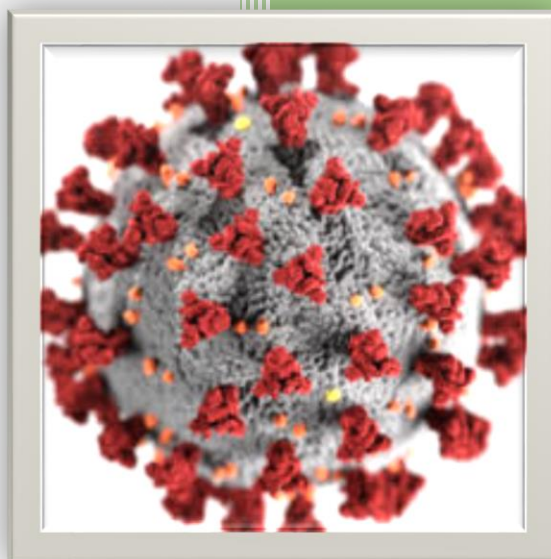


دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی  
معاونت پژوهشی و فناوری



## دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره بیست و دوم:

بیماری کووید، سیستم تولید مثلی و درمان ناباروری

دکتر ایمان حلوایی، دکتر منصوره موحدین، دکتر مژده صالح نیا

گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی

دانشگاه تربیت مدرس

[ihalvaei@modares.ac.ir](mailto:ihalvaei@modares.ac.ir)

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مطالعه کنید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

۲۴ اردیبهشت ۱۳۹۹

## تأثیر بیماری کووید-۱۹ بر سیستم تولید مثل و درمان ناباروری

دکتر ایمان حلوایی، دکتر منصوره موحدین، دکتر مژده صالح‌نیا  
گروه علوم تشریح دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

ihalvaei@modares.ac.ir

### مقدمه

شیوع سریع کروناویروس جدید منجر به پاندمی بیماری کووید-۱۹ در سراسر جهان گردید. از نظر ساختاری این ویروس در سطح خود دارای پروتئین‌هایی به نام اسپایک می‌باشد که از طریق زیرواحد S1 خود به گیرنده‌های خود در سطح سلول میزبان متصل شده و وارد سلول می‌شود. از جمله گیرنده‌های پروتئین اسپایک می‌توان به آنزیم تبدیل کننده آنژیوتنسین-۲ (ACE2)، Ezrin، CD26 و سیکلوفیلین‌ها اشاره کرد که به زیرواحد S1 این پروتئین متصل شده و در نهایت باعث ورود ویروس به سلول میزبان می‌گردند (۲، ۳). بافت‌های متعددی این گیرنده‌ها را بیان کرده و می‌توانند تحت تأثیر این ویروس قرار گیرند. اگرچه تاکنون تأثیر کروناویروس جدید بر سیستم تولیدمثل به طور کامل مشخص نشده است؛ در این نوشتار سعی داریم به طور خلاصه به تأثیرپذیری دستگاه تولید مثلی از این عفونت بپردازیم.

### تأثیر کروناویروس جدید بر سیستم تولیدمثل زنان

اطلاعات کنونی حاکی از آن است که این ویروس بر سیستم تولیدمثل زنان تأثیر چندانی ندارد. اگرچه گیرنده ACE2 ممکن است در سیستم تناسلی زنان وجود داشته باشد، اما مطالعات بافت شناسی و ژنتیک بر روی تعدادی از بانوان مبتلا نشان داد که RNAی این ویروس در مجاری تناسلی آن‌ها شامل لوله‌های رحمی و رحم وجود ندارد (۴). تا به امروز گزارشی مبنی بر حضور کروناویروس جدید در مجاری تناسلی زنان، ترشحات واژن، مایع آمنیوتیک و ماده پریتونئال گزارش نشده است. اما بیان وابسته به گنادوتروپین‌ها (FSH و LH) در تخمدان‌ها گزارش شده است (۵). در حال حاضر به طور کامل مشخص نیست که آیا کروناویروس جدید از ACE2 برای ورود به سلول‌های بافت تولیدمثلی استفاده می‌کند یا خیر و در صورت استفاده چه تأثیری بر کیفیت تخمک، تکوین جنین و حاملگی دارد (۶، ۷).

### تأثیر کروناویروس جدید بر سیستم تولیدمثل مردان

همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، کروناویروس جدید از گیرنده‌های ACE2 برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند. حضور گیرنده‌های ACE2 در سیستم تناسلی مردان بیشتر از سیستم تناسلی زنان است. پروتئین ACE2 به صورت انتخابی بر سطح سلول‌های لیدیک، سرتولی و لوله‌های سمی نفروس بیان می‌شود (۸، ۱۱). مطالعات متعددی تأثیر مخرب عفونت سارس بر سیستم تناسلی مردان را گزارش کرده‌اند. در بیضه‌ی هشت مردی که به دلیل عفونت سارس فوت کرده بودند، مناطق آتروفی شده‌ای مشاهده گردید، علی‌رغم اینکه RNAی ویروس سارس در بیضه‌های آنان یافت نشد (۹). هم‌چنین حضور وسیع IgG در بافت بینابینی بیضه باعث ایجاد التهاب در بیضه و آسیب به سلول‌های ژرم گردید؛ اینفیلتراسیون گسترده لوکوسیت‌ها به دنبال عفونت سارس نیز مشاهده گردید. آسیب ویروس سارس به

سلول‌های اسپرم‌ساز و اسپرم‌ها نیز گزارش شده است (۱۰). به منظور کسب اطلاعات بیشتر از اثرات احتمالی کروناویروس جدید بر سیستم تناسلی نیاز است که مطالعات دقیق‌تری به‌خصوص بر روی افراد بهبود یافته صورت گیرد تا آگاهی بیشتری در این زمینه به‌دست آید.

اگرچه مطالعه‌ای مبنی بر اثر مستقیم کروناویروس جدید بر بافت بیضه وجود ندارد اما تب ناشی از عفونت کووید-۱۹ می‌تواند بر اسپرماتوژنیزس تأثیر منفی بگذارد. در نتیجه باروری در مردان ممکن است ۷۲ تا ۹۰ روز پس از ابتلا به کووید-۱۹ به دلیل کاهش تعداد و حرکت اسپرم‌ها، کاهش یابد (۶، ۷). بر این اساس شاید لازم باشد مردانی که سابقه ابتلا به کووید-۱۹ را دارند از نظر کیفیت منی (Semen)، غربال شوند و هرگونه کاهش در کیفیت اسپرم به‌خصوص کاهش تحرک آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد تا در صورت مشاهده هرگونه تغییر، توصیه به انجماد اسپرم جهت استفاده در آینده صورت گیرد.

مطالعه بر روی ۳۴ مرد چینی مبتلا به بیماری کووید-۱۹ که چندین هفته از دوره حاد بیماری آن‌ها گذشته بود، نشان داد که ۱۹٪ از آن‌ها در ناحیه بیضه احساس ناراحتی داشتند و دارای التهاب بیضه بودند؛ اما کروناویروس جدید در سیمن آن‌ها یک ماه پس از ابتلا دیده نشد و RNA سرین پروتئاز غشایی ۲ در بافت بیضه آن‌ها به مقدار بسیار کمی بیان می‌شد (۱۱). به نظر می‌رسد اگر نمونه‌گیری از افراد در دوره حاد بیماری صورت می‌گرفت، شاید نتایج بسیار متفاوت می‌بود (۱۱، ۱۲). با توجه به این‌که کروناویروس جدید از طریق گیرنده ACE2 وارد سلول میزبان می‌شود و از سرین پروتئاز غشایی ۲ برای آماده‌سازی اسپایک جهت ورود استفاده می‌نماید، و با توجه به وجود هر دوی این عوامل در بیضه، نگرانی‌ها در مورد عفونت بیضه و احتمال انتقال عفونت از طریق رابطه جنسی وجود دارد؛ اما هنوز اثبات نشده است (۱۲).

### تأثیر کروناویروس جدید بر درمان ناباروری

گامتی که از افراد آلوده به بیماری‌های ویروسی مثل HIV و هیپاتیت دریافت می‌شود باید در آزمایشگاه با احتیاط مورد بررسی و درمان قرار گیرد تا بتوان از انتقال آلودگی ویروسی به افراد سالم و انتقال متقاطع بین سلول‌ها و بافت‌های دیگر جلوگیری کرد. در حالی که این انتقال در مورد کروناویروس جدید هنوز اثبات نشده است اما لازم است که جوانب احتیاط در این مورد نیز رعایت گردد. البته تاکنون شواهدی مبنی بر انتقال کروناویروس جدید از طریق خون یا تماس جنسی وجود ندارد (۱۵)، اگرچه رعایت احتیاط در این زمینه توصیه شده است (۱۶). یکی از کارهای معمول در مراکز درمان ناباروری انجماد اسپرم می‌باشد. اگرچه گزارشی مبنی بر انتقال ویروس از یک نمونه به نمونه دیگر در تانک نیتروژن گزارش نشده است، اما با توجه به اینکه بسیاری از ابعاد رفتار این ویروس هنوز ناشناخته است و احتمال زنده‌مانی کروناویروس جدید پس از فرایند انجماد و ذوب مجدد وجود دارد (۱۷)، بنابراین طبق دستورالعمل‌های انجمن‌های بین‌المللی معتبر لازم است که انجماد جنین و گامت در دوران پاندمی کروناویروس جدید در تانک‌های مجزا از سایرین انجام شود. حداکثر احتیاط در زمینه انجماد اسپرم توصیه شده است و این کار باید توسط سیستم انجمادی مجزا و با ایمنی بالا انجام شود.

به بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که قصد دارند درمان‌های ناباروری را دریافت نمایند، توصیه می‌شود که شروع سیکل درمان خود را به تأخیر انداخته چراکه تأخیر چندماهه بر توانایی فرزندآوری آن‌ها تأثیر منفی نخواهد داشت حتی برای آن‌ها که نگران تأثیر افزایش سن بر باروری هستند (۱۸). ضمناً توصیه شده است که درمان‌های انتخابی (Elective) در پاندمی کووید-۱۹ متوقف شوند. ناباروری یک بیماری است و درمان آن جزء روش‌های درمانی انتخابی به شمار نمی‌آید و یک ضرورت پزشکی محسوب می‌شود؛ اما باید دقت نمود که درمان ناباروری مثل پارگی آپاندیس یک عمل جراحی اورژانسی نمی‌باشد اگرچه بسیار مهم و وابسته به زمان است. بنابراین لازم است که مراکز درمان ناباروری با غربالگری پرسنل خود و بیماران مراجعه کننده، از پذیرفتن افراد آلوده به کروناویروس جدید جلوگیری کنند. پوشیدن ماسک در کلینیک‌ها و مراکز درمان ناباروری می‌تواند خطر ابتلا را کاهش دهد اگرچه این خطر به صفر نمی‌رساند. تا زمانی که از پیک شیوع این بیماری عبور نکرده‌ایم، توصیه می‌شود تخمک‌کشی، انتقال جنین و تست‌های تشخیصی به تعویق افتد. توصیه می‌شود که از انتقال جنین در سیکل‌های تازه پرهیز شود و انتقال در زمانی که بحران کووید-۱۹ به پایان رسیده در سیکل‌های منجمد-ذوب انجام شود. در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با ریسک بالا، مانند بیماران قلبی-عروقی، ریوی، کبدی، کلیوی، دیابتی و آنها که دچار ضعف سیستم ایمنی هستند، درمان ناباروری باید به تأخیر افتد. اعمال جراحی مربوط به درمان ناباروری مردان فعلاً توصیه نمی‌شود. البته اولویت شروع درمان در بعضی از افراد مانند افرادی که به دلیل شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی نیاز به حفظ باروری دارند، زوجینی که خانم بالای ۳۷ سال سن داشته باشد و یا ذخیره تخمدانی پایینی داشته باشد و خانم‌های دارای اندومترئوز گرید ۳ و ۴ که مرد هم آروسپریمیا نداشته باشد، وجود دارد.

اثرات ویروس بر سه‌ماهه نخست و سه‌ماهه دوم بارداری هنوز مشخص نیست. در مادران حامله‌ای که در سه‌ماهه آخر بارداری به کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند هنوز انتقال عمودی (مادر به جنین) گزارش نشده است (۱۹).

**پیام به مردم:** به زوج‌های نابارور توصیه نمی‌شود که در این زمان باردار نشوند؛ ولی باید دانست که احتمال خطر وجود دارد. در صورت اقدام به بارداری، ضروری است که افراد برای تأیید بارداری، آزمایش‌های لازم را انجام دهد و در صورت تایید بارداری، تا انتهای دوران بارداری نکات بهداشتی جهت پیش‌گیری از ابتلا به کووید-۱۹ را رعایت نماید. اگرچه ناباروری به خودی خود زوجین را دچار استرس می‌کند و پاندمی کووید-۱۹ نیز به این استرس خواهد افزود، با این حال به افراد توصیه می‌گردد که درمان ناباروری خود را به تأخیر انداخته و هم‌چنین توصیه می‌شود رفتارهایی که منجر به بهبود باروری آن‌ها می‌شود مانند ترک سیگار یا کاهش وزن و اصلاح تغذیه را انجام دهند تا خود را برای دیگر شروع درمان پس از عبور از بحران کووید-۱۹، آماده سازند. اگر خانمی به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شد، لازم است تا تکمیل درمان خود و تا رفع کامل علائم بیماری، برای بارداری و یا درمان ناباروری خود اقدام ننمایند. هم‌چنین، به دلیل اینکه بیضه‌ها می‌توانند منبعی برای ویروس باشند، توصیه می‌شود که نزدیکی حفاظت نشده با همسر مبتلا به بیماری انجام نشود (۱۹).

**پیام به مدیران:** علی‌رغم شدت بیماری کووید-۱۹ و میزان شیوع بالای آن در سراسر جهان، هنوز اطلاعات کافی در مورد تأثیرات این بیماری بر سیستم تولید مثل وجود ندارد. البته باید در نظر گرفت که فقط حدود چهار ماه از فراگیری کروناویروس جدید گذشته است. با توجه اثرات منفی دیگر کروناویروس‌ها بر سیستم تولیدمثل نگرانی در مورد اثرات احتمالی کروناویروس جدید نیز وجود دارد. یکی از نگرانی‌ها بروز التهاب بیضه به دنبال ابتلا به کووید-۱۹ است. تعداد اسپرم می‌تواند به دنبال ابتلا به کووید-۱۹ کاهش یابد اما اثرات طولانی مدت آن بر تولیدمثل زنان و مردان نیاز به بررسی دارد. به دلیل اینکه خطر انتقال کروناویروس جدید بین بیماران، پرسنل و پزشکان وجود دارد و با توجه به اینکه انجام اعمال جراحی غیراورژانسی تا مهار این ویروس پیشنهاد نمی‌شود، لذا توصیه می‌شود درمان ناباروری و روش‌های کمک باروری تا زمان کنترل این ویروس به تأخیر افتد. زمانی که قرار است روش‌های کمک باروری مجدداً استفاده شود، نیاز است که از وضعیت سلامت افراد اطمینان حاصل شود. به افرادی که به این بیماری مبتلا شده‌اند توصیه شود که اکیداً در مراکز درمان ناباروری حاضر نشوند و درمان خود را به تأخیر اندازند.

### منابع:

1. CDC. Healthcare Professionals: Frequently Asked Questions and Answers. In, 2020.
2. Millet JK, Kien F, Cheung C-Y, Siu Y-L, Chan W-L, Li H, et al. Ezrin interacts with the SARS coronavirus Spike protein and restrains infection at the entry stage. *PLoS One*. 2012;7(11)
3. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS pathogens*. 2018;14(8):e1007236.
4. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):622-30.
5. Pan P-P, Zhan Q-T, Le F, Zheng Y-M, Jin F. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):21071-86.
6. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE. History of febrile illness and variation in semen quality. *Human Reproduction*. 2003;18(10):2089-92.
7. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia*. 2007;39(6):203-15.
8. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703-11.
9. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202(3):415-24.
10. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biology of reproduction*. 2006;74(2):410-6.

11. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertility and Sterility*. 2020.
12. Eisenberg ML, Meseguer M, Niederberger C, Pellicer A, Segars J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and men's reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2020.
13. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020.
14. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*. 2020.
15. ASRM. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic 2020.
16. Maya WDC, Du Plessis SS, Velilla PA. SARS-CoV-2 and the Testis: similarity to other viruses and routes of infection. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020.
17. Yakass MB, Woodward B. COVID-19: should we continue to cryopreserve sperm during the pandemic? *Reproductive BioMedicine Online*. 2020.
18. ASRM. Patient Management and Clinical Recommendations During The Coronavirus (COVID-19) Pandemic. 2020.
19. Cheruiyot I, Henry BM, Lippi G. Is There Evidence of Intra-Uterine Vertical Transmission Potential of COVID-19 Infection in Samples Tested by Quantitative RT-PCR? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020.