

Boletín del
Colegio Mexicano de Urología

Volumen
Volume **18**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2003**

Artículo:

Infecciones por *Chlamydia trachomatis*
y *Mycoplasma sp.* Su relación con la
infertilidad masculina

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 **Índice de este número**
- 👉 **Más revistas**
- 👉 **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

- 👉 ***Contents of this number***
- 👉 ***More journals***
- 👉 ***Search***



Medigraphic.com



Infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma* sp. Su relación con la infertilidad masculina

Guadalupe Gallegos-Ávila*

* Jefe del Laboratorio de Andrología y de la Sección de Biología Celular. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México.

Dirección para correspondencia:
Dra. Guadalupe Gallegos-Ávila.
Departamento de Patología, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León
Ave. Madero PTE. Col. Mitras Centro,
Monterrey, N. L. México. CP 64640
E-mail: ggallegos1@att.net.mx

RESUMEN

Entre las causas de infertilidad en el varón, las infecciones genitales, comúnmente subestimadas, se han perfilado en los últimos años como una de las causas más importantes de trastornos reproductivos. *Chlamydia trachomatis* y la especie *Mycoplasma*, principalmente *Ureaplasma urealyticum*, son patógenos que ascienden por las mucosas húmedas instalándose en glándulas y epitelios de revestimiento de los conductos genitales. Estas bacterias afectan al espermatozoide directamente al adherirse a él y penetrar a su citoplasma, pero también indirectamente a través de especies reactivas de oxígeno, moléculas nocivas que se liberan durante la respuesta inflamatoria. Aunque en algunos aspectos la información sigue siendo contradictoria, reportes numerosos han relacionado a las infecciones por *Chlamydia* y *Mycoplasma* con deterioro de la calidad seminal, la disfunción espermática y la infertilidad conyugal.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* sp., *Ureaplasma urealyticum*, infertilidad, infecciones seminales, especies reactivas de oxígeno.

ABSTRACT

Among the diverse causes of male infertility, genital infections, usually underestimated, have shown up as one of the most important causes of several reproductive disorders during the last years. *Chlamydia trachomatis* and some *Mycoplasma* species, specially *Ureaplasma*, are pathogens which arise from the wet mucous membranes and install themselves in glands and the coating epithelium of the genital ducts. These bacteria directly affect the spermatozoid by adhering to it and penetrating into its cytoplasm; but they also do this in an indirect way through oxygen reactive species, harmful molecules which are released during the inflammatory response. Even though the information keeps on being contradictory, several reports have related the infections caused by *Mycoplasma* and *Chlamydia* to seminal quality deterioration, spermatic dysfunction, and conubial infertility.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* sp., *Ureaplasma Urealyticum*, infertility, seminal infections, oxygen reactive species.

IMPACTO DE LAS INFECCIONES GENITOURINARIAS SOBRE LA CAPACIDAD REPRODUCTIVA

La infertilidad conyugal es actualmente un problema de distribución mundial y magnitud creciente. Se calcula que del 20 al 35% de las parejas que desean procrear, no pueden tener hijos, y que el factor masculino es responsable de un 30 a un 50% de esos casos. (Center for Disease Control: CDC, 2000).

En muchas ocasiones el origen de la infertilidad masculina no está bien identificado, pero se han referido una gran cantidad de factores nocivos para la reproducción, que pudieran estar presentes simultáneamente, agravando el cuadro de alteraciones seminológicas. Uno de esos factores determinantes o coadyuvante es la patología infecciosa de tipo inespecífico de la vía seminífera, generalmente asintomática y cuya relación con la infertilidad conyugal se viene sospechando desde hace algún tiempo.

Varios autores han reportado que hay diferencias en el tipo y prevalencia de infección en el hombre fértil o sub-fértil y que el daño en la función espermática suele ser muy frecuentemente secundario a la epididimitis y la próstato-vesiculitis crónicas (Keck, 1998; Szöke, 1998; Khon, 1998). En cambio otros autores no han encontrado relación alguna entre la bacteriospermia y la disminución en la calidad del semen (Colpi 1989, Gregoriou, 1989, Ness, 1997). En el semen de varones infértiles se han aislado diversas clases de enterobacterias como *Gardnerella vaginallis*, *C. trachomatis* y *M. genitalium*, aunque sin una asociación clara con la piospermia (Kjaergaard N, 1997; Solís, 2000). La relación de las infecciones genitales con otras entidades patológicas de importancia etiológica controversial para la infertilidad en el hombre, como lo es el varicocele, data de hace más de diez años (Gattuccio, 1988), pero sigue aún sin resolverse. Las infecciones genitales han sido reconocidas como causa de fracaso en técnicas de reproducción asistida, (Licciardi, 1992), siendo cada vez más amplio el consenso acerca de su diagnóstico y tratamiento específico previo, como medida que mejora las tasas de éxito en la fecundación *in vitro* y la implantación embrionaria (Levy, 1999; Sharara, 1999).

En las últimas décadas se ha registrado un incremento en las infecciones del tracto genital femenino y masculino por *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*, gérmenes transmitidos por contacto sexual y responsables de casi el 60% de las uretritis no gonocócicas (Hellstrom, 1992).

Chlamydia trachomatis (*C. trachomatis*), *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*), *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) y *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), han sido aislados de secreciones cervicovaginales, de material endometrial y de muestras de fluidos y

tejidos obtenidos por histeroscopia y laparoscopia. Estos gérmenes se han asociado en mujeres, a obstrucción tubaria, hidrosálpinx y síndrome adherencial (Rosas Arceo, 1993; Taylor-Robinson, 2002). Swenson en 1980, concluyó en su estudio de 109 hombres infértiles que ninguna de las muestras seminales estudiadas era estéril, y que el aislamiento de *C. trachomatis* de la cavidad vaginal de mujeres adultas sanas, debía sugerir la presencia de la bacteria en el semen de su pareja que pudiera haber sido transportada a los conductos genitales adhiriéndose a los espermatozoides.

Chlamydia trachomatis

Desde fines de la década de los años ochenta, *C. trachomatis*, es reconocida como el más grande reto para la reproducción humana y el microorganismo sexualmente transmitido de mayor frecuencia en países industriales (Pavoneen and Wolner Hansen, 1989; Westrom 1990; Paavonen, 1999). La *Chlamydiosis* es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en mujeres jóvenes de 15 a 19 años (Baseviciene, 2003), es la causa más frecuente de: uretritis y epididimitis no gonocócicas (Moller 1980), prostatitis crónica (Ostaszewska, 1998) y enfermedad pélvica inflamatoria (Pavoneen, 1999, Baseviciene, 2003). Mujeres con infertilidad tubaria frecuentemente tienen pruebas serológicas de infección previa con *C. trachomatis* (Brunham, 1985), y hay evidencias de que en mujeres con antecedentes de infección por *C. trachomatis*, es 4 veces más probable la presencia de obstrucción tubaria, comparada con mujeres que no han tenido tal infección (Lu, 1999). La reactividad de los linfocitos al antígeno *Chlamydia* CHSP60, ha sido demostrada en el tracto genital superior y se postula como uno de los mecanismos de lesión tubaria, conducente a infertilidad tubaria (Kinnunen, 2000).

En algunos reportes se menciona que *C. trachomatis* está presente en el 71% de los casos de infertilidad masculina (Custo 1987) y aunque no se conocen los mecanismos por los que este germen deteriora la fertilidad del hombre, se ha reportado su adherencia y penetración al citoplasma del espermatozoide (Erbengi, 1993; Wolner-Hansen 1984).

Chlamydia trachomatis se presenta en dos formas funcionales y morfológicas: el cuerpo elemental de 200 nm de diámetro aproximado de localización extracelular, con capacidad infectante y el cuerpo reticular de 800 a 1,000 nm de diámetro de ubicación intracelular, no infectante, pero con actividad proliferativa (Moulder, 1984; Schachter 1978, 1988, 1990). La infección se inicia con la adhesión del cuerpo elemental a la membrana de la célula huésped, a la que entra por endocitosis, para convertirse en cuerpo reticular al multiplicarse activamente en el interior de la vesícula endocítica. Ésta se une a los lisosomas donde se reconstituyen los cuerpos elementa-

les que son expulsados al fusionarse el lisosoma con la membrana plasmática (Todd y Cladwell, 1985).

Las primeras descripciones con microscopio electrónico de transmisión (MET), de cuerpos elementales de *Chlamydia* en tejidos humanos datan de 1975, cuando Swanson reporta observaciones comparativas con microscopio de luz y electrónico en tejido del cérvix uterino infectado por el germen. Partículas de 200 a 300 nm de diámetro de contenido electrodensito y membrana plasmática ondulante y de localización intracitoplásmica han sido descritos en material exfoliado del endocérnix, en el interior de células epiteliales descamadas, estereocilios de células epididimarias, en gotas residuales espermáticas, en tejido conectivo de testículo y en células de Leydig, han sido señaladas en estudios de MET (De Borges, 1987; Villegas, 1991). Knight y cols. (1987), estudiaron las características ultraestructurales de *C. trachomatis* en monocapas de células de Mc Coy infectadas y no infectadas por el microorganismo y describieron la presencia de cuerpos elementales y cuerpos reticulares característicos del ciclo vital de la *Chlamydia*.

C. trachomatis también se ha detectado por medio de MET, en los espermatozoides por ensayos *in vitro* y en semen de pacientes infértiles, donde se han descrito cuerpos elementales adheridos en pieza intermedia, cuello, cabeza y citoplasma espermático (Wolner-Hansen, 1984; Erben, 1993; Bragina, 2001). En su estudio, Erben reportó además de la presencia de cuerpos elementales de *Chlamydia* adheridos al espermatozoide, observaciones ilustrativas de la internalización de la bacteria al flagelo, acrosoma y núcleo de espermatozoide por endocitosis, sin la participación de fagosomas o lisosomas. Este autor describió también como la membrana plasmática de la *Chlamydia* se fusiona a la del espermatozoide seguida de la formación de una nueva membrana y la multiplicación del germen para constituir los cuerpos reticulares.

Mavrov (1995) confirmó con sus observaciones la incorporación de *C. trachomatis* al citoplasma espermático y señaló su localización cercana a la membrana acrosómica, sugiriendo que esto pudiera inducir cambios morfológicos en el acrosoma (Mavrov, 1995).

Al investigar la presencia de gérmenes en secreciones genitales femeninas, ha sido común la asociación entre bacterias; varios autores reportan la coexistencia de *C. trachomatis* con *N. gonorrhoeae* (Devonshire, 1999; Rodríguez, 2001) como causa de enfermedad inflamatoria pélvica crónica (Fenton, 2000) y sus secuelas, la infertilidad y el embarazo ectópico (Narciso, 1998; Fenton, 2000). La asociación de *C. trachomatis* con *N. gonorrhoeae*, ha sido reportada en grupos de pacientes infértiles sin referir la presencia de daño espermático característico (Ness, 1997).

Sin duda, la asociación de gérmenes más observada en infecciones genitales es entre *C. trachomatis* y bacterias de la especie *Mycoplasma*, particularmente *U. urealyticum* (Trum, 2000).

Mycoplasma SP

Pertenecientes a la clase mollicutes, los *Mycoplasmas* son bacterias carentes de pared celular, de 200 a 300 nm de diámetro, considerados como parásitos de energía porque son incapaces de generar su propio ATP. Estos microorganismos son también de particular importancia porque provocan infecciones genitales de tipo inespecífico, poco sintomáticas, que por lo general pasan desapercibidas. Así la infección se mantiene oculta por mucho tiempo y provocando una patología inflamatoria crónica de los órganos del aparato reproductor que puede traer como consecuencia infertilidad y otras secuelas (Greendale, 1993; Westrom, 1990).

En la mujer, las infecciones genitales por *Mycoplasma* se han relacionado con abortos sépticos, bajo peso al nacimiento, fiebre puerperal y últimamente a partos prematuros e infertilidad inexplicada (Taylor-Robinson, 1974; Cassel, 1993).

Aunque han sido aislados en semen de hombres fértiles y aparentemente sanos, la especie *Mycoplasma* se ha asociado a la piospermia, las uretritis no gonocócicas y la prostatitis (Kjaergaard, 1997; Nunez-Troconis, 1999). El *Ureaplasma urealyticum* está presente en el 29% de los casos de uretritis (Brunner, 1983), en alrededor del 15% de los casos de prostatitis (Meseguer 1984; Brunner, 1983) y en el 3.5% de epididimitis aguda no gonocócica (Weinder, 1987). Zvulunov en el 2000 ha reportado un porcentaje mayor de cultivos positivos de *U. urealyticum* (67.5%) en pacientes con *Condiloma accuminatum*, que en pacientes sin este germen (42%).

Cerca de la mitad de hombres sanos y sexualmente activos tienen *Ureaplasma urealyticum* colonizando la uretra (Shepard, 1974); usualmente la cantidad es pequeña, (10^3 - 10^4 ccu/mL), pero en algunos casos puede ser mayor (10^8 ccu/mL) sin ser fácil en ese caso distinguir una colonización de una infección asintomática (Mesenger, 1984).

La infertilidad asociada a la infección por *U. urealyticum* se sospecha desde hace 3 décadas. Kundsinn en 1970 reportó por primera vez la presencia de *U. urealyticum* en el tracto genital de una pareja infértil. El tratamiento con tetraciclina permitió la erradicación del germen seguida por la concepción y embarazo exitoso. El rol etiológico de *U. urealyticum* en la infertilidad fue sugerido también por Gnärpe y Friberg quienes en 1972 demostraron una frecuencia alta de cultivos positivos en semen de pacientes infértiles (85%) comparado con un 22% de hombres fértiles. Estos mismos autores en 1973, investigando aspectos de infertilidad, aborto es-

potáneo y parto prematuro, demostraron por microscopía electrónica de barrido, que los *Mycoplasmas* se adhieren al espermatozoide. Estas observaciones sobre la asociación física del *Mycoplasma* con los espermatozoides fueron luego confirmadas por Fowlkes y cols., 1975; Busolo y Zanchetta en 1984; Grossgebauer, 1984; Xu en 1997; Nunez-Colonge en 1998 y Díaz y Gallegos, 1999), quienes han descrito agregados de partículas correspondientes a *Ureaplasma urealyticum* adheridos a los espermatozoides o en su citoplasma.

La aplicación de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa en la identificación de *U. urealyticum* ha permitido el diagnóstico de mayor número de pacientes infectados en relación al diagnóstico por cultivo específico (Blanchard, 1993; Díaz Gutiérrez, 1994; Kalugdan y cols., 1996). A nivel experimental se ha comprobado que *U. urealyticum* interactúa *in vitro* con espermatozoides libres de *Mycoplasma* obtenidos de donadores sanos con óptimas características seminales. Concentraciones de 25 unidades cambiadoras de color (UCC) de la bacteria por cada espermatozoide, causaron fuerte reducción de la motilidad y alteración de la permeabilidad de la membrana de espermatozoide demostrada mediante la prueba de shock hipoosmótico, después de cuatro horas de incubación (Nunez-Colonge 1998).

Simultáneamente a los reportes que asociaron a *U. urealyticum* con infertilidad han surgido otros que descartan la relación de este microorganismo con la función espermática o la capacidad de procreación. De Luvois en 1974 fue de los primeros que reportó que no había diferencia estadística en la frecuencia de cultivos de semen positivos entre hombres fértiles e infértiles. A este reporte se sumaron los de Gump en 1984, Jong en 1990 quienes no encontraron alteraciones seminales, inflamación cervical, piospermia, daño a la motilidad espermática o penetración en moco cervical que fueran atribuibles a la presencia de los *mycoplasmas*. Talkington en 1991 descartó que la incubación de espermatozoides *in vitro*, con altas concentraciones de bacterias de tres serotipos diferentes de *Ureaplasma urealyticum*, tuviera efecto sobre la motilidad y capacidad de penetración de la zona pelúcida, pudiendo ser en su experimento el corto tiempo de incubación (45 minutos), lo que impidiera ver el efecto nocivo de estas bacterias sobre la función del espermatozoide.

MECANISMOS DE DAÑO ESPERMÁTICO EN INFECCIONES POR *CHLAMYDIA* Y *MYCOPLASMA*

Los mecanismos de lesión espermática que interfieren con la capacidad fecundante del espermatozoide en los casos de infección genital, se han estado investigando en los últimos años destacando por su profusión, los estudios acerca del daño de las membranas por radicales li-

bres de oxígeno (Ochsendorf, 1999; Agarwal 2002), así como el efecto nocivo y la utilidad diagnóstica de la presencia de los anticuerpos antiespermáticos, (Eggert-Kruse, 1998; Ochsendorf, 1999). La adhesión de *C. trachomatis* al espermatozoide se ha demostrado que afecta la movilidad del espermatozoide (llamado por Diquelou y Cols. 1989, "Jerk Phenomenon") provocando astenozoospermia en la mayoría de los pacientes estudiados.

Existen evidencias que sugieren un daño espermático producido por las células blancas sanguíneas. (Zalata, 1998) Los granulocitos son las células inflamatorias más frecuentemente encontradas en el líquido seminal, seguidas de los macrófagos y los linfocitos T. Cuando se investigan mediante cultivos generales, cerca del 80% de las muestras con leucocitospermia son microbiológicamente negativas. *C. trachomatis* puede traer consigo una reacción inflamatoria que puede facilitar la formación de anticuerpos antiespermáticos (Stanislavov, 1999; Rezacova, 1999), o afectar órganos como la próstata cuya reacción inflamatoria puede extenderse a todo el aparato reproductivo (Gattuccio, 1988).

Avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan las funciones del espermatozoide han sido recientemente reportados (Aitken, 1997). Las especies reactivas de oxígeno, causan peroxidación lipídica y disminución de la fluidez de la membrana plasmática del espermatozoide con disminución de la motilidad y de la reacción acrosomal (Aitken, 1995; Potts, 2000). Bacterias de la especie *Mycoplasma* son productoras principalmente de especies reactivas de oxígeno, particularmente del ión superóxido y del peróxido de hidrógeno (Meier y Habermelh, 1990).

La membrana plasmática de las células germinales de mamíferos contiene un receptor para *Ureaplasma*. Es un sulfogalactoglicerolipídico, que en el espermatozoide se encuentra ubicado predominantemente en la cabeza y también está implicado en la fusión de las membranas del óvulo y el espermatozoide en la fecundación. (Law, 1988). El *Ureaplasma urealyticum* se adhiere al espermatozoide y pudiera alterar las funciones de la célula por daños estructurales o metabólicos. Por su contenido de ureasa, el *Ureaplasma urealyticum* altera el pH local actuando como toxina que en bovinos afecta el movimiento de los cilios del epitelio oviductal *in vitro* (Stalheim, 1976). También posee en su membrana actividad de fosfolipasa (De Silva y Quinn, 1991) y una aryl sulfatasa que degrada al receptor sulfogalactoglicerolipídico una vez que se une a la membrana, pudiendo interferir así con la fecundación (Lingwood, 1990). Las interacciones entre el *Mycoplasma* y la membrana espermática del espermatozoide pudieran dejar expuestos antígenos espermáticos al sistema inmune con la producción de anticuerpos antiespermáticos, que varios autores han relacionado también con la infertilidad (Soffer, 1990).

CONCLUSIONES

Desde que aparecieron las primeras referencias que *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum* interfieren con la fertilidad provocando alteraciones en la calidad seminal, numerosos estudios han confirmado la presencia de estos gérmenes en grupos de pacientes con falla reproductiva. Sin embargo, estos gérmenes pueden estar presentes en pacientes con fertilidad probada, lo cual ha creado confusión al respecto del rol etiológico que dichos gérmenes pudieran tener en la infertilidad.

En cambio, los mecanismos subcelulares y a nivel molecular, de lesión celular espermática, se han ido definiendo en los últimos años, reconociéndose cada vez más el papel que moléculas reactivas producidas durante la inflamación, así como la interacción directa de *Chlamydia* y *Mycoplasma* con membranas y organelos del espermatozoide.

Los datos referentes a la frecuencia con que *C. trachomatis* y bacterias de la especie *Mycoplasma* se encuentran presentes en pacientes con esterilidad, aborto recurrente, embarazo ectópico, ruptura prematura de membranas, procedimientos de reproducción asistida fallidos (Gaudoin, 1999) y alteraciones de la calidad seminal (Greendale, 1993), se derivan de estudios de poblaciones selectas y de la aplicación métodos diagnósticos muy diversos. Lo anterior pudiera estar incidiendo en la falta de consenso que actualmente existe acerca de la frecuencia real de presentación de estas infecciones o de su impacto en la salud humana (Ness, 1997, Wolf, 1998, Trum, 2000).

Condiciones como la concentración de bacterias libres presentes en los fluidos genitales estudiados para el diagnóstico, el sitio o sitios de localización del foco de infección, el tiempo de evolución o cronicidad del proceso infeccioso, el establecimiento o no de secuelas cicatriciales, el tiempo de permanencia de los espermatozoides en contacto con las bacterias y las células inflamatorias, pueden ser aspectos que influyan con el establecimiento de daño sobre la estructura, función e integridad genética del espermatozoide.

Ante la dificultad de seleccionar grupos de pacientes con variables clínicas controladas, los estudios de correlación múltiple, que incluyan aspectos clínicos, seminales y microbiológicos, pudieran reconocer los determinantes del grado de impacto de las infecciones genitales por *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma* sp. sobre la calidad del semen y el potencial de fertilidad masculino.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 817-27.
- Aitken, RJ, Buchingham DW, Brindle et al. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod* 1995; 10: 2061-1071.
- Aitken RJ. Molecular mechanisms regulation human sperm function. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 169-173.
- Baseviciene I, Labanauskas L, Vysniauskaite N. Early diagnosis of genital *Chlamydia trachomatis* infection among adolescent girls. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39: 138-43.
- Blanchard A, Hentchel J, Duffy L, Baldus K. Detection of *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in the urogenital tract of adults, in amniotic fluid, and in the respiratory tract on newborns. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl. 1): S148-S153.
- Bragina EY, Gomberg MA, Dmitriev GA. Electron microscopic evidence of persistent chlamydial infection following treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 405-9.
- Brunham RC, Maclean IW, Binns B, Peeling RW. *Chlamydia trachomatis*: its role in tubal infertility. *J Infect Dis* 1985; 152: 1275-82.
- Bruner H, Weidner W, Shiefe HG. Quantitative studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* in non-gonococcal urethritis and chronic prostatitis. *Yale J Bio Med* 1983; 56: 545-550.
- Busolo F, Zanchetta R. Mycoplasmic localization patterns on spermatozoa from infertile men. *Fertil Steril* 1984; 43: 110-114.
- Cassel GH, Waites KB, Watson HL, Crouse KT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: Role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 69-87.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted Reproductive Technology Success Rates. *Reprod Heal Nat Sum Fertil Clin Rep* 2000: 1-12.
- Colpi GM, Negri L, Piffaretti-Yannez A, Balerna M. Inflammatory pathology of the genital tract and male infertility. A short review. *Acta Eur Fertil* 1989; 20: 125-32.
- Custo GM, Lauro V, Saitto C, Frongillo RF. Chlamydial infection and male infertility: an epidemiological study. *Arch Androl* 1989; 23: 243-248.
- De Silva, NS, Quinn PA. Localization of endogenous activity of phospholipases A and C in *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1498-1503.
- De Borges RJ, Carvallo I. Ultraestructura de *Chlamydia* en células descamadas del cuello. *IDEA* 1987; 25: 257-264.
- De Louvois J, Beader M. Frequency of *Mycoplasma* in fertile and infertile couples. *Lancet* 1974; 1: 1073
- Devonshire P, Hillman R, Capewell S, Clark BJ. Knowledge of *Chlamydia trachomatis* genital infection and its consequences in people attending a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 409-11.
- Díaz-Gutiérrez OG, Gallegos de Lerma MG. Características de estructura fina de *Mycoplasma* sp. en semen humano. *Enfermedades infecciosas microbiología* 1996; 5 ISSN 14050994.
- Díaz Gutiérrez OG, Gallegos AG. *Ureaplasma urealyticum* diagnosis by PCR in infertile men and its clinical relevance. *J Androl* 1999b; 20: 38.
- Diquelou JY, Pastorini E, Feneux D, Gicquel JM. The role of *Chlamydia trachomatis* in producing abnormal movements by spermatozoa. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989; 18: 615-25.
- Dille BJ, Butzen CC, Birkenmeyer LG. Amplification of *Chlamydia trachomatis* DNA by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2350-2352.
- Eggert-Kruse W, Rohr G, Probst S, Rusu R, Hund M, Demirakca T, Aufenanger J, Runnebaum B, Petzoldt D. Antisperm antibodies and microorganisms in genital secretions a clinically significant relationship. *Andrologia* 1998; 30 Suppl1: 61-71.

- Erbenji T. Ultrastructural observations on the entry of *Chlamydia trachomatis* into human spermatozoa. *Hum Reprod* 1993; 8: 416-21.
- Fenton KA. Screening men for *Chlamydia trachomatis* infection: have we fully explored the possibilities. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 86-9.
- Fowlkes DM, McLeod J. T-mycoplasmas and human infertility: Correlation with infection with alterations in seminal parameters. *Fertil Steril* 1975; 26: 1212.
- Fowlkes DM, Doohar GB, Olearly WM. Evidence by scanning electron microscopy for an association between spermatozoa and T-mycoplasmas in men of infertile marriage. *Fertil Steril* 1975; 26: 1203-1211.
- Gattuccio F, Di Trapani D, Romano C, Turtulici B, Milici M, Pavone C, D'Alia O, Alaimo R, Latteri MA. Urogenital inflammations: aetiology, diagnosis and their correlation with varicocele and male infertility. *Acta Eur Fertil* 1988; 19: 201-8.
- Gaudoin M, Rekha P, Morris A, Lynch J, Acharya U. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect *in vitro* fertilization success rates. *Fertil Steril* 1999; 72: 730-2.
- Gnärpe H, Friberg J. *Mycoplasma* and human reproductive failure I: The occurrence of different *Mycoplasma* in couples with reproductive failure. *Am J Gynecol Obstet* 1972; 114: 727.
- Gregoriou O, Botsis D, Papadias K, Kassanos D, Liapis A, Zourlas PA. Culture of seminal fluid in infertile men and relationship to semen evaluation. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28: 149-53.
- Greendale GA, Haas ST, Holbrook K, Walsh B, Schachter J, Phillips RS. The relationship of *Chlamydia trachomatis* infection and male infertility. *Am J Public Health* 1993; 83: 996-1001.
- Grossgebauer K, Hennig A. *Ureaplasma*-infected human sperm in infertile men. *Arch Androl* 1984; 12 Suppl: 35-41.
- Gump D, Gibson M, Ashikaga T. Lack of association between genital mycoplasmas and infertility. *N Engl J Med* 1984; 12: 937-941.
- Hellstrom WJG, Neal DE Jr. Diagnosis and therapy of male genital tract infections. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1992; 3: 399-427.
- Jong Z, Pontonnier F, Plante P, Perie N, Talazac N, Mansat A, Chabanon G. Comparison of the incidence of *Ureaplasma urealyticum* in infertile men and in donors of semen. *Eur Urol* 1990; 18: 127-131.
- Kalugdam T, Chan PJ, Seraj IM. Polymerase chain reaction enzyme-linked immunosorbent assay detection of *Mycoplasma* consensus gene in sperm with low oocyte penetration capacity. *Fertil Steril* 1996; 66: 703-797.
- Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 891-903.
- Kinninen A, Molander P, Laurilla A, Rantala I, Morrison R, Lehtinen M, Arttunen R, Tiitinen A, Paavonen J, Surcel MH. *Chlamydia trachomatis* reactive T lymphocytes from upper genital tract tissue specimens. *Hum Reprod* 2000; 15: 1484-1489.
- Kjaergaard N, Kristensen B, Hansen ES, Farholt S, Schønheyder HC, Uldbjerg N, Madsen H. Microbiology of semen specimens from males attending a fertility clinic. *APMIS* 1997; 105: 566-70.
- Knight ST, Lee SH, Davis CH, Morman DR, Hodinka RL, Wyrick PB. *In vitro* activity of monox-9 McCoy cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transmitted Dis* 1987; 14: 165-173.
- Kohn FM, Erdmann I, Oeda T, el Mulla KF, Schiefer HG, Schill WB. Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia* 1998; 30 Suppl 1: 73-80.
- Kundsinn RB. Mycoplasmas in genitourinary tract infection and reproductive failure. In: *Progress in Gynecology*. Sturgis, S. H., Taymor, M. L. (Eds.) New York, Grune & Stratton, 1970; pp 275.
- Law H, Itkonen O, Linwood CA. The sulfogalactolipid binding protein SLIP 1; a conserved function for a conserved protein. *J Cell Physiol* 1988; 137: 462-468.
- Levy R, Layani-Milon MP, Giscard D'Estaing S, Najioullah F, Lornage J, Aymard M, Lina B. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to *in vitro* fertilization. *Int J Androl* 1999; 22: 113-8.
- Licciardi F, Grifo JA, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relation between antibodies to *Chlamydia trachomatis* and spontaneous abortion following *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 207-10.
- Lingwood CA, Queen PA, Wilansky S et al. Common sulfolipid receptor for mycoplasmas involved in animal and human infertility. *Biol Reprod* 1990; 43: 694-697.
- Lu J, Liang Z, Han Z. The relationship between female infertility and genital inflammation of *Chlamydia trachomatis*. *Fertil Steril* 1999; 71: 1066-9.
- Mårdh P, Møller BR, Paavonen J. Chlamydial infection of the female genital tract with emphasis on pelvic inflammatory disease. A review of Scandinavian Studies. *Sex Transmitted Dis* 1981; 8: 140-155.
- Mavrov GI. An electron microscopic study of the interaction of *Chlamydia trachomatis* with human spermatozoa. *Mikrobiol Z* 1995; 57: 74-9.
- Meier B, Habermelch GG. Effect of superoxide dismutase and catalase in mollicutes and release of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 1990; 277: 74-79.
- Meseguer MA, Martínez-Ferrer M, De Rafael L. Differential counts of *Ureaplasma urealyticum* in male urological patients. *J Infect Dis* 1984; 149: 657-659.
- Møller BR, Mårdh PA. Pathogenic role of *Chlamydia* in urogenital infections. *Nord Med* 1980; 95: 128-32.
- Moulder JW. Comparative biology of intracellular parasitism. *Microbiol Rev* 1985; 49: 298-337.
- Moulder JW, Hatch TP, Kuo CC, Schachter J, Storz J. Order II Chlamydiales. In: Kreig, NR and Holt JG, Eds. *Bergey's Manual of systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins Baltimore MD, 1984: 729-739.
- Narcio ML, Arredondo JL, Zaldivar A, Quesnel C, Casanova G, Guerra CF, Sosa IE, Zuniga M, Flores S, Guajardo R. Microbial etiology of mild and moderate pelvic inflammatory disease. *Ginecol Obstet Mex* 1998; 66: 309-15.
- Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril* 1997; 68: 205-13.
- Núñez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, Baquero F, Martínez-Ferrer M, Meseguer MA. *Ureaplasma urealyticum* reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13: 2756-61.
- Nunez-Troconis JT. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in different gynecologic diseases. *Invest Clin* 1999; 40: 9-24.
- Ochsendorf FR, Ozdemir K, Rabenau H, Fenner T, Oremek R, Milbradt R, Doerr HW. *Chlamydia trachomatis* and male infertility: chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are *C. Trachomatis* specific and associated with an inflammatory response. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 143-42.
- Ostaszewska I, Zdrodowska-Stefanow B, Badyda J, Pucilo K, Trybula J, Bulhak. *Chlamydia trachomatis*: probable cause of prostatitis. *Int J STD & AIDS* 1998; 9: 350-3.

- Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 433-47.
- Paavonen J, Wolner-Hanssen P. *Chlamydia trachomatis*: a major treat to reproduction. *Hum Reprod* 1989; 111-124.
- Potts JM, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association of *Ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J Urol* 2000; 163: 1775-8.
- Rezacova J, Masata J, Pribylova M, Drazd'akova M. *Chlamydia trachomatis* in men with impaired fertility. *Ceska Gynekol* 1999; 64: 371-5.
- Rodriguez R, Hernandez R, Fuster F, Torres A, Prieto P, Alberto J. Genital infection and infertility. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 261-6.
- Rosas AJ, Toca PL, Diaz EC, Nava FJ. *Chlamydia trachomatis* infection in the cervix uterine. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61: 326-8.
- Shachter J. Chlamydial infections (first of three parts). *N Engl J Med* 1978; 298: 428-435.
- Shachter J. The intracellular life of *Chlamydia*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1988; 138: 109-139.
- Schachter J. Biology of *Chlamydia trachomatis*, In: Holmes KK, Mardh P.A., Sparling P.F., Wiesner P.J., *Sexually transmitted Diseases* 2nd edn. Mac Graw-Hill. N. Y. 1990: 167-180.
- Sharara FI, Queenan JT Jr. Elevated serum *Chlamydia trachomatis* IgG antibodies. Association with decreased implantation rates in GIFT. *J Reprod Med* 1999; 44: 581-6.
- Shepard MC. Quantitative relationship of *Ureaplasma urealyticum* to the clinical course of non gonococcal urethritis in the human male. *INSERM* 1974; 33: 375-379.
- Solis EA, Gatti VN, Bouvet BR, Brufman AS, Catalina Provenzal O, Feldman R. Round cells in semen and genital infections. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 101-5.
- Stanislavov R. Leukocytes in human seminal fluid. *Akush Ginekol (Sofia)* 1999; 3: 20-1.
- Soffer Y, Ron-El R, Golan A. Male genital mycoplasmas and *Chlamydia trachomatis* culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality and autoimmunity. *Fertil Steril* 1990; 53: 331-336.
- Stalheim OHV, Porctor SJ, Gallager SG. Growth with effects of *Ureaplasmas* (T mycoplasmas) in bovine oviductal organ cultures. *Infect Immune* 1976; 13: 915-925.
- Swanson J, Sschenbach DA, Russell AE, Holmes KK. Light an electron microscopic study of *Chlamydia trachomatis* infection of the uterine cervix. *J Infection Diseases* 1975; 131: 678-683.
- Swenson ChE, Toth CL, Wolfgruber L, Olearly M. Asymptomatic bacteriospermia in infertile men. *Andrologia* 1980; 12: 7-11.
- Szöke L, Török E, Dósa E, Nagy and S. Scultéty. The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis. *Int J Andrology* 1998; 21: 163-168.
- Talkington DF, Davis JK, Canupp KC, Garret BK, Waites KB, Huster GA, Cassel GH. The effects of three serotypes of *Ureaplasma urealyticum* on spermatozoa motility and penetration *in vitro*. *Fertil Steril* 1991; 55: 170-176.
- Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalum*-an update-. *Int J STD & AIDS* 2002; 13: 145-151.
- Taylor-Robinson DT. *Mycoplasmas* and infertility. *Nature* 1974; 248-267.
- Tood WJ, Cadwell HD. The interaction of *Chlamydia trachomatis* with hosts cells: Ultrastructural studies of the mechanism of release of a Biovar II strain from He-La 229 Cells. *J Infect Dis* 1985; 151: 1037-1044.
- Trum JW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Bleker OP, Van Der Veen F. Accurate detection of male subclinical genital tract infection via cervical culture and DNA hybridization assay of the female partner. *Int J Androl* 2000; 23: 43-5.
- Villegas H, Pinon M, Shor V, Karchmer S. Electron microscopy of *Chlamydia trachomatis* infection of the male genital tract. *Arch Androl* 1991; 27: 117-26.
- Weidner W, Shiefer HG, Garbe CH. Acute nongonococcal epididymitis etiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987; 34: 111-117.
- Westrom LV. *Chlamydia trachomatis*-clinical significance and strategies of intervention. *Semin Dermatol* 1990; 9: 117-25.
- Wolff H. Methods for the detection of male genital tract inflammation. *Andrologia* 1998; 30 Suppl 1: 35-9.
- Wolner-Hanssen P, Mardh PA. *In vitro* tests of the adherence of *Chlamydia trachomatis* to human spermatozoa. *Fertil Steril* 1984; 42: 102-107.
- Xu C, Sun GF, Zhu YF, Wang YF. The correlation of *Ureaplasma urealyticum* infection with infertility. *Andrologia* 1997; 29: 219-226.
- Zalata, AA, Christophe AB, Depuydt CE, Schoonjans F. White blood cells cause oxidative damage to the fatty acid composition of phospholipids of human spermatozoa. *Int J Androl* 1998; 21: 154-162.