

کرونا ویروس جدید و محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان

در زنان: یک مرور روایتی

دکتر اطهر راسخ جهرمی^۱، دکتر مجید وطن خواه^۲، دکتر مهرداد ملک شعار^۳، دکتر مرضیه حق بین^۴، دکتر مجتبی قاندي^۵، نوید کلانی^۶، ناصر حاتمی^۷، دکتر سید ابراهیم صادقی^{*۷}

۱. متخصص زنان و نازایی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۲. دانشیار گروه بیهوشی، فلوشیپ مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۳. استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۴. استادیار گروه جراحی پلاستیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۵. مربی گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات مؤلفه‌های اجتماعی نظام سلامت، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۶. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۷. استادیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۰

خلاصه

مقدمه: همه‌گیری کووید-۱۹ زندگی مردم جهان را به شدت تحت تأثیر قرار داده است. دوره‌های استرس و ناراحتی روانی ناشی از بروز این پاندمی می‌تواند بر چرخه قاعدگی زنان تأثیر بگذارد. کووید-۱۹ بر سلامت باروری زنان تأثیر قابل توجهی گذاشته است. مطالعه مرور روایتی حاضر با هدف بررسی تأثیر ویروس کرونا بر جنبه‌های مختلف هر بخش این محور و رابطه آن با سلامت زنان با در نظر گرفتن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور روایتی، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Embase با استفاده از کلمات کلیدی سیستم باروری زنان، هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان و کلیدواژه‌های لاتین COVID-19 و SARS-COV-2 در منابع آنلاین، با محدودیت زمانی از سال ۲۰۲۰ به بعد مورد جستجو قرار گرفتند. سپس مطالعات از نظر مفهومی و یافته‌ها خلاصه گردید و در قالب تأثیر کرونا ویروس بر هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان دسته‌بندی و تفسیر گردید.

یافته‌ها: احتمال بالقوه دست‌اندازی عصبی توسط ویروس کرونا، تأثیر مستقیم آن را از شروع تا پایان این محور ممکن می‌سازد. با وجود اینکه مطالعات بیشتری تأثیر بیماری کرونا را بر نظم هورمون‌های جنسی بدن زنان مبتلا به کرونا بررسی کرده‌اند، اکثر مطالعات در زمینه محور هیپوتالاموس و هیپوفیز بر اساس شبیه‌سازی‌های ژنتیکی بوده است. **نتیجه‌گیری:** ویروس کرونا می‌تواند تأثیر گسترده‌ای بر تمام ارگان‌های دخیل در سیستم باروری زنان داشته باشد. با گذشت زمان، درک ما نسبت به عوارض احتمالی این بیماری در باروری زنان افزایش خواهد یافت.

کلمات کلیدی: استروژن، پروژسترون، زنان، کرونا ویروس، کووید-۱۹

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سید ابراهیم صادقی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۵۶۰۵۴۱۲؛ پست الکترونیک: seyedebrahims@yahoo.com

مقدمه

گسترش جهانی کووید-۱۹ که از ویروس SARS-CoV-2 ناشی می‌شود، آن را به یکی از شدیدترین تهدیدات بهداشت عمومی تبدیل کرده است. در سطح جهانی تا ۲ سپتامبر ۲۰۲۰، ۲۵۶۰۲۶۵۵ مورد تأیید شده کووید-۱۹ و ۸۵۲۷۵۸ مورد مرگ ناشی از کووید-۱۹ توسط سازمان جهانی بهداشت گزارش شده است (۱). عفونت SARS-CoV-2 پاسخ‌های ایمنی طبیعی بدن را مختل می‌کند (۲) و منجر به آسیب موضعی و سیستماتیک بافت‌های بدن می‌شود (۳). آسیب بافتی موضعی عمدتاً بر دستگاه تنفسی فوقانی تأثیر می‌گذارد و به‌صورت علائم حاد تنفسی از جمله تب، سرفه، خلط و هموپتیزی ظاهر می‌شود (۴). آسیب‌های خارج ریوی کووید-۱۹ شامل آسیب حاد کلیه، آسیب سلول‌های کبدی، بیماری‌های عصبی، اختلال عملکرد میوکارد و آریتمی و علائم گوارشی است (۵). بحران کووید-۱۹ ممکن است دسترسی به اطلاعات، خدمات و کالاهای ضروری در زمینه سلامت باروری و جنسی را نیز برای زنان دچار مشکل کند (۶). با توجه به گسترش بیماری کووید-۱۹ در سطح همه‌گیری، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ابتلاء به این بیماری ممکن است با کاهش بالقوه باروری همراه باشد. مطالعه سیلس و همکار (۲۰۲۰) گزارش داد که بسیاری از زوجین مبتلا به مشکلات باروری، به‌دلیل همه‌گیری کووید-۱۹ و قرنطینه‌های مربوط به آن با عدم دسترسی به خدمات درمانی ناباروری مواجه هستند (۷، ۸). گزارشات حاکی از آن است که ابتلاء به کووید-۱۹ معمولاً با سطوح بالای اینترلوکین ۶-IL (interleukin)، IL-8، فاکتور نکروز تومور- α و سایر سایتوکاین‌ها در بدن فرد مبتلا همراه است؛ محیطی در بدن که برای ایجاد بلاستوسیست و جنین در رحم انسان‌ها نامطلوب است (۹). یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داد که کرونا ویروس‌ها می‌توانند اثرات نامطلوبی نیز بر جنین داشته باشند که از آن جمله می‌توان به زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، سقط خودبه‌خود و حتی مرگ داخل رحمی اشاره کرد (۱۰). علاوه بر این مطالعات، وجود ویروس

SARS-CoV-2 را در بافت جفت، حتی در بیماران بارداری که به فرم خفیف بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند، ثبت کرده‌اند که به‌طور بالقوه منجر به محدودیت رشد جنین و سایر عوارض بارداری می‌شود. شواهد نشان دهنده آن است که SARS-CoV-2 ممکن است مشکلاتی برای فیزیولوژی طبیعی تولید مثل زنان ایجاد کند و منجر به اختلال قاعدگی و حتی ناباروری شود (۱۱). مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ویروس SARS-CoV-2 بر مسیر چرخه تخمک‌گذاری و سیکل قاعدگی و راه‌های احتمالی تأثیرگذاری کووید-۱۹ و ارگان‌های مرتبط در زنان سنین باروری انجام شد که برای نیل به این هدف، به مرور مطالعات موجود در مورد هر یک از قسمت‌های مختلف چرخه فیزیولوژیک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمندان زنان پرداخته شد.

روش کار

در این مطالعه مرور روایتی جهت جستجوی مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Embase با استفاده از کلمات کلیدی سیستم باروری زنان، هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان و کلیدواژه‌های لاتین COVID-19 و SARS-COV-2 در منابع آنلاین، با محدودیت زمانی از سال ۲۰۲۰ به بعد مورد جستجو قرار گرفتند. این جستجو در مرداد ماه ۱۴۰۰ انجام شد. مطالعاتی که ارتباطی با موضوع نداشتند و یا در مورد نمونه‌های مذکر یا نمونه‌های حیوانی نر بودند، حذف شدند. سپس مطالعات از نظر مفهومی و یافته‌ها خلاصه گردید و در قالب تأثیر کرونا ویروس بر هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان دسته‌بندی و تفسیر گردید.

برای نمایش خلاصه تصویری مطالعه، تصاویر با حق نشر و مالکیت معنوی رایگان از اینترنت جمع‌آوری شد و متناسب با نتایج این مطالعه مروری در نرم‌افزار CS5.1 Photoshop طراحی گردید.

یافته‌ها

کووید-۱۹ و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز

نقطه شروع تنظیم پاسخ‌های فیزیولوژیک هورمونی در سیستم تولید مثلی زنان از هیپوتالاموس آغاز می‌گردد. هیپوتالاموس چرخه تولید مثلی زنان را با تنظیم فعالیت‌های ترشحی غده هیپوفیز کنترل می‌کند. در پاسخ به محرک‌های دریافتی از محیط‌های داخلی و خارجی، هیپوتالاموس چندین هورمون تولید می‌کند که عملکرد هیپوفیز قدامی را تنظیم می‌کند. یکی از فرضیه‌های احتمالی مطرح شده در زمینه باروری زنان و کووید-۱۹، حضور مستقیم SARS-CoV-2 در مغز می‌باشد. یکی از شواهدی که از این فرضیه حمایت می‌کند، این موضوع است که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ علائم نورولوژیک را تجربه می‌کنند. پروتئینی به نام Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) به‌عنوان دروازه ورود این ویروس به سلول‌های انسانی شناخته شده است. بیان ACE2 توسط سلول‌های حمایت کننده اپی‌تلیوم بویایی ممکن است راه اصلی ورود ویروس به مغز باشد که بخش بزرگی از این علائم را توضیح دهد (۱۲). با این حال هنوز هم نقطه دقیق ورود ویروس SARS-CoV-2 به سیستم عصبی مرکزی ناشناخته است، با این حال، ممکن است این اتفاق از طریق یک مسیر انتقال خونی یا مستقیم از طریق اپی‌تلیوم بویایی باشد. از آنجایی که بافت‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز، ACE2 را به مقدار نسبتاً بالایی بیان می‌کنند، از نظر تئوری ممکن است این ساختارهای مغزی اهداف ویروسی باشند. در واقع، تحقیقات کالبدشکافی، ادم و از بین رفتن سلول‌های عصبی در هیپوتالاموس بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را نشان داده‌اند و همچنین ژنوم SARS-CoV-2 در نمونه‌های مورد بررسی از مغز کشف شده است (۱۳).

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، چرخه قاعدگی انسان را از طریق یک حلقه بازخورد مثبت و منفی از هورمون‌هایی که از طریق این ساختارهای مغزی درک می‌شوند، کنترل می‌کند. در مطالعه مائو و همکاران (۲۰۲۰)، افزایش قابل توجه سطح هورمون هیپوفیزی

(LH)^۱ و پرولاکتین در افراد مبتلا به کووید-۱۹ یافت شد که نشان‌دهنده اختلال جدی غدد درون‌ریز بود. همچنین همانطور که گفته شد، خود ویروس SARS-CoV-2 در غده هیپوفیز کشف شده است و در مطالعات نشان داده شده است که می‌تواند مستقیماً به سیستم عصبی آسیب رسانده باشد و عامل این اختلالات هورمونی باشد (۱۴).

این افزایش در هورمون‌ها ممکن است تا حدی به دلیل تأثیر مستقیم بر بافت مغز باشد. از سوی دیگر، زنان در طول همه‌گیری‌ها، مستعد اضطراب هستند که می‌تواند منجر به اختلالات غدد درون‌ریز شود (۱۵). در مطالعه دینگ و همکاران (۲۰۲۱)، ۴۸٪ از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد بررسی آنها گزارش کرده بودند که در اوج بیماری دچار یک بیماری روانی مانند اضطراب، ناراحتی یا بی‌خوابی شده‌اند که ممکن است منجر به افزایش پرولاکتین و اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان شود (۱۶). این اضطراب متوجه حال کسانی که به کووید-۱۹ مبتلا نشده‌اند نیز می‌شود. تغییرات به‌وجود آمده در سبک زندگی به‌واسطه قرنطینه‌های گسترده و ترس از ابتلاء به ویروس، سطح بالایی از اضطراب را در زنان ایجاد کرده است (۱۷). حتی این اضطراب در بیماران خاص در هنگام پاندمی بیشتر احساس می‌شود (۱۸). حتی الگوی فعالیت‌های روزانه و فعالیت‌های ورزشی مردم جهان در دوران پاندمی تغییر کرده است که می‌تواند افراد را دچار اضطراب کند (۱۹). در همین حال، افزایش LH، سلول‌های تکا تخمدانی را برای تولید تستوسترون بیشتر تحریک می‌کند و منجر به اختلال در تخمک‌گذاری ثانویه می‌شود. در مورد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که قبلاً دارای مشکل غدد درون‌ریز بوده‌اند، ممکن است وضعیت به مراتب بدتر باشد (۲۰). آسیب مستقیم به فولیکول‌های تخمدان، التهابات ناشی از ویروس یا فرآیندهای دفاعی ایمنی پس از عفونت، تولید هورمون جنسی ناهنجار و اختلال در مکانیسم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-

¹ Luteinizing hormone

تخمدان، از جمله پیامدهای منفی احتمالی بیماری کووید-۱۹ بودند.

محور هیپوفیز - غدد جنسی زنان

وجود سطح بالای بیان ACE2 در بافت تخمدان و سلول‌های اپی‌تلیال آندومتر منجر به گمانه‌زنی در مورد این شده است که SARS-CoV-2 می‌تواند مستقیماً این بافت‌ها را هدف قرار دهد (۲۱، ۲۲). جینگ و همکاران (۲۰۲۰) در یک تجزیه و تحلیل عمیق ارتباطات ژنتیک، اهداف احتمالی SARS-CoV-2 در بدن را که ممکن است بر سلامت باروری تأثیر بگذارد را شناسایی کردند. تحلیل بیوانفورماتیک آنها نشان داد بیان ACE2 در تخمک‌ها، تخمدان‌ها، رحم و واژن، آنها را در برابر تهاجم مستقیم ویروس آسیب‌پذیر می‌کند (۲۳). از این رو در اینجا به بررسی سطح بیان ACE2 در بافت‌های تولید مثلی زنان پرداخته می‌شود.

ACE2 در تخمدان، رحم و واژن:

در بررسی مدل‌های حیوانی، در تخمدان‌های جوانان، ACE2 در سلول‌های استروما و گرانولوزا و همچنین تخمک‌ها یافت می‌شود. مطالعه پیرا و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد تحریک با گنادوترپین، بیان ACE2 را در فولیکول‌های آنترال و بالغ افزایش می‌دهد (۲۴). سطح بیان ACE2 در سلول‌های تخمدان با تغییرات مربوط به دوره ماهیانه بدن تغییر می‌یابد (۲۵). رونوشت‌های ژنی ACE2 در تخمدان‌های زنان هم در سنین باروری و هم در زنان یائسه یافت می‌شود (۲۶). همانطور که پیشتر اشاره شد، روش اصلی ورود ویروس کرونا به سلول از طریق اتصال پروتئین اسپایک ویروسی (S) به ACE2 است (۲۷). اگر این ژن‌ها در سلول‌های دستگاه تناسلی زنان بیان شده باشند، عفونت با ویروس ممکن است بر عملکرد تولید مثل تأثیر بگذارد. علی‌رغم این واقعیت که سیستم‌های تولید مثل مردان دارای گیرنده‌های ACE2 بسیار بیشتری نسبت به دستگاه تناسلی زنانه هستند، بیان وابسته به گنادوتروپین ACE2 در تخمدان‌های انسان دیده شده است (۲۸، ۲۹). ACE2 یک آنزیم حیاتی در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان است که سطح

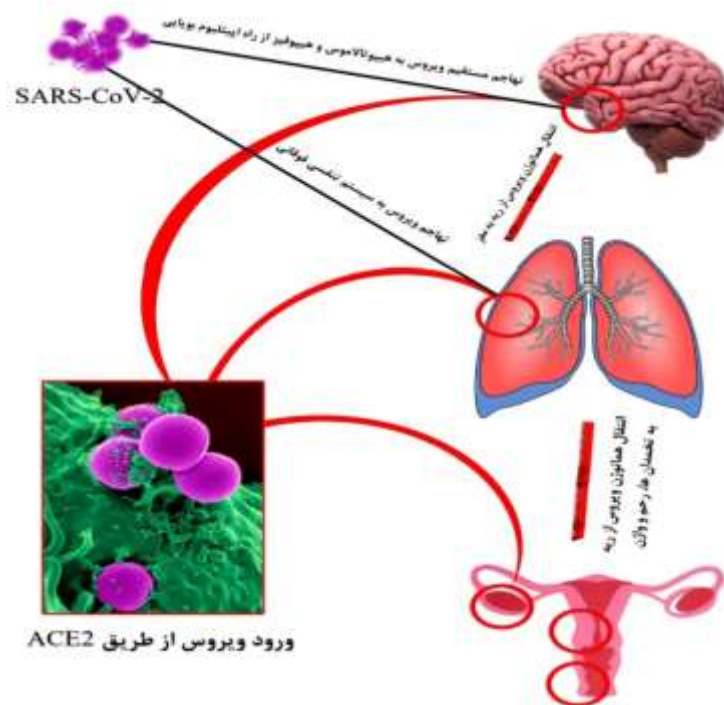
پروتئینی به نام Angiotensin II (AngII) را کنترل می‌کند. AngII پروتئینی است که با اثر آنزیم ACE2 به پروتئین دیگری به نام Angiotensin-1 (۱-۷) تبدیل می‌شود؛ AngII در سیستم تولید مثلی زنان باعث تولید استروئید، رشد فولیکول و بلوغ تخمک، آترزی فولیکولی، تخمک‌گذاری و پیشرفت رشد جسم زرد می‌شود (۳۰، ۳۱).

بر اساس مطالعه واز سیلوا و همکاران (۲۰۱۲)، ACE2 در سلول‌های اپی‌تلیال بیشتر از سلول‌های استرومایی بیان می‌شود و در فاز لوتئال سیکل زنانه بیشتر از فاز تخمک‌گذاری است. AngII از طریق انقباض عروق ماریچی شریان رحمی، قاعدگی را آغاز می‌کند و یک عملکرد دوگانه در بستر عروقی و بازسازی آندومتر ایفا می‌کند. تعادل Ang II و پروتئینی دیگر به نام Ang-(1-7) ممکن است بازسازی آندومتر و فعالیت میومتر را کنترل کند (۳۲، ۳۳). علاوه بر این، AngII تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال و استرومایی رحم و همچنین فیبروز آندومتر را افزایش می‌دهد؛ اتفاقی که Ang-(1-7) برخلاف آن عمل می‌کند (۳۴). به‌طور خاص، فعالیت Ang II در آندومتر برای سیکل‌های قاعدگی منظم مورد نیاز است و تغییرات در توزیع و سطوح گیرنده آن ممکن است با خونریزی ناکارآمد رحم مرتبط باشد که می‌تواند نشان‌دهنده آندومتر هیپرپلاستیک باشد (۳۵).

همه شواهد نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 ممکن است از طریق ACE2 به تخمدان حمله کند. آسیب تخمدان ممکن است مستقیماً توسط یک SARS-CoV-2 ایجاد شود که به گیرنده ACE2 متصل و وارد سلول می‌شود و باعث ایجاد یک تأثیر سلولی به واسطه تکثیر موضعی SARS-CoV-2 می‌شود (۳۶). علاوه بر این، با توجه به داده‌های ژنتیکی موجود، ACE2 در سلول‌های کومولوس انسانی نیز بیان می‌شود (۳۷). در همین حال، ACE2 Ang II و (1-7) Ang را تنظیم می‌کند که می‌تواند تولید استروئید را افزایش دهد، رشد فولیکول و آترزی را تسهیل کند، بلوغ تخمک را کنترل کرده و بر تخمک‌گذاری تأثیر بگذارد. اگر این عملکردها در نظر گرفته شود،

مطالعه در مورد حضور مستقیم ویروس در بافت‌های بحث شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

SARS-CoV-2 ممکن است عملکرد تولید مثل زنان را از طریق ACE2 مختل کند (۲۳). یافته‌های این



شکل ۱- شماتیک تهاجم ویروس SARS-CoV-2 به ارگان‌های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز - تخمدان

مرگ‌ومیر در مردان بیشتر از زنان است (۴۱) که نشان می‌دهد استروئیدهای جنسی ممکن است نقش محافظتی در برابر بیماری داشته باشند. استروئیدهای جنسی زنان، استروژن و پروژسترون و متابولیت آن آلوپرگنانولون، دارای خواص ضدالتهاب هستند که جهت‌گیری سلول‌های ایمنی را تغییر می‌دهند و ممکن است تکثیر و ترمیم سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی را تسهیل کنند که نشان می‌دهد ممکن است فرد را در برابر علائم COVID-19 محافظت کند. از این رو حتی مطالعاتی برای درمان COVID-19 با استفاده از پروژسترون و استروژن کلید خورده‌اند (NCT04865029).

کووید-۱۹ و آنتی‌مولرین هورمون (AMH)^۱

در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) برای بررسی بیشتر اثرات عفونت SARS-CoV-2 بر ذخیره تخمدان، بیماران برای آنتی‌مولرین هورمون مورد آزمایش قرار

کووید-۱۹، پروژسترون و استروژن:

پروژسترون، یک هورمون جنسی استروئیدی است که در چرخه قاعدگی، بارداری و رشد جنین انسان نقش دارد. این هورمون بیشتر دارای خواص ضدالتهاب است. قبل از قاعدگی، سطح پروژسترون به سرعت کاهش می‌یابد و سلول‌های التهابی به محیط داخلی آندومتر هجوم می‌آورند و در نتیجه، شکل عملکردی آندومتر از دست رفته و یک پاسخ التهابی ایجاد می‌شود (۳۸). پروژسترون علاوه بر نقش شناخته شده در تولید مثل، همچنین می‌تواند تعادل سیتوکین‌ها در پاسخ‌های ایمنی را به سمت ضدالتهابی تغییر دهد و ممکن است باعث گسترش سلول‌های T تنظیمی دارای نشانگرهای CD4 و CD8 شود (۳۹). پروژسترون نقش مهمی در دستگاه تناسلی زنان ایفا می‌کند؛ به‌عنوان مثال، باعث سازگاری ایمنی و تحمل ایمنی می‌شود که حاملگی را تسهیل و حفظ می‌کند (۴۰). شواهد نشان می‌دهد شدت علائم ناشی از بیماری COVID-19

¹ Anti-Müllerian hormone

مطالعه نیز طراحی روایتی آن است که نیازمند مطالعات بعدی با ساختار نظام‌مند می‌باشد.

نتیجه‌گیری

توانایی کرونا ویروس برای تهاجم عصبی، اجازه تأثیر مستقیم از ابتدا تا انتهای محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان را می‌دهد. اگرچه تحقیقات زیادی در مورد تأثیر کووید-۱۹ بر تنظیم هورمون‌های جنسی در زنان مبتلا به کووید-۱۹ انجام شده است، بیشتر تحقیقات محور هیپوتالاموس و هیپوفیز بر اساس شبیه‌سازی‌های ژنتیکی انجام شده است که امید می‌رود در آینده، کاستی‌های دانش کنونی از این تغییرات بیولوژیک بهتر درک شود.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ تعارض منافی را ابراز نمی‌کنند و تمام نویسندگان این مقاله در تمامی مراحل اجرای مقاله نقش داشتند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پیمانیه شهرستان جهرم بابت همکاری در اجرای این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

گرفتند (۴۲). AMH توسط فولیکول‌های کوچک آنترال ترشح می‌شود و یک شاخص مهم برای ارزیابی ذخیره تخمدان است که تحت تأثیر چرخه قاعدگی، هورمون‌های جنسی برون‌زا یا بارداری قرار نمی‌گیرد (۴۳). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) میانگین غلظت AMH بیماران کووید-۱۹ هیچ تفاوتی در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد. با توجه به تغییرات قاعدگی گذرا و برگشت‌پذیر و عدم کاهش غلظت استرادیول و پروژسترون در زنان مبتلا به کووید-۱۹، فرض بر این است که عفونت SARS-CoV-2 ممکن است تأثیر کمی بر ذخیره تخمدان داشته باشد (۴۲). با این حال مطالعات در درازمدت انجام نشده‌اند.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان گفت که مطالعه حاضر یک مرور روایتی بود که با توجه به عدم بررسی سیستماتیک موضوع، ممکن است برخی وجه‌های موضوع این مطالعه بررسی نشده باشد که ضرورت بررسی نظام‌مند این موضوع با در نظر گرفتن یافته‌های این مطالعه را پیشنهاد می‌کند.

نقطه قوت مطالعه حاضر، در نظر گرفتن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان به‌عنوان زیربنای سؤالات مطالعه بود که به ما اجازه مرور و جمع‌بندی نکات مهمی در مورد پاتوفیزیولوژی ویروس کرونا جدید در سیستم تولید مثلی زنان را داد. نقطه ضعف این

منابع

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 94. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Accessed 2 Sep 2020].
2. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutic. Signal transduction and targeted therapy 2020; 5(1):1-8.
3. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nature reviews immunology 2020; 20(5):269-70.
4. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, 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.
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine 2020; 26(7):1017-32.
6. Ranjbar F, Gharacheh M. Letter to Editor Should women postpone childbearing during the COVID-19 pandemic? IJN 2020; 33(123):1-5
7. Aassve A, Cavalli N, Mencarini L, Plach S, Bacci ML. The COVID-19 pandemic and human fertility. Science 2020; 369(6502):370-1.
8. Li G, Tang D, Song B, Wang C, Qunshan S, Xu C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on partner relationships and sexual and reproductive health: cross-sectional, online survey study. Journal of medical Internet research 2020; 22(8):e20961.

9. Sills ES, Wood SH. An experimental model for Peri-conceptual COVID-19 pregnancy loss and proposed interventions to optimize outcomes. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine* 2020; 9(3):180.
10. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses* 2020; 12(2):194.
11. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, Tuhlei BC, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *Journal of medical virology* 2021; 93(2):1038-44.
12. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances* 2020: eabc5801.
13. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clinical endocrinology* 2005; 63(2):197-202.
14. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology* 2020; 77(6):683-90.
15. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *International Journal of Social Psychiatry* 2020; 66(5):504-11.
16. Ding T, Wang T, Zhang J, Cui P, Chen Z, Zhou S, et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in medicine* 2021; 8:286.
17. Avery AR, Tsang S, Seto EY, Duncan GE. Differences in Stress and Anxiety Among Women With and Without Children in the Household During the Early Months of the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in public health* 2021; 9:1-14.
18. Haghbin M, Abbasi A, Rafei E, Kheradmand A, Javdani F, Hatami N, Afraz P, Kalani N. Anxiety caused by new coronavirus (Covid-19) in breast cancer patients during the coronavirus pandemic. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2020 Oct 1;23(8).
19. Bentlage E, Ammar A, How D, Ahmed M, Trabelsi K, Chtourou H, et al. Practical recommendations for maintaining active lifestyle during the COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *International journal of environmental research and public health* 2020; 17(17):6265.
20. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC medicine* 2020; 18(1):1-10.
21. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty* 2020; 9(1):1-7.
22. Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC, Pinheiro SV, Silva DA, Silva AL, et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reproductive sciences* 2009; 16(3):247-56.
23. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction* 2020; 26(6):367-73.
24. Pereira VM, Reis FM, Santos RA, Cassali GD, Santos SH, Honorato-Sampaio K, et al. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1-7) and MAS receptor in the rat ovary. *Reproductive sciences* 2009; 16(12):1165-74.
25. Barreta MH, Gasperin BG, Ferreira R, Rovani M, Pereira GR, Bohrer RC, et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2015; 16(2):275-83.
26. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertility and sterility* 2011; 95(1):176-81.
27. 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; 181(2):271-80.
28. 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. *Frontiers of medicine* 2020: 1-8.
29. Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known?. *Fertility and sterility* 2020; 113(6):1140-9.
30. Sugino N, Suzuki T, Sakata A, Miwa I, Asada H, Taketani T, et al. Angiogenesis in the human corpus luteum: changes in expression of angiopoietins in the corpus luteum throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(11):6141-8.

31. Hayashi KG, Acosta TJ, Tetsuka M, Berisha B, Matsui M, Schams D, et al. Involvement of angiotensin-1 system in bovine follicular development and atresia: messenger RNA expression in theca interna and effect on steroid secretion. *Biology of reproduction* 2003; 69(6):2078-84.
32. Vaz-Silva J, Tavares RL, Ferreira MC, Honorato-Sampaio K, Cavallo IK, Santos RA, et al. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats. *Journal of molecular histology* 2012; 43(5):597-602.
33. Deliu E, Tica AA, Motoc D, Brailoiu GC, Brailoiu E. Intracellular angiotensin II activates rat myometrium. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2011; 301(3):C559-65.
34. Shan T, Shang W, Zhang L, Zhao C, Chen W, Zhang Y, et al. Effect of angiotensin-(1-7) and angiotensin II on the proliferation and activation of human endometrial stromal cells in vitro. *International journal of clinical and experimental pathology* 2015; 8(8):8948.
35. Li XF, Ahmed A. Expression of angiotensin II and its receptor subtypes in endometrial hyperplasia: a possible role in dysfunctional menstruation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1996; 75(2):137-45.
36. Moin AS, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. Renin-Angiotensin System overactivation in polycystic ovary syndrome, a risk for SARS-CoV-2 infection?. *Metabolism open* 2020; 7:100052.
37. Stanley KE, Thomas E, Leaver M. Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: viral host entry protein. *Communications* 2020; 11(1):1-2.
38. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human reproduction update* 2015; 21(6):748-61.
39. Shah SB. COVID-19 and Progesterone: Part 2. Unraveling High Severity, Immunity Patterns, Immunity grading, Progesterone and its potential clinical use. *Endocrine and metabolic science* 2021; 5:100110.
40. Lovre D, Bateman K, Sherman M, Fonseca VA, Lefante J, Mauvais-Jarvis F. Acute estradiol and progesterone therapy in hospitalised adults to reduce COVID-19 severity: a randomised control trial. *BMJ open* 2021; 11(11):e053684.
41. Capuano A, Rossi F, Paolisso G. Covid-19 kills more men than women: an overview of possible reasons. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2020; 7:131.
42. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive biomedicine online* 2021; 42(1):260-7.
43. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Human reproduction update* 2015; 21(6):698-710.