

کلامیدیا و باروری

لیلی چمنی (M.D., M.P.H)

استادیار گروه ایمنولوژی تولید مثل، پژوهشکده ابن سینا، تهران، ایران

چکیده

در سرتاسر دنیا عفونتهای ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس شایعترین عفونتهای باکتریال منتقله از راه تماس جنسی می باشند. کلامیدیا تراکوماتیس از مدتها قبل به عنوان علت شایع اورتریت، سرویسیت و عوارضی از جمله بیماریهای التهابی لگن (PID)، حاملگی خارج رحمی و ... شناخته شده است. ولی امروزه به نقش آن در باروری و ناباروری زنان و مردان اهمیت بیشتری داده شده و در سرتاسر دنیا مطالعات متعددی در این باره در حال انجام می باشد.

مطالعات سرواپیدمیولوژیک متعدد نشان دهنده ارتباط محکم بین وجود آنتی بادیهای سرمی بر علیه کلامیدیا تراکوماتیس و ناباروری ناشی از فاکتور لوله ای و حاملگی خارج رحمی در زنان دارای PID و بدون PID می باشند ولی هنوز در مورد نقش کلامیدیا تراکوماتیس در نتایج نامطلوب IVF سؤالات زیادی مطرح است و نتایج بدست آمده از مطالعات مختلف به یک نتیجه گیری واحد منجر نشده اند.

نقش کلامیدیا تراکوماتیس در ایجاد ناباروری مردان مورد بررسی است و بنظر می رسد کلامیدیا علاوه بر توانایی ایجاد صدمه و تخریب در دستگاه تناسلی مردان، به دلیل خطر بالای انتقال از مردان آلوده، به زنان از اهمیت زیادی برخوردار باشد.

با توجه به یافته های فوق همچنان بر پیشگیری، تشخیص زود هنگام و درمان عفونتهای ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس تأکید می شود.

کل واژگان: کلامیدیا تراکوماتیس، باروری، ناباروری، عفونت، بیماریهای التهابی لگن، حاملگی خارج رحمی
آدرس مکاتبه: اوین، دانشگاه شهید بهشتی، انتهای بلوار، پژوهشکده ابن سینا، ص - پ ۱۷۷-۱۹۸۳۵، تهران، ایران

پست الکترونیک: 1chamani@yahoo.com

مقدمه

در سر تا سر دنیا عفونتهای ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس شایعترین عفونتهای باکتریال منتقله از راه تماس جنسی می باشند. بر اساس گزارشات سازمان بهداشت جهانی (WHO) سالانه ۹۰ میلیون عفونت کلامیدیایی در دنیا کشف می شود (۱) و از مشکلات مهم پزشکی، بهداشتی، اقتصادی و اجتماعی بشمار می روند. کلامیدیا تراکوماتیس علت شایع اورتریت و سرویسیت و عوارضی از جمله بیماریهای التهابی لگن (PID)، حاملگی خارج رحمی، ناباروری ناشی از فاکتور لوله ای، اپیدیدیمیت، پروکتیت و آرتريت راکتیو می باشد (۲). امروزه اعتقاد بر این است که عفونتهای کلامیدیایی بر نتایج اقدامات درمانی ناباروری تاثیر گذاشته (۳) و خطر سرطان گردن رحم را نیز افزایش می دهد (۴). از آنجا که این عفونتها در مردان و زنان از اهمیت زیادی برخوردار است بررسی وجود عفونتهای کلامیدیایی از اولین اقدامات درمان ناباروری محسوب می شود. در این بحث به اثرات عفونتهای کلامیدیایی بر باروری مردان و زنان و درمان و پیشگیری از این عفونتها می پردازیم.

کلامیدیا تراکوماتیس

کلامیدیاها باکتری های داخل سلولی هستند که برای تکثیر خود به سلولهای زنده نیاز دارند. کروموزوم کلامیدیا از حدود یک میلیون جفت نوکلئوتید تشکیل یافته و قادر به تولید mRNA برای حدود ۶۰۰ پروتئین می باشد. در حال حاضر ۱۸ سروتیپ مختلف از کلامیدیا تراکوماتیس شناخته شده است که سروتیپ های D تا K قادر به ایجاد عفونتهای دستگاه تناسلی و نوزادی می باشند (جدول ۱).

اندوسیتوز باکتری منجر به تشکیل انکلوژیون های داخل سلولی متصل به غشاء^۲ می شود این انکلوژیونها هم حاوی اجسام رتیکولیت در حال تکثیر و هم اجسام المنتری (EB) می باشد. توانایی کلامیدیا برای تبدیل از فرم نهفته و در حال استراحت به فرم عفونت زای در حال تکثیر در درون سلولهای میزبان باعث بروز مشکلاتی در ریشه کنی میکروب می شود (۵). عفونت کلامیدیایی با تماس EB عفونت زای با سطح غشاء سلول هدف شروع می شود (۶).

کلامیدیا سلول میزبان را وادار به تطابق به رشد اجباری داخل سلولی و تولید انکلوژیونهای خود می نماید. سیکل تکاملی کلامیدیا با EB شروع شده سپس EB به RB تبدیل و RB با تقسیم دوتایی تولید RB های بعدی را می نماید. RB مجدداً به EB عفونت زای تبدیل شده و با آزاد شدن آنها چرخه ادامه می یابد.

تشخیص عفونتهای ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس

تستهای تکثیر اسیدهای نوکلئیک باکتری، NAAT^۳ به عنوان تست های انتخابی برای تشخیص کلامیدیا تراکوماتیس محسوب گردیده و برای اولین بار تستهایی حساس تر از کشت یا تست آنتی ژنی را در اختیار ما قرار دادند. LCR^۴ و PCR^۵ که توالی نوکلئوتیدی کلامیدیایی را جستجو می کنند، امروزه از تستهای تشخیصی خوب محسوب می شوند. مطالعات مقایسه ای بر روی این دو تست نشان می دهد که این دو روش می توانند با حساسیت بیش از ۹۰٪ کلامیدیا را در نمونه های اورژانسی و یا ادرار بیماران شناسائی کنند. (۹،۸،۷) NAAT نتایج مثبت کاذب بسیار کمی داشته و از ویژگی حدود ۱۰۰٪ برخوردار می باشند.

2- Membrane-bound
3- Nucleic Acid Amplification Tests
4- Ligase Chain Reaction
5- Polymerase Chain Reaction

1- Pelvic Inflammatorg Disease

رحمی شده است. PID کلامیدیایی مهمترین علت قابل پیشگیری ناباروری و عوارض نامطلوب حین بارداری می باشد. فراوانی فاکتورهای لوله ای در بین افراد نابارور از حدود کمتر از ۴۰٪ در کشورهای توسعه یافته تا ۸۵٪ در کشورهای در حال توسعه متغیر است (۱۲).

مطالعات سرواپیدمیولوژیک متعدد، ارتباط محکمی بین آنتی بادیهای سرمی بر علیه کلامیدیا تراکوماتیس و ناباروری ناشی از فاکتور لوله ای و حاملگی خارج رحمی در زنان دارای سابقه PID و بدون سابقه PID پیدا کرده اند.

در اغلب زنان مبتلا به ناباروری لوله ای، هرگز تشخیص PID یا عفونت کلامیدیایی مطرح نشده است و در نتیجه مهمترین علت ناباروری لوله ای عفونتهای پنهان و بی علامت هستند، مشاهده رابطه قوی بین سطوح بالای آنتی بادی بر علیه پروتئین ۶۰ کیلودالتونی کلامیدیا (hsp60) با انسداد لوله های فالوپ و سالپنژیت پلازما سلی، مطرح کننده این است که hsp60 کلامیدیا نقش مهمی در ایمونوپاتوژنز عفونت های کلامیدیایی دارد (۱۴، ۱۳). مشاهده آنتی بادی بر علیه hsp60 می تواند حاکی از عفونت طولانی مدت همراه با آنتی ژنهای پایدار کلامیدیایی باشد.

ناباروری ناشی از فاکتور لوله ای مهمترین اندیکاسیون برای IVF می باشد. امروزه مطالعات متعددی به منظور بررسی نقش کلامیدیا تراکوماتیس بر نتایج IVF و بارداری صورت گرفته است. بسیاری از مطالعات اختلافی در میزان بارداری و نتایج حاصل از IVF در افراد دارا و فاقد شواهد سرولوژیک عفونت قبلی با کلامیدیا تراکوماتیس پیدا نکرده اند (۱۷-۱۵). ولی مطالعات دیگری نیز وجود دارند که بر نقش کلامیدیا تراکوماتیس در نتایج نامطلوب IVF تأکید می کنند (۲۲-۱۸). همچنین مشاهده شده که وجود هیدروسالپنکس با کاهش میزان لانه گزینی حاملگی و افزایش از دست رفتن زودرس حاملگی همراه است. لذا

با توجه به حساسیت و ویژگی خوب این تستها، امروزه این تستها بر سایر روشهای تشخیص کلامیدیا تراکوماتیس از قبیل کشت بافتی، DFA^۱ و EIA^۲ ارجحیت یافته است (۱۰).

تظاهرات بالینی عفونتهای کلامیدیایی در زنان

کلامیدیا تراکوماتیس علت عمده سرویسیت موکوپرولانت (MPC)^۳ و PID در زنان است (۱۱). اورتریت یا سندرم حاد اورترال اغلب با سرویسیت های کلامیدیایی همراه است صعود عفونت در مبتلایان به MPC می تواند به عوارضی از قبیل PID، پارگی زودرس پرده ها (PROM)^۴، کوریوآمینیوتیت، زایمان زودهنگام، عفونتهای زایمانی و نوزادی و پیشرفت نئوپلازی سرویکس منجر شود (۱۲). اغلب مبتلایان به عفونتهای کلامیدیایی بی علامت بوده یا دارای علائم بسیار کمی هستند. تقریباً نیمی از آنان دارای عفونت همزمان در سرویکس و اورترال بوده و فقط ۳۳٪ به عفونت سرویکس و ۱۵-۲۵٪ به عفونت اورترال مبتلا هستند.

PID به عفونتهای رحم، لوله های فالوپ و بافتهای لگنی مجاور گفته شده و کلامیدیا تراکوماتیس مهمترین عامل ایجاد PID، بدون ارتباط با بارداری یا اقدامات تهاجمی و جراحی لگنی می باشد.

طیف بالینی PID کلامیدیایی از اندومتریت تحت بالینی تا سالپنژیت حاد، آبسه های لوله ای-رحمی، پریتونیت لگنی، پری آپاندیسیت و پری هپاتیت متغیر بوده و بسیاری از مبتلایان بدون علامت می باشند

اثر عفونتهای کلامیدیایی بر باروری زنان

افزایش جهانی موارد PID در طی دو دهه گذشته منجر به اپیدمی های ثانویه ناباروری و حاملگی خارج

- 1- Direct FITC Conjugated Monoclonal Antibody
- 2- Enzyme Immuno Assays
- 3- Mucopurulent Prulent Cervicitist
- 4- Permatute Rupture of Membrane

۲۱٪ بیمارانی که دچار آرتريت می شوند نیز عفونتهای ادراری - تناسلی کلامیدیایی مشاهده میشود (۲۳).

در مردان فراوانی عفونتهای کلامیدیایی به میزان زیادی به سن، تعداد شرکای جنسی و فاکتورهای اجتماعی، اقتصادی بستگی دارد. در بسیاری از مردان عفونت های کلامیدیایی بی علامت بوده و یا دارای علائم مختصری می باشد. ولی این عفونتهای بدون علامت، از اهمیت زیادی برخوردار می باشد زیرا خطر انتقال آن به زنان و ایجاد عفونتهای لگنی بسیار زیاد می باشد.

در آزمایشگاه، کلامیدیا تراکوماتیس متصل به اسپرماتوزوئید مشاهده شده است. اسپرمهای متصل به کلامیدیا در مایع کولدوساک زنان مبتلا به سالپنژیت حاد یافت شده است (۲۵). اسپرم قادر است به عنوان ناقل کلامیدیا عمل کرده و در نتیجه در عرض مدت کوتاهی پس از نزدیکی، ارگانسیم توسط اسپرم خود را به بخش های فوقانی دستگاه تناسلی زنان برساند.

علاوه بر آن انتقال کلامیدیا تراکوماتیس در موارد آماده سازی اسپرم^۱ در آزمایشگاه دیده شده است (۲۶). این مسئله خصوصاً در کشورهایی که اهداء اسپرم در آنها معمول می باشد از اهمیت زیادی برخوردار است.

در مورد انتقال کلامیدیا تراکوماتیس توسط سایر روشهای درمان ناباروری از جمله IVF یا تزریق اسپرم به داخل تخمک (ICSI) هنوز اطلاعات کافی وجود ندارد.

در حال حاضر نقش کلامیدیا تراکوماتیس در ایجاد ناباروری مردان مورد بررسی است. عفونتهای کلامیدیایی می توانند منجر به اورتریت و التهاب غدد ضمیمه جنسی در مردان گردد، عارضه عفونت صعودی منجر به انسداد مستقیم لوله های دستگاه تناسلی، صدمه به سلولهای اپی تلیال دخیل در اسپرماتوژنز و واکنش های ایمنولوژیک و تولید آنتی بادیهای ضد اسپرم (ASA) گردد.

امروزه در برخی از مراکز توصیه می شود تمام زوجهایی که دارای تیتربالای آنتی بادی بر علیه کلامیدیا تراکوماتیس هستند قبل از اقدام به IVF تحت یک دوره درمان با آنتی بیوتیک مناسب قرار گیرند.

عواقب نامطلوب حین بارداری نیز از عوارض مهم عفونتها هستند. حاملگی خارج رحمی علت اصلی مرگ و میر مادران در سه ماهه اول بارداری است، میزان حاملگی خارج رحمی در دو دهه اخیر افزایش یافته و در ۲۰٪ افراد در دفعات بعدی بارداری خطر حاملگی خارج رحمی مجدد وجود دارد.

علاوه بر ناباروری عارضه دیگر در ۲۴-۷۵٪ زنان، دردهای مزمن لگنی ثانویه ناشی از PID می باشد. شواهدی نیز درباره ارتباط عفونت کلامیدیایی با سایر عوارض حین بارداری از جمله پارگی زودرس پرده ها، زایمان زودرس، تولد نوزاد با وزن کم و نوزاد مرده، از دست رفتن زود هنگام بارداری و سقط های مکرر وجود دارد.

اثر عفونتهای کلامیدیایی بر باروری مردان

اطلاعات ما از عفونت های کلامیدیایی در مردان در مقایسه با یافته های موجود در مورد عفونت های کلامیدیایی در زنان محدود به نظر می رسد. در طی دو دهه گذشته اهمیت کلامیدیا تراکوماتیس در ایجاد اورتریت های غیر گنوکوکی (NGU) و عفونت سایر غدد جنسی به اثبات رسیده است.

اورتریت غیر گنوکوکی شایعترین سندرم تناسلی بالینی در مردان است و کلامیدیا تراکوماتیس مهمترین عامل اتیولوژیک آن می باشد. در مردان جوان اپیدیدیمیت ایدیوپاتیک نیز اغلب توسط کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد میشود. پروکتیت کلامیدیایی در مردان همجنس باز دیده می شود و اغلب موارد عفونت های چشمی کلامیدیایی منشاء تناسلی دارند. در

1- Sperm Processing

است بسیار دیر بوده و از مدتها قبل عوارض آن ایجاد شده باشد. سرولوژی کلامیدیا مطرح کننده این نکته است که تعداد زیادی از مردان با باروری کاهش یافته (Subfertile) قبلاً با ارگانسیم تماس داشته اند. به منظور پیشگیری از عواقب بعدی خصوصاً ناشی از انتقال کلامیدیا تراکوماتیس به زنان، غربالگری کلامیدیا تراکوماتیس در گروه های بزرگ مردان جوان مفید به نظر می رسد. غربالگری و درمان به موقع مردان آلوده طیف وسیعی از ناباروریا را کاهش خواهد داد.

درمان عفونت کلامیدیا تراکوماتیس

درمانهای توصیه شده قطعی از طرف مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها (CDC) عبارت از: اریترومیسین ۱ گرم خوراکی در یک نوبت یا داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم خوراکی دوبار در روز بمدت ۷ روز می باشد (۳۲). رژیم های درمانی جایگزینی شامل اریترومیسین ۵۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه ۴ بار برای ۷ روز یا فلوکساسین ۳۰۰ میلیگرم خوراکی ۲ بار در روز برای ۷ روز است.

اریترومیسین از مزایای زیادی برخوردار است، از جمله قابلیت استفاده در یک نوبت در مقایسه با دوره درمانی ۷ روزه یا سایر رژیم ها، عوارض کم گوارشی و غلظت بیشتر در ماکروفاژهای مخاط و بافتها و نیمه عمر ۵-۷ روز آن می باشد (۲۳). ولی هنوز در موارد بارداری و سندرمهایی مثل PID، درمان یک نوبتی توصیه نمی شود مگر در افراد بارداری که نتوانند اریترومیسین را تحمل کنند. درمان در هر دو شریک جنسی باید همزمان صورت گیرد و بیماران باید تا پایان دوره درمانی از نزدیکی خودداری نمایند.

پیشگیری از عفونتهای کلامیدیا تراکوماتیس

کنترل بیماریهای منتقله از راه تماس جنسی (STD) یک مسئله بهداشتی عمومی است و با اپیدمی شدن HIV اهمیت بیشتری هم پیدا کرده است.

همچنین همراهی اپیدیمیست با اورکیت می تواند به آتروفی بیضه و کاهش تولید اسپرم منجر گردد (۲۷). ارتباط عفونت های کلامیدیایی یا کیفیت اسپرم مورد بحث است (۲۸). اساساً دانسته های فعلی ما بر اساس مطالعات سرولوژیک آنتی بادیهای ضد کلامیدیایی (Clam Ab) در سرم یا ترشحات موضعی (اغلب در پلاسمای سمینال) می باشد. وجود آنتی بادی ضد کلامیدیایی (IgG) نشاندهنده تماس قبلی با ارگانسیم است. برای غربالگری جوامع بزرگتر می توان از آزمایش LCR/PCR بر روی نمونه ادرار و نمونه ترشحات نواحی تناسلی افراد استفاده و اطلاعات بیشتری در مورد نقش کلامیدیا تراکوماتیس در ناباروری مردان بدست آورد.

هنوز مطالعات انجام شده ارتباط مشخص بین تماس قبلی با کلامیدیا تراکوماتیس و کیفیت اسپرم را مشخص ننموده اند. تفاوتی بین مردان بارور و مردان با باروری کاهش یافته (Subfertile) از نظر آنتی بادی کلامیدیایی وجود نداشته (۳۰) و در مایع سمینال مردان دارای آنتی بادی کلامیدیایی و مردان فاقد آن در برنامه های IVF تفاوتی در میزان باروری مشاهده نشده است (۳۱). بنابراین بنظر می رسد که در مردان بی علامت سرولوژی مثبت از نظر آنتی بادی کلامیدیایی بر شناسایی افراد مبتلا به ناباروری مردان سود چندانی نداشته باشد. بین وجود آنتی بادیهای موضعی کلامیدیایی و کیفیت اسپرم و نتایج بعدی درمانهای ناباروری نیز ارتباط چشمگیری مشاهده نشده است.

تلاشهای بیشتری برای تعیین دقیقتر نقش کلامیدیا تراکوماتیس در ایجاد ناباروری در مردان لازم بوده و باید بخاطر داشت که اغلب ناباروری مشکل زوجین می باشد و به طور همزمان به فاکتورهای مربوط به زنان نیز باید توجه نمود.

در بیماران بدون علامت با یک شرح حال طولانی از ناباروری، ارزیابی از نظر کلامیدیا تراکوماتیس ممکن

موفقیت کمتری برخوردار است زیرا بدنبال عفونت های حاد و مزمن دستگاه تناسلی فوقانی، هنگامی که علائم پدیدار می شوند اغلب صدمات قابل ملاحظه بر سیستم وارد شده است.

پیشگیری اولیه شامل پیشگیری از تماس و اکتساب بیماری توسط آموزش بهداشت می باشد. در این مرحله پزشک نقش بسیار مهمی داشته و نقش خود را از طریق اخذ شرح حال دقیق، درخواست آزمایشات غربالگری مناسب، بررسی همسر بیمار و دادن توصیه های بهداشتی مناسب اعمال می کند. همچنین باید برنامه های آموزشی مناسب و مفید برای نوجوانان گذاشته شود. به منظور تشخیص زودرس بیماری در مرحله بدون علامت با هدف پیشگیری از عوارض بیماری و PID، پیشگیری ثانویه از طریق غربالگری عمومی صورت می گیرد. پیشرفت های تکنولوژیک اخیر به این امر کمک های زیادی کرده است.

با توجه به اثرات متعدد عفونتهای کلامیدیایی بر باروری افراد، پیشگیری، غربالگری و درمان آن بسیار مهم و مقرون به صرفه به نظر می رسد.

از آنجایی که انتشار STD و از جمله HIV ریسک فاکتورهای رفتاری مشابهی دارند، استفاده از روشهای سالم تر تماس جنسی بر روی هر دو آنها تاثیر خواهد داشت.

در مورد کلامیدیا تراکوماتیس غربالگری به منظور پیشگیری از عوارض بعدی از اهمیت زیادی برخوردار است. برنامه های کنترل کلامیدیا عبارتند از:

- توسعه مراکز تشخیص با کیفیت بهتر.
- طراحی راهنمایی پزشکان برای تشخیص بالینی و درمان سرویست و PID.
- غربالگری جامعه به منظور شناسایی موارد بدون علامت.
- برقراری سیستم گزارش دهی مناسب.
- آموزش پرسنل بهداشتی.
- نظارت و بازدید مرتب.
- آموزش بیماران.
- پیشگیری از بیماری می تواند در سطوح اول و دوم یا سوم صورت گیرد.
- در سطوح اول و دوم، سیستم های بهداشتی باید درگیر باشند و خدمات آنها برای تمام افراد قابل دسترس باشد. پیشگیری در سطوح سوم معمولاً از

References

1. Gerbase A.C., Rowley J.T., Mertens T.E. Global epidemiology of sexually transmitted disease. *Lancet*, 1998; 35(Suppl.III). 52-55.
2. Chachter S.J. Chlamydial infections (in three parts). *N.Engl J. Med.* 1978; 298:428-435;490-495, 540-549.
3. Sulova A., Strimiskova J., Pilda L., et al. Direct and indirect detection of chlamydia in infertile married couples in the assisted reproductive program.
4. Deborah Josefson. Chlamydia increases risk of cervical cancer. *BMJ.* 2001; 322:71
5. Paa vonen J., Eggert kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update.* 1999; 5(5): 433-47.

6. Beatty W.L., Morrison R.P., Byrne G.I. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol. Rev.* 1994; 58:686-99.
7. Black C.M. Current methods of laboratory diagnosis of chlamydia trachomatis infection. *Clin. Microbiol Rev.* 1997; 10:160-84.
8. Puolakkainen M., Hiltunen Back E., Reunala T., et al. Comparison of performances of two commercially available tests, a PCR assay and a ligase chain reaction test, in detection of urogenital chlamydia trachomatis infection. *J. Clin Microbiol* 1998; 36:1489-93.
9. Osteggard L. Diagnosis of urogenital chlamydia trachomatis infection by use of DNA amplification. *APMIS.* 1999; 107 (suppl.89) 1-36

10. Jedi Tehrani M. Diagnostic Methods of chlamydia Trachomatis. *Med J Reprod Infertil* 2000; 1(9): 36-43.
11. Brunham R.C., Paavonen J., Stevens C. Mucopurulent cervicitis – the ignored counterpart of urethritis in men. *N.Eng J. Med.* 1984; 158:510-17.
12. World Health Organization. Infections, pregnancies, and infertility: Perspectives on prevention. *Fertil Steril.* 1987; 47:964-8.
13. Eckert L.O., Hawes S.E., Wolner Hanssen P. Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease. *J Infect. Dis.* 1997;175:1453-8.
14. Sziller I., Wikkin S.S., Ziegert M., et al. Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein. *Hum Reprod.* 1998;13:1088-93.
15. Claman P., Amimi M.N., Peeling R.W. Does serologic evidence of remote chlamydia trachomatis infection and its heat shock protein (hsp60) affect *in vitro* fertilization-embryo transfer outcome? *Fertil Steril.* 1996; 65:146-9.
16. Spandorfer S.D., Neuer A., La verda D., et al. Previously undetected chlamydia trachomatis infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing *in vitro* fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14(1):60-4.
17. Gaudoin M., Rekha P., Morris A., et al. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect *in vitro* fertilization success rates. *Steril Fertil.* 1999; 72(4):2.
18. Witkin S.S., Kligman I., Grifo J.A., et al. Chlamydia trachomatis detected by polymerase chain reaction in cervixes of culture – negative women correlates with adverse *in vitro* fertilization outcome. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1657-9.
19. Witkin S.S., Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect Dis Obs Gyn.* 1999;7(1-2):35-8.
20. Keay S.D., Barlow R., Eley A., et al. The relation between immunoglobulin G antibodies to chlamydia trachomatis and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before IVF. *Fertil Steril.* 1998;70 (2):214-8.
21. Neuer A., Spandorfer S.D., Giraldo P., et al. The role of heat shock protein in reproduction. *Hum Reprod Update.* 2000;6(2):149-59.
22. Shararara F.I., Qveenan J.T Jr., Springer R.S., et al. Elevated serum Chlamydia trachomatis IgG antibodies. What do they mean for IVF pregnancy rates and loss? *J Reprod Med.* 1997; 42(5):281-6.
23. Wollenhaupt J., Kolbus F., weibbrodt H. Manifestations of urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol.* 1995; 13:453-45.
24. Wolner H.P., Mardh P.A. *In vitro* tests of the adherence of chlamydia trachomatis to human spermatozoa. *Fertil Steril.* 1984; 42:102-7.
25. Fribery J., Confino E., Soares M., et al. Chlamydia trachomatis attached to spermatozoa recovered from the peritoneal cavity of patients with salpingitis. *J Reprod Med.* 1987; 32:120-2.
26. Nagel T.C., Tagatz G.E., Campbell B. Transmission of chlamydia trachomatis by artificial insemination. *Steril Fertil.* 1986; 46:959-60.
27. Berger R.E. Acute epididymitis. In: Holmes K.K, Marth P.A, Sparling P.F. Sexually Transmitted Diseases 2th edn McGraw Hill, New York. 1990; pp:641-52.
28. Wikin S.S., Kligman I., Bongiovanni A.M. Relationship between of asymptomatic male genital tract exposure to chlamydia trachomatis and an autoimmune response to spermatozoa. *Hum Reprod.* 1995; 10:2952-5.
29. Munoz M.G., Jeremias J., Witkin S.S. The 60 kDa heat shock protein in human semen: relationship with antibodies to spermatozoa and chlamydia trachomatis. *Hum Reprod.* 1996; 11:2600-3.
30. Aurouk M.R., de Mouy D.M., Acar J.F. Male fertility and chlamydial serology, a study of 61 fertile and 82 subfertile men. *J Androl.* 1987;8: 197-200.
31. Torode H.W., Wheeler R.A., Sannders D.M., et al. The role of chlamydial antibodies in an *in vitro* fertilization program. *Fertil Steril.* 1987; 48:987-90.
32. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR.* 1998; 47,PR-1.
33. Rakita, R.M. Intracellular activity, potential clinical uses of antibodies. *ASM News,* 64:570-5