



73.

Bölüm

COVID-19 VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Bülent Emre BİLGİÇ¹

GİRİŞ

Coronavirüs, zarfı spike uçlarla kaplı tek zincirli bir RNA virüsüdür. Alfa, beta, gama ve delta subgruplarına sahiptir ve farklı memeli türleri arasında transenfeksiyon yapan zoonozlardan sorumludur (1). İnsanlarda yedi farklı tipi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu virüs insanlarda endemik olup sadece akciğer değil, çoklu organ tutulumu göstermektedir.

COVID-19 pandemisinden önce tüm dünya solunum yollarını hedef alan 2003 yılında SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ve 2012 yılında MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ile mücadele etmişti (2,3). Aralık 2019 yılında ise Çin'in Wuhan kasabasında az sayıda β -koronavirüs ailesine ait olan (5) SARS-Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) vakası bildirildi ve tüm dünyaya hızla yayıldı. Ardından Dünya Sağlık Örgütü Şubat 2020'de bunu COVID-19 pandemisi olarak ilan etti.

SARS-CoV-2 virüsü en sık damlacık ve temas yoluyla bulaşa da (3,4), kan (6), dışkı (7) ve idrarda da (8) gözlenmiştir. Daha önce hiçbir koronavirüs enfeksiyonunun cinsel yolla bulaşan bir hastalık (CYBH) olduğu bildirilmese de (9,10, 11,12), 38 hastanın 6 tanesinin semeninde SARS-CoV-2 RNA pozitif bulunduğu bir çalışma, bu virüsün CYBH potansiyeli olduğunu dü-

şündürse de (13), bununla ilgili tüm çalışmaların verileri yorumlandığında, bu virüsün semen ya da sperm yoluyla CYBH oluşturma ihtimalinin olmadığı kararına varılmıştır (14-28).

Virüsün hedef hücre içine girmek için, kendi membranındaki spike uçları kullanarak, hedef hücre membranındaki Anjiotensin konverting enzim-2 (ACE-2) reseptörüne ve transmembran serin proteaz (TMPRSS2) reseptörüne bağlanması gerektiği ve viral yayılım için bu 2 reseptöre de ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (29,30).

ACE-2 akciğer, böbrek, kalp, gastrointestinal sistem, mesane ve testiste bulunur (31) ve testiste spermatogonium, Leydig ve Sertoli hücrelerinde eksprese edilir (32-38). ACE-2'nin testisin bu üç hücresinde de bulunuyor olması ve COVID-19 patogeneğinde rol alması, testis organının da bu hastalıkta virüsün barınacağı bir alan olabileceği tezini ortaya çıkarmıştır. Zaten bu virüsün üreme sisteminde etkili olabileceğini, virüsün seminifer tübüllerde veya menide görülmesi de, orşit yapabildiği ve infertilite nedeni olabileceğini gösterilmiştir (12). Aynı çalışmada germ hücre harabiyeti, seminifer tübül bazal membranın kalınlaşması ve orşit bulguları tespit edilmesine rağmen, virüse ait genom dizilerinin bulunmaması, testisteki tepkisel immün yanıt olabileceğini düşündürmüştür. Bu hipotezi destekleyen başka çalışmalar da olmuştur (17).

¹ Uzm. Dr. Bülent Emre BİLGİÇ, Süleymaniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Embriyoloji ve Histoloji Bölümü, bulentemrebilic@yahoo.com

yardımla olduğunun bulunması ve testis biyopsisindeki enflamasyon oranının yüksek olması dikkat çekicidir. Ancak bu patolojik bulguların doğrudan virüs kaynaklı olmasından çok, enflamatuvar kökenli olduğu düşünülmektedir.

SARS-CoV-2 ile önceden yaşanan SARS aynı reseptöre bağlandığından ve SARS-CoV-1'in önceki yıllardaki testisteki olumsuz etkilerinin tecrübesinden yola çıkarak, SARS-CoV-2'nin de COVID-19 pandemisinde hedef organlarından birinin de testis olması kaçınılmaz görünmektedir. Zaten ACE-2nin neredeyse testisin tüm hücrelerinde bulunuyor olması; SARS-CoV-2'nin testis ve semen parametrelerini etkileme olasılığının düşük olmadığını ve dolayısıyla da erkek fertilitesi üzerine de olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Prostat organının ACE-2 eksprese etmesine rağmen virüsün bu organda görülmemesi anlaşılabilir. Dolayısıyla semende virüse rastladığımızda bunun kaynağının prostattan çok, testis olma ihtimali yüksek görünmektedir. Bu belirsizlik ve hasta takip süresinin kısalığından dolayı COVID-19 ile prostat arasındaki bağlantıyı anlamak ve mekanizmayı çözmek adına, belki de iyileşen hastaların uzun dönem takibi faydalı olacaktır.

KTB'nin de bu pandemideki testis tutulumuna etkisi tartışmalıdır. Viral yük miktarı arttıkça KTB'nin bozulma ihtimalinin de artması beklenmektedir. Ancak testislerde bu virüse 2002 yılındaki SARS pandemisinde rastlanmaması, COVID-19 pandemisinde ise rastlanması farklı bir mekanizma ile orşit oluşumunun gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Orta derecede semptomu olan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sahip hastalarda spermatogenez bozulabilmektedir. Ek olarak bu virüsün orşit yapması, testosteron düzeyini, sperm sayısını ve sperm hareketliliğini azaltması da infertilite nedenleri arasında yer almasını gerektirmektedir. Zaten ASRM'nin COVID-19'dan iyileşen hastaların fertilitate parametrelerine yeniden ba-

kılması tavsiyesi de bu görüşü doğrular niteliktedir. Çünkü viral etkenlere bağlı testis hasarının, infertilite ve hipogonadizme neden olması artık ihtimal dahilindedir. Özetle SARS-CoV-2 ürogenital sistemde çoklu organ tutulumu yaptığı ve erkek infertilitesi için tehdit oluşturduğu kabul edilmelidir. Bu noktada üroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yeni gelişmelerden haberdar olması önem kazanmıştır.

Fertiliteyi ilgilendiren organlarda viral reseptörlerin tespitinden sonra, düşünülmesi gereken bir konu da virüsün cinsel ilişkide, vajinal doğumda, tüp bebek tedavisinde ve gamet kriyoprezervasyonundaki bulaş riskidir. Şimdiye kadar vajinal doğuma bağlı bebeğe SARS CoV-2'nin bulaştığına dair bir kanıt bulunamamıştır (87-89). Ayrıca SARS CoV-2 virüsünün homoseksüel bireylerde CYBH yaptığına dair bir çalışma da bulunmamaktadır ve heteroseksüel bireylerde ise CYBH yaptığı bilgisi tek bir çalışma dışında net bir şekilde ispat edilememiştir. Bu sebeple SARS CoV-2 virüsünün CYBH olabileceği şüphesi ve uzun vadeli etkileri tam olarak anlaşılmasından dolayı, tüp bebek tedavisi almak isteyen çiftler ve sperm dondurmak isteyen erkekler için yine de risk oluşturmaktadır. Buna ek olarak bugüne kadarki bilgilerimiz, eğer hasta aktif viral enfeksiyon geçirmiyorsa, tüp bebek tedavisi ve kriyoprezervasyon açısından risk oluşturmuyor görünmektedir. Ayrıca ACE-2 reseptörü üreme organlarında bulunsa dahi, SARS-CoV-2 virüsünün hedef hücreye girişi için gerekli TMPRSS2'nin ko-ekspresyonunun testis ve prostat hücrelerinde olmaması da CYBH riskini azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1: Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in Microbiology* 2016; 24:490-502
- 2: Ferran García J, Alvarez Gonzales JG, Corral Molina JM. Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud Sexual y reproductiva. Una declaración de la posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y reproductora (ASESA). *Rev Int Androl.*

- 2020; 18:117-123.
- 3: De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523–534.
 - 4: Peng L, Liu J, Xu W, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. *J Med Virol*. 2020; 92:1676-1680
 - 5: Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020; 251(3):228-248
 - 6: 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. *J Am Med Assoc* 2020;323:1843–4.
 - 7: Patri A, Gallo L, Guarino M, Fabbrocini G. Sexual transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a new possible route of infection? *J Am Acad Dermatol* 2020;82:e227.
 - 8: Wang S, Zhou X, Zhang T, Wang Z. The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. *Nat Rev Urol* 2020;17:314–5.
 - 9: World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Available at: <https://www.who.int/csr/sars/WHOconsensus.pdf?ua=1>. Accessed December 11, 2020.
 - 10: World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)). Accessed December 11, 2020.
 - 11: 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? *Fertil Steril* 2020;113:1140–9.
 - 12: Xu J, Lihua Q, Chi X, et al. Orchitis: A5. complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006; 74:410-416.
 - 13: Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *J Am Med Assoc Netw Open* 2020;3:e208292.
 - 14: Quan, W., Chen, J., Liu, Z., Tian, J., Chen, X., Wu, T., ... Zheng, Q. (2020). No SARS-CoV-2 in expressed prostatic secretion of patients with coronavirus disease 2019: A descriptive multicentre study in China.
 - 15: Zhang S, Wang X, Zhang H, Xu A, Fei G, Jiang X, et al. The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city. *Reprod Toxicol* 2020;96:90–4.
 - 16: 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. *Andrology* 2021;9:99–106
 - 17: Pan F, Xiao X, Jingtao G, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril*. 2020; 113:1135-1139.
 - 18: Song C, Wang Y, Li W, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod*. 2020; 103:4-6.
 - 19: Ning J, Li W, Ruan Y, et al. Effects of 2019 novel coronavirus on male reproductive system: a retrospective study. *Preprints* 2020, 2020040280
 - 20: Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43:1819-1822.
 - 21: Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril*. 2020; 114:233-238.
 - 22: Guo L, Zhao S, Li W, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*. 2020;9:42-47.
 - 23: 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* 2020
 - 24: Rawlings SA, Ignacio C, Porrachia M, Du P, Smith DM, Chaillon A. No evidence of SARS-CoV-2 seminal shedding despite SARS-CoV-2 persistence in the upper respiratory tract. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa325.
 - 25: Pavone C, Giammanco GM, Baiamonte D, Pinelli M, Bonura C, Montalbano M, et al. Italian males recovering from mild COVID-19 show no evidence of SARS-CoV-2 in semen despite prolonged nasopharyngeal swab positivity. *Int J Impot Res* 2020;32:560–2.
 - 26: Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int* 2020;104:678–83.
 - 27: Li H, Xiao X, Zhang J, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients, *EClinicalMedicine*. 2020; 28:100604
 - 28: Temiz MZ, Dincer MM, Hacıbey 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* 2020:e13912.
 - 29: Lu R, Zhao X., Li J, et. al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus Origins and Receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565-574
 - 30: Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-80.e8.
 - 31: Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNAseq Data analysis on the receptor ACE2 Expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019nCoV infection. *Front Med*. 2020; 14:185-192.
 - 32: Reis AB, Araújo FC, Pereira VM. Angiotensin (1-7) and its receptor Mas are expressed in the human tes-

- tis: implications for male infertility. *J Mol Histol.* 2010; 41:75-80.
- 33: Verma S, Saksena S, Sadri-Ardekani H. ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod.* 2020;103(3):449-451.
 - 34: 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. *Mol Hum Reprod* 2020;26:367-73.
 - 35: 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; 9:920.
 - 36: Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARSCoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep* 2020;47:4383-92
 - 37: Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril* 2020;114:33-43.
 - 38: Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. Comment on the potential risks of sexual and vertical transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71:2298
 - 39: Sagnelli C, Celia B, Monari C, et al. Management of SARS-CoV-2 pneumonia. *J Med Virol.* 2020;93:1276-1287.
 - 40: Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single centerbased study. *Medrxiv* March 2020.
 - 41: Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 2020; 00:1-11.
 - 42: Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to intensive care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *medRxiv* May 2020.
 - 43: Xu H, Wang Z, Feng C, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology.* 2020 Nov 5. doi: 10.1111/andr.12942
 - 44: Eisenberg ML. Coronavirus disease 2019 and men's reproductive health. *Fertil Steril* 2020;113:1154
 - 45: Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus.* 2020; 6:1124-1129
 - 46: Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., ... Acton, S. (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5), 1-9.
 - 47: Jan, S. Z., Vormer, T. L., Jongejan, A., Rölöng, M. D., Silber, S. J., de Rooij, D. G., ... van Pelt, A. M. M. (2017). Unraveling transcriptome dynamics in human spermatogenesis. *Development*, 144(20), 3659-3673.
 - 48: Soffientini, U., Rebourcet, D., Abel, M. H., Lee, S., Hamilton, G., Fowler, P. A., ... O'Shaughnessy, P. J. (2017). Identification of Sertoli cell-specific transcripts in the mouse testis and the role of FSH and androgen in the control of Sertoli cell activity. *BMC Genomics*, 18(1), 972.
 - 49: Hermann, B. P., Cheng, K., Singh, A., Roa-De La Cruz, L., Mutoji, K. N., Chen, I. C., ... McCarrey, J. R. (2018). The mammalian spermatogenesis single-cell transcriptome, from spermatogonial stem cells to spermatids. *Cell Reports*, 25(6), 1650-1667.e8.
 - 50: Shen Q, Xiao X, Aierken A, 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; 24:9472-9477.
 - 51: Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *World J Mens Health* 2021; 39:65-74.
 - 52: Douglas, G. C., O'Bryan, M. K., Hedger, M. P., Lee, D. K. L., Yarski, M. A., Smith, A. I., & Lew, R. A. (2004). The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult leydig cells of the testis. *Endocrinology*, 145(10), 4703-4711.
 - 53: Yokoyama Y, Aikawa T, Takagi H, et al. Association Of reninangiotensin-aldosterone system inhibitors with mortality and testing positive of COVID-19: Meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Oct 10; 10.1002/jmv.26588.
 - 54: Salam, A. P., & Horby, P. W. (2017). The breadth of viruses in human semen. *Emerging Infectious Diseases*, 23(11), 1922-1924.
 - 55: Atkinson, B., Thorburn, F., Petridou, C., Bailey, D., Hewson, R., Simpson, A. J. H., ... Aarons, E. J. (2017). Presence and persistence of zika virus RNA in semen, United Kingdom, 2016. *Emerging Infectious Diseases*, 23(4), 611-615.
 - 56: Cai, J., Xu, J., Lin, D., Yang, Z., Xu, L., Qu, Z., ... Zeng, M. (2020). A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, Accessed February 28, 2020 (in press)
 - 57: Zhao, J., Dong, X., Hu, X., Long, Z., Wang, L., Liu, Q., ... Li, L. (2016). Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 6, 1-11.
 - 58: Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.
 - 59: Singh, V., Agrawal, N. K., Verma, R., & Singh, K. (2017). HPG axis: The central regulator of spermatogenesis and male fertility. In R. Singh & K. Singh (Eds.), *Male infertility: Understanding, causes and treatment* (pp. 25-36). Singapore: Springer Singapore.
 - 60: Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*, 13(7), 379-386.
 - 61: Song H, Seddighzadeh B, Cooperberg MR, Huang FW. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. *Eur Urol* 2020;78:296-8

- 62: Ballew, J. W., & Masters, W. H. (1954). Mumps: A cause of sterility. *Fertility and Sterility*, 5(6):536–543
- 63: Scott, L. S. (1960). Mumps and male fertility. *British Journal of Urology*, 32, 183–187.
- 64: Chen L, Huang X, Yi Z, et al. Ultrasound imaging findings of acute testicular infection in patients with coronavirus disease 2019: a single-center-based study in Wuhan China. *J Ultrasound Med*. 2020;jum.15558.
- 65: Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, et al. Orchiepididymitis in a boy with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):e200-e202
- 66: La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(5):903-906.
- 67: Ediz C, Tavukcu HH, Akan S, Kizilkan YE, Alcin A, Oz K, et al. Is there any association of COVID-19 with testicular pain and epididymo-orchitis? *Int J Clin Pract* 2020:e13753
- 68: Bridwell RE, Merrill DR, Griffith SA, Wray J, Oliver JJ. A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis: a case report. *Am J Emerg Med*. 2020:S0735-6757(20)30761-0.
- 69: Alkhatatbeh H, Alzaghari D, Alkhashman A, Azab M, Edwan GMA, Abufaraj M. Does severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) cause orchitis in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Arab J Urol*. 2020;18(3):129-133.
- 70: Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*, 2020; 133:155151
- 71: Fan C, Li K, Ding Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. Preprint from medRxiv. Febr 2020 22418.
- 72: Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41:89-95.
- 73: Adiga SK, Tholeti P, Uppangala S, et al. Fertility preservation during the COVID-19 pandemic: mitigating the viral contamination risk to reproductive cells in cryostorage. *Reprod Biomed Online* 2020; 41:991-997.
- 74: Maretta C, Privitera S, Arcaniolo D, et al. COVID-19 pandemic and its implications on sexual life: Recommendations from the Italian Society of Andrology. *Arch Ital Urol Androl*. 2020 Jun 23; 92:73-77
- 75: Khawcharoenporn, T., & Sha, B. E. (2016). HIV infection and infertility. In A. Darwish (Eds.), *Genital infections and infertility*. Rijeka, Croatia: InTech.
- 76: Brookings, C., Goldmeier, D., & Sadeghi-Nejad, H. (2013). Sexually transmitted infections and sexual function in relation to male fertility. *Korean Journal of Urology*, 54(3), 149–156.
- 77: White, D. J., Mital, D., Taylor, S., & John, J. C. S. (2001). Sperm mitochondrial DNA deletions as a consequence of long term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 15(8), 1061–1062.
- 78: Bujan, L., Sergerie, M., Moinard, N., Martinet, S., Porte, L., Massip, P., ... Daudin, M. (2007). Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1-infected patients under antiretroviral treatment. *Journal of Andrology*, 28(3), 444–452.
- 79: Nicopoullos, J. D. M., Almeida, P., Vourliotis, M., & Gilling-Smith, C. (2011). A decade of the sperm-washing programme: Correlation between markers of HIV and seminal parameters. *HIV Medicine*, 12(4), 195–201.
- 80: Kushnir, V. A., & Lewis, W. (2011). Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: Emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertility and Sterility*, 96(3), 546–553.
- 81: Shastri, A., Wheat, J., Agrawal, S., Chatterjee, N., Pradhan, K., Goldfinger, M., ... Shastri, J. (2020). Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: High ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *MedRxiv*. Accessed April 17, 2020
- 82: Papatheasiou A. COVID-19 screening during fertility treatment: how do guidelines compare against each other? *J Assist Reprod Genet* 2020; 37:1831-1835.
- 83: Anifandis G, Messini CI, Daponte A, et al. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41:157-159.
- 84: Barbagallo F, Calogero A, Cannarella R, et al. The testis in patients with COVID-19: virus reservoir or immunization resource? *Transl Androl Urol*. 2020; 9:1897-1900.
- 85: Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management - Meta-analyses. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37:315-326
- 86: Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia*. 2020; e13883.
- 87: American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetricians-gynecologists, obstetrics. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/COVID-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Accessed December 11, 2020
- 88: Xu G, Yang Y, Du Y, Peng F, Hu P, Wang R, et al. Clinical pathway for early diagnosis of COVID-19: updates from experience to evidence-based practice. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59:89–100
- 89: Payne K, Kenny P, Scovell JM, Khodamoradi K, Ramasamy R. Twenty-first century viral pandemics: a literature review of sexual transmission and fertility implications in men. *Sex Med Rev* 2020;8:518–30