

HIV enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine etkileri

Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Çağdaş Çekiç

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri HIV/AIDS Programı (UNAIDS - Joint United Nations Program on HIV/AIDS) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünyada 33.4 milyon kişinin Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromuna (AIDS) yol açan bir patojen olan İnsan İmmün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olduğunu bildirmiştir. Bu olguların 1.4 milyonunun Kuzey Amerika'da yaşadığı ve her yıl 55.000 yeni olgunun bu sayıya eklendiği tahmin edilmektedir (1). Son yıllarda HIV enfeksiyonunun tedavisinde modern anti-retroviral ajanların kullanıma girmesi ile önemli başarılar elde edilmiş ve bu sayede HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık halini alarak olguların uzun süre yaşayabilmesi mümkün hale gelmiştir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde elde edilen bu başarılı sonuçlar olguların yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artırmış ve buna bağlı olarak diğer birçok konuda olduğu gibi fertilité konusunda da daha istekli olmalarına yol açmıştır (2).

HIV ile enfekte olguların fertilizasyonu konusunda üç ana problem öne çıkmaktadır. Bunlar çiftlerin seksüel endişeleri, hasta anneden çocuğa enfeksiyonun transmisyonu ve enfeksiyona sekonder erkek üreme sisteminde meydana gelen bir takım değişikliklerdir. Seksüel endişeler hastalığın cinsel ilişki ile geçme riski nedeniyle daha çok serodiskordant (eşlerden birinin HIV [+] diğerinin ise HIV [-] olması hali) veya potansiyel olarak farklı ilaç rezistansı profili olan çiftlerde görülmektedir. Enfeksiyonun HIV ile enfekte anneden çocuğa transmisyonu neticesinde de olguların %7.5'ini maalesef çocuk popülasyon oluşturmakta ve bunların %90'ı Afrika'nın Sub-Saharan bölgesinde yaşamaktadır (3). Neyse ki, yeni protokoller ve algoritmalar ile HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa transmisyon riski %1'in altına inmiştir (4). HIV ile enfekte erkeklerde de enfeksiyona sekonder meydana gelen bir takım genito-üriner sistem patolojileri nedeniyle fertilité konusunda sıkıntılar olabilmekte ve olguların paternitesi konusunda güçlükler yaşanabilmektedir.

Bu derlemede, HIV enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine olan etkileri ele alınarak, konunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından önce HIV/AIDS enfeksiyonunun fizyopatolojisi ve üriner sistem üzerine olan etkileri hakkında kısa bir bilgi verilmiş ve daha sonra HIV/AIDS enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine olan etkileri 3 alt başlık altında incelenmiş ve güncel literatür bilgisi ışığında irdelenmiştir.

HIV/AIDS enfeksiyonu fizyopatolojisi ve üriner sistem üzerine olan etkileri

HIV virüsü CD4 lenfositlere bağlanarak hızlı bir şekilde çoğalır. Bu çoğalma sonrasında CD4 lenfositlerde fonksiyon kaybı, parçalanma ve sonuçta CD4 lenfositlerin sayısının azalması ile immün yetmezlik meydana gelir. İmmün fonksiyonların kaybı beraberinde enfeksiyonları getirir ve olgunun genel sağlık durumunda bozulmaya yol açar. Özellikle CD4 lenfosit sayısı 500/mm³'ten aşağı olan olgularda oportunistik enfeksiyon riski fazladır ve bu sayı 200/mm³'ten aşağıya indiğinde ise bu risk dramatik bir şekilde artar (5).

İmmün sistemde meydana gelen bu bozulmadan dolayı HIV/AIDS (+) olgularda diğer organ sistemlerinde olduğu gibi genitoüriner sistem enfeksiyonlarına da oldukça sık rastlanılmakta ve yaklaşık olarak %17 oranında görülmektedir (6) HIV/AIDS (+) popülasyondaki enfeksiyöz ajanlar genel olarak E. Coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella ve diğer gram negatif bakterilerdir. Bununla birlikte Pneumocystis carinii, Mikobakterium türleri, Candida ve Histoplazmosis gib fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyon ve enfestasyonlar da yine HIV/AIDS (+) olgularda oldukça sık görülmektedir (7). Bu enfeksiyöz ajanların yol açtığı enfeksiyonlar genitoüriner sistemin belli bir organını tutmak yerine hemen her organında görülebilmekte ve yukarıda belirtilen enfeksiyöz ajanların neden olduğu pyelonefrit, sistit, prostatit, epididimo-orşit, uretrit ve genito-üriner sistem abselerine HIV/AIDS (-) popülasyona kıyasla ol-

dukça sık rastlanılmaktadır (7). Olgular enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın tipine göre uygun antibiyotiklerle tedavi edilmeli ve tedavi sonrasında da uzun dönem profilaktik antibiyotik tedavisi altında tutulmalıdır.

Enfeksiyona bağlı etkiler

HIV (+) olgularda epididim ve/veya testis enfeksiyonu oldukça sık görülmekte ve bazen olguların hekime başvuru esnasındaki ana semptomu olabilmektedir (8). Olgular genellikle klasik epididim ve/veya testis ağrısı ile başvururlar. Fizik muayenede genellikle ağrılı ve şiş durumda olan epididim ve/veya testis palpe edilir. Beraberinde uretrit ve prostatit de görülebilir. Epididim ve testiste enfeksiyona yol açan ajanlar genel olarak yukarıda belirtilen mikroorganizmalarla benzer olmakla birlikte yapılan çalışmalarda Gonokok, Salmonella, Sitomegalovirüs, Adenovirus ve Toxoplasma gibi atipik patojenlerin de bu dokularda enfeksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (9). Bu enfeksiyonlar kronik ve rekürren olma eğilimindedir.

HIV virüsünün germinal doku ve Sertoli hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin olduğu ve testis atrofisine yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte, AIDS olgularında epididimdeki tübüler yapı içerisindeki obstrüksiyona sekonder meydana gelen değişiklikler oldukça sık görülmektedir. Bu değişikliklerin persistan inflamasyona bağlı olarak meydana geldiği düşünülmekte ve tübüler sekresyonların yetersiz drenajına neden olarak rekürren enfeksiyonlara yol açabilmektedir (10). Özellikle Salmonella'nın üriner sistemden eradikasyonunun zor olması ve olguları hızlı bir şekilde sepsise sokması nedeniyle bu bakterinin izole edildiği olgularda yaşam boyu profilaktik antibiyotik kullanımı hayati bir öneme sahiptir ve kuraldır (11, 12). Epididimo-orşit'in standart tedavisinde kültür — antibiyogram testi sonucuna göre HIV/AIDS (+) olgulara 4 — 6 haftalık antibiyotik tedavisi verilir. Eğer kültür — antibiyogram sonucunda üreme olmaz ise 2 — 4 haftalık bir süre için doksisiklin ve florokinolon tedavisi kombinasyonu verilmelidir (13). Tedavi sonrası olgular yeniden değerlendirilmelidir. Semptomlarda yeterince gerileme olmaz ise verilen tedavi süresi uzatılmalı ve testis absesinden şüphelenilerek skrotal ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Gerekli olgularda epididimektomi ve/veya orşiektomi tedavi seçenekleri arasındadır (8).

HIV/AIDS (+) olgularda epididim ve testisteki kronik enfeksiyon ve buna bağlı gelişen kronik inflamasyon so-

nucunda bu organların ultrastrüktürel yapısı bozulmaktadır. Testis kanlanmasıdaki bozulma neticesinde meydana gelen hipoksik durum da sperm üretimi üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Seminifer tübüllerde sperm üretimi azalmakta ve üretilen spermelerin morfolojisi de bozulmaktadır. Yine testis içindeki kronik inflamasyona sekonder fibrozis meydana gelmekte ve bu da üretilen spermin epididime ulaştırılması konusunda ciddi bir bariyer oluşturabilmektedir. Benzer durum epididim için de geçerlidir. Epididimde de kronik enfeksiyona ve inflamasyona sekonder bir takım yapısal değişiklikler meydana gelmekte ve bunun sonucunda sperm transferi bozulabilmektedir.

Fertilite üzerine olan etkileri

HIV/AIDS (+) erkek ve kadınlarda yaşam beklentisinin artması ile beraber fertilite istekleri de artmaktadır (14). Olguların fertilite istekleri üzerine sosyo-demografik yapının, sağlık durumunun ve hastalık ile ilgili psikososyal faktörlerin etki ettiği bilinmektedir (2). Yeni tedavi protokolleri ve algoritmalar ile HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa geçme riski %1'in altına inmiştir (4). Bu protokoller sezeryan doğumu ve yenidoğan bebeğe intrapartum dönemde antiviral ilaç infüzyonunu içermektedir. HIV (+) çiftler bu konuda bilgilendirildiğinde çocuk sahibi olma konusunda daha istekli davranmaktadırlar. Vietnam'da yapılan bir çalışma, anti-retroviral tedavinin (ART), HIV (+) çiftleri daha sağlıklı ebeveyn yapacakları yönünde bir düşünceye sevk ettiğini ve tedaviye uyumu kolaylaştırdığını ortaya koymuştur (15). Hindistan'da yaşayan kadınlarda ise, çocuk sahibi olma konusunda anneden çocuğa HIV geçişinin ve kullanılan ART'nin ana belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir (16). Güney Afrika bölgesinde ise, 12 aydan daha uzun süre ART kullanan kadınların daha az ilaç kullanan olgulara göre 3.5 kat fazla çocuk istediği saptanmıştır (17). Nijerya ve İsviçre'de HIV (+) kadınlar ART'ye başladıktan sonra çocuk sahibi olmak isterken, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise HIV (+) kadınlar ART'den bağımsız olarak kendini daha sağlıklı hissettiklerinde çocuk sahibi olmak istemektedirler (18-20).

HIV'nin anneden bebeğe geçişi çok düşük seviyelere indirilmiş olmasına rağmen, HIV virüsünün vajinal sekresyonda ve semende olduğu bilindiğinden dolayı bebeğe HIV transferini en aza indirmek için ex vivo gamet manipülasyonu protokollerinin uygulanması gerekmektedir (21, 22). Bu yaklaşımlar temelde serodiskordant çiftlere

uygulanmakla birlikte, eşlerin her ikisinin de HIV (+) olması fakat farklı ilaç rezistans durumlarının bulunması halinde de uygulanmaktadır. Tek başına sperm yıkama protokolü ile HIV virüsü barındırmayan sperm, HIV virüsü barındıran seminal sıvı ve diğer viral partikülleri barındıran hücrelerden uzaklaştırılarak olguların yaklaşık %95'inde virüs elimine edilebilmektedir (14). İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu ile in vitro fertilizasyon yöntemi kullanılarak da virüsün transfer edilmesi riski daha da fazla azaltılabilir. Bu güne kadar HIV (+) babalardan 3000'den fazla bebek herhangi bir serokonversiyon (HIV (-) iken HIV (+) olması hali) olmadan dünyaya gelmiştir (14).

HIV/AIDS (+) olguların çoğunda spermiyogram değerlerinde bozulma ve lökositospermi olduğu bilinmektedir (23). Sperm parametrelerindeki bu bozulmanın ve buna bağlı infertilitenin çoğunlukla testiküler atrofiye bağlı meydana geldiği düşünülmektedir. HIV (+) olgularda meydana gelen testis atrofisinin nedenleri arasında testisin HIV enfeksiyonu ile direkt tutulması, yukarıda da bahsettiğimiz gibi testiste oportunistik enfeksiyonların varlığı, hipotalamik-hipofizer gonadal akstaki bozulma ve sistemik hastalıklar sayılabilir (24). HIV (+) olgularda görülen hipogonadizmin nedeninin ise düşük LH ve FSH düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (25). Kronik testosteron tedavisi alan olgularda baskılanmış hipotalamik-hipofizer gonadal aks nedeniyle zaman içerisinde azospermi dahi gelişebilir (7). Bu konu ile ilgili 1998 yılında yapılan bir çalışmada, HIV (+) erkeklerde normal erkeklere göre ortalama semen hacminde, sperm konsantrasyonunda, motilitede, ileri ve hızlı sperm yüzdesinde ve morfolojide önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, sperm parametrelerindeki bozulmanın CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. (26).

HIV/AIDS enfeksiyonunun erkek üreme sisteminde yapmış olduğu bütün bu olumsuz etkilerin yanısıra HIV (+) kadın partnerinde de var olan fiziksel nedenler çiftlerin çocuk sahibi olma şansını azaltmaktadır. HIV (+) kadınlarda görülen temel sorunun düşük konsepsiyon oranları ile birlikte artmış gebelik kayıpları olduğu gösterilmiştir (27). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, HIV ile enfekte kadınlarda düşük konsepsiyon oranının ana nedeninin daha önceden geçirilmiş olan seksüel geçişli enfeksiyonlar ve pelvik inflamatuvar hastalıklara bağlı tubal disfonksiyon olduğu ve infertilite nedeniyle başvuran HIV (+) kadınların yaklaşık %40'ında bu problemin bulunduğu ortaya konmuştur (14).

Seksüel fonksiyonlar üzerine olan etkileri

HIV (+) erkeklerde seksüel problemler normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir ve AIDS olan ve/veya CD4 sayısı azalmış olan olgularda prevalansı daha da artmaktadır (7). Bu olgularda görülen seksüel disfonksiyonun ana nedenleri hipogonadizm, erektil disfonksiyon (ED), depresyon ve bunlara bağlı olarak gelişen libido kaybıdır. HIV enfeksiyonu ile birlikte meydana gelen çok sayıda organik problem hem erkek hem de kadın olgularda seksüel istek ve uyarılmadan sorumlu nörolojik, vasküler ve hormonal sistemleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir (28-31). Bilimsel olarak kesin bir şekilde ortaya konamamış olsa da AIDS tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri gibi anti-retroviral tedavilerin de seksüel disfonksiyon için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (32-34).

HIV (+) erkeklerde seksüel problemlerin değerlendirilmesi ve tedavisi HIV (-) erkeklerle benzerdir. Seksüel problemlerin nedeninin bilinmesi uygun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu olgularda seksüel disfonksiyona neden olan ED, prematür ejakülasyon, orgazmik bozukluklar ve diğer sebepler teşhis yöntemleri ile ortaya konmalı ve uygun tedavi planı ile tedavi edilmelidir. Bununla birlikte diyet, egzersiz, AIDS tedavisinde kullanılan ilacın değişimi ve stres yönetimi gibi yaşam stili değişiklikleri de olguya önerilebilir.

HIV (+) erkeklerde hipogonadizm %17 oranında görülmektedir ve ilerleyen yaş ve artmış vücut kitle indeksi ile birlikte bu duruma daha sık rastlanılmaktadır (25). Bu nedenle, azalmış libido şikâyeti olan erkeklerde sabah alınan kan örneğinde serum testosteron düzeyine bakılmalıdır (7). Semptomatik olgularda iki ayrı ölçümde serum testosteron konsantrasyonu <300 ng/dL'nin altında ise testosteron tedavisi seksüel isteğin yeniden oluşmasını sağlayabilir. Bu olgularda testosteron tedavisinin ED üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. HIV (+) erkeklerde hipogonadizm ve seksüel disfonksiyon arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiş olsa da, testosteron tedavisi ile seksüel fonksiyonlar dışındaki semptomlarda ve yaşam kalitesinde de bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (25, 35).

HIV (+) olgularda meydana gelen ED'nin tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 enzim (PDE5) inhibitörlerinin veya diğer başka ilaçların kullanımı HIV enfeksiyonunun yayılma riski nedeniyle tartışmalıdır. Bu olgu grubunda PDE5 inhibitörlerinin kullanımının yüksek HIV serokonversi-

yonu riski taşıdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, buna zıt şekilde PDE5 inhibitörlerinin kondom kullanımına bağlı gelişebilecek ED'yi azaltacağı ve böylece daha güvenli cinsel ilişki kurulmasını sağlayabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (36-38). HIV (+) olgularda PDE5 inhibitörleri genel olarak güvenli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, hepatik ve renal bozuklukların varlığında doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Orta veya ciddi hepatik disfonksiyonda ve ciddi renal disfonksiyonda PDE5 inhibitörleri en düşük dozla (ihtiyaç halinde kullanılmak üzere sildenafil için 25 mg, vardenafil ve tadalafil için 5 mg veya sürekli kullanımda tadalafil için 2.5 mg/gün) başlanmalı ve doz 2 kattan daha fazla artırılmamalıdır. Ritonavir ve saquinavir gibi proteaz inhibitörleri karaciğerde sitokrom CYP3A enzimini bloke ettiği için, bu ilaçları kullanan olgularda da PDE5 inhibitörleri mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve günlük doz sildenafil için 50 mg'ı, vardenafil ve tadalafil için 10 mg'ı ve sürekli kullanımda ise tadalafil için 2.5 mg'ı aşmamalıdır (7). Yine HIV (-) normal popülasyonda olduğu gibi bu ilaçlar da nitrat alan olgularda kontrendikedir. Alfa adrenerjik blokör kullanan olgularda ise her iki ilaç kullanımı arasında en az 4 saat olmalıdır. PDE5 inhibitörlerinin yetersiz veya başarısız olduğu durumda ise, HIV (+) olgulara ikinci basamak tedavi olarak seksüel danışmanlık/terapi, intrakavernozal enjeksiyon, vakum tümesans cihazları önerilebilir ve olgunun psikolojik durumu değerlendirildikten sonra penis protez implantasyonu uygulanabilir.

HIV (+) erkeklerde depresyon daha sık görülmektedir (39). Depresyon düşük libido ve ED ile ilişkilidir ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi sık kullanılan anti-depresan ilaçlar da libidoyu azaltabilmektedir (40). PDE5 inhibitörleri libido ve seksüel disfonksiyon üzerine olan bilinen olumlu etkileri nedeniyle bu olgu grubunda kullanılabilir. Seksüel aktivitenin yeniden kazanılması ile birlikte bu olguların depresyon semptomlarında azalma elde edilebilir. Bu nedenle, düşük dozda SSRI'da bu olguların tedavisinde PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir (41).

HIV (+) olgularda gelişen seksüel disfonksiyon ve/veya

ED'nin tedavisi ile ilgili hekimler açısından ülkemizde henüz olmasa bile gelişmiş batı ülkelerinde bir takım medikolegal sıkıntılar yaşanmaya başlamıştır. HIV (+) olguların ED de dahil olmak üzere her türlü sağlık probleminin giderilmesi bir zorunluluk olduğundan ve bu olguları tedavilerden kısıtlamak suç sayıldığından dolayı, HIV (+) olgularını tedavi eden hekimlerin seksüel disfonksiyon ve/veya ED'yi tedavi etmeden önce olgunun psikolojik ve ruhsal durumunu da çok iyi bilmesi ve dökümente etmesi medikolegal açıdan oldukça önemli ve gereklidir. Bu olgularda ED'nin tedavisi için kullanılacak medikal tedavi veya cerrahi işlemler öncesi olguların güvenli seksüel yaşantı ile ilgili bilgilendirilmeleri ve o şekilde tedavilerine başlanması da önerilmektedir (7).

Sonuç

HIV/AIDS hastalığının fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavisinde kullanılan anti-retroviral ajanların klinik başarısı sonucunda, HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık haline almış ve bu durum olguların yaşam beklentisini de olumlu yönde etkilemiştir. Bu durum, olguların daha kaliteli bir yaşam sürme isteği ile birlikte fertilizasyon konusunda da daha istekli olmalarına yol açmıştır. Fırsatçı mikroorganizmaların genitoüriner sistem üzerine olan olumsuz etkilerin önlenmesi ve profilaktik antibiyoterapi kullanımı ile enfeksiyona bağlı gelişebilecek komplikasyonların ve doku kayıplarının önüne geçilebilir. Ayrıca, HIV enfeksiyonuna bağlı gelişebilecek organik ve/veya psikojenik erektil disfonksiyonun ve depresyona bağlı meydana gelebilecek libido azalmasının da uygun tedavi seçenekleri ile giderilmesi de olgunun hem fertilizasyonunu hem de yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Yeni tedavi protokolleri ve algoritmalar ile HIV enfeksiyonunun anne-dan çocuğa geçme riski %1'in altına inmiştir. Bu nedenle, HIV (+) olguların fertilizasyon istekleri konusunda hastalık durumlarını içeren tedavi algoritmaları geliştirilmeli, olguların kültürel yapıları da dikkate alınarak bu olgulara yönelik sağlık hizmeti sunan merkezler kurulmalı ve toplum sağlığı merkezlerince bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. UNAIDS. AIDS epidemic update: 2009. Geneva (Switzerland): 2009.
2. Nattabi B, Li J, Thompson SC, Orach CG, Earnest J. A systematic review of factors influencing fertility desires and intentions among people living with HIV/AIDS: implications for policy and service delivery. *AIDS and behavior*. 2009;13(5):949-68. Epub 2009/03/31.
3. UNAIDS. AIDS epidemic update.;December 2007.
4. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. *HIV medicine*. 2001;2(4):314-34. Epub 2001/12/12.
5. Lee LK, Dinneen MD, Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency

- syndrome. *BJU international*. 2001;88(6):500-10. Epub 2001/10/27.
6. Hyun G, Lowe FC. AIDS and the urologist. *The Urologic clinics of North America*. 2003;30(1):101-9. Epub 2003/02/13.
 7. Shindel AW, Akhavan A, Sharlip ID. Urologic aspects of HIV infection. *The Medical clinics of North America*. 2011;95(1):129-51. Epub 2010/11/26.
 8. Coburn M. Urological manifestations of HIV infection. *AIDS research and human retroviruses*. 1998;14 Suppl 1:S23-5. Epub 1998/05/15.
 9. De Paeppe ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases. *Human pathology*. 1989;20(3):210-4. Epub 1989/03/01.
 10. Dalton AD, Harcourt-Webster JN. The histopathology of the testis and epididymis in AIDS--a post-mortem study. *The Journal of pathology*. 1991;163(1):47-52. Epub 1991/01/01.
 11. Kwan DJ, Lowe FC. Genitourinary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Urology*. 1995;45(1):13-27. Epub 1995/01/01.
 12. Kwan DJ, Lowe FC. Acquired immunodeficiency syndrome. A venereal disease. *The Urologic clinics of North America*. 1992;19(1):13-24. Epub 1992/02/01.
 13. Heyns CF, Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU international*. 2005;95(5):709-16. Epub 2005/03/24.
 14. Frodsham LC, Boag F, Barton S, Gilling-Smith C. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply. *Fertility and sterility*. 2006;85(2):285-9. Epub 2006/04/06.
 15. Oosterhoff P, Anh NT, Hanh NT, Yen PN, Wright P, Hardon A. Holding the line: family responses to pregnancy and the desire for a child in the context of HIV in Vietnam. *Culture, health & sexuality*. 2008;10(4):403-16. Epub 2008/05/20.
 16. Kannappan S, Jeyapaul MJ, Kalyanwala S. Desire for motherhood: exploring HIV-positive women's desires, intentions and decision-making in attaining motherhood. *AIDS care*. 2008;20(6):625-30. Epub 2008/06/26.
 17. Myer L, Morroni C, Rebe K. Prevalence and determinants of fertility intentions of HIV-infected women and men receiving antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS patient care and STDs*. 2007;21(4):278-85. Epub 2007/04/28.
 18. Panozzo L, Battagay M, Friedl A, Vernazza PL. High risk behaviour and fertility desires among heterosexual HIV-positive patients with a serodiscordant partner--two challenging issues. *Swiss medical weekly*. 2003;133(7-8):124-7. Epub 2003/03/20.
 19. Smith DJ, Mbakwem BC. Life projects and therapeutic itineraries: marriage, fertility, and antiretroviral therapy in Nigeria. *AIDS*. 2007;21 Suppl 5:S37-41. Epub 2008/01/03.
 20. Chen JL, Philips KA, Kanouse DE, Collins RL, Miu A. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Family planning perspectives*. 2001;33(4):144-52, 65. Epub 2001/08/11.
 21. Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, Ho DD, Ross SO, Zeh JE, et al. Intermittent shedding of human immunodeficiency virus in semen: implications for sexual transmission. *The Journal of urology*. 1995;154(3):1035-40. Epub 1995/09/01.
 22. Honeck P, Weigel M, Kwon ST, Alken P, Bross S. Assisted procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1117-21. Epub 2005/12/20.
 23. Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, Koehler JK, Ross SO, Chaloupka K, et al. Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of infectious diseases*. 1991;164(3):464-9. Epub 1991/09/01.
 24. Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism: clinical and experimental*. 1995;44(7):946-53. Epub 1995/07/01.
 25. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS patient care and STDs*. 2007;21(1):9-19. Epub 2007/02/01.
 26. Muller CH, Coombs RW, Krieger JN. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia*. 1998;30 Suppl 1:15-22. Epub 1998/06/18.
 27. Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo N, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. *Lancet*. 1998;351(9096):98-103. Epub 1998/01/24.
 28. Mao L, Newman CE, Kidd MR, Saltman DC, Rogers GD, Kippax SC. Self-reported sexual difficulties and their association with depression and other factors among gay men attending high HIV-case-load general practices in Australia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(5):1378-85. Epub 2009/01/28.
 29. Bancroft J, Carnes L, Janssen E. Unprotected anal intercourse in HIV-positive and HIV-negative gay men: the relevance of sexual arousability, mood, sensation seeking, and erectile problems. *Archives of sexual behavior*. 2005;34(3):299-305. Epub 2005/06/23.
 30. Keegan A, Lambert S, Petrak J. Sex and relationships for HIV-positive women since HAART: a qualitative study. *AIDS patient care and STDs*. 2005;19(10):645-54. Epub 2005/10/20.
 31. Wilson TE, Jean-Louis G, Schwartz R, Golub ET, Cohen MH, Maki P, et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(4):360-7. Epub 2010/02/25.
 32. Colson AE, Keller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(1):27-32. Epub 2002/06/06.
 33. Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS reviews*. 2007;9(4):237-45. Epub 2008/01/26.
 34. Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(2):187-90. Epub 2002/06/05.
 35. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(3):322-6. Epub 2002/11/20.
 36. Nettles CD, Benotsch EG, Uban KA. Sexual risk behaviors among men who have sex with men using erectile dysfunction medications. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(12):1017-23. Epub 2009/11/17.
 37. Prestage G, Jin F, Kippax S, Zablotska I, Imrie J, Grulich A. Use of illicit drugs and erectile dysfunction medications and subsequent HIV infection among gay men in Sydney, Australia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(8):2311-20. Epub 2009/06/06.
 38. Sanders SA, Milhausen RR, Crosby RA, Graham CA, Yarber WL. Do phosphodiesterase type 5 inhibitors protect against condom-associated erection loss and condom slippage? *The journal of sexual medicine*. 2009;6(5):1451-6. Epub 2009/05/21.
 39. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS patient care and STDs*. 2005;19(10):655-71. Epub 2005/10/20.
 40. Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, Holloway W, Nicholas S, Tseng LJ, et al. Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):240-6. Epub 2006/03/29.
 41. Ende AR, Lo Re V, 3rd, DiNubile MJ, Mounzer K. Erectile dysfunction in an urban HIV-positive population. *AIDS patient care and STDs*. 2006;20(2):75-8. Epub 2006/02/16.