

Ürogenital enfeksiyonlar ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. Kerem Han Gözükara, Prof. Dr. Sadık Görür
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Üriner sistem enfeksiyonları üroloji pratiğinde en sık görülen üriner sistem patolojisidir. Üretradan asendan yolla erkek üreme organlarını enfekte edebilmesi nedeniyle de üriner sistem enfeksiyonları ayrı bir önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü uretrit, prostatit, orşit ve epididimite erkek üreme organlarının enfeksiyonu olarak tanımlamaktadır. Erkeklerde anlamlı enfeksiyondan bahsedebilmek için orta akım idrarda mililitrede $>10^5$ patojen olması gerekmektedir (1).

Erkek ürogenital sisteminde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda en sık izlenen patojenler *Neisseria Gonore* (*N. Gonore*), *Klamidya Trahomatis* (*K. Trahomatis*) ve *Ureoplazma Urealitikum* (*U. Urealitikum*)'dur. Daha az sıklıkta görülen patojenler ise *Mikoplazma Hominis* (*M. Hominis*), *Mikoplazma Genitalyum* (*M. Genitalyum*) gibi Mikoplazma türleridir. *K. Trahomatis*'in semende tanısı zordur (2). *U. Urealitikum* ise sadece yüksek konsantrasyonlarda ($>10^3$ cfu/ml) patojeniktir ve genel olarak üretrada asemptomatik kolonizasyon oluşturmaktadır. Cinsel yolla bulaşan patojenler dışında da semen örneklerinde mikroorganizmalar saptanmıştır. En çok izlenen dört mikroorganizma; *Enterokokus Fekalis* (*E. Fekalis*) (%56), *Eşerişya Koli* (*E. Coli*) (%16), *Streptokok türleri* (%13) ve *Stafilkokus Aureus* (*S. Aureus*)'tur (%5).

Erkek üreme organları olan prostat, epididim ve testislerin enfeksiyonu ve buna bağlı gelişen inflamasyonu ile spermatogenezis, sperm üretimi ve fonksiyonu bozukluğu arasında sıkı bir ilişki var olduğu düşünülmekle beraber yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeniyle bu ilişki halen net olarak ortaya konamamıştır. Bu derlemede, inflamasyonun patofizyolojisi hakkında kısa bilgi verildikten sonra ürogenital enfeksiyonların erkek fertilitesi üzerine olan etkileri enfeksiyonun lokalizasyonuna ve enfeksiyöz ajanların tipine göre başlıklar halinde anlatılmıştır.

A. İnflamasyonun patofizyolojisi

İnflamasyon, dokunun her türlü canlı, cansız yabancı etkene veya içsel/dışsal doku hasarına verdiği hücresel, humoral ve vasküler bir seri vital yanıtıdır. İnflamasyon normalde patolojik bir durum olmasına karşın, inflamatuvar reaksiyon vücudun fizyolojik olarak gösterdiği bir tepkidir (3).

İnflamatuvar bölgede oluşan vazodilatasyon, kan akımında artışa ve lökositlerin enfekte bölgeye yönelmesine yol açar. İnflamatuvar reaksiyon, aktive olan lenfosit ve makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler (kemokinler, interlökinler, büyüme faktörleri) aracılığıyla şiddetlenir. Erkek üreme sistemi üzerindeki inflamatuvar yanıt oluşturmaya en etkin sitokinler proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 α , ve 1 β) dir (4). Bu sinyal molekülleri, aktive olan lökositler tarafından salınır. IL-6, 8 ve 10 aynı zamanda inflamasyonun birçok aşamasında subfertil erkeklerin semeninde çeşitli seminal defektlere yol açtığı gösterilmiştir. Seminal plazmadaki en büyük IL-6 ve IL-8 kaynağı prostatıdır. Özellikle IL-6 erkek aksesuar bez inflamasyonlarında önemli bir rol oynar (5).

İnflamasyon, spermatogenezis ve steroidogenezis üzerinden ikili etkiyle spermatositik arrest ve testosteron (T) ve luteinizan hormon (LH) serum düzeylerinde düşüş yaparak testis üzerindeki etkisini gösterebilir (6). İnflamatuvar reaksiyon sırasında TNF- α ve IL-6 sekresyonu Leydig hücrelerinde steroidogenezis inhibisyonuna neden olabilir. Ayrıca, inflamasyonun spermatogenezis üzerindeki etkisi hücre spesifiktir. Spermatositler ve spermatidler etkilenirken spermatogoniyalar bu süreçten etkilenmezler (7).

İnflamasyonun oksidatif stresin kaynağı olduğuna dair deliller vardır. Oksidan ve anti-oksidan sistemin dengesizliği dokuda oksidatif stres oluşturur. Serbest oksijen radikallerinde (SOR) artış olur ve bunlar erkek infertilitesinin önemli bir nedenidir (8). Salınan SOR'leri, sperm hücre membra-

nında bolca bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerler ve bu harekette azalma ve fertilitite potansiyeline gerileme ile sonuçlanır. Burada etkili olan diğer bir faktör de spermatazoanın küçük bir sitoplazmaya sahip olması dolayısıyla da tamir yeteneğinin kısıtlı olmasıdır.

İnflamatuvar ve infeksiyöz süreçler üreme traktı organlarında ve sonrasındaki anatomik bölgelerde skarlanma ve obstruksiyona bağlı hasar oluşturarak da sperm fonksiyonlarına destek sekresyonlarda azalma yoluyla infertiliteye neden olabilirler.

Bilhassa epitelyal hücrelerinin sınırlı kendini yenileme kapasitesi nedeniyle epididim ve testis skarlanmaya hasastırlar ve darlık oluşumuyla ejakülat volümünde azalma ve fertilitede bozulma görülebilmektedir (9-11).

B. Enfeksiyonun lokalizasyonunun erkek fertilitesi üzerine olan etkisi

1. Prostatit

Prostat bezinin enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalığı olan prostatit'ler Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş altı erkeklerde en sık, 50 yaş üstü erkeklerde ise benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıkla görülen ürolojik problemdir. Dünyada en sık kullanılan prostatit sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından oluşturulmuştur (12) (Tablo 1).

Prostatın enfeksiyonlarında en sık görülen patojenler, *Klebsiella türleri*, *E. Koli*, *E. Fekalis*, *Proteus Mirabilis* (*P. Mirabilis*) ve *Psödomanas Aeruginosa* (*P. Aeruginosa*)'dır. 50 yaşından genç erkeklerde görülen prostatitin fertilitite üzerine etkisi önemlidir. Prostatit tanısı semende ve ejakulasyon sonrası işenen idrarda artmış lökosit seviyelerinin görülmesiyle konulsa da halen burada bakılan parametrelerin enfeksiyon dışı bir inflamasyonla alakalı olup olmadığı tartışmalıdır (13).

Birçok çalışmada, semptomatik prostatitin sperm parametreleri üzerine olan etkisi araştırılmış, fakat farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanılması ve prostatit tanısı-

nı koymanın doğasındaki sorunlardan dolayı prostatitin sperm kalitesi üzerine etkisini gösterecek sonuçlara ulaşılamamıştır (14). Henkel ve ark. kronik prostatitin serbest oksijen radikalleri üzerinden gerçekleşen inflamatuvar reaksiyonla spermin bir membran fonksiyonu olan akrozom reaksiyonu üzerine olumsuz etki ettiğini göstermişler (15). Engeler ve ark.nın kronik prostatit Tıp 3b'nin sperm motilitesinde ve fruktoz miktarında azalma olduğunu gösteren çalışmaları da bulunmaktadır (16).

Epididimit

Epididimit, epididimin inflamasyonudur ve prostatitten daha az sıklıkta görülmektedir. Akut epididimit, genelde tek taraflıdır ve epididimoorşitin parçası olarak gelişmektedir. 35 yaş altındaki hastalarda genelde etken patojenler cinsel yolla geçen mikroorganizmalar, daha ileri yaşlarda ise diğer Gram negatif patojenler sıklıkla neden olmaktadır (17). Etken ayırımında Gram boyamada direk bakı altında Gram negatif intrasellüler diplokok görüntüsü *N. Gonore*'yi düşündürürken üretral sürüntüde sadece beyaz kan hücrelerinin olması *N. Gonore* dışı enfeksiyonları özellikle de 2/3'ünde saptandığı gibi *K. Trahomatis*'i gösterebilmektedir (18).

Epididim spermin depolandığı, membranının olgunlaştığı ve hareket yeteneği kazandığı yerdir. Bu bölgenin herhangi bir inflamasyonu neticesinde sperm sayısında azalma, hareketlilikte bozulma veya disfonksiyon gelişebilir. Epididimit başarıyla tedavi edilirken sekel oluşumunun fertilitite üzerine potansiyel etkisi belirsizdir. İnflamasyona sekonder gelişecek skarlanma obstruktif azospermiye yol açabilir (19, 20).

Epididim hasarı sonrası sperm kalitesini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Genel kabul gören kanı akut epididimitin geçici bozulmaya yol açtığıdır. Tablo 2'de akut epididimitin sperm parametreleri üzerine etkisi derlenmiştir (21).

3. Orşit

Testisin ağrılı, ödemli ve lokal veya sistemik bir hastalı-

Tablo 1. NIH'a göre prostatit sınıflandırması

Akut bakteriyel prostatit (ABP)
Kronik bakteriyel prostatit (KBP)
Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)
A. İnflamatuvar KPAS: Ekspres Prostat Sekresyonu, EPS)/işenen mesane idrarı-3 (VB-3)/semende lökosit olması
B. Non-inflamatuvar KPAS: EPS/VB-3/semende lökosit yoktur.
Asemptomatik inflamatuvar prostatit (histolojik prostatit)

Tablo 2. Akut epididimitin sperm parametreleri üzerine etkisi

Yazarlar	Negatif etki			Sonuç
	Dansite	Motilite	Morfoloji	
Ludwig & Haselberger (22)	+	+	+	22 vakada 19 Pyospermi
Berger ve ark. (23)		+		
Weidner ve ark. (20)	+	+	+	70 erkekte 3 Azoospermi
Haidl (24)		+		Kronik enfeksiyon; artmış makrofaj
Cooper ve ark. (25)				Azalmış epididimal belirteçler. (α -glucosidase, L-carnitine)

ğa bağlı akut veya subakut/kronik gelişebilen bir durumdur. Akut bakteriyel orşit (6 haftadan az) genelde cinsel yolla bulaşan hastalıklarla veya asendan üriner sistem enfeksiyonları yoluyla gelişebilirken, subakut/kronik olgular daha çok kronik inflamasyona yol açan enfeksiyon dışı nedenlerle gelişir ve çoğunlukla asemptomatiktir. Viral enfeksiyonlarda da testis tutulumu izlenebilir. Viral orşit nedenleri arasında ise en sık izleneni kabakulak orşitidir. Puberte sonrası kabakulak enfeksiyon geçiren hastaların %20-30'unda orşit görülür. Kabakulak orşitinin %20'sinde orşit bilateraldir ve bilateral testis atrofisi ve azoospermiyle sonuçlanabilir. Diğer orşit nedeni olabilecek virüsler; Koksaki, Varicella ve insan immun yetmezlik virüsü (HIV) dır (26-28).

Kronik orşitte görülen inflamatuvar değişiklikler tipik olarak otoimmün orşitte de görülür ve bu iki durumda da testisin immün özerkliği bozulmaktadır (3). Otoimmün orşit, antisperm antikolar (ASA) varlığında testisin otoimmün inflamasyonudur. Sertoli hücreleri arasında oluşan kan testis bariyerinin bozulmasıyla gelişir. Otoimmün orşitler iki gruba ayrılır: Primer otoimmün orşitler infertilite ile alakalıdır. Genellikle asemptomatiktir ve seminifer tübül membranlarına karşı oluşan ASA varlığı (%100) ile ilişkili iken sekonder otoimmün orşit semptomatik orşit ve/veya sistemik otoimmün bir hastalığa/hastalığın vaskülitine sekonder izlenebilir. ASA, spermatozoidlerin ve spermatoidlerin apoptozunu indükler ve spermatozoanın immobilizasyonuna ve aglütinasyonuna neden olarak sperm-oosit etkileşimini engeller (29). Yine de orşitin sperm parametreleri üzerine etkisini gösteren çalışmalarda yetersizlik vardır. Biyopsi yapmadan, noninvaziv yöntemlerle ve serolojik ve seminal belirteçlerin yokluğu orşit tanısını ve dolayısı ile çalışmalardan veri elde edilmesini zora sokmaktadır (30).

4. Üretrit

Üretritin en sık etkenleri *K. Trachomatis*, *N. Gonore*, *M. Genitalyum*'dur. Gonoreal üretrit eğitim seviyesinin yük-

sek olduğu yerlerde yerini nonspesifik üretrite bırakmaktadır. Bu organın inflamasyonunun sperm parametrelerine direkt etkisi yoktur. Fakat üretrit yoluyla gelişebilecek epididimit veya skarlanma yoluyla oluşacak parsiyel/tam tıkanıklık ile ejakülat volumün azalması, fertilitate potansiyelinde azalmaya neden olabilir (31).

5. Lökositospermi

Seminal sıvılarındaki lökositin tek nedeni genitoüriner traktın enfeksiyonu değildir. Bilinen diğer etkenler maruziyetler (sigara, çevresel toksinler, marihuana, bazı ilaçlar) genitoüriner kanal cerrahisi (vazektomi geri dönüşümü, üretral cerrahi) ve otoimmünitedir. Aynı zamanda artmış lökositler ölmekte olan spermilerin apoptozuna ve geri dönüşümüne yardımcı olmak üzere izlenebilir. Artmış lökosit seviyelerinin azalmış sperm sayısı, azalmış hareketlilik, azalmış normal morfoloji, azalmış sperm penetrasyon yeteneği, artmış DNA fragmentasyonu ve azalmış gebelik oranları ile beraber olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır (32-34). Sorulması gereken soru yükselen lökosit seviyelerinin genitoüriner kanal enfeksiyonunda belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağıdır. Birçok çalışma bakteriospermi ile semen lökositlerinin artışı arasında korelasyon gösterememiştir (35, 36).

Ürogenital trakta giren organizma direk ve indirek yollardan negatif olarak sperme etki edebilir. Yabancı organizma vücutta inflamatuvar yanıt ve dolayısıyla otoimmün reaksiyon gelişmesine neden olabilir. Bunun yanında birçok patojen de sperm hücreleri üzerine direk etki edebilmektedir. Spermatozoa üzerine direk etki eden ajanlar *K. Trachomatis*, *E. Coli*, *U. Urealitikum* ve Hepatit B virüs (HBV) dır. *E. Coli* spermatozoaya yapışıp aglütinasyonu arttırırken Ureoplazma sperm nükleer kromatin integrasyonunu bozarak etki eder (37). HBV ise mitokondrial membran potansiyelinde kayba neden olarak sperm mobilitesinde azalmaya neden olmaktadır (38).

C. Enfeksiyöz ajanların erkek fertilitesi üzerine olan etkisi

1. K. *Trahomatis*

K. Trahomatis cinsel yolla en sık bulaşan bakteriyel organizmadır. Klamidya enfeksiyonları daha çok kadınların bir problemi olarak anılsa da fertilité açısından üretrit, epididimit ve orşit yapma potansiyeli nedeni ile erkekler için de bir sorundur (39). *Klamidya*'nın sperm fonksiyonları ve erkek fertilité potansiyeli üzerine etkileri net değildir. 1987'de Freiberg ve ark. tarafından sperm ve Klamidya etkileşimi açıkça gösterilmesine rağmen fertilité potansiyeli üzerine etkisini netleştirecek kuvvetli çalışmalar bulunmamaktadır (40). Klamidya'nın gerek LVP ve Serovar E gibi elementer cisimciklerinin, gerek se *E. Coli*'den 550 kat daha fazla spermidal etkinliğe sahip lipopolisakkarid membranı ile sperm membranındaki CD14'ün etkileşimi

ile kaspaz aracılı apoptozun tetiklendiği ve aşırı miktarda serbest oksijen radikalının salgılanarak sperm hasarına neden olduğu in vitro olarak gösterilmiştir (41, 42). Bunun yanında *K. Trahomatis* enfeksiyonu ile morfoloji ve ileri hareketlilik gibi sperm parametrelerinin genelinde bozulmalara neden olabilirken moleküler düzeyde de DNA fragmentasyonunda artış gibi bir negatif etkiye sahiptir (43).

Klamidya üretrit, epididimit, epididimoorşit ve bazen prostatite neden olabilmektedir. Üretrit sonrası üretrada oluşabilecek darlıklar, obstruksiyona ve dolaylı olarak fertilité potansiyelinde azalmaya neden olabilir (44, 45).

2. N. *Gonore*

N. Gonore, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda en sık izole edilen ikinci patojendir (46). Sıklıkla üretrite nadiren de tek taraflı epididimoorşite neden olabilir. Obstruksiyona, inflamasyona ve testis fonksiyonlarında hasara dolayısıyla fertilité potansiyelinde azalmaya neden olabilir (19, 30).

Tablo 3. Değişik patojenlerle erkek infertilitesi arasındaki ilişki

Patojen	İnfertil erkekte görülme sıklığı	Erkek fertilitesine etkisi	Takip önerisi
Bakteriler			
<i>K. Trahomatis</i>	%0.3-%42	Sperm motilitesinde bozulma yapabilir	<i>K. Trahomatis</i> 'in sık izlendiği spesifik topluluklarda takip
<i>N. Gonore</i>	Genel popülasyonla benzer	Üretrit ve epididimoorşite neden olabilir	<i>N. Gonore</i> 'nin sık izlendiği spesifik topluluklarda takip
Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar			
<i>U. Urealitikum</i>	%20-40	Bilinmiyor	Takip önerilmez
<i>M. Hominis</i>		Sperm parametrelerini değiştirebilir	
<i>M. Genitalyum</i>		Sperm hücrelerine tutunabilir	
Cinsel yol harici bulaşan bakteriler	%10-85	Prostatit ve epididimo-orşit yapar	Rutin takip önerilmez
Aerobik Anaerobik	%100		Artmış sperm DNA fragmentasyon oranı olanlarda anaerobik kültür yapılmalıdır
Virüsler			
Kabakulak	Bilinmiyor	Orşit gelişiminde androjen üretimini etkiler ve testiküler atrofiye neden olur	Takip önerilmez
HIV	Bilinmiyor	Sperm parametrelerinde bozulma olabilir. Anti retroviral tedavilerin kullanılması ile de sperm parametreleri bozulabilir	Takip önerilmez
HBV	%0-11	Sperm parametrelerinde bozulma olabilir	Takip önerilmez
HCV	Bilinmiyor	Sperm parametrelerinde bozulma olabilir	Takip önerilmez
HPV	%15-17	Sperm parametrelerinde bozulma olabilir	Takip önerilmez
Herpes	%35-50	Sperm parametrelerinde bozulma olabilir	Takip önerilmez

3. Cinsel yolla bulaşan diğer bakteriyel hastalıklar

Ürogenital sistem enfeksiyonlarda daha az sıklıkta görülen patojenlerden önde gelenleri genital *M. Hominis*, *M. Genitalyum*, *U. Urealitikum*'dur (44). Bunlar arasında infertil erkeklerin semeninden en çok izole edileni (%10-40) *U. Urealitikum*'dur (47). Yapılan çalışmalarla Ureoplazma'nın infertil erkek semenlerinde normale göre daha fazla izole edildiği ve muhtemel skar oluşumu ve obstruksiyona yol açarak fertilitate potansiyelinde azalma yarattığı düşünülse de hangi yollardan fertilitateyi etkilediği net olarak ortaya konamamıştır (48).

Cinsel yolla bulaşan patojenler dışında da semen örneklerinde saptanan mikroorganizmalar izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bakteriyospermi saptanan örneklerde en çok 4 mikroorganizma öne çıkmıştır (32). *E. Fekalis* (%56) *E. Coli* (%16) *Streptokokus* (%13) ve *S. Aureus*'tur (%5). Yapılan az sayıda ve kısıtlı çalışmalarda, bu patojenlerin izole edildiği örneklerde DNA fragmentasyonunda artış varken istatistiksel olarak bakteriyospermisi olmayan infertil erkeklerle karşılaştırıldığında sperm sayısı, motilite ve morfolojik açıdan anlamlı fark gösterilememiştir (49). Bu bakterilerin ayrımının yapılması ve fertilitate potansiyelinin korunması amacıyla rutin olarak semenin aerobik ve anaerobik kültürlerine bakılması önerilmemektedir.

4. Virüsler

Kabakulak hastalığına yol açan Mumps virüsü üreme sistemini etkileme şekli en iyi bilinen virüstür. %16-65 arası oranda bilateral orşit yapabilir. Pubertal ve postpubertal orşitlerin %37 sinden sorumludur. Üç-On gün içinde parotit gelişimini takiben gelişen kabakulağın en sık komplikasyonudur. Vakaların %50'sinde 1 yıl içinde atrofi gelişir. %10-30 bilateral tutulum görülür ve atrofi gelişmesi durumunda androjen üretiminde azalma görülür (50).

Kaynaklar

- Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002 Oct; 168(4 Pt 2): 1720-2.
- Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* 1996 Jun; 11(6):1227-31.
- Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia* 2008; 40(2):84-91.
- Edger MP, Hales DB. Immunophysiology of the male reproductive tract. In: Neill JD, ed. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2006: 1195-1286.
- Seshadri S, Bates M, Vince G, et al. The role of cytokine expression in different subgroups of subfertile men. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62(5):275-82.
- Liew SH, Meachem SJ, Hedger MP. A stereological analysis of the response of spermatogenesis to an acute inflammatory episode in adult rats. *J Androl* 2007; 28(1): 176-85
- Tolerance of Spermatogonia to Oxidative Stress Is Due to High Levels of Zn and Cu/Zn Superoxide Dismutase. Fritzie T. Celino1, Sonoko Yamaguchi1, Chiemi Miura1, Takashi Ohta2, Yuzuru Tozawa2, Toshiharu Iwai1, Takeshi Miura1. *plosone*, February 2011, vol 6:2, e16938.
- Doshi SB, Khullar K, Sharma RK, et al. Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10:109
- Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999; 5(5):421-32
- Doussset B, Hussenet F, Daudin M, et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sRIL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997Jul; 12(7):1476-9.
- Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, et al. Distinct expression levels of cy-

- tokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1996 Jul; 66(1):135-9.
12. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282(3):236-7.
 13. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003; 170(3):818-22.
 14. Ludwig M, Vidal A, Huwe P, et al. Significance of inflammation on standard semen analysis in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Andrologia* 2003; 35(3):152-6.
 15. Henkel R, Ludwig M, Schuppe HC, et al. Chronic pelvic pain syndrome/ chronic prostatitis affect the acrosome reaction in human spermatozoa. *World J Urol* 2006; 24(1):39-44
 16. Engeler DS, Hauri D, John H. Impact of prostatitis NIH IIB (prostatodynia) on ejaculate parameters. *Eur Urol* 2003; 44(5):546-8.)
 17. http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf
 18. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987; 34 Suppl 1:111-7.
 19. Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia* 2003; 35(5): 321-4.
 20. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, et al. [Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin.II. Andrological findings]. *Urologe A* 1990 Sep; 29(5):277-80.
 21. http://www.uroweb.org/gls/pdf/17%20Male%20Infertility_LR.pdf
 22. Ludwig G, Haselberger J. [Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.] *Fortschr Med* 1977 Feb; 95(7):397-9
 23. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-62.
 24. Haidl G. Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection. *Arch Androl* 1990; 25(1):5-11
 25. Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E. The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl* 1990 Oct; 13(5):329-36
 26. Chopra S, Dharmaraja A, Mehta P, Colletti PM, Wassef H. FDG PET/CT images demonstrating epididymo-orchitis in a patient with HIV, acute kidney injury and known epididymo-orchitis on scrotal ultrasound. *Clin Nucl Med*, 2014 Sep 22. [Epub ahead of print]
 27. Willems WR, Hornig C, Bauer H, Klingmüller V. Orchitis caused by *Coxsackie A9*. *Lancet*. 1977 Dec 24-31;2(8052-8053):1350
 28. Liu HC1, Tsai TC, Chang PY, Shih BF. Varicella orchitis: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1994 Aug;13(8):748-50.)
 29. C.A. Silva, M. Cocuzza, J.F. Carvalho, and E. Bonfá. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis. *Autoimmunity Reviews*, 2014-04-01, Volume 13, Issue 4-5, Pages 431-434
 30. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* 2008; 40(2): 72-5
 31. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 2012; 30(1): 23-30.
 32. Domes T, Lo KC, Grober ED, et al. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril* 2012; 97(5):1050-5.
 33. Daya S, Harrison RF, Kempers RD. Advances in fertility and reproductive medicine: proceedings of the 18th World Congress on Fertility and Sterility held in Montre´al, Canada, between 23 and 28 May 2004. 1st edition. Amsterdam, San Diego (CA): Elsevier; 2004
 34. Punab M, Loivukene K, Kermes K, et al. The limit of leucocytospermia from the microbiological viewpoint. *Andrologia* 2003; 35(5):271-8
 35. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995; 63(6):1143-57
 36. Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, et al. Is leukocytospermia clinically relevant? *Fertil Steril* 1996; 66(5):822-5.
 37. Diemer T, Huwe P, Michelmann HW, et al. *Escherichia coli*-induced alterations of human spermatozoa. An electron microscopy analysis. *Int J Androl* 2000; 23(3):178-86
 38. Kang X, Xie Q, Zhou X, et al. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. *PLoS One* 2012; 7(3):e33471
 39. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod* 2008; 79(2):180-9
 40. Friberg J, Confino E, Suarez M, Gleicher N. Chlamydia Trachomatis attached to spermatozoa recovered from the peritoneal cavity of patients with salpingitis. *J Reprod Med* 1987; 32:120-122
 41. Satta A, Stivala A, Garozzo A, Morello A, Perdichizzi A, Vicari E Salmeri M, Calogero AE.) Experimental Chlamydia Trachomatis infection causes apoptosis in human sperm. *Hum Reprod* 2006; 21:134-137
 42. Aitken RJ, Buckingham DW, Brindle J, Gomez E, Baker HW, Irvine DS. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod* 1995; 10:2061-2071
 43. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosalvez J, Fernandez JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia Trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril* 2008; 90(2):328-34.
 44. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140(1):3-11.
 45. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, et al. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril* 1997; 68(2):205-13.
 46. Fang L, Oliver A, Jayaraman GC, et al. Trends in age disparities between younger and middle-age adults among reported rates of chlamydia, gonorrhea, and infectious syphilis infections in Canada: findings from 1997 to 2007. *Sex Transm Dis* 2010; 37(1):18-25.
 47. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, et al. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 2011; 34(5 Pt 2):e330-47
 48. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureoplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4):671-82 [quiz: 683-4]
 49. Balmelli T, Stamm J, Dolina-Giudici M, et al. *Bacteroides ureolyticus* in men consulting for infertility. *Andrologia* 1994; 26(1):35-8.)
 50. Bertschat FL, Alexander M. Infertility after mumps orchitis. *Munch Med Wchnschr* 1981;123: 606-8
 51. Qian, W.P., Tan, Y.Q., Chen, Y., Peng, Y., Li, Z., Lu, G.X., et al., 2005. Rapid quantification of semen hepatitis B virus DNA by real-time polymerase chain reaction. *World J. Gastroenterol.* 11, 5385-5389.
 52. Huang, J.M., Huang, T.H., Qiu, H.Y., Fang, X.W., Zhuang, T.G., Liu, H.X., et al., 2003. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J. Gastroenterol.* 9, 736-740
 53. Lorusso, F., Palmisano, M., Chironna, M., Vacca, M., Masciandaro, P., Bassi E., et al., 2010. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia* 42, 121-126.)
 54. Kehl, S., Weigel, M., Müller, D., Gentili, M., Hornemann, A., Sütterlin, M., 2011. HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. *Arch. Gynecol. Obstet.* 284, 229-233.
 55. Foresta, C., Garolla, A., Zuccarello, D., Pizzol, D., Moretti, A., Barzon, L., et al., 2010a. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil. Steril.* 93, 802-806.