

## Immunopathological Effects of Long COVID on the Reproductive System

### Abstract

**Background:** Due to the Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC), commonly known as Long COVID, is a multisystemic condition characterized by persistent or newly developed symptoms following recovery from the acute phase of SARS-CoV-2 infection. Growing evidence suggests that the reproductive systems in both females and males are significant targets of this syndrome.

**Results :** The pathophysiology of Long COVID concerning the reproductive system is complex and multifactorial. It involves viral or antigenic persistence in gonadal tissues, chronic inflammation stemming from the initial cytokine storm, endothelial damage and microthrombosis due to processes such as NETosis, and the emergence of autoimmune phenomena. In women, the most common complications include menstrual irregularities (changes in bleeding volume and cyclicity), exacerbation of pelvic pain and endometriosis, and concerns about a potential decline in ovarian reserve (AMH). Iranian studies have reported a high incidence of these disorders. In men, damage to the blood-testis barrier, viral orchitis, and systemic inflammation have led to significant reductions in sperm concentration, motility, and morphology, as well as an increased sperm DNA Fragmentation Index (DFI). Furthermore, numerous cases of secondary hypogonadism have been documented.

**Conclusion :** Long COVID poses a serious threat to reproductive health. Its immunopathological complexities necessitate a meticulous approach to the clinical monitoring of patients, including hormonal and gonadal function assessments. In Iran, research priorities should be directed towards establishing a national registry, conducting prospective cohort studies, and investigating the genetic predispositions of the Iranian population to develop tailored, region-specific diagnostic and therapeutic protocols.

**Keywords:** COVID-19, long-COVID, Gynecology, reproductive system

Ali Zarezadeh Mehrabadi<sup>1</sup>, Nariman Mosaffa<sup>2</sup>, Sedigheh Hantoushzadeh<sup>3</sup>, Zinat Ghanbari<sup>3</sup>, Maryam Sadr<sup>4</sup>, Narjes Soleimanifar<sup>4</sup>, Sara Assadiasl<sup>4</sup>, Mohammadali Zolfaghari<sup>4</sup>, Abdolrahman Rostamian<sup>5</sup>, Alireza Esteghamati<sup>5</sup>, Mohammad Hossein Nicknam<sup>\*</sup>

<sup>1</sup> Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran

<sup>3</sup> Department of obstetrics and gynecology School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### \* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

[mhnicknam@sina.tums.ac.ir](mailto:mhnicknam@sina.tums.ac.ir)

## تأثیرات ایمونوپاتولوژیک لانگ کووید بر سیستم تولید مثل

### چکیده

**مقدمه:** سندرم پس از کووید-۱۹ حاد (PASC) که عموماً با عنوان لانگ کووید شناخته می‌شود، مجموعه‌ای از علائم چندسیستمی است که پس از بهبودی از فاز حاد عفونت SARS-CoV-2 ادامه می‌یابد یا بروز می‌کند. شواهد روزافزون حاکی از آن است که سیستم تولید مثل در هر دو جنس زن و مرد، یکی از اهداف مهم این سندرم است.

**یافته‌ها:** پاتوفیزیولوژی لانگ کووید در ارتباط با سیستم تولید مثل، پیچیده و چندعاملی است و شامل تداوم حضور ویروس یا آنتی‌ژن‌های آن در بافت‌های گنادی، التهاب مزمن ناشی از طوفان سیتوکینی اولیه، آسیب‌های اندوتلیالی و میکروترومبوز ناشی از فرآیندی چون NETosis، و بروز پدیده‌های خودایمنی است. در زنان، شایع‌ترین عوارض شامل اختلالات قاعدگی (تغییر در حجم و نظم خونریزی)، تشدید دردهای لگنی و اندومتریوز، و نگرانی‌هایی در مورد کاهش احتمالی ذخیره تخمدان (AMH) می‌باشد. مطالعات ایرانی نرخ بالایی از این اختلالات را گزارش کرده‌اند. در مردان، آسیب به سد خونی-بیضه‌ای، ارکیت ویروسی و التهاب سیستمیک منجر به کاهش معنادار در غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم و همچنین افزایش شاخص تکه تکه شدن DNA اسپرم (DFI) شده است. همچنین، موارد متعددی از هیپوگنادیسم ثانویه گزارش شده است.

**نتیجه‌گیری:** لانگ کووید یک تهدید جدی برای سلامت باروری محسوب می‌شود. پیچیدگی‌های ایمونوپاتولوژیک آن نیازمند رویکردی دقیق در پایش بالینی بیماران، شامل ارزیابی‌های هورمونی و عملکردی گنادها است. در ایران، اولویت‌های تحقیقاتی باید بر ایجاد یک رجیستری ملی، انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر و تحقیق در خصوص استعدادهای ژنتیکی جمعیت ایرانی متمرکز گردد تا بتوان پروتکل‌های تشخیصی و درمانی منطبق بر شرایط بومی را توسعه داد.

**واژگان کلیدی:** کووید-۱۹، کووید طولانی مدت، زنان و زایمان، دستگاه تولید مثل

علی زارع زاده<sup>۱</sup>، نریمان مصفا<sup>۲</sup>، صدیقه حنطوش زاده<sup>۳</sup>، زینت قنبری<sup>۳</sup>، مریم صدرالسادات<sup>۴</sup>، نرجس سلیمانی فر<sup>۴</sup>، سارا اسدی اصل<sup>۴</sup>، محمدعلی ذوالفقاری<sup>۴</sup>، عبدالرحمان رستمیان<sup>۵</sup>، علیرضا استقامتی<sup>۵</sup>، محمدحسین نیک نام<sup>۶\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه بیماری‌های زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۵</sup> گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

[mhnicknam@sina.tums.ac.ir](mailto:mhnicknam@sina.tums.ac.ir)

۲. نابسامانی سیستم ایمنی و التهاب مزمن: عفونت حاد SARS-CoV-2 می‌تواند منجر به تغییرات پایداری در عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی شود (۱۰). فعال‌سازی مداوم مونوسیت‌ها، کاهش جمعیت و عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده (Treg)، و تولید مداوم سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$ , IL-6 و IL-1 $\beta$ ، یک وضعیت التهابی درجه پایین اما مزمن را ایجاد می‌کند (۱۱).

۳. بروز پدیده‌های خودایمنی: شباهت مولکولی (Molecular Mimicry) بین پروتئین‌های ویروسی (به‌ویژه پروتئین Spike) و آنتی‌ژن‌های خودی می‌تواند منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی شود که به بافت‌های بدن حمله می‌کنند (۱۲).

۴. آسیب اندوتلیال و میکروترومبوز: SARS-CoV-2 می‌تواند سلول‌های اندوتلیال عروق را آلوده کرده و منجر به اندوتلیت (Endotheliitis) شود (۱۳). این آسیب، همراه با التهاب سیستمیک و فعال‌سازی پلاکت‌ها، زمینه را برای تشکیل لخته‌های خونی کوچک (میکروترومبوز) در مویرگ‌های اعضای مختلف، از جمله گنادها، فراهم می‌کند (۱۴، ۱۵).

سیستم تولید مثل به دلیل بیان گیرنده ACE2 و پروتئاز TMPRSS2 (که برای ورود ویروس به سلول ضروری هستند) در بافت‌های تخمدان، رحم، جفت و بیضه، یک هدف بالقوه برای SARS-CoV-2 محسوب می‌شود (۱۶، ۱۷). بنابراین، آسیب مستقیم ویروسی در کنار آسیب‌های غیرمستقیم ناشی از التهاب سیستمیک، استرس اکسیداتیو و میکروترومبوز، می‌تواند عملکرد تولید مثلی را در هر دو جنس مختل کند. این مقاله به تفصیل این مکانیسم‌ها و تظاهرات بالینی آن‌ها را با تمرکز بر داده‌های موجود از ایران و جهان بررسی خواهد کرد.

همه‌گیری جهانی بیماری کووید-۱۹، ناشی از ویروس کرونای سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2)، چالش‌های بی‌سابقه‌ای را برای نظام‌های سلامت در سراسر جهان به همراه داشت (۱). در حالی که تمرکز اولیه بر فاز حاد و تهدیدکننده حیات این بیماری بود، به تدریج مشخص شد که بخش قابل توجهی از بهبودیافتگان، علائمی پایدار یا جدید را برای هفته‌ها، ماه‌ها و حتی سال‌ها پس از عفونت اولیه تجربه می‌کنند (۲). این پدیده که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان "سندرم پس از کووید-۱۹" (Post COVID-19 Condition) و در متون علمی اغلب با عنوان "عواقب پس از حاد کووید-۱۹" یا "لانگ کووید" شناخته می‌شود، یک اختلال چندسیستمی پیچیده است (۳، ۴). شیوع لانگ کووید بسته به تعریف مورد استفاده، جمعیت مورد مطالعه و شدت بیماری اولیه متغیر است، اما تخمین زده می‌شود که حداقل ۲۵ تا ۴۶ درصد (حدود ۳۴ درصد) از افراد آلوده را تحت تأثیر قرار دهد (۵).

از منظر ایمونولوژیک، لانگ کووید یک بیماری صرفاً ناشی از آسیب‌های باقی‌مانده از فاز حاد نیست، بلکه یک فرآیند پاتولوژیک فعال است که توسط نابسامانی سیستم ایمنی هدایت می‌شود (۶). چندین فرضیه اصلی برای توضیح ایمونوپاتولوژی لانگ کووید مطرح شده است که اغلب به صورت هم‌پوشان عمل می‌کنند:

۱. تداوم حضور ویروس یا آنتی‌ژن‌های ویروسی: شواهدی مبنی بر باقی‌ماندن RNA یا پروتئین‌های SARS-CoV-2 در بافت‌های مختلف از جمله روده، مغز، و حتی بافت‌های تولید مثلی وجود دارد (۷، ۸). این مخازن ویروسی می‌توانند سیستم ایمنی را به طور مزمن تحریک کرده و منجر به التهاب پایدار شوند (۹).

(NETs یا Neutrophil Extracellular Traps) را آزاد

کنند (۲۵). NETs شبکه‌هایی از DNA، هیستون‌ها و پروتئین‌های گرانولی هستند که برای به دام انداختن و کشتن پاتوژن‌ها طراحی شده‌اند (۲۵). با این حال، تولید بیش از حد و پاکسازی ناقص NETs، پدیده‌ای که NETosis نامیده می‌شود، در کووید-۱۹ شدید به وفور دیده می‌شود و یکی از عوامل اصلی ایجاد ترومبوز و آسیب بافتی است (۲۶). هیستون‌های خارج سلولی موجود در NETs بسیار سیتوتوکسیک هستند و می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال آسیب برسانند (۲۵، ۲۶). با توجه به نقش اثبات‌شده NETosis در ایجاد میکروترومبوز سیستمیک، این فرضیه قوی وجود دارد که این پدیده می‌تواند در عروق خونی گنادها نیز رخ داده و به آسیب ایسکمیک منجر شود (۲۷). همچنین، میکروترومبوز ناشی از NETs در عروق اندومتر و جفت می‌تواند منجر به اختلالات قاعدگی، شکست در لانه‌گزینی و عوارض بارداری شود (۲۸).

### ۲.۳. آسیب مستقیم ویروسی و نقش ACE۲

همان‌طور که ذکر شد، بافت‌های تولید مثلی بیانگر ACE۲ هستند (۱۶، ۱۷). مطالعات کالبدشکافی، RNA و پروتئین SARS-CoV-۲ را در سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های لایدیگ و سرتولی بیضه شناسایی کرده‌اند (۲۹). همچنین در زنان، ACE۲ در سلول‌های گرانولوزا، تکا، اووسیت‌ها و اندومتر بیان می‌شود و آلودگی این سلول‌ها می‌تواند احتمالاً بر فولیکولوزن، کیفیت اووسیت و پذیرش اندومتر برای لانه‌گزینی تأثیر بگذارد (۳۰).

آسیب به سیستم تولید مثل در بستر لانگ کووید، نتیجه تعامل پیچیده‌ای از پاسخ‌های ایمنی نابجا و آسیب‌های بافتی است. درک این مکانیسم‌ها برای توسعه راهکارهای درمانی ضروری است.

### ۲.۱. طوفان سیتوکینی و التهاب پایدار

در فاز حاد کووید-۱۹، پاسخ ایمنی اغراق‌آمیز موسوم به "طوفان سیتوکینی" (Cytokine Storm) می‌تواند رخ دهد که با سطوح بالای سیتوکین‌های پیش‌التهابی مشخص می‌شود (۱۸). اگرچه این طوفان در فاز حاد فروکش می‌کند، اما در بسیاری از بیماران لانگ کووید، یک "آتش‌فشان خاموش" از التهاب با درجه پایین باقی می‌ماند (۱۹). این التهاب مزمن، که توسط فعال‌سازی مداوم ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها تغذیه می‌شود، می‌تواند اثرات مخربی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) داشته باشد (۱۱). سیتوکین‌هایی مانند TNF- $\alpha$  و IL- $\beta$  می‌توانند ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس را مهار کرده و در نتیجه منجر به اختلال در ترشح LH و FSH از هیپوفیز شوند (۲۰). این پدیده می‌تواند به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ثانویه منجر شود که هم در مردان و هم در زنان گزارش شده است (۲۰-۲۲). علاوه بر این، التهاب موضعی در خود گنادها می‌تواند مستقیماً به سلول‌های سوماتیک (مانند سلول‌های لایدیگ و سرتولی در بیضه، و سلول‌های گرانولوزا و تکا در تخمدان) و همچنین گامت‌ها آسیب برساند (۲۳، ۲۴).

### ۲.۲. آسیب‌های ناشی از NETosis

نوتروفیل‌ها به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی، می‌توانند ساختارهایی به نام "تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی"

جدول ۱: مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیک کووید طولانی‌مدت و تأثیرات آن‌ها بر تولید مثل

مکانیسم	تأثیر بر سیستم تولید تناسلی
ایمنوپاتولوژیک	اختلال در محور HPG، کاهش ترشح GnRH، LH، FSH؛ التهاب غدد جنسی
التهاب مزمن و طوفان سایتوکاینی	آسیب اندوتلیال در عروق غدد جنسی، اختلال در خون‌رسانی، احتمال اרקیت خودایمنی بیضه
NETosis و Microthrombosis	عفونت سلول‌های لیدینگ، سرتولی، گرانولوزا و تکا؛ اختلال در فولیکولوزنز و اسپرما توژنز
حمله مستقیم ویروس به واسطه گیرنده	آسیب به DNA اسپرم و کیفیت تخمک؛ تسریع پیری تخمدان
استرس اکسیداتیو	تولید اتوانتی‌بادی‌هایی که بافت‌های تولید مثلی را هدف قرار می‌دهند

کرده‌اند (۳۱). مطالعات بین‌المللی نشان داده‌اند که درصد قابل توجهی از زنان پس از ابتلا به کووید-۱۹ دچار اختلالات قاعدگی می‌شوند. در یک مرور سیستماتیک، ۴۶٪ از زنان تغییراتی در سیکل قاعدگی خود گزارش کردند که شایع‌ترین آن‌ها منوراژی (افزایش حجم خونریزی) و تغییر در طول سیکل قاعدگی بود (۳۲). علاوه بر آن، یک مطالعه ایرانی بزرگ (۱۵۰۰ نفر در تهران) گزارش کرد که ۱۲.۳٪ از زنان افزایش حجم خونریزی، ۸.۶٪ کوتاه‌تر شدن فاصله سیکل، و تغییرات دیگری مانند طولانی یا کوتاه شدن مدت خونریزی را تجربه کرده‌اند، و خطر اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به کووید-۱۹، ۵۴٪ بیشتر از گروه کنترل بوده است (۳۳). پاتوفیزیولوژی این اختلالات چندوجهی است. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، اختلال در محور HPG به دلیل التهاب سیستمیک نقش کلیدی دارد. علاوه بر این، التهاب موضعی در اندومتر و حضور احتمالی ویروس می‌تواند بر ریزمحیط رحمی و فرآیندهای تکثیر و ریزش اندومتر تأثیر بگذارد (۳۴، ۳۵).

### ۳.۲. ذخیره تخمدان و کیفیت اووسیت

نگرانی عمده‌ای در مورد تأثیر لانگ کووید بر ذخیره تخمدان (Ovarian Reserve) وجود دارد. هورمون آنتی‌مولرین (AMH) که توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال کوچک تولید می‌شود، یک مارکر کلیدی برای ارزیابی ذخیره تخمدان است (۳۶). مطالعات اولیه نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. برخی مطالعات کاهش گذرا در سطوح AMH را پس از کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند که ممکن است ناشی از تأثیر التهاب بر عملکرد سلول‌های گرانولوزا باشد تا کاهش واقعی در تعداد فولیکول‌ها (۳۷). مطالعه‌ای آینده‌نگر در خرم‌آباد (۲۰۲۴) بر روی ۲۰۱ زن (۱۰۰ بیمار بهبودیافته از کووید-۱۹ و ۱۰۱ فرد سالم) نشان داد که سطوح سرمی هورمون آنتی‌مولرین (AMH) در

### ۳. تأثیر بر سیستم تناسلی و جنسی زنان

شواهد متعددی نشان می‌دهند که سلامت زنان و زایمان به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر لانگ کووید قرار می‌گیرد. این تأثیرات از اختلالات قاعدگی تا نگرانی‌های مربوط به باروری و بارداری را شامل می‌شود.

#### ۳.۱. اختلالات قاعدگی

یکی از شایع‌ترین گزارش‌ها در میان زنان مبتلا به لانگ کووید، بروز یا تشدید اختلالات سیکل قاعدگی است. مطالعات بین‌المللی بزرگی تغییراتی در طول سیکل، مدت و حجم خونریزی را گزارش

بیماران به طور معناداری پایین تر از گروه کنترل بود. این کاهش در ماه اول و چهارم پس از بهبودی نیز پایدار باقی ماند، که حاکی از احتمال اثر منفی کووید-۱۹ بر ذخیره تخمدان است و ضرورت انجام مطالعات بزرگ تر و با پیگیری طولانی تر را برجسته می سازد (۳۸).

### ۳.۳. بارداری و سلامت جفت

زنان بارداری که به کووید-۱۹ مبتلا می شوند، در معرض خطر بیشتری برای عوارضی مانند پره اکلامپسی، زایمان زودرس و مرده زایی قرار دارند (۳۹). لانگ کووید می تواند این خطرات را تشدید کند. آسیب اندوتلیال و حالت پیش ترومبوتیک مرتبط با لانگ کووید می تواند عملکرد جفت را مختل کند (۴۰، ۴۱). مطالعات آسیب شناسی نشان داده اند که جفت زنان مبتلا به کووید-۱۹ دچار التهاب، واسکولوپاتی و ترومبوز می شود. این تغییرات می تواند جریان خون جفت را مختل کرده و به نارسایی جفتی منجر شود. علاوه بر این، کاهش تأمین اکسیژن و مواد مغذی به جنین ممکن است باعث محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) شود. شواهد نشان می دهد که این اثرات در زنان با بیماری شدید یا طولانی مدت بیشتر مشاهده می شوند و می تواند پیامدهای کوتاه مدت و بلندمدت برای سلامت نوزاد داشته باشد. بنابراین، پایش دقیق زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ و انجام بررسی های جفت پس از تولد ضروری است (۴۱، ۴۲).

### ۴. تأثیر بر سیستم تناسلی مردان

شواهد قوی نشان می دهد که سیستم تولید مثل مردان به دلایلی متعددی از جمله بیان بالای ACE۲ در بیضه ها، حساسیت بالای اسپرماتوزن به دما و التهاب، و اهمیت سد خونی-بیضه ای، به

عفونت SARS-CoV-۲ و عواقب درازمدت آن بسیار حساس است (۴۳).

تأثیر منفی کووید-۱۹ بر پارامترهای مایع منی (Semen Parameters) در مطالعات متعددی در سراسر جهان به اثبات رسیده است. این اثرات شامل کاهش غلظت اسپرم (Oligozoospermia)، کاهش تحرک اسپرم (Asthenozoospermia) و بدتر شدن مورفولوژی اسپرم (Teratozoospermia) است (۴۴، ۴۵). به عنوان مثال، در یک مطالعه، ۲۵٪ از نمونه ها اولیگوزواسپرمی، ۴۴.۱٪ آستنوزواسپرمی و دو سوم ترا تو زواسپرمی داشتند. این اثرات معمولاً طی ۳ تا ۶ ماه بهبود می یابند که با چرخه ۷۴ روزه اسپرماتوزن مطابقت دارد، اما در برخی افراد، به ویژه آن هایی که علائم لانگ کووید دارند، این اختلالات ممکن است پایدار بمانند (۴۶). آسیب به سلول های لایدیگ بیضه، چه از طریق حمله مستقیم ویروسی و چه از طریق التهاب و ایسکمی، می تواند تولید تستوسترون را مختل کند (۴۷). همزمان، همان طور که قبلاً ذکر شد، التهاب سیستمیک می تواند محور HPG را در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز سرکوب کند (۱۱). نتیجه این دو مکانیسم، بروز هیپوگنادیسم (سطوح پایین تستوسترون) است که در بیماران کووید-۱۹ شایع است (۴۷). در فاز لانگ کووید، هیپوگنادیسم پایدار می تواند منجر به علائمی مانند خستگی مزمن، کاهش میل جنسی، اختلال نعوظ، کاهش توده عضلانی و افسردگی شود که بسیاری از این علائم با علائم خود لانگ کووید همپوشانی دارند (۴۸، ۴۹).

جنسیت	علائم بالینی شایع
زن	بی‌نظمی‌های قاعدگی، درد لگن، کاهش احتمالی ذخیره تخمدان، تشدید اندومتريوز
مرد	کاهش کیفیت اسپرم (غلظت، تحرک، مورفولوژی)، DFI بالای اسپرم، هیپوگنادیسم ثانویه، اختلال نعوظ

۳. مدیریت هورمونی: برای زنانی که دچار آمنوره یا الیگومنوره طولانی‌مدت می‌شوند، پس از رد سایر علل، می‌توان از درمان‌های هورمونی پروژستینی یا ترکیبی برای تنظیم سیکل استفاده کرد (۵۳). در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم علامت‌دار و تأییدشده آزمایشگاهی، درمان جایگزینی با تستوسترون (TRT) می‌تواند کیفیت زندگی را بهبود بخشد (۵۴). با این حال، تصمیم برای شروع TRT باید با دقت و با در نظر گرفتن تمایل بیمار به باروری اتخاذ شود، زیرا TRT می‌تواند اسپرماتوژنز را سرکوب کند (۵۵). در این موارد، می‌توان از درمان‌های جایگزین مانند کلومیفن سترات برای تحریک تولید داخلی تستوسترون استفاده کرد (۵۶).

۴. درمان‌های نوین: تحقیقات بر روی درمان‌هایی که مخازن و بررسی را هدف قرار می‌دهند (مانند استفاده طولانی‌مدت از Paxlovid) یا داروهایی که میکروترومبوز را برطرف می‌کنند (مانند درمان‌های ضدپلاکت و ضدانعقاد سه‌گانه) در حال انجام است، اما کاربرد آن‌ها در زمینه مشکلات باروری هنوز مشخص نیست (۵۷، ۵۸).

### ۶. پایش بالینی

با توجه به ماهیت چندسیستمی لانگ کووید، پایش بیماران، به‌ویژه آن‌هایی که در سنین باروری هستند، باید یکپارچه و جامع باشد. برای زنان: شرح حال دقیق: ثبت جزئیات سیکل قاعدگی (قبل و بعد از کووید)، علائم درد لگن، دیسپارونی و علائم عمومی لانگ کووید. ارزیابی هورمونی پایه: اندازه‌گیری سطح FSH، AMH، LH و استرادیول در روز سوم سیکل، به‌ویژه در زنانی که قصد بارداری دارند یا دچار اختلالات قاعدگی شدید هستند. تصویربرداری: سونوگرافی ترانس‌واژینال برای ارزیابی مورفولوژی رحم و تخمدان‌ها و شمارش فولیکول‌های آنترال (AFC).

### ۵. راهکارهای درمانی: پروتکل‌های پیشنهادی و

#### اثربخشی

در حال حاضر، هیچ درمان قطعی و تأییدشده‌ای برای عوارض تولید مثلی لانگ کووید وجود ندارد و رویکردها عمدتاً حمایتی و بر اساس مدیریت علائم و مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک شناخته‌شده هستند (۵۰).

۱. کنترل التهاب: استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) برای کنترل دردهای لگنی و دیسمنوره می‌تواند مفید باشد. در موارد شدیدتر التهاب سیستمیک، استفاده کوتاه‌مدت از کورتیکواستروئیدها یا داروهای تعدیل‌کننده ایمنی (مانند مهارکننده‌های IL-۶) ممکن است مد نظر قرار گیرد، اما نیازمند شواهد بیشتری از کارآزمایی‌های بالینی است (۵۱).

۲. حمایت آنتی‌اکسیدانی: با توجه به نقش کلیدی استرس اکسیداتیو، به‌ویژه در آسیب به اسپرم، مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین C، ویتامین E، کوآنزیم Q۱۰، و به‌ویژه N-استیل سیستئین (NAC) پیشنهاد شده‌اند (۵۲).

پیگیری منظم: ارزیابی مجدد علائم و در صورت لزوم، تکرار آزمایشات هورمونی هر ۶ تا ۱۲ ماه.

برای مردان: شرح حال دقیق: سؤال در مورد علائم هیپوگنادیسم (خستگی، کاهش میل جنسی، اختلال نعوظ) و علائم عمومی لانگ کووید.

آنالیز مایع منی (Semen Analysis): انجام حداقل دو آزمایش به فاصله چند هفته برای تأیید نتایج. این آزمایش باید شامل ارزیابی غلظت، تحرک، مورفولوژی و در صورت امکان، شاخص DFI باشد.

ارزیابی هورمونی پایه: اندازه‌گیری سطح تستوسترون کل و آزاد، LH، FSH و پرولاکتین در نمونه خون صبحگاهی.

پیگیری منظم: تکرار آنالیز منی ۳ تا ۶ ماه پس از ارزیابی اولیه برای بررسی روند بهبودی.

جدول ۳: پایش‌های پیشنهادی جهت بیماران درگیر لانگ-کووید

جنسیت	پایش‌های پیشنهادی
زن	شرح حال دقیق قاعدگی، آزمایش هورمون‌ها (AMH)، LH، FSH، استرادیول، سونوگرافی ترانس واژینال، پیگیری هر ۶ تا ۱۲ ماه
مرد	آنالیز مایع منی (شامل DFI)، پانل هورمونی (تستوسترون، LH، FSH، پرولاکتین)، پیگیری علائم، تکرار آزمایش‌ها هر ۳ تا ۶ ماه

ایران با جمعیت جوان و نظام تحقیقاتی پویا، می‌تواند نقش مهمی در روشن کردن ابعاد این مشکل ایفا کند. با توجه به شواهد موجود و کمبودها، اولویت‌های تحقیقاتی زیر پیشنهاد می‌شود:

۱. ایجاد یک رجیستری ملی لانگ کووید: ثبت داده‌های دموگرافیک، بالینی و پاراکلینیک بیماران به صورت متمرکز برای فراهم آوردن داده‌های بزرگ و قابل استناد در مورد شیوع و عوامل خطر عوارض تولید مثلی.

۲. انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر: دنبال کردن گروهی از بیماران از زمان ابتلای حاد به کووید-۱۹ به بعد، برای درک بهتر سیر طبیعی عوارض تولید مثلی و شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده.

۳. تحقیقات پایه و بیوبانک: جمع‌آوری نمونه‌های بیولوژیک (خون، سرم، مایع منی، و در صورت امکان نمونه‌های بافتی) از بیماران برای انجام مطالعات ایمونولوژیک عمیق، ژنتیکی و پروتئومیکس. این امر به شناسایی مکانیسم‌های دقیق‌تر و استعدادهاى ژنتیکی احتمالی در جمعیت ایرانی کمک می‌کند.

۴. کارآزمایی‌های بالینی ملی: طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی چندمرکزی برای ارزیابی اثربخشی درمان‌های پیشنهادی (مانند آنتی‌اکسیدان‌ها، داروهای تعدیل‌کننده ایمنی و درمان‌های هورمونی) منطبق بر استانداردهای بین‌المللی.

۵. مطالعات سلامت روان: بررسی ارتباط بین عوارض تولید مثلی لانگ کووید و پیامدهای سلامت روان مانند اضطراب و افسردگی، و توسعه بسته‌های حمایتی روان‌شناختی برای این بیماران.

## ۷. اولویت‌های تحقیقاتی در ایران

آمده از ایران و منطقه غرب آسیا، هم‌راستا با یافته‌های جهانی، بر وخامت این مشکل در جمعیت ما تأکید دارند. پایش دقیق بیماران، انجام تحقیقات هدفمند و ایجاد همکاری‌های چندرشته‌ای بین متخصصین ایمنولوژی، غدد، زنان و اورولوژی، کلید مدیریت مؤثر این عارضه نوپدید در سال‌های پیش رو خواهد بود.

همانطور که در این مرور جامع نشان دادیم، لانگ کووید یک چالش چندبعدی با تأثیرات عمیق بر سیستم تولید مثل است. مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیک، از جمله التهاب مزمن، NETosis، خودایمی و آسیب مستقیم ویروسی، شبکه‌ای پیچیده از عوامل را ایجاد می‌کنند که به اختلالات قاعدگی، کاهش کیفیت گامت‌ها و اختلال در عملکرد غدد جنسی منجر می‌شوند. داده‌های به‌دست

- Emami Razavi S-H, Bagheri Lankarani K, Behzadi E, Biglari A, Tara SM, Tabrizchi N, et al. Lesson Learned from the Epidemic of Covid-19 in Iran: Challenges and Opportunities. *Iranian Journal of Culture and Health Promotion*. 2023;6(4):611-20.
- López-Sampalo A, Bernal-López M, Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2022;222(4):241-50.
- WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID) WHO2022 [Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>].
- Morrow A. involvement is common in post-COVID-19 syndrome. 2022.
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(9):1593-607.
- Junainah EM, Abd-El-Rahman AH, Alamin AA, Hassan KE, Elesawy BH, Elrashidy AH, et al. Immunopathology and therapeutic strategies for long COVID: mechanisms, manifestations, and clinical implications. *AIDS reviews*. 2025;27(1).
- Goh D, Lim JCT, Fernández SB, Joseph CR, Edwards SG, Neo ZW, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Frontiers in immunology*. 2022;13:939989.
- Trypsteen W, Van Cleemput J, Snippenberg Wv, Gerlo S, Vandekerckhove L. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS pathogens*. 2020;16(10):e1009037.
- Gupta G, Buonsenso D, Wood J, Mohandas S, Warburton D. Mechanistic Insights Into Long Covid: Viral Persistence, Immune Dysregulation, and Multi-Organ Dysfunction. *Comprehensive Physiology*. 2025;15(3):e70019.
- Kratzer B, Gattinger P, Trapin D, Ettl P, Körmöcz U, Rottal A, et al. Differential decline of SARS-CoV-2-specific antibody levels, innate and adaptive immune cells, and shift of Th1/inflammatory to Th2 serum cytokine levels long after first COVID-19. *Allergy*. 2024;79(9):2482-501.
- Gusev E, Sarapultsev A. Exploring the pathophysiology of long COVID: the central role of low-grade inflammation and multisystem involvement. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(12):6389.
- Vahabi M, Ghazanfari T, Sepehrnia S. Molecular mimicry, hyperactive immune system, and SARS-COV-2 are three prerequisites of the autoimmune disease triangle following COVID-19 infection. *International Immunopharmacology*. 2022;112:109183.
- Xu S-w, Ilyas I, Weng J-p. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44(4):695-709.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-8.
- Yousif MG, Al-Maliki L, Al-Baghdadi JJ, Yousif NG. Post-COVID-19 Effects on Female Fertility: An In-Depth Scientific Investigation. *arXiv preprint arXiv:230712922*. 2023.
- Rago V, Perri A. SARS-CoV-2 Infection and the Male Reproductive System: A Brief Review. *Life*. 2023;13(2):586.
- Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Al Dweik R, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 infections in gonads: consequences on fertility? *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(08):549-55.
- Paranga TG, Mitu I, Pavel-Tanasa M, Rosu MF, Miftode I-L, Constantinescu D, et al. Cytokine storm in COVID-19: exploring IL-6 signaling and cytokine-microbiome interactions as emerging therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11411.
- Brambilla M, Fumoso F, Conti M, Becchetti A, Bozzi S, Mencarini T, et al. Low-grade inflammation in long COVID syndrome sustains a persistent platelet activation associated with lung impairment. *Basic to Translational Science*. 2025;10(1):20-39.
- Barabás K, Szabó-Meleg E, Ábrahám IM. Effect of Inflammation on Female Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons: Mechanisms and Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):529.

21. Amodeo A, Persani L, Bonomi M, Cangiano B. Use of testosterone replacement therapy to treat long-COVID-related hypogonadism. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2024;2024(1).
22. Sengupta P, Dutta S. COVID-19 and hypogonadism: secondary immune responses rule-over endocrine mechanisms. *Human Fertility*. 2023;26(1):182-5.
23. Yadav P, Mali PC. Testicular inflammation in male reproductive system. *Exploration of Immunology*. 2024;4(4):446-64.
24. Orisaka M, Mizutani T, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Fujita M, et al. Chronic low-grade inflammation and ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and aging. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1324429.
25. Gao F, Peng H, Gou R, Zhou Y, Ren S, Li F. Exploring neutrophil extracellular traps: mechanisms of immune regulation and future therapeutic potential. *Experimental Hematology & Oncology*. 2025;14(1):80.
26. Behzadifard M, Soleimani M. NETosis and SARS-CoV-2 infection related thrombosis: a narrative review. *Thrombosis journal*. 2022;20(1):13.
27. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020;5(11):e138999.
28. Morawiec M-L, Kubina R, Stępień S, Smycz-Kubańska M, Królewska-Daszczyńska P, Ratajczak-Wrona W, et al. Neutrophil extracellular traps in diseases of the female reproductive organs. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1589329.
29. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9(4):920.
30. Kumari N, Kumari N, Mishra S. Potential Impact of COVID-19 on Female Reproductive Health. *JBRA Assisted Reproduction*. 2023;27(1):92.
31. Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, Santos L, Hultman A, Cohen AK, et al. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Frontiers in rehabilitation sciences*. 2023;4:1122673.
32. Lebar V, Laganà AS, Chiantera V, Kunič T, Lukanović D. The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3800.
33. Ranjbar F, Haghani S, Aghashahi M, Gharacheh M. Changes in menstrual cycles among Iranian women during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2024;22(4):283.
34. Akıncı B, Dayıcan DK, Günay E, Coşar N, Ötün HY, Kılınc R, et al. Post-COVID-19 menstrual symptom disorders relating to anxiety and long COVID-19 symptoms. 2022.
35. Maybin JA, Watters M, Rowley B, Walker CA, Sharp GC, Alvergne A. COVID-19 and abnormal uterine bleeding: potential associations and mechanisms. *Clinical Science*. 2024;138(4):153-71.
36. Ghaemi M, Hantoushzadeh S, Shafiee A, Gargari OK, Fathi H, Eshraghi N, et al. The effect of COVID-19 and COVID-19 vaccination on serum anti-Müllerian hormone: A systematic review and meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2024;12(1):e1136.
37. Zhu S, Luan C, Zhang S, Wang X, Long F, Zhang Q, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection and vaccine on ovarian reserve: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;292:63-70.
38. Haghypour Z, Sadatmahalleh SJ, Razavinia F, Nasiri M. Association between menstrual disorders and anti-Müllerian hormone with COVID-19: A prospective cohort study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2024;22(10):811.
39. Safadi MA, Spinardi J, Swerdlow D, Srivastava A. COVID-19 disease and vaccination in pregnant and lactating women. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2022;88(1):e13550.
40. Sekulovski M, Mileva N, Chervenkov L, Peshevska-Sekulovska M, Vasilev GV, Vasilev GH, et al. Endothelial Dysfunction and Pregnant COVID-19 Patients with Thrombophilia: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023;11(9):2458.
41. Yao Y, Sun L, Luo J, Qi W, Zuo X, Yang Z. The effect of long-term COVID-19 infection on maternal and fetal complications: A retrospective cohort study conducted at a single center in China. *Scientific Reports*. 2024;14(1):17273.
42. Bicanin Ilic M, Nikolic Turnic T, Ilic I, Nikolov A, Mujkovic S, Rakic D, et al. SARS-CoV-2 Infection and Its Association with Maternal and Fetal Redox Status and Outcomes: A Prospective Clinical Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(5):1555.
43. Cai T, Mao G, Zheng R, Fang M, Yang X, Wang L, et al. Testicular injury during SARS-CoV-2 infection may be neglected: An assessment from scRNA-seq profiling and protein detection of angiotensin-converting enzyme II. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(6):1485.
44. Donders GG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertility and Sterility*. 2022;117(2):287-96.
45. Yuan L, Sun W, Dong Z, Lu L, Wang X, Du Q, et al. COVID-19 infection was associated with poor sperm quality: a cross-sectional and longitudinal clinical observation study. *Scientific Reports*. 2025;15(1):11380.
46. 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.
47. Ly J, Campos RK, Hager-Soto EE, Camargos VN, Rossi SL. Testicular pathological alterations associated with SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Reproductive Health*. 2023;5:1229622.
48. Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, Alarfaj SJ, Al-Akeel RK, Faidah H, El-Bouseary MM, et al. Long COVID and risk of erectile dysfunction in recovered patients from mild to moderate COVID-19. *Scientific Reports*. 2023;13(1):5977.
49. Soejima Y, Otsuka Y, Tokumasu K, Nakano Y, Harada K, Nakamoto K, et al. Late-Onset Hypogonadism in a Male Patient with Long COVID Diagnosed by Exclusion of ME/CFS. *Medicina*. 2022;58(4):536.
50. Greenhalgh T, Sivan M, Perłowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *The Lancet*. 2024;404(10453):707-24.
51. Francavilla R, Petraroli M, Messina G, Stanyevic B, Bellani AM, Esposito SM, et al. Dysmenorrhea: epidemiology, causes and current state of the art for treatment. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2023;50(12):274.
52. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *International journal of reproductive biomedicine*. 2016;14(12):729.
53. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *American family physician*. 2006;73(8):1374-82.
54. Nian Y, Ding M, Hu S, He H, Cheng S, Yi L, et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*. 2017;49(4):e12630.

55. Kumar N, Kakoti S, Chung E. Pandemic of testosterone abuse: Considerations for male fertility. *Arab Journal of Urology*. 2025:1-7.

56. Scovell JM, Khera M. Testosterone replacement therapy versus clomiphene citrate in the young hypogonadal male. *European urology focus*. 2018;4(3):321-3.

57. Hamulyák EN, Scheres LJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome—What is the evidence? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(5):1174-85.

58. McCarthy MW. Paxlovid as a potential treatment for long COVID. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2023;24(17):1839-43.