های استاندارد ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی، برای غربالگری و بهبود مایع منی انسانی گفته شده است (۹۷). ویژگی‌های بیشتر، مثل غلظت اسپرم، مورفولوژی اسپرم، pH مایع منی و حجم منی هم به میزان قابل توجهی تحت تأثیر قرار نگرفته‌اند. این یافته‌ها در سایر مطالعاتی که هیچ اثر منفی قابل توجهی از واکسیناسیون COVID-19 با mRNA روی ویژگی‌های مایع منی نیافته‌اند، هم بیان شده است (۵۸، ۹۸، ۹۹). به جز دو بیمار (۲ مورد از ۷۵ مورد)، یکی از آن‌ها الیگوزواسپرمی (کاهش تعداد اسپرم) بوده و دیگری در میزان تحرک اسپرم دچار اختلال شده بود، به جز این‌ها، هیچ یک از مردان واکسینه شده در مطالعه‌ی *Lifshitz* و همکاران، دستاوردهای چشمگیری نشان ندادند (۵۸).

در یک آزمایش پزشکی روی میزان باروری در چین، آنالیز جامع گذشته‌نگر روی ۵۱۹ بیمار مرد بارور انجام شد تا اثر واکسیناسیون COVID-19 روی میزان باروری آن‌ها بررسی شود. این مطالعه نشان داد که واکسن SARS-CoV-2 غیر فعال شده هیچ اثر قابل توجهی روی باروری مردان نداشته است و افرادی که واکسن را دریافت کرده‌اند، اثرات جانبی منفی اندکی داشته‌اند. این تحقیق، اطمینان خاطر مجددی را برای مردان جوان فراهم کرده است و از آن می‌تواند به عنوان الگویی برای ایمنی‌های آینده استفاده کرد (۱۰۰). به طور مشابه، *Meitei*

شده با SARS-CoV-2 ممکن است هم در تعداد اسپرم و هم در میزان تحرک آن کاهش نشان دهند. اگرچه، افرادی که زنده مانده‌اند، در طی چند ماه بهبودی نسبتاً کاملی را نشان داده‌اند. اما هنوز هم زود است که در مورد هر گونه نتیجه‌گیری دقیق اظهار نظر کنیم و نیاز به مطالعه‌ی طولانی‌تری داریم. SARS-CoV-2 به خاطر اثراتش روی باروری مردان و سیستم تولیدمثلی قابل توجه است که با حضور ACE2 و TMPES2 در سلول‌های تولیدمثلی مردان مرتبط می‌باشد. این فاکتورهای میزبان برای ویروس مورد نیاز است تا بتوانند وارد سلول شوند و معیاری برای درگیری این اندام‌ها و اثرات بعدی است که روی نسل‌های بعدی می‌گذارند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه‌ی افرادی که در تهیه این مقاله یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

و همکاران، هیچ تفاوتی در ویژگی‌های اسپرم بعد از دوز دور واکسیناسیون با Covishield (واکسن نوترکیب از ChAdOx1 nCov-10) مشاهده نکردند، آن‌ها ویژگی‌هایی مثل میزان غلظت اسپرم، نقایض مورفولوژیکی و میزان تحرک اسپرم را بررسی کردند (۱۰۱).

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، مطالعات گزارش کردند که سیستم تولیدمثلی در مردان می‌تواند توسط عفونت SARS-Cov-2 تحت تأثیر قرار بگیرد. بعضی از مسیرهای مولکولی تولیدمثلی مثل مسیر سیگنال‌دهی ACE2، MAPK و PI3K/AKT به طور جدی توسط SARS-CoV-2 تحت تأثیر قرار می‌گیرند. عملکرد بیضه‌ها به شدت از التهاب و طوفان سیتوکین‌ها متأثر می‌شود. در نتیجه، عفونت COVID-19 می‌تواند ویژگی‌های مایع منی و مورفولوژی اسپرم را تغییر دهد. بعد از مقایسه نتایج کارآمدی درمان‌های معمول، به نظر می‌رسد که واکسیناسیون، هیچ اثر منفی قابل توجهی روی باروری مردان نداشته است. مردهای درگیر

References

- Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* 2020; 24(1): 422.
- Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* 2020; 112: 102463.
- Saberian M, Safi A, Kamel A, Movahhed-Abbasabad P, Miralimalek M, Afkhami H, et al. An overview on the common laboratory parameter alterations and their related molecular pathways in screening for COVID-19 patients. *Clin Lab* 2020; 66(10).
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020; 251(3): 228-48.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631-7.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; 14(2): 185-92.
- Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 19-24.
- Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 221-36.
- Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Bernstein EA, Janjulia T, Taylor B, Giani JF, et al. Rediscovering ACE: novel insights into the many roles of the angiotensin-converting enzyme. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91(10): 1143-54.
- ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions. Turner AJ. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)* 2015:185-9.
- Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med* 2021; 22(3): 1011.
- Evenson DP, Jost LK, Corzett M, Balhorn R. Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: a case study. *J Androl* 2000; 21(5): 739-46.
- Lugar DW, Ragland D, Stewart KRJJoSH, Production. Influenza outbreak causes reduction in semen quality of boars. *J Swine Health Prod* 2017; 25(6): 303-7.
- Akhigbe RE, Dutta S, Hamed MA, Ajayi AF, Sengupta P, Ahmad G. Viral infections and male infertility: a comprehensive review of the role of oxidative stress. *Front Reprod Health* 2022; 4: 782915.
- Xiong YQ, Chen YX, Cheng MJ, He WQ, Chen Q. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2018; 20(5): 493-7.
- Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(19): 339-46.
- Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol* 2021; 93(3): 1396-402.

18. Omolaoye TS, Jalaeddine N, Cardona Maya WD, du Plessis SS. Mechanisms of SARS-CoV-2 and male infertility: could connexin and pannexin Play a Role? *Front Physiol* 2022; 13: 866675.
19. Mir Mosavi SH, Esmaeili HJJoNEH. Zoning of Flood-prone Areas Using Geographic Information System (GIS) and Remote Sensing (RS),(Case Study: Darab City) [in Persian]. *Journal of Natural Environmental Hazards* 2021; 10(27): 21-46.
20. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong J-M, Su H, Chen Y-J, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus* 2020; 6(5): 1124-9.
21. Bendayan M, Boitrelle F. COVID-19 and impairment of spermatogenesis: What if fever was the only cause? 2020; 29: 100670.
22. Yao XH, Luo T, Shi Y, He ZC, Tang R, Zhang PP, et al. A cohort autopsy study defines COVID-19 systemic pathogenesis. *Cell Res* 2021; 31(8): 836-46.
23. Peirouvi T, Aliaghaei A, Eslami Farsani B, Ziaepour S, Ebrahimi V, Forozesh M, et al. COVID-19 disrupts the blood–testis barrier through the induction of inflammatory cytokines and disruption of junctional proteins. *Inflamm Res* 2021; 70(10-12): 1165-75.
24. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM, et al. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men’s health. *Fertil Steril* 2021; 115(4): 813-23.
25. Shamohammadi I, Kazemeyni S, Sadighi M, Hasanzadeh T, Dizavi AR. Efficacy of tadalafil on improvement of men with erectile dysfunction caused by COVID-19: A randomized placebo-controlled trial. *Asian J Urol* 2022; 11(1): 128-33.
26. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu SJJopa. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10(2): 102-8.
27. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75(7): 1564-81.
28. Dai P, Qiao F, Chen Y, Chan DYL, Yim HCH, Fok KL, et al. SARS-CoV-2 and male infertility: from short- to long-term impacts. *J Endocrinol Invest* 2023; 1-17.
29. 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. *Cold Spring Harbor Laboratory* 2020.
30. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Carenzi C, Ferrara AM, et al. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology* 2022; 10(1): 34-41.
31. Barbagallo F, Calogero AE, Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, Aversa A, et al. The testis in patients with COVID-19: virus reservoir or immunization resource? *Transl Androl Urol* 2020; 9(5): 1897-900.
32. 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.
33. Sabetian S, Castiglioni I, Jahromi BN, Mousavi P, Cava CJC. In silico identification of miRNA–lncRNA interactions in male reproductive disorder associated with COVID-19 infection. *Cells* 2021; 10(6): 1480.
34. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine* 2020; 28: 100604.
35. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in human semen and effect on total sperm number: a prospective observational study. *World J Mens Health* 2021; 39(3): 489-95.
36. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579(7798): 265-9.
37. Mruk DD, Cheng CYJEr. The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation. *Endocr Rev* 2015; 36(5): 564-91.
38. Wang X, Li X, Wei X, Jiang H, Lan C, Yang S, et al. PD-L1 is a direct target of cancer-FOXP3 in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and combined immunotherapy with antibodies against PD-L1 and CCL5 is effective in the treatment of PDAC. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 38.
39. 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 prostatesomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2010; 176(6): 2986-96.
40. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol* 2021; 19(3): 423-36.
41. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril* 2020; 114(2): 233-8.
42. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 54: 62-75.
43. Dutta S, Sengupta P, Slama P, Rochoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int J Mol Sci* 2021; 22(18): 10043.
44. Aksak T, Satar DA, Bağcı R, Gültekin EO, Coşkun A, Demirdelen U. Investigation of the effect of COVID-19 on sperm count, motility, and morphology. *J Med Virol* 2022; 94(11): 5201-5.
45. Masterson JM, Bui C, Hasan W, Zhang Y, Hyunh C, Jawanda H, et al. Case series—COVID-19 is unlikely to affect male fertility: Results of histopathological and reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Can Urol Assoc J* 2022; 16(11): E558-E562.
46. Sabetian S, Namavar Jahromi B, Feiz F, Castiglioni I, Cava C, Vakili SJJHS, et al. Clinical guidelines on the use of assisted reproductive technology during COVID-19 pandemic: A minireview of the current literature. 13 Assisted reproductive technology during COVID-19. *J Health Sci Surveillance Sys* 2022; 10(1): 13-8.

47. Goebel H, Koeditz B, Huerta M, Kameri E, Nestler T, Kamphausen T, et al. COVID-19 infection induce mir-371a-3p upregulation resulting in influence on male fertility. *Biomedicines* 2022; 10(4): 858.
48. Gharagozloo P, Cartagena S, Moazamian A, Drevet JR, Somkuti S, Aitken RJ. Rapid impact of COVID-19 infection on semen quality: a case report. *Transl Androl Urol* 2022; 11(1): 110-15.
49. He Y, Wang J, Ren J, Zhao Y, Chen J, Chen X. Effect of COVID-19 on male reproductive system—a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 677701.
50. Scropo FI, Costantini E, Zucchi A, Illiano E, Trama F, Brancorsini S, et al. COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021; 33(1): 97-102.
51. Peirouvi T, Alighaei A, Eslami Farsani B, Ziaei pour S, Ebrahimi V, Forozesh M, et al. COVID-19 disrupts the blood–testis barrier through the induction of inflammatory cytokines and disruption of junctional proteins. *Inflamm Res* 2021; 70(10-12): 1165-75.
52. Leanza C, Mongioi LM, Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE. The possible role of SARS-CoV-2 in male fertility: a narrative review. *Endocrines* 2022; 3(3): 552-9.
53. Edenfield RC, Easley IV CA. Implications of testicular ACE2 and the renin–angiotensin system for SARS-CoV-2 on testis function. *Nat Rev Urol* 2022; 19(2): 116-27.
54. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2021; 18(2): 487-9.
55. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93(1): 456-62.
56. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrologia* 2021; 9(1): 99-106.
57. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* 2021; 161(3): 319-31.
58. Lifshitz D, Haas J, Lebovitz O, Raviv G, Orvieto R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? *Reprod Biomed Online* 2022; 44(1): 145-9.
59. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology* 2021; 9(1): 42-7.
60. Rao M, Zhao X-L, Yang J, Hu S-F, Lei H, Xia W, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl* 2015; 17(4): 668-75.
61. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia* 2021; 53(2): e13912.
62. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol* 2020; 51(6): 613-28.
63. Larasati T, Noda T, Fujihara Y, Shimada K, Tobita T, Yu Z, et al. Tmprss12 is required for sperm motility and uterotubal junction migration in mice. *Biol Reprod* 2020; 103(2): 254-63.
64. Karkin K, Gürlen G. Does COVID-19 cause testicular damage? A cross-sectional study comparing hormonal parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26(10): 3745-50.
65. Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5(Suppl 1): S7-10.
66. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2008; 86(6): 615-21.
67. Colli LG, Belardin LB, Echem C, Akamine EH, Antoniassi MP, Andretta RR, et al. Systemic arterial hypertension leads to decreased semen quality and alterations in the testicular microcirculation in rats. *Sci Rep* 2019; 9(1): 11047.
68. Khanum A, Dufau ML. Angiotensin II receptors and inhibitory actions in Leydig cells. *J Biol Chem* 1988; 263(11): 5070-4.
69. Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin EL, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7). *Exp Physiol* 2008; 93(5): 528-37.
70. Costa APR, Fagundes-Moura CR, Pereira VM, Silva LF, Vieira MA, Santos RA, et al. Angiotensin-(1-7): a novel peptide in the ovary. *Endocrinology* 2003; 144(5): 1942-8.
71. Jia HP, Look DC, Tan P, Shi L, Hickey M, Gakhar L, et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297(1): L84-96.
72. Stoddart CA, Geleziunas R, Ferrell S, Linnquist-Stepps V, Moreno ME, Bare C, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Nef-mediated downregulation of CD4 correlates with Nef enhancement of viral pathogenesis. *J Virol* 2003; 77(3): 2124-33.
73. Nishimura H, L'Hernault SW. Spermatogenesis. *Curr Biol* 2017; 27(18): R988-R994.
74. Wang Z, Ma Y, Chen Z, Yang R, Liu Q, Pan J, et al. COVID-19 inhibits spermatogenesis in the testes by inducing cellular senescence. *Frontiers in Genetics* 2022; 13: 981471.
75. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia* 2021; 53(1): e13883.
76. Nguyen T, Hulme J, Tran H, Vo T, Vo G. The potential impact of COVID-19 on male reproductive health. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(8): 1483-95.

77. Hu B, Liu K, Ruan Y, Wei X, Wu Y, Feng H, et al. Evaluation of mid-and long-term impact of COVID-19 on male fertility through evaluating semen parameters. *Transl Androl Urol* 2022; 11(2): 15967.
78. Xu Y, Chen Y, Tang X. Guidelines for the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Glob Health Med* 2020; 2(2): 66-72.
79. Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 64: 77-84.
80. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad* 2020; 6(2): 45-51.
81. Gul A, Zengin S, Dundar G, Ozturk M. Do SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and the medications administered for its treatment impair testicular functions? *Urol Int* 2021; 105(11-12): 944-8.
82. Lorusso F, Palmisano M, Chironna M, Vacca M, Masciandaro P, Bassi E, et al. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia* 2010; 42(2): 121-6.
83. Pazir Y, Eroglu T, Kose A, Bulut TB, Genc C, Kadihasanoglu M. Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Andrologia* 2021; 53(9): e14157.
84. Drobnis EZ, Nangia AK. Antivirals and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1034: 163-78.
85. Rafiee B, Bagher Tabei SM. The effect of N-acetyl cysteine consumption on men with abnormal sperm parameters due to positive history of COVID-19 in the last three months. *Arch Ital Urol Androl* 2021; 93(4): 465-7.
86. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology* 2009; 74(1): 73-6.
87. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181(2): 741-51.
88. Liu K, Tao W. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19), including its prevention and treatment, on the male reproductive system. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134(20): 2509-11.
89. Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. *Medicine* 2022; 101(27): e29401.
90. Drobnis EZ, Nangia AK, Drobnis EZ, Nangia AK. Antivirals and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017: 163-78.
91. Chi W-Y, Li Y-D, Huang H-C, Chan TEH, Chow S-Y, Su J-H, et al. COVID-19 vaccine update: vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. *J Biomed Sci* 2022; 29(1): 82.
92. Navarra A, Albani E, Castellano S, Arruzzolo L, Levi-Setti PE. Coronavirus Disease-19 Infection: Implications on Male Fertility and Reproduction. *Front Physiol* 2020; 11: 574761.
93. Barda S, Laskov I, Grisar D, Lehavi O, Kleiman S, Wenkert A, et al. The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 158(1): 116-20.
94. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586(7830): 589-93.
95. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603-15.
96. Gat I, Kedem A, Dviri M, Umanski A, Levi M, Hourvitz A, et al. COVID-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Andrology* 2022; 10(6): 1016-22.
97. Abd ZH, Muter SA, Saeed RAM, Ammar O. Effects of COVID-19 vaccination on different semen parameters. *Basic Clin Androl* 2022; 32(1): 13.
98. Safrai M, Herzberg S, Imbar T, Reubinoff B, Dior U, Ben-Meir A. The BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine does not impair sperm parameters. *Reprod Biomed Online* 2022; 44(4): 685-8.
99. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, et al. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA* 2021; 326(3): 273-4.
100. Dong Y, Li X, Li Z, Zhu Y, Wei Z, He J, et al. Effects of inactivated SARS-CoV-2 vaccination on male fertility: A retrospective cohort study. *J Med Virol* 2023; 95(1): e28329.
101. Meitei H, Uppangala S, Lakshmi V, Kalthur G, Adiga S. Semen characteristics of individuals before and after Covishield™ vaccination. *Reprod Fertil* 2022; RAF-22-0046.

Affected Host Cells in Male Reproductive Tissue and Relevant Signaling Pathways Associated with SARS-Cov-2 Infection

Elham Karimi¹, Darya Salkhorde², Mahdis Hakkaki³, Iman Shamohammadi⁴, Negin Jahangiri⁵, Fatemeh Baygan³, Bahya Namavar Jahromi⁶, Pegah Mousavi⁷, Seyed Mehdi Kalantar⁸, Soudabeh Sabetian⁹

Review Article

Abstract

Background: COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, has been associated with damage to multiple organ systems. One of the noteworthy aspects of the virus is its effect on male fertility and the reproductive system. We aimed to overview the involved molecular pathways to prospect the virus's effects on male reproductive tissue, spermatogenesis, and semen parameters.

Methods: PubMed and Scopus databases (papers published from 2020 to 2023) were searched for studies reporting the impact of COVID-19 on the related pathways associated with the male reproductive system at the level of cells, and 98 articles were reviewed.

Findings: The effects of COVID-19 may arise directly due to the virus's attacks on the male reproductive system or may be due to an undesirable overreaction of the immune response, such as cytokines storm or fewer. Renin-Angiotensin System and PI3K/AKT signaling pathway are also involved; counts and sperm motility were decreased, although approximately recovery was observed in survivals within months. Contrasting the drugs used for treating COVID-19 that had contradictory effects regarding vaccines, it seems there is no tangible adverse effect on male fertility.

Conclusion: The impact of SARS-CoV-2 on male fertility and the reproductive system is notable due to the presence of two major host factors, ACE2 and TMPRSS2, and involving the related pathways. It is possible that these organs could be involved, leading to effects on future generations. Understanding the process may provide a clue for managing the efficacies.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Male infertility; Spermatogenesis; Sperm parameters

Citation: Karimi E, Salkhorde D, Hakkaki M, Shamohammadi I, Jahangiri N, Baygan F, Namavar Jahromi B, Mousavi P, Kalantar SM, Sabetian S. **Affected Host Cells in Male Reproductive Tissue and Relevant Signaling Pathways Associated with SARS-Cov-2 Infection.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(768): 418-30.

1- MSc, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- BSc, Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3- MSc, Department of Medical Genetics, School of Medical Sciences, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

4- Assistant Professor of Andrology & Urology, Department of Urology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

5- Professor of Infertility & IVF, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

6- Professor of Infertility & IVF, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

7- Assistant Professor of Medical biotechnology, Molecular Medicine Research Center, Hormozgan Health Institute, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

8- Professor of Molecular Cytogenetic, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

9- Assistant Professor of Cellular & Molecular Biology, Infertility Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Soudabeh Sabetian, Assistant Professor of Cellular & Molecular Biology, Infertility Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; Email: soudabehsabet@gmail.com