

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V07210573

Forekomst af SARS-CoV-2 i sæd og påvirkning af de mandlige reproduktive organer ved COVID-19

Christine Bo Hansen¹, Thomas Daell Leineweber², Niels Jørgensen³, Uffe Vest Schneider², Henrik Westh², Nina La Cour Frieseleben¹, Henriette Svarre Nielsen¹ & Mette Petri Lauritsen¹

1) Fertilitetsklinikken, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 3) Afdeling for Vækst og Reproduktion, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V07210573

HOVEDBUDSKABER

- Det mandlige reproduktive system er sårbart over for nogle virale infektioner.
- SARS-CoV-2 er påvist i sæd, men kun i få studier af lav kvalitet. COVID-19 påvirker sædkvaliteten, dog sandsynligvis reversibelt.
- Der er fortsat uklarheder omkring SARS-CoV-2-infektion og det mandlige reproduktive helbred.

COVID-19 er forårsaget af infektion med SARS-CoV-2. COVID-19 blev erklæret for en pandemi af World Health Organization (WHO) i marts 2020, og der er siden registreret 250 mio. COVID-19-tilfælde på verdensplan og over 450.000 smittetilfælde i Danmark [1].

SARS-CoV-2 overføres primært via dråbesmitte og invaderer overvejende værtsceller i lungerne via binding til angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2)-receptoren. ACE2 findes dog i mange andre typer væv, herunder testisvæv, hvilket har medført bekymring for mulig transmission af virus gennem sæd og påvirkning af det mandlige reproduktive system [2].

Formålet med denne artikel er at redegøre for den nuværende viden om forekomsten af SARS-CoV-2 i sæd samt potentielle påvirkninger af de mandlige reproduktive organer ved COVID-19.

BAGGRUND

SARS-CoV-2 og angiotensinkonverterende enzym 2

SARS-CoV-2 er et enkeltstretet, positivt ladet RNA-virus, som tilhører gruppen af β -coronavirus. SARS-CoV-2 anvender ACE2 som receptor til at invadere humane celler ved at binde med et overfladeprotein (spikeprotein) til værtsceller, som udtrykker ACE2. For at mediere transport ind i værtscellen skal spikeproteinet »primes« af værtscellens proteaser. SARS-CoV-2 benytter transmembranserinprotease 2 (TMPRSS2), som spalter og modificerer spikeproteinet, hvilket muliggør permanent fusion af virus og værtscellen [2].

ACE2 findes primært i lungerne, men forekommer også i andre organer, herunder hjerte, nyre, lever og

testikler, hvorfor celler i disse væv potentielt kan være et mål for SARS-CoV-2 [3].

Virale infektioner og de mandlige reproduktive organer

Der er flere enkeltstrengede RNA-virus, heriblandt zikavirus, parotitisvirus og hiv, som kan findes i ejakulater og overføres seksuelt [4, 5].

De nævnte virustyper og flere andre kan desuden inducere inflammation i testis, orkitis, som efterfølgende kan påvirke testisfunktionen [5]. SARS-CoV-1, der er over 75% identisk med SARS-CoV-2, og som forårsagede SARS-epidemien i 2003, har ligeledes været associeret med udviklingen af orkitis [5, 6].

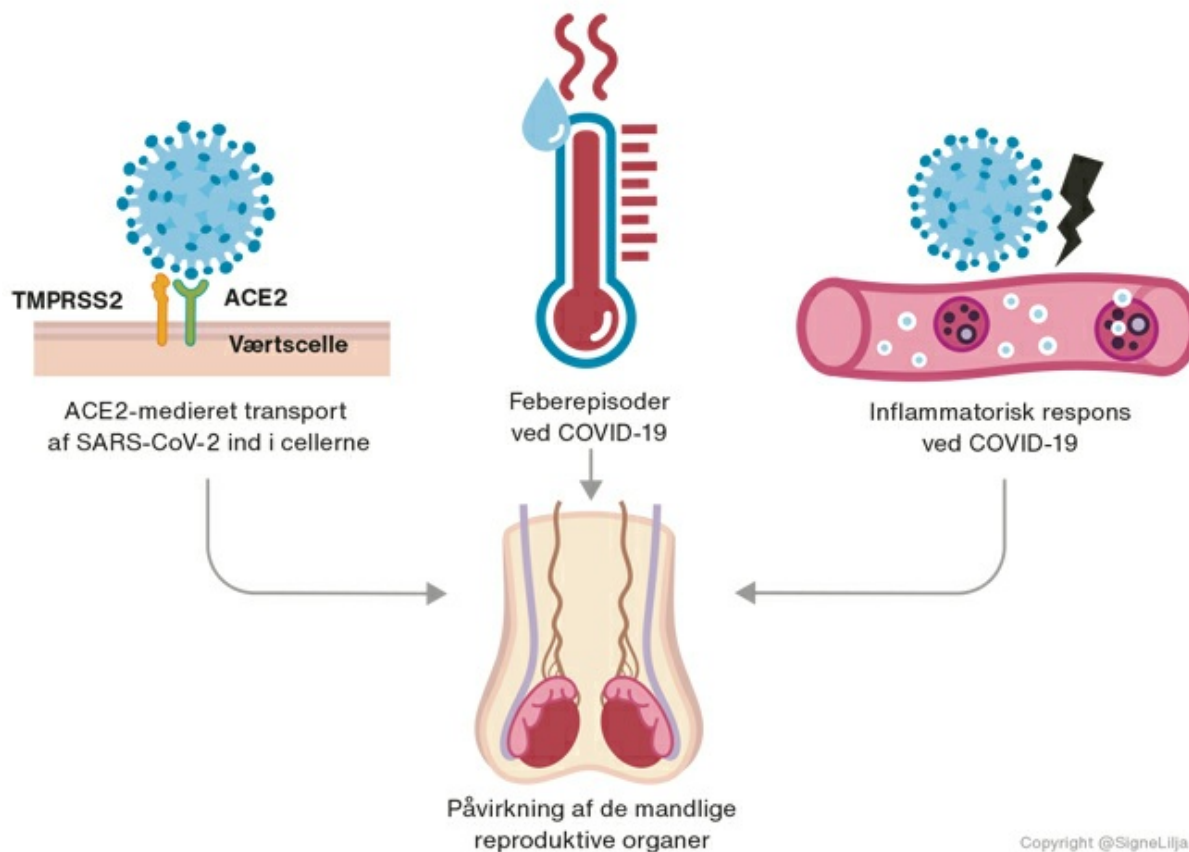
Mekanismer for viral påvirkning af det mandlige reproduktive system

Virale infektioner kan have en skadelig effekt på de mandlige reproduktive organer ved direkte interaktion mellem virus og forskellige celletyper i testis. Denne direkte påvirkning kan bl.a. medføre reduktion i antal spermatozoer og nedsat spermatozomotilitet [5, 6]. Spermatozoerne er normalt beskyttet i et isoleret mikromiljø, men ved svær infektion med viræmi og cytokinmedieret inflammation kan der ses brud på den såkaldte blod-testis-barriere, hvilket kan medføre orkitis [7, 8]. Det sædcelleproducerende væv er følsomt for mange forskellige påvirkninger, herunder høje temperaturer. Feberepisoder ved virale infektioner kan derfor have en negativ betydning for spermatogenesisen og ultimativt sædkvaliteten, som dog er reversibel [9].

Figur 1 viser de vigtigste mekanismer, hvorved der potentielt kan opstå en påvirkning af det mandlige reproduktive system ved COVID-19.

SARS-CoV-2 kan påvirke de mandlige reproduktive organer ved direkte ACE2-medieret, viral invasion i Leydigceller, Sertoliceller og spermatogonier. TMPRSS2 er dog ikke udtrykt i lige så høj grad i celler i testis som ACE2, og sandsynligheden for direkte transmission af SARS-CoV-2 ved ACE2-medieret transport til sædvæsken må vurderes som værende lav [10]. SARS-CoV-2 kan imidlertid indirekte påvirke spermatogenesisen ved at inducere et inflammatorisk respons og ved varmepåvirkning under feberepisoder [5, 6, 10].

FIGUR 1 Potentielle mekanismer for påvirkning af de mandlige reproduktive organer ved COVID-19. SARS-CoV-2 kan potentielt påvirke de mandlige reproduktive organer ved direkte viral invasion af celler i testisvæv via ACE2 samt indirekte ved at inducere et inflammatorisk respons og ved varmepåvirkning under feberepisoder.



ACE2 = angiotensinkonverterende enzym 2; TMPRSS2 = transmembranserinprotease 2.

RESULTATER

Tabel 1 viser resultater af publicerede studier, hvor man har undersøgt forekomsten af SARS-CoV-2-RNA i sæd, samt studier, hvor man har undersøgt sædkvaliteten hos mænd med aktiv eller overstået COVID-19.

TABEL 1 Kronologisk oversigt over studier af forekomst af SARS-CoV-2 i sædvæsken og sædkvaliteten hos mænd med aktiv/overstået COVID-19^a.

Reference Publiceret	Deltagere, n	Kontroller, n	Sygdomsstatus: n	Antal dage (median) fra positiv test til sædprøve	Sværhedsgrad af COVID-19: n	SARS-CoV-2 i sæd	Sædanalyser, n Sædkvalitet
Song et al [14] Apr 2020	12	0	-	29	Asymptomatisk: 1 Lav: 11	Alle negative	-
Pan et al [4] Apr 2020	34	0	Overstået infektion: 34	31	-	Alle negative	-
Li et al [11] Apr 2020	38	0	Aktiv infektion: 15 Overstået infektion: 23	-	-	6 positive ^b 32 negative	-
Holtman et al [15] Maj 2020	18	14	Overstået infektion: 18	42	Lav: 14 Moderat: 4	Alle negative	18 Nedsat volumen, nedsat total antal spermatozoer, nedsat koncentration og nedsat motilitet. Øget DNA-fragmentering
Guo et al [16] Jun 2020	23	0	-	32	Lav: 18 Moderat: 5	Alle negative	21 Normalt total antal spermatozoer Normal spermatozomorfologi og -motilitet
Ma et al [17] Jun 2020	12	0	Aktiv infektion: 1 Overstået infektion: 11	79	Lav: 1 Moderat: 11	Alle negative	12 Nedsat spermatozomotilitet og øget DNA-fragmentering
Kayassian et al [18] Jul 2020	16	0	Aktiv infektion: 16	1	Lav: 11 Moderat: 5	Alle negative	-
Rawlings et al [19] Jul 2020	6	0	Aktiv infektion: 6	12	-	Alle negative	-
Pavone et al [20] Aug 2020	9	0	Aktiv infektion: 2 Overstået infektion: 7	7	Asymptomatisk: 1 Lav: 8	Alle negative	-
Temiz et al [21] Okt 2020	20	10	-	1-5	Lav: 20	Alle negative	20 Påvirket spermatozomorfologi
Li et al [27] Feb 2021	23	22	Aktiv infektion: 23	26	Lav: 9 Moderat: 14	Alle negative	23 ~39% oligozoopermi Nedsat total antal spermatozoer og nedsat spermatozokonzentration
Ruan et al [22] Nov 2020	74 ^c	0	Overstået infektion: 74	80	Lav: 11 Moderat: 31 Høj: 32	Alle negative	55 Nedsat total antal spermatozoer og nedsat spermatozokonzentration og -motilitet
Best et al [23] Jan 2021	30 ^d	30	Overstået infektion: 30	37	-	Alle negative	30 Followup: 5 deltagere Nedsat total antal spermatozoer og nedsat spermatozokonzentration
Maleki & Taribian [24] Jan 2021	84	105	Overstået infektion: 84	13	Lav: 1 Moderat: 23 Høj: 27 Kritisk: 33	Alle negative	84 6 × followup med 10-dagesinterval Nedsat volumen og nedsat total antal spermatozoer, nedsat spermatozokonzentration, progressiv motilitet og påvirket morfologi. Højere niveauer af immunceller, interleukiner, apoptotiske variable og markører for oxidativ stress
Gacci et al [12] Jan 2021	43	0	Overstået infektion: 43	74	Lav: 12 Moderat: 26 Høj: 5	1 positiv ^e 42 negative	43 ~25% »oligo-crypto-azoospermia« Høje niveauer af interleukin-8
Machado et al [13] Feb 2021	15	0	-	<14	-	1 positiv 14 negative	-
Burke et al [25] Feb 2021	18	0	-	6	Asymptomatisk: 1 Lav: 2 Moderat: 15	Alle negative	-
Erbay et al [28] Feb 2021	69	69 ^f	Overstået infektion: 69	124	Lav: 26 Moderat: 43	Ikke undersøgt	69 Sædprøve før + 3 mdr. efter COVID-19 Nedsat antal progressivt motile spermatozoer og nedsat spermatozomotilitet samt -vitalitet i gruppen med milde symptomer. Alle sædparametre nedsat i gruppen med moderate symptomer
Guo et al [26] Maj 2021	41	50	Overstået infektion: 41	76	Lav: 29 Moderat: 10 Høj: 2	Ikke undersøgt	41 Followup: 22 deltagere Nedsat total antal spermatozoer, nedsat spermatozokonzentration og progressiv motilitet. Øget totalt antal spermatozoer og øget spermatozokonzentration og -motilitet ved followup
Alle undersøgelser	585 ^a	300	Aktiv infektion: 61 Overstået infektion: 416 Data ikke tilgængelige: 88	1-124	Asymptomatisk: 3 Lav: 173 Moderat: 187 Høj/kritisk: 99 Data ikke tilgængelige: 123	8/457 positive 449/457 negative	416 deltagere fik foretaget sædanalyser 4 studier gennemførte followup op til 3 mdr. efter overstået infektion

a) Sidste søgning gennemført den 8. juni 2021.
 b) 4 patienter med aktiv sygdom og 2 med overstået sygdom.
 c) 70/74 afgav sædprøve til test af SARS-CoV-2 i sæden.
 d) 16/30 af sædprøverne kunne testes for SARS-CoV-2 i sæden.
 e) Patienten havde overstået sygdom og var tidligere indlagt på intensivafdeling.
 f) Sædanalyser for COVID-19.
 g) Af de 585 deltagere var sædprøver fra 457 af deltagerne undersøgt for forekomsten af SARS-CoV-2.

Forekomst af SARS-CoV-2 i sæd

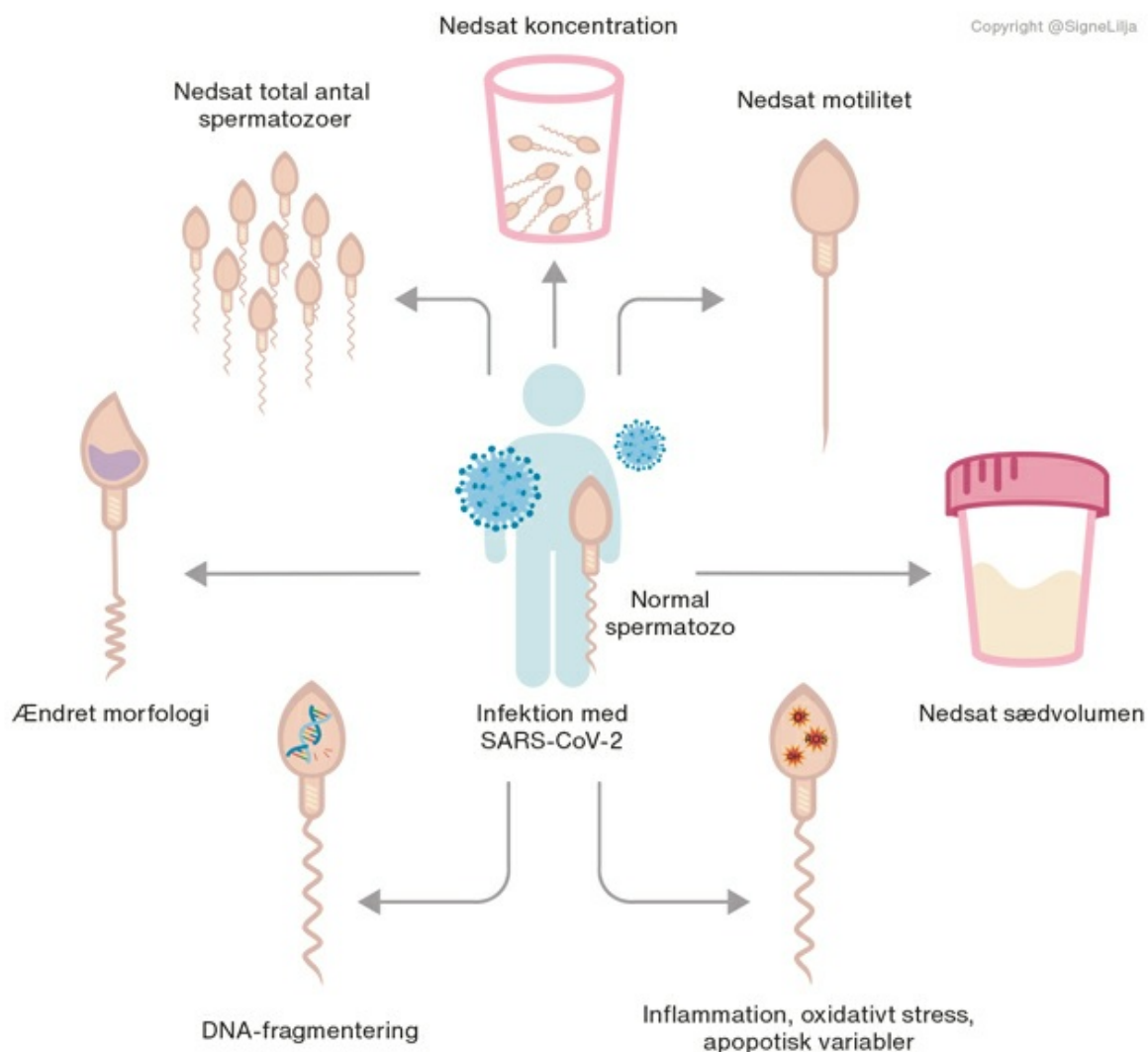
Man har i 17 publicerede studier med i alt 457 deltagere undersøgt forekomsten af SARS-CoV-2 i sæd (Tabel 1). I tre af disse studier har man påvist SARS-CoV-2-RNA i sæden hos sammenlagt otte deltagere [11-13]. I pandemiens tidlige fase blev der i et studie fra Kina påvist SARS-CoV-2 i sæden hos seks ud af 38 deltagere [11]. Fire af de seks kinesiske mænd var akut syge, og to havde overstået infektionen. I to studier har man sidenhen påvist i alt to tilfælde af SARS-CoV-2 i sæd [12, 13], hhv. hos en mand med aktiv infektion og hos en mand, der havde været indlagt på intensivafdeling, men som ved tidspunktet for inklusion i studiet var kommet sig over sygdommen. I sidstnævnte studie undersøgte man desuden prostatavæske og urin hos deltagerne og fandt SARS-CoV-2-RNA i urinen hos to deltagere [12]. I de øvrige studier, hvor man undersøgte både asymptomatiske SARS-CoV-2-positive mænd, patienter, som havde været indlagt på intensivafdeling, og mænd med aktiv og overstået SARS-CoV-2-infektion, fandt man ingen tilfælde af smitte ej heller ved followup op til tre måneder efter overstået infektion [4, 14-25].

Påvirkning af sædkvalitet ved COVID-19

Der foreligger 11 studier, hvor man har undersøgt sædkvaliteten hos mænd med COVID-19. Resultaterne fra disse studier er vist i Tabel 1 og illustreret på Figur 2. I alle studier med undtagelse af et [16] fandt man, at sædkvaliteten hos mænd med aktiv eller overstået COVID-19 var nedsat i forhold til WHO's referenceværdier eller sammenlignet med tidligere sædprøver. I studierne blev der i sædvæsken påvist et nedsat total antal

spermatozoer [12, 15, 23, 26], nedsat koncentration [15, 17, 22-24, 26, 27] og motilitet [15, 17, 24, 26] samt påvirket morfologi [21, 24]. I to af studierne påviste man endvidere øget DNA-fragmentering i spermatozoerne hos patienter med COVID-19 [15, 17].

FIGUR 2 Figuren illustrerer forskellige sædparametre, der kan være påvirkede hos mænd med aktiv eller overstået COVID-19.



Li et al og *Gacci et al* fandt, at hhv. 39% og 26% af patienterne med COVID-19 havde oligo- eller azoospermi. *Gacci et al* viste desuden, at forekomsten af azoospermi var relateret til sværhedsgraden af COVID-19 [12, 27].

Maleki & Tartibian undersøgte både sædkvaliteten og det inflammatoriske respons i sædprøver hos patienter med indlæggelseskrævende COVID-19 [24]. Forfatterne konkluderede, at der var statistisk signifikant forhøjede niveauer af cytokiner samt apoptotiske og oxidative stressmarkører i sædvæsken hos patienter med COVID-19 sammenlignet med niveauer hos raske kontrolpersoner. Studiet inkluderede både patienter med moderate, svære og kritiske symptomer på COVID-19, og det inflammatoriske respons var relateret til sygdommens sværhedsgrad. Undersøgelsen viste også en statistisk signifikant bedring af sædkvaliteten hos patienter med COVID-19 fra udskrivelsesdagen til analyse af sæden på dag 60. Dette stemmer overens med rapporter fra *Guo et al*, der undersøgte sædkvaliteten hhv. ca. to og tre måneder efter udskrivelse og fandt, at sædkvaliteten var

forbedret ved sidste måling [26].

Et nyligt publiceret studie af *Erbay et al*, hvor man inkluderede 69 mænd, som havde overstået SARS-CoV-2-infektion, og hvis sædkvalitet var undersøgt kort før COVID-19 samt tre måneder efter overstået infektion, viste en statistisk signifikant lavere sædkvalitet efter infektion med SARS-CoV-2 [28].

Påvirkning af mandlig kønshormonprofil og forekomst af orkitis ved COVID-19

I fire af de 19 studier præsenteret i Tabel 1 undersøgte man den mandlige kønshormonprofil hos patienter med COVID-19. *Ma et al* inkluderede 119 patienter med COVID-19 samt 273 raske kontrolpersoner [17]. Studiet viste, at patienter med COVID-19 havde højere niveau af luteiniserende hormon (LH) end kontrolpersoner, men der var ingen forskel i follikelstimulerende hormon- (FSH) og testosteron-niveauerne (T) mellem de to grupper. I tre senere studier med i alt 127 patienter med COVID-19 fandt man, at de mandlige kønshormonniveauer lå inden for det normale referenceområde [21, 22, 26].

I tre øvrige studier rapporteredes det, at deltagerne havde oplevet symptomer på orkitis med smerter i testes og abdomen i den periode, hvor COVID-19-diagnosen blev stillet [4, 15, 23]. *Li et al* undersøgte testisvæv hos seks patienter, der var døde med svær COVID-19, og fandt tegn på orkitis og nedsat spermatogenese ud fra tilstedeværelsen af T-lymfocytter, apoptotiske celler og interstitielt ødem samt aflejring af immunoglobulin G (IgG) i tubuli seminiferi [27].

DISKUSSION

Sammenfattende er der i de beskrevne studier påvist SARS-CoV-2-RNA i sædprøver fra otte deltagere ud af i alt 457 undersøgte mænd (Tabel 1). Mange af disse studier er begrænsede af at have et relativt lille antal deltagere samt mangelfuld metodebeskrivelse, da det for eksempel ikke fremgår, hvilke analysemetoder der er anvendt til diagnosticering og kvantificering af SARS-CoV-2-RNA [10, 29]. Beskrivelserne af sædopsamlingsprotokoller er ligeledes mangelfulde i hovedparten af studierne. Sædopsamling er ikke en steril procedure, og en positiv prøve kan derfor være forurenset med respiratoriske dråber eller andre kropsvæsker f.eks. via patientens hænder. Studiernes lave metodologiske kvalitet kan have medført en fejlagtig tolkning af resultaterne [29].

Gacci et al fandt SARS-CoV-2 i sæden hos en ud af 43 deltagere, og denne deltager havde tidligere været indlagt på en intensivafdeling [12]. Det kan overvejes, om de øvrige deltagere med SARS-CoV-2-positiv sædprøve ligeledes havde været kritisk syge. Denne information er væsentlig, idet svær sygdom og et virusinduceret inflammationsrespons potentielt kan påvirke integriteten af blod-testis-barrieren [10]. Desværre er der for syv af de otte deltagere, som fik påvist SARS-CoV-2-RNA i sæd, ikke opgivet informationer om sværhedsgraden af COVID-19 (Tabel 1). Størstedelen af de øvrige deltagere i studierne var kommet sig over sygdommen ved prøvetagning, og de fleste havde kun haft milde til moderate symptomer. Hos disse deltagere blev der ikke fundet SARS-CoV-2-RNA i sæden [27].

Resultaterne af sædanalyserne viste en hyppig forekomst af oligo- eller azoospermi (hhv. 39% og 26%) hos patienter med COVID-19 sammenlignet med hos raske kontrolpersoner. Til sammenligning er der ca. 15% i en dansk population af raske mænd, som har oligozoospermi [30]. *Maleki & Tartibian* og *Guo et al* fandt imidlertid en betydelig forbedring i sædkvaliteten over tid, hvilket indikerer, at sædkvaliteten kun er kortvarigt påvirket af infektion med SARS-CoV-2 [24, 26]. Kun i fire studier analyserede man mere end én sædprøve pr. deltager, og kun i ét studie havde man undersøgt sædkvaliteten, før deltagerne var blevet smittet med COVID-19 (Tabel 1).

For alle studier gjaldt det, at feber var beskrevet som et COVID-19-kernesymptom. Spermatogenesisen strækker sig over ca. 80 dage, og feberepisoder kan således påvirke sædkvaliteten i op til tre måneder efter overstået infektion. Spermatogenesisen kan desuden påvirkes af andre faktorer i forbindelse med COVID-19 heriblandt

lægemidler og immunmodulerende terapi, som i nogle tilfælde anvendes til behandling af virusinfektioner samt muligvis af fysiologisk og psykisk stress under sygdomsforløbet [7, 26]. Derudover er det muligt, at COVID-19 kan inducere orkitis, der kan medføre nedsat funktion af testis [8].

De forskellige studier, som undersøgte påvirkningen af sædkvalitet ved COVID-19, er vanskelige at sammenligne pga. manglende standardisering af sædanalyser og individuelle forskelle i, hvilke parametre forfatterne havde valgt at undersøge. Derudover blev der i kun seks studier valgt at inkludere en kontrolgruppe, hvilket svækker styrken af resultaterne (Tabel 1).

KONKLUSION

Der er fortsat mange ubesvarede spørgsmål vedrørende påvirkningen af mænds reproduktive helbred ved COVID-19.

Der foreligger endnu kun få studier og med divergerende resultater, men umiddelbart må sandsynligheden for, at SARS-CoV-2 kan transmitteres gennem sædvæsken, vurderes som værende lav.

Der er begrænsede data om påvirkning af testisfunktionen ved COVID-19, men foreløbige resultater tyder på en reversibel påvirkning af sædkvaliteten, som formodes at være forårsaget af feberepisoder. Derudover er der en mulig sammenhæng mellem SARS-CoV-2 og udviklingen af orkitis.

For at belyse om COVID-19 kan påvirke mandlig fertilitet, er der behov for longitudinelle studier med længere observationstid.

Mænd og deres partnere må rådgives af sundhedsfagligt personale på baggrund af den nuværende viden.

Korrespondance *Christine Bo Hansen*. E-mail: christine.bo.hansen@regionh.dk.

Antaget 12. oktober 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. december 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

SUMMARY

Presence of SARS-CoV-2 in semen and the impact of COVID-19 on the male reproductive system

Christine Bo Hansen, Thomas Daell Leineweber, Niels Jørgensen, Uffe Vest Schneider, Henrik Westh, Nina La Cour Frieseleben, Henriette Svarre Nielsen & Mette Petri Lauritsen

Ugeskr Læger 2021;183:V07210573

This article reviews the current studies published on the transmission of SARS-CoV-2 in semen and the potential effect of COVID-19 on male fertility. The aim was to provide insight into different possible mechanisms of involvement of the male reproductive system by SARS-CoV-2 infection and to evaluate the studies investigating the presence of virus in semen. It is concluded that the likelihood of SARS-CoV-2 transmission through semen is low and that COVID-19 may negatively affect semen parameters, but that the impairment is probably short-termed.

REFERENCER

1. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table> 2021 (27. nov 2021).
2. 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.
3. Navarra A, Albani E, Castellano S et al. Coronavirus disease-19 infection: implications on male fertility and reproduction. *Front Physiol* 2020;11:574761.
4. Pan F, Xiao X, Guo J et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020;113:1135-9.
5. Patel DP, Punjani N, Guo J et al. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male re-production and men’s health. *Fertil Steril* 2021;115:813-23.
6. Liu W, Han R, Wu H et al. Viral threat to male fertility. *Andrologia* 2018;50:e13140.
7. Tian Y, Zhou L-Q. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction* 2021;161:R37-R44.
8. Abdel-Moneim A. COVID-19 pandemic and male fertility: clinical manifestations and pathogenic mechanisms. *Biochemistry (Mosc)* 2021;86:389-96.
9. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH et al. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003;18:2089-92.
10. Tur-Kaspa I, Tur-Kaspa T, Hildebrand G et al. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F S Rev* 2021;2:140-9.
11. Li D, Jin M, Bao P et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208292.
12. Gacci M, Coppi M, Baldi E et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod* 2021;36:1520-9.
13. Machado B, Barcelos Barra G, Scherzer N et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in semen – cohort study in the United States COVID-19 positive patients. *Infect Dis Rep* 2021;13:96-101.
14. 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.
15. Holtmann N, Edimiris P, Andree M et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study. *Fertil Steril* 2020;114:233-8.
16. Guo L, Zhao S, Li W et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology* 2021;9:42-7.
17. Ma L, Xie W, Li D et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93:456-62.
18. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I 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.
19. Rawlings SA, Ignacio C, Porrachia M et al. 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.
20. Pavone C, Giammanco GM, Baiamonte D et al. Italian males recovering from mild COVID-19 show no evidence of SARS-CoV-2 in semen despite prolonged nasopharynx-swab positivity. *Int J Impot Res* 2020;32:560-2.
21. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: a cross-sectional, pilot study. *Andrologia* 2021;53:e13912.
22. Ruan Y, Hu B, Liu Z 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.
23. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in human semen and effect on total sperm number: a prospective observational study. *World J Mens Health* 2021;39:489-95.
24. Maleki BH, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* 2021;161:319-31.
25. Burke CA, Skytte A, Kasiri S et al. A cohort study of men infected with COVID-19 for presence of SARS-CoV-2 virus in their semen. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:785-9.
26. Guo T-H, Sang M-Y, Bai S et al. Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl* 2021;23:479-83.

27. Li H, Xiao X, Zhang J et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EclinicalMedicine* 2020;28:100604.
28. Erbay G, Sanli A, Turel H et al. Short&term effects of COVID&19 on semen parameters: a multicenter study of 69 cases. *Andrology* 2021;9:1060-5.
29. Paoli D, Pallotti F, Nigro G et al. Molecular diagnosis of SARS-CoV-2 in seminal fluid. *J Endocrinol Invest* 2021;44:2675-84.
30. Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open* 2012;2:e000990.