

Infecção por *Chlamydia trachomatis* e anticorpos contra proteína de choque térmico 60 (HPS60) associados a fator de infertilidade tubária

Chlamydia trachomatis and antibodies against heat shock protein 60 (HPS60) associated with tubal factor infertility

Carolina Rodrigues de Mendonça¹
Magno Belém Cirqueira²
Waldemar Naves do Amaral³

Palavras-chave

Chlamydia trachomatis
Infertilidade
Anticorpos

Keywords

Chlamydia trachomatis
Infertility
Antibodies

Resumo

Chlamydia trachomatis é uma bactéria transmitida sexualmente e uma frequente causa de doença inflamatória pélvica (DIP) que, com sua evolução, pode levar à gravidez ectópica ou a fator de infertilidade tubária (TFI). Hipóteses sugerem que reações imunes à proteína de choque térmico 60 (HPS60) de *Chlamydia trachomatis* induz à DIP e à consequente infertilidade. A revisão sistemática foi conduzida utilizando artigos científicos das bases de dados MEDLINE, PubMed e Scopus, com estudos que associavam o aumento do TFI à presença de anticorpos contra HPS60 em mulheres portadoras da bactéria. Foram incluídos 12 estudos. As evidências de 11 estudos caso-controle sugerem a confirmação da associação do TFI com maior produção de anticorpos contra HPS60 de *Chlamydia trachomatis*. Inversamente ao resultado, foi encontrado um estudo do tipo ensaio clínico controlado randomizado em que os anticorpos contra HPS60 da *Chlamydia* não foram significativamente associados a sequelas por doença inflamatória pélvica. Nossos achados confirmam uma associação entre TFI e anticorpos para HSP60 da *Chlamydia trachomatis*, mas enfatizamos a necessidade de mais estudos com ensaio clínico controlado e randomizado.

Abstract

Chlamydia trachomatis is a sexually transmitted bacteria and a common cause of pelvic inflammatory disease (PID); its evolution can lead to ectopic pregnancy or tubal infertility factor (TFI). Hypotheses suggest that immune reactions to heat shock protein 60 (HPS60) of *Chlamydia trachomatis* induces DIP and, thus, infertility. A systematic review was conducted of scientific articles using MEDLINE, PubMed and Scopus, with studies that linked the increase in the TFI HPS60 presence of antibodies in women with the bacterium. We included 12 studies. Evidence from 11 case-control studies suggest confirmation of the TFI association with increased production of antibodies against HPS60 *Chlamydia trachomatis*. In contrast to the result, we found a type study randomized controlled trial in which the antibodies of *Chlamydia* HPS60 were not significantly associated with sequelae of pelvic inflammatory disease. Our findings confirm an association between TFI and antibodies to HSP60 of *Chlamydia trachomatis*, but emphasize the need for more studies with randomized controlled trial.

¹ Fisioterapeuta especializada em Fisioterapia na Saúde da Mulher pelo Centro de Estudos Avançados e Fisioterapia Integrada (CEAF) – Goiânia (GO), Brasil.

² Biomédico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás/Departamento de Patologia e Imagenologia – Goiânia (GO), Brasil.

³ Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás; Diretor Técnico do laboratório de Fertilização *In Vitro* e Criopreservação de Embriões da Clínica Fértil – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Carolina Rodrigues de Mendonça – Rua 236 – apto. 503 – Qd. 67 C – Lt. 33/34 – Setor Universitário – CEP: 74610-070 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: carol_mendonca85@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Ao abordar o tema doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), as pessoas se lembram de doenças como a AIDS, gonorreia, sífilis ou o herpes genital. Entretanto, a doença curável que mais rapidamente se dissemina entre adolescentes e mulheres jovens é causada por uma bactéria conhecida por *Chlamydia trachomatis*¹ (D).

Chlamydia trachomatis é uma bactéria intracelular obrigatória que muitas vezes não apresenta sintomas e em alguns países é considerada uma doença de notificação compulsória obrigatória^{2,3} (A, B). São estimadas cerca de 2,8 milhões infecções a cada ano e muitas delas não são detectadas. A prevalência da doença entre adolescentes e adultos jovens sexualmente ativos com idade entre 14 e 24 anos é quase três vezes maior que a prevalência entre aqueles com idade entre 25 e 39 anos² (A). Estimativas da Coordenação Nacional de DST/AIDS apontam que no Brasil quase dois milhões de novos casos ocorrem anualmente¹ (D).

A transmissão da bactéria ocorre de um parceiro para outro, durante a relação sexual, podendo evoluir para uma infecção silenciosa, assintomática ou sintomática (10–40%), que, se não tratada, pode propagar-se no trato genital^{2,4,5} (A).

As manifestações clínicas podem ocorrer tanto no homem quanto na mulher. Na mulher, as infecções por *Chlamydia trachomatis* não tratadas podem causar a doença inflamatória pélvica (DIP)² (A). Isso pode levar a cicatrizes na trompa de Falópio, causando oclusão, resultando em gravidez ectópica ou fator de infertilidade tubária (TFI) que são responsáveis por 30–40% dos casos de infertilidade feminina^{3,5} (B, A).

Estudos sugerem que a detecção de anticorpos contra a proteína de choque térmico 60 (anti-cHSP60) auxiliaria no prognóstico precoce de sequelas imunopatológicas em mulheres infectadas por *Chlamydia trachomatis*⁶ (B). Uma hipótese provocativa sobre como a *Chlamydia trachomatis* induz pós-morbididade de DIP é que reações imunes à proteína de choque térmico 60 (cHSP60) podem incitar uma resposta autoimune e a inflamação crônica que se manifesta como infertilidade⁷ (B).

O objetivo do presente estudo foi analisar evidências na literatura que correlacionam o fator de infertilidade tubária (TFI) com a bactéria *Chlamydia trachomatis* e anticorpos contra proteína de choque térmico 60 (HPS60).

Metodologia

A revisão sistemática foi realizada utilizando artigos científicos de bases de dados indexadas. Fundamentando-se em estudos prévios, foram escolhidas para a investigação as bases de dados

BVS (BIREME), PubMed/MEDLINE (via National Library of Medicine), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), ScienceDirect (Scopus), Biblioteca Virtual de Saúde Cochrane, World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Ministério da Saúde, no período de 11 a 25 de outubro de 2011.

Dois autores da revisão (CM, MB) consultaram os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e decidiram utilizar para a pesquisa dos artigos: “*Chlamydia trachomatis*”, “Infertilidade”, “Anticorpos”, “Proteína de choque térmico 60 (HPS 60)” e suas traduções para o inglês, “*Chlamydia trachomatis*”, “Infertility”, “Antibodies”, “Heat Shock Protein 60 (HPS60)”.

Um autor da revisão (CM) selecionou todos os estudos a partir da busca de títulos e resumos, identificando e descartando estudos inelegíveis, mas de forma muito abrangente, a fim de garantir que os estudos potencialmente relevantes não fossem negligenciados. O texto completo de todos os estudos potencialmente elegíveis foi recuperado. Dois autores da revisão (CM, MB) independentemente usaram extração de dados para determinar se os estudos preenchiam os critérios de inclusão e para selecionar os estudos elegíveis para inclusão na revisão. Desacordos sobre a elegibilidade do estudo estavam a ser resolvidos por discussão.

Os tipos de estudo considerados para esta revisão incluiu ensaios clínicos controlados (randomizados (ECR) ou quase randomizados) e estudos observacionais (coorte, caso-controle). Mulheres com fator de infertilidade tubária associada à bactéria *Chlamydia trachomatis* e anticorpos séricos produzidos contra a proteína de choque térmico 60 (HPS60) eram elegíveis para inclusão do tipo de participantes.

Os critérios de inclusão, definidos para a seleção dos artigos, foram estabelecidos com o objetivo de definir claramente a adequação da literatura encontrada: a) publicação em qualquer época (portanto, desde o início do registro das publicações nas bases de dados até 2011); b) pesquisas realizadas em mulheres; c) artigos publicados sem restrição de idiomas; d) estudos que avaliam a relação entre o fator de infertilidade tubária e anticorpos contra proteína de choque térmico 60 da *Chlamydia trachomatis*.

Foram excluídos da análise: a) os artigos que fossem de revisão; b) estudo observacional transversal; c) estudos de caso; d) amostra limitada menor que 30 participantes; e) estudos que avaliaram exclusivamente modelos animais de experimentação; f) relatos de casos isolados; g) estudos realizados em homens ou com o uso de sêmen; h) estudos realizados em pacientes com infertilidade idiopática, gravidez ectópica, salpingite, hidrossalpinge, tracoma,

vírus do papiloma humano (HPV), *Chlamydia pneumoniae*, síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, câncer, doença cardiovascular, vírus da imunodeficiência humana (HIV), ascite quilosa, esterilidade involuntária, doenças inflamatória, cistos pélvicos, artrite reativa, hantavirose, hepatite, DSTs em geral; i) intervenção terapêutica; j) exames de diagnóstico (laparoscopia, histerossalpingografia); k) abortos repetidos; l) abordagens medicamentosas; e m) artigos não relacionados aos critérios de inclusão.

Resultados

Número de estudos recuperados

Foi realizada uma consulta pela Biblioteca Virtual de Saúde Cochrane e não foi encontrado registro de artigos de revisão sistemática sobre o tema.

A busca no Bireme, PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO e Scopus detectou 180 estudos publicados entre 1990 e 2011, dos quais 49 foram encontrados no PubMed, 54 no MEDLINE e 77 no Scopus. Não foram encontrado registros no Scielo e no LILACS com os referidos descritores. Destes 180 estudos, 60 foram descartados por serem repetidos e de 120 foram lidos títulos e resumos. Destes 120 estudos, 45 foram descartados por não atenderem aos critérios de inclusão. Os restantes 75 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, 12 foram incluídos nos resultados e 63 foram excluídos (Figura 1).

Características dos estudos incluídos

Dos 12 estudos incluídos nos resultados, 11 foram do tipo caso-controle e 1 do tipo ensaio clínico controlado e randomizado (Tabela 1).

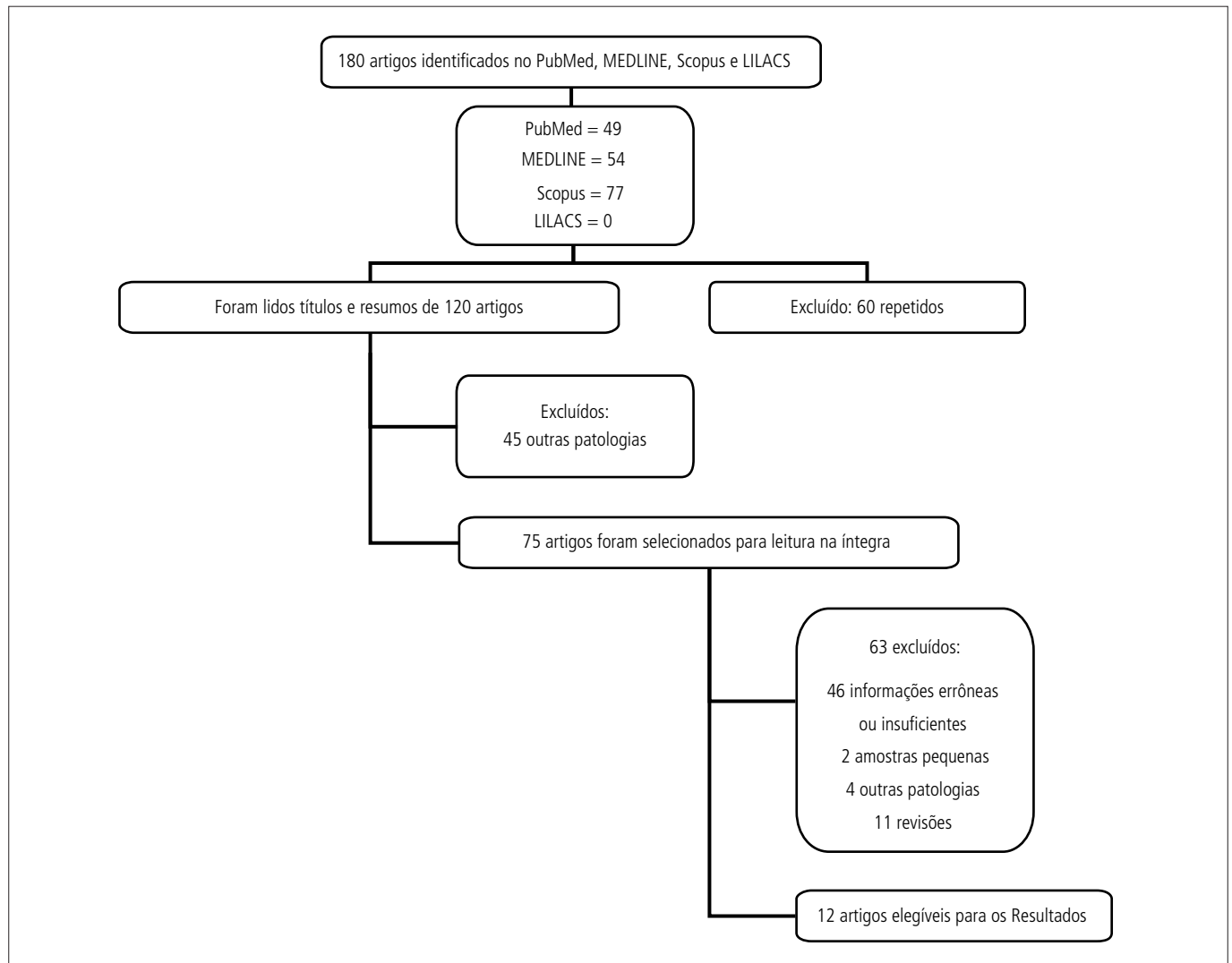


Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos para inclusão na Revisão Sistemática.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão

Autor	Periódico	Ano	Período	Local	Tipo de estudo	Evidência
Hjelholt et al. ³	Human Reproduction	2011	1998	Dinamarca	Estudo caso-controle prospectivo	B
Ness et al. ¹³	Sexually Transmitted Diseases	2008	Sete anos	Estados Unidos	Ensaio clínico controlado randomizado	A
Srivastava et al. ¹⁴	Reproductive Biology and Endocrinology	2008	Não citado	Índia	Estudo caso-controle prospectivo	B
Dutta et al. ⁶	Infection	2008	2005–2006	Índia	Estudo caso-controle prospectivo	B
Jakus et al. ¹⁵	American Journal of Reproductive Immunology	2008	Não citado	Alemanha	Estudo caso-controle retrospectivo duplo-cego	B
Tiitinen et al. ¹⁶	Human Reproduction	2006	Não citado	Helsinki-Finlândia	Estudo caso-controle	B
Dadamesi et al. ¹⁷	Immunology and Medical Microbiology	2005	Não citado	Camarões-África	Estudo caso-controle	B
den Hartog et al. ¹²	Human Reproduction	2005	1990–2000	Holanda	Estudo caso-controle	B
Clad et al. ¹⁸	Clinical Laboratory	2003	Não citado	Alemanha	Estudo caso-controle	B
Persson et al. ¹¹	Human Reproduction	1999	Não citado	Suécia	Estudo caso-controle	B
Arno et al. ¹⁹	Fertil Steril	1995	Não citado	Estados Unidos	Estudo caso-controle	B
Toye et al. ¹⁰	The Journal of Infectious Diseases	1993	Não citado	Canadá	Estudo caso-controle retrospectivo	B

Discussão

A bactéria *Chlamydia trachomatis* é responsável por causar patologias nas trompas de Falópio, levando a complicações como gravidez ectópica e infertilidade³ (B). Distinguir infertilidade tubária de outras causas é necessário para orientar os planos de tratamento. Discussões apontam uma associação entre sequelas após infecção por *Chlamydia trachomatis* e a presença de anticorpos contra proteína de choque térmico 60 (HSP60).

A maioria das infecções causadas por *Chlamydia trachomatis* na trompa de Falópio tem por características não exibir sintomas e persistir no organismo. O mecanismo de persistência permite que a bactéria continue no interior das células epiteliais do hospedeiro apesar de repostas imunológicas anti-*Chlamydia*. As consequências dessa infecção crônica parecem depender da geração contínua e liberação de proteína de choque térmico 60 (HPS 60) da *Chlamydia*⁸ (B).

As proteínas de choque térmico (HSPs) são proteínas de estresse, muito imunogênicas, e um grupo de acompanhantes envolvidos na dobragem correta de proteínas intramoleculares. Elas são encontradas tanto em organismos eucariotos quanto procaríotos e são altamente conservadas ao longo da evolução^{3,9} (B).

A maioria dos estudos que avaliaram a associação do fator de infertilidade tubária (TFI) com a bactéria *C. trachomatis* e HPS 60 foram do tipo caso-controle. Invariavelmente, tais estudos confirmaram a associação.

O TFI foi associado à presença de anticorpos contra proteína de choque térmico HPS60 de *C. trachomatis*. As medições de soro IgG3 e IgG1 em anticorpos contra HPS60 provaram ser indicadores poderosos de TFI, sugerindo medição dos anticorpos IgG1 como teste diagnóstico³ (B).

O papel exato do cHPS60 na patogênese da obstrução tubária é desconhecido, embora essa proteína seja alvo imunológico^{9,10} (B). Este estudo encontrou forte associação entre a resposta imune a

cHPS60 e ao desenvolvimento de infertilidade tubária associada a *C. trachomatis*. Foram encontrados anticorpos contra cHPS60 em 32 de 44 mulheres com fator de infertilidade tubária, representando 72,7%. No entanto, sugeriu-se uma investigação mais aprofundada com estudos prospectivos para melhor definir a resposta imunológica¹⁰ (B).

Respostas de anticorpos para HPS60 e HPS10 foram estudadas em 163 pacientes com fator de infertilidade tubária e 163 mulheres grávidas participando com Grupo Controle. Por meio de um modelo de regressão logística, foi encontrada associação entre a prevalência de anticorpos para HPS60 e *C. trachomatis*¹¹ (B).

Infecções persistentes por *C. trachomatis* podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de patologia tubária. Anticorpos IgG para HPS60 de *C. trachomatis* foram encontrados com maior frequência em mulheres com patologia tubária distal, em comparação com as mulheres sem patologia distal das trompas¹² (B).

Em um ensaio clínico controlado randomizado, foram avaliadas 443 mulheres com doença inflamatória pélvica (DIP) ligeira e moderada, por um período de 7 anos. Foi feita análise de anticorpos IgG anti-sorolar da *C. trachomatis* e corpos elementares (EB) com o objetivo de investigar a ocorrência de fatores associados à falta de gravidez por sequelas da DIP e DIP recorrente¹³ (A). Surpreendentemente, anticorpos para cHPS60 não foram significativamente associados com sequelas, como infertilidade, relacionadas à DIP¹³ (A).

Outro estudo revelou que anticorpos para cHPS60 são marcadores sorológicos confiáveis para sequelas de infertilidade em pacientes subfêrteis. A exposição à proteína de choque térmico por *C. trachomatis* (cHPS60) poderia afetar significativamente a função imunológica da mucosa, aumentando a liberação de interferon-gama e fator de necrose tumoral. A detecção precoce de anti-cHPS60 pode ser usada como marcador diagnóstico e fator preditivo útil para *C. trachomatis* induzida à fertilidade¹⁴ (B).

Um estudo usou detecção sorológica para *C. trachomatis* por método ELISA e obteve como resultado alta soropositividade para clamídia anti-cHSP60. Mulheres com infertilidade tubária secundária associada a *C. trachomatis* foram mais propensas a ter anti-cHSP60. Dados sugerem que a detecção de anticorpos anti-cHSP60 ajudaria no prognóstico precoce de sequelas imunopatológicas em mulheres infectadas por *C. trachomatis* e controle em um estágio inicial⁶ (B).

Um estudo retrospectivo com análise duplo-cego de fluido folicular de 253 pacientes observou que anticorpos IgG cHSP60 foram associados com um diagnóstico de fator de infertilidade tubária. A detecção de IgG para cHSP60 pode indicar a persistência da *C. trachomatis* no trato genital superior, sendo um indicador prognóstico negativo para fertilização *in vitro*¹⁵ (B).

Em uma avaliação sobre a relação da bactéria *C. trachomatis* com a prevalência de anticorpos anti-cHSP60 e a gravidade do dano tubário em um Grupo com TFI e outro Controle, a oclusão tubária distal (53 casos) foi associada a níveis altos de anticorpos em comparação com os 16 casos com ou sem oclusão proximal visível. Anticorpos específicos IgG para *C. trachomatis* foram mais comuns e os níveis de anticorpos foram mais altos nos casos com fator de infertilidade tubária em comparação ao Grupo Controle¹⁶ (B).

Um estudo realizado em Camarões detectou a associação significativa entre infecções por *C. trachomatis* e anticorpos específicos anti-cHSP60 ou anti-cHSP10 e infertilidade secundária. Anticorpos contra cHSP60 e cHSP10 representam marcadores sorológicos independentes para desenvolvimento de infertilidade tubária. A presença simultânea desses anticorpos sugeriu um efeito conjunto sobre o risco relativo de infertilidade tubária e ressaltou que a identificação precoce de mulheres com um risco elevado de desenvolver infertilidade secundária pode ajudar a evitar sequelas em longo prazo¹⁷ (B).

Clad e colaboradores selecionaram 133 mulheres inférteis e as dividiram em dois Grupos. Um Grupo composto por 106 mulheres com trompas de Falópio bilaterais abertas e 27 mulheres com trompas de Falópio bilaterais ocluídas, e um Grupo Controle composto por 47 doadores de sangue. A presença de anticorpos IgG para *C. trachomatis* HSP60 foi mais frequente em pacientes com oclusão das trompas. A presença simultânea dos anticorpos IgG, IgA para *C. trachomatis* e anticorpos IgG HSP60 para *C. trachomatis* pode apontar mudanças progressistas decorrentes da infecção tubária¹⁸ (B).

Respostas sorológicas para *Chlamydia* HPS 60 foram examinadas em 43 mulheres inférteis soropositivas para *C. trachomatis*, incluindo 21 mulheres com infertilidade tubária, 13 mulheres com endometriose e 21 com outras causas de infertilidade. Anticorpos anti-HSP60 foram encontrados em 16 mulheres com infertilidade tubária, 7 mulheres com endometriose e 2 mulheres com outras causas de infertilidade¹⁹ (B).

Conclusões

Com relação às implicações para a prática, notamos que a *Chlamydia trachomatis* tem um impacto significativo sobre a produção de anticorpos contra cHSP60. As evidências dos estudos caso-controle sugerem a confirmação da associação do TFI com maior produção de anticorpos contra HPS60 de *C. trachomatis*. Inversamente ao resultado, foi encontrado um estudo do tipo ensaio clínico controlado randomizado em que os anticorpos contra HPS60 da *Chlamydia* não foram significativamente associados a sequelas por doença inflamatória pélvica.

Concernente às implicações para a pesquisa, esta revisão destaca a necessidade de mais estudos com ensaio clínico controlado e randomizado para analisar o fator de infertilidade tubária relacionada à produção de anticorpos contra a proteína de choque térmico 60 (HPS 60) em *Chlamydia trachomatis*.

Leituras suplementares

1. Ministério da saúde. DSTs: Ferida invisível. 2007. Available from: <http://www.aids.gov.br/noticia/quando-o-assunto-sao-doencas-sexualmente-transmissiveis-dsts-pessoas-se-lembram-da-aids-da-g>
2. CDC. CDC Grand Rounds: Chlamydia prevention: challenges and strategies for reducing disease burden and sequelae. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6012a2.htm?s_cid=mm6012a2_w
3. Hjelholt A, Christiansen G, Johannesson TG, Ingerslev HJ, Birkelund S. Tubal factor infertility is associated with antibodies against *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60 (HSP60) but not human HSP60. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2069-76.
4. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research (IVR). Sexually Transmitted Diseases. Available from: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_std/en/index1.html
5. World Health Organization. Sexually transmitted infections. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
6. Dutta R, Jha R, Salhan S, Mittal A. *Chlamydia trachomatis*-specific heat shock proteins 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women. *Infection.* 2008;36(4):374-8.
7. Yi Y, Yang X, Brunham RC. Autoimmunity to heat shock protein 60 and antigen-specific production of interleukin-10. *Infect Immun.* 1997;65(5):1669-74.
8. Linhares IM, Witkin SS. Immunopathogenic consequences of *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress and Chaperones.* 2010;15(5):467-73.
9. Dieterle S, Wollenhaupt J. Humoral immune response to the chlamydial heat shock proteins hsp60 and hsp70 in *Chlamydia*-associated chronic salpingitis with tubal occlusion. *Hum Reprod.* 1996;11(6):1352-6.
10. Toye B, Laferrière C, Claman P, Jessamine P, Peeling R. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis.* 1993;168(5):1236-40.

11. Persson K, Osser S, Birkelund S, Christiansen G, Brade H. Antibodies to Chlamydia trachomatis heat shock proteins in women with tubal factor infertility are associated with prior infection by *C. trachomatis* but not by *C. pneumoniae*. *Hum Reprod.* 1999;14(8):1969-73.
12. den Hartog JE, Land JA, Stassen FR, Kessels AG, Bruggeman CA. Serological markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility. *Hum Reprod.* 2005;20(4):986-90.
13. Ness RB, Soper DE, Richter HE, Randall H, Peipert JF, Nelson DB, et al. Chlamydia antibodies, chlamydia heat shock protein, and adverse sequelae after pelvic inflammatory disease: the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study. *Sex Transm Dis.* 2008;35(2):129-35.
14. Srivastava P, Jha R, Bas S, Salhan S, Mittal A. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008;6:20.
15. Jakus S, Neuer A, Dieterle S, Bongiovanni AM, Witkin SS. Antibody to the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein in follicular fluid and in vitro fertilization outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2008;59(2):85-9.
16. Tiitinen A, Surcel HM, Halttunen M, Birkelund S, Bloigu A, Christiansen G, et al. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1533-8.
17. DadameSSI I, Eb F, Betsou F. Combined detection of Chlamydia trachomatis-specific antibodies against the 10 and 60-kDa heat shock proteins as a diagnostic tool for tubal factor infertility: Results from a case-control study in Cameroon. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005;45(1):31-5.
18. Clad A, Petersen EE, Dettlaff S. Antibodies to Chlamydia trachomatis heat shock protein 60 (cHSP60) and Chlamydia trachomatis major outer membrane protein (MOMP) in women with different tubal status. *Clin Lab.* 2003;49(5-6):269-71.
19. Arno JN, Yuan Y, Cleary RE, Morrison RP. Serologic responses of infertile women to the 60-kd chlamydial heat shock protein (hsp60). *Fertil Steril.* 1995;64(4):730-5.