

Semen mikrobiotasının semen parametreleri ve erkek infertilitesi ile ilişkisi

The relationship of semen microbiota with semen parameters and male infertility

Emin Taha Keskin¹, Halil Lütü Canat²

ÖZ

İnsanlarda bulunan mikroorganizmaların (bakteri, virüs, mantar) tamamına "mikrobiota", tüm bu mikroorganizmaların genomuna "mikrobiyom" adı verilmektedir. Bugüne kadar insanlarda 10.000'den fazla bakteri ve mantar, 3000'den fazla virüs türü saptanmıştır. İnsan mikrobiotasının %90'u ürogenital sistemde olup hem fertil hem de infertil erkeklerde semenin mikrobiota nedeniyle steril olmadığı bilinmektedir. Prevotella, Finegoldia, Psödomonas, Peptinophilus, Streptococcus, Anaerococcus, Lactobacillus ve Corynebacterium bakteri cinsleri sperm mikrobiyomunun en sık saptanan ana mikrobiota bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Semen mikrobiotasının semen parametreleri ile ilişkisi ise halen net olmasa da bakteriyosperminin sperm sayısı, motilitesi ve sperm DNA fragmentasyonu üzerinde olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir. Ancak özellikle NGS (next-generation DNA sequencing) tekniği kullanılan çalışmalarda hem fertil hem de infertil hastaların semen mikrobiotaları benzer bulunmuştur. Ancak intratestiküler dokuların standart kültür yöntemlerine göre steril olmasına rağmen mTESE işlemi ile sperm bulunamayan hastaların intratestiküler dokusunda Firmicutes ve Clostridia türlerinin düşük, Peptoniphilus türünün tamamen yok ve Actinobacteria türünün ise yüksek oranda saptanmaktadır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen embriyonlar semen mikrobiyasında Enterobacteriaceae varlığında daha iyi, Alphaproteobacteria ve Gammaproteobacteria varlığında ise daha düşük kaliteli gelişim göstermektedir. Probiyotik kullanımının semende ROS miktarında 3,5 katlık azalma ve sperm motilitesinde altı katlık bir artış sağladığı gösterilse de probiyotik kullanımı ve semen parametreleri arasındaki ilişki halen net değildir. Sonuç olarak semen mikrobiotasının erkek infertilitesi ile ilişkisi mevcut sınırlı kanıtlar göz önüne alındığında halen yeterli olmayıp gelişen teknoloji ve bilgi birikimi ile koruyucu rolü olabilecek patojenik olmayan mikrobiotal organizmaların idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisindeki rolü gelecekteki araştırmalar ile aydınlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: infertilite, mikrobiota, semen

ABSTRACT

All of the microorganisms (bacteria, viruses, fungi) found in humans are called "microbiota", and the genomes of all these microorganisms are called "microbiomes". To date, more than 10,000 types of bacteria and fungi, and more than 3000 types of viruses have been identified in humans. Nine percent of human microbiota is present in the urogenital system and it is known that semen in both fertile and infertile men is not sterile due to microbiota. Prevotella, Finegoldia, Pseudomonas, Peptinophilus, Streptococcus, Anaerococcus, Lactobacillus and Corynebacterium bacterial genera are considered to be the most frequently detected major microbiota components of the sperm microbiome. Although the relationship between semen microbiota and semen parameters is still not clear, it is known that bacteriospermia has a negative effect on sperm count, motility and sperm DNA fragmentation. However, especially in studies using NGS (next-generation DNA sequencing) technique, semen microbiota of both fertile and infertile patients were found to be similar. Although intratesticular tissues are sterile according to standard culture methods, Firmicutes and Clostridia species are found to be low, Peptoniphilus species completely absent and Actinobacteria species are found to be high in intratesticular tissue of patients who cannot find sperm by mTESE procedure. In addition, embryos obtained by assisted reproduction techniques show better growth in the presence of Enterobacteriaceae in the semen microbiota, but lower quality in the presence of Alphaproteobacteria and Gammaproteobacteria. Although it has been shown that the use of probiotics provides a 3.5-fold decrease in the amount of ROS in semen and a six-fold increase in sperm motility, the relationship between probiotic use and semen parameters is still unclear. In conclusion, the relationship between semen microbiota and male infertility is still not sufficient considering the limited evidence available. With the developing technology and knowledge, the role of non-pathogenic microbiotal organisms that may have a protective role in the treatment of idiopathic male infertility should be evaluated by future research.

Keywords: infertility, microbiota, semen

GİRİŞ

İnfertilite, dünyadaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen görece yaygın bir durumdur. Çocuk sahibi olmayan çiftlerin her ikisinde de infertilite faktörü saptanabileceği gibi bu çiftlerin %50'sinde, genellikle anormal semen parametreleriyle birlikte bir erkek faktörü bulunmaktadır.^[1]

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Emin Taha Keskin
Olympic Boulevard Road 34480 İstanbul - Türkiye
Tel: +90 543 692 22 58
E-mail: emintaha90@hotmail.com

Geliş/ Received: 17.10.2022

Kabul/ Accepted: 31.10.2022

Erkek infertilitesi konjenital ve kromozomal anomalilerden, hormonal bozukluklardan, ürogenital enfeksiyonlardan, gonadotoksik ajanlara maruziyetten (kemoterapötikler ve/veya radyoterapi), immünolojik nedenlerden veya fiziksel sorunlardan kaynaklanabilir. Ancak bilinen tüm bu nedenlerin dışında infertil çiftlerin %30–40'ında ise sperm parametrelerinin bozulmasını açıklayacak erkekle ilişkili hiçbir faktör bulunmamıştır ve bu durum idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde, idiyopatik erkek infertilitesinin, çevre kirliliği, reaktif oksijen radikali (ROS) üretimi, sperm DNA hasarı, semen mikrobiyası ve/veya epigenetik anormallik gibi daha önce tanımlanmamış patolojik faktörle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^[2]

Alt üriner sistemdeki enfeksiyöz ajanlar assendan yolla prostatit, epididimit, orşit tablolarına yol açabilmektedirler ve erkek genitoüriner sistem enfeksiyonları, infertil erkeklerin yaklaşık %15'inde bildirilen bir infertilite faktörüdür.^[3] Bu enfeksiyonlar ve enfeksiyona sekonder gelişen enflamatuvar reaksiyonlar, erkek üreme fonksiyonlarını çeşitli şekillerde etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir. Obstrüksiyon, semen viskozitesinde değişiklik veya sperm fonksiyonları ile kromatin bütünlüğünde bozulmaya neden olacak seviyede semen içerisinde serbest ROS artışına sekonder olarak infertiliteye yol açabileceği bilinmektedir.^[4-6]

Spesifik bakteriyel ajanları saptamakta çoğu araştırmanın kültür veya PCR (protein zincir reaksiyonu) yöntemlerine dayanarak yapıldığı görülmektedir. Ancak bu iki yöntemle bakterilerin bir kısmının identifiye edilemeyeceği bilinmektedir ve bu nedenle tüm mikrobiyata ile ilgili veriler yetersiz kalmaktadır. Artık günümüzde yeni nesil DNA dizilimi (next-generation DNA sequencing, NGS) tekniği ile tüm bakterilerde bulunan bakteriyel 16S rRNA geninin derinlemesine analizine olanak sağlamıştır. Böylece bu yeni NGS teknolojisi ile tüm bakterilerin tür düzeyinde tanımlanmasına olanak sağlanmıştır.^[7]

Bugüne kadar yapılan mikrobiyata ve mikrobiyom çalışmalarında, fizyolojik olarak kabul edildiğinden özellikle sindirim sistemi üzerine odaklanılmıştır. Ancak insan mikrobiyasının %9'u ürogenital sistemde olduğu bilinmektedir.^[8]

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile E. coli bakterisi arasındaki ilişkide olduğu gibi mikrobiyata dengesinin bozulduğu ve fırsatçı patojenlerin dominant hale geldiği durumlarda enfeksiyon ve enflamasyonun da arttığı bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak semen ve sperm hücreleri arasındaki ilişkide semen ve vajinal mikrobiyanın ideal dengesinin normal fertilizasyon için gerekli olabileceği sonucu çıkarılabilmektedir.^[9] Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda

kadın genital sistemi üzerinde vajinal ve endometriyal mikrobiyomlarla ilgili umut verici sonuçlarının olduğu da gösterilmiştir.^[10]

Günümüzde bakteriyosperminin semen parametrelerini bozup fertilitiyi engelliyor gibi görünmesine rağmen bakterilerin semen kalitesi üzerindeki gerçek etkisi halen net değildir.^[11] Semen mikrobiyasının kadınlara göre erkek fertilitesi üzerindeki etkisi ile alakalı çok daha az araştırma yapıldığı da bilinmektedir. Metagenomik çalışmalarda azospermik hatta oligoastenospermik hastaların semen içeriklerinde sağlıklı insanlarınkinden farklı enzim aileleri ve/veya glikan biyosentez ürünlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda semenin yapısındaki bu içerik farklılığının semen mikrobiyasında değişikliğe yol açabileceği hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.^[12,13]

Böylece günümüzde NGS yöntemi ile semen içerisindeki tüm mikrobiyata tanımlanarak, semen mikrobiyasının erkek fertilitesi, semen kalitesi ve yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlayan yeni bir araştırma alanı ortaya çıkmıştır.

SEMENDEKİ BAKTERİ TÜRLERİ

Bakteriyospermi prevalansı %8–68 gibi çok geniş bir aralıkta olup semen mikrobiyasında saptanan bakteri tiplerinin de çalışmalar arasında ciddi farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca hem fertil hem de infertil erkeklerde semen mikrobiyata nedeniyle steril olmadığı da kanıtlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar, semendeki bakteri tipleri kullanılan bakteri saptama tekniklerine (standart kültür, PCR veya NGS gibi) göre ciddi farklılık gösterebilmektedir. Özellikle PCR teknolojisi cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilişkili patojenlerin tespitinde standart kültür yöntemine göre daha üstün olduğu bilinmektedir.^[14] Kültür temelli çalışmalarda Stafilokok, Enterokok, Escherichia ve Ureaplazma türleri sıklıkla saptanırken, PCR temellilerde Klamidy ve Mikoplazma, NGS temellilerde ise Lactobasillus, Prevotella ve Psödomonas türleri saptanmaktadır.^[15]

Hou ve ark. 2013 yılındaki çalışmasında 16S RNA genini kullanarak NGS tekniği ile semen içerisinde baskın altı tür saptanmıştır. Bu türler; Streptococcus, Corynebacterium, Finegoldia, Prevotella, Peptinophilus, and Anaerococcus'dur.^[16] Benzer şekilde Weng ve ark. Lactobacillus, Prevotella veya Psödomonas'ın semen mikrobiyasındaki dominant türler olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada ayrıca Lactobacillus'un normal semen örneklerinde anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandığı, Prevotella'nın ise patolojik örneklerde daha yüksek oranda saptandığı ifade edilmiştir.^[17]

Farklı bakteri saptama teknikleri arasında olduğu gibi sadece NGS temelli çalışmalarda da sonuçlar arasında farklılıklar vardır. NGS temelli çalışmaların çoğunda *Lactobacillus* semende baskın tip iken sadece birkaç çalışmada *Enterokokların* daha baskın olduğu görülmektedir.^[18] Kısaca güncel literatürde *Prevotella*, *Finnegoldia*, *Psödomonas*, *Peptinophilus*, *Streptococcus*, *Anaerococcus*, *Lactobacillus* ve *Corynebacterium* bakteri cinsleri sperm mikrobiyomunun en sık saptanan ana mikrobiota bileşenleri olarak kabul edilmektedir.^[6]

Lökositospermik hastalarda sperm konsantrasyon ve motilitesinde düşüklük olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Lökositospermik hastaların semenleri incelendiğinde *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes*'in en sık karşılaşılan bakteri türleri olduğu görülmüştür. Özellikle *Bacteroidetes*'in lökositospermik hastaların semeninde anlamlı olarak yüksek, *Lactobacillus*'un ise anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.^[6]

Seksüel ilişki ile semen mikrobiyası arasında anlamlı bir ilişki vardır. Cinsel ilişkiye başlamakla birlikte semen mikrobiyasında artış olmaktadır. Ayrıca semen mikrobiyasındaki bakteriyel çeşitlilik kişinin ilk cinsel deneyim yaşı ile ilişkili bulunmuştur. *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus iners* ve *Gardnerella vaginalis* özellikle genç seksüel aktif bireylerin semenlerinde yüksek miktarda saptanmaktayken *Psödomonas*, *Flavobacterium* ve *Acidovorax* türleri ise özellikle yaşlı bireylerde daha sıklıkla saptanmaktadır.^[19]

Seksüel ilişkinin karşılıklı olarak hem erkek hem de kadın partnerin mikrobiyası üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Korunmasız ilişki ile her iki partner arasında genital mikrobiyaları arasında bakteriyel bir değişim ve alışveriş meydana gelmektedir. Erkek partnerden geçen bakteriler nedeniyle kadın partnerde servikovajinal mikrobiota değişmekte ve genç kadınlarda cinsel ilişkinin *Gardnerella vaginalis* miktarını önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir. Kadınlardaki hormonal siklus varlığının vajinal bakteriyel ortamı etkilemesi nedeniyle seksüel ilişki ile ilgili olan mikrobiota çalışmalarında mikrobiyal değişikliği sadece seksüel ilişkiyle bağdaştırmayı zorlaştırdığı da unutulmamalıdır.^[20]

SEMEN MİKROBIYASININ SEMEN PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Semen mikrobiyası ile semen parametreleri arasındaki ilişki durumunu daha net açıklayabilmek için sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi ile mikrobiyasını ayrı ayrı değerlendirmek daha doğru sonuçlara varılmasını sağlayacaktır. Ancak güncel literatürde aralarındaki bu ilişki halen net değildir.

Güncel bir meta-analize göre bakteriyosperminin sperm sayısı, motilitesi ve sperm DNA fragmantasyonu üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu meta-analizde semende *Ureaplasma urealiticum* ve *Chlamydia trachomatis* varlığının sperm motilitesi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı, *Mycoplasma hominis* ve *Enterococcus faecalis* varlığının ise motiliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Semende bakteri varlığının sperm morfolojisi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilse de *Ureaplasma urealiticum* ve *Mycoplasma hominis*'in azalmış morfoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca semende *Psödomonas* varlığının oligoastenospermi ile, *Prevotella* ve *Anaerococcus* varlığının ise semen kalitesinde azalma ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır.^[15]

Benzer şekilde kültür temelli çalışmaların çoğunda, bakteriyospermili erkeklerde sperm konsantrasyon ve motilitesinde önemli azalmalar olduğu saptanmıştır.^[21,22] Sperm morfolojisinin, enfekte bir semende motilite ve viabiliteye oranla daha az etkilenen semen parametresi olduğu gösterilmiştir.^[23]

Başka bir çalışmada ise fertil erkeklerle karşılaştırıldığında, infertil erkeklerde semende *Ureaplasma urealiticum* saptanma prevalansının daha yüksek olduğu ve bu durumun progresif motilitede ve viabilitede azalmaya yol açarak semen kalitesinin düşmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[24] Ancak bu bilgilerin aksine bazı çalışmalarda normozoospermik erkeklerde de bakteriyospermi saptanabilmekte ve bu bakteriyospermi görülme sıklığının infertil erkeklerdeki ile benzer orana sahip olduğu bilinmektedir.^[25] Ayrıca güncel literatürde semende bakteriyospermi varlığının veya yokluğunun semen parametreleri üzerine bir etkisinin olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur.^[26]

SEMEN MİKROBIYASININ FERTİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Fertil ve infertil hastaların semen mikrobiyasını karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların birçoğunda hem fertil hem de infertil hastaların semenlerinin mikrobiota bakımından zengin bir çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir ancak özellikle NGS tekniği kullanılan çalışmalarda bu iki grup arasında mikrobiyom çeşitliliği arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.^[16,27]

Semende bakteri varlığı ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik az sayıda *in vivo* çalışmam mevcuttur. Çalışmaların büyük kısmı *in vitro* olup, bu çalışmalarda semende bakteri varlığının spermatozoa üzerinde DNA hasarı da dâhil olmak üzere apoptozis, nekroz ve lipid membran hasarını indüklediği gösterilmiştir.^[28,29]

Hem PCR hem de kültür tekniği kullanılan semen mikrobiyatısıyla ilişkili fertilité çalışmalarında Ureaplasma urealyticum sıklıkla saptanan bir mikroorganizma olup infertil erkek semenlerinde anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmektedir. Bu çalışmaların çoğunda semen mikrobiyatısında saptanan Mycoplasma hominis ve Chlamydia trachomatis ile infertilite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.^[30,31]

Anaerococcus'larsıklıkla insan vajina florasında ve sekresyonlarında saptanan gram pozitif bir kok ailesidir. Bu ailenin özellikle iki üyesi olan Anaerococcus prevoti veya Anaerococcus vaginalis ise infertil erkeklerin semen örneğinde daha yüksek oranda saptanmıştır.^[32]

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE SEMEN MİKROBIATASININ ÖNEMİ

Semen mikrobiyatısının semen parametrelerindeki etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olsa da yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile ilişkisi konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Amato ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada klinik gebelik sağlanan hastalar ile başarısız intrauterin inseminasyon (IUI) hastaları arasında vajen mikrobiyatısı arasında anlamlı fark saptanmış olsa da semen mikrobiyomu ile arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.^[33]

İn vitro fertilizasyon (IVF) işleminin steril bir ortamda gerçekleştiği kabul edilmektedir. Ancak IVF kültür ortamında yüksek çeşitlilikte bakteriyel kontaminasyon varlığının embriyolar üzerindeki etkisi güncel araştırma konusu olmaktadır. Stsepetova ve ark. yakın zamanda semen mikrobiyatısındaki bakteri çeşitliliği ile embriyo kalitesi arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada semende Enterobacteriaceae varlığı ile iyi gelişmiş embriyolar, Alphaproteobacteria ve Gammaproteobacteria varlığı ile de düşük kaliteli embriyolar arasında doğrudan bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir.^[34]

İntratestiküler dokuların standart kültür yöntemlerine göre steril olduğu bilinmektedir. Ancak NGS teknolojisi ile testiküler mikrobiyom varlığı ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. Alfano ve ark. testiküler mikrobiyom varlığını açıklamak için NGS tekniği ile testiküler dokuları analiz etmiştir. Bu çalışmada mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) yapılan nonobstrüktif azospermik hastalar ile herhangi bir nedenle orşiektomi yapılan normospermik hastaların testiküler mikrobiyomu karşılaştırılmıştır. mTESE'de sperm bulunamayan hastalarda Firmicutes ve Clostridia türlerinin anlamlı olarak düşük olduğu, Peptoniphilus türünün tamamen yok olduğu,

Actinobacteria türünün ise anlamlı olarak yüksek oranda saptandığı gösterilmiştir.^[35]

PROBİYOTİKLERİN SEMEN MİKROBIATASI ÜZERİNE ETKİSİ

Günümüzde çeşitli hastalıklarda minimal yan etkileri nedeniyle tedavi alternatifi olarak probiyotiklerin kullanımı giderek artmaktadır. Mastromarino ve ark. kadın genital enfeksiyonlarında probiyotiklerin kullanımının umut vadeci sonuçlarının olduğunu göstermiştir.^[36] Ancak literatürde erkek sağlığı ve erkek infertilitesinin probiyotiklerle olan ilişkisini açıklayacak az sayıda çalışma vardır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada Lactobacillus suşlarının probiyotik olarak kullanıldığı in vitro çalışmada, probiyotik kullanımının sperm hücrelerinin üzerindeki oksidatif stresi azaltarak sperm motilitesi ve canlılığı üzerine koruyucu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir.^[37] Ayrıca ratlarda yapılan in vivo çalışmada lipit peroksidasyonunu ve oksidatif stresi azaltacağı hipotezi ile probiyotik kullanımının tüm semen parametrelerinde artış sağladığı belirtilmiştir.^[38]

Sınırlı sayıdaki insan çalışmalarında probiyotik kullanımının in vitro ve hayvan çalışmalarına benzer şekilde semen parametrelerinde iyileşme sağladığı rapor edilmiştir. Valcarce ve ark. yaptıkları çalışmalarında probiyotik kullanımının ROS miktarında 3,5 katlık azalma ve sperm motilitesinde altı katlık bir artış sağladığı gösterilmiştir.^[39] Helli ve ark.'nın idiyopatik oligoastenoteratozoospermik hastalar ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 10 haftalık probiyotik kullanımının semen volümünün yanında sperm sayısında, motilitesinde ve viabilitesinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada probiyotik kullanımının hormon profili (serum testosteron, FSH, LH ve prolaktin düzeyleri) üzerine bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.^[40]

Bu çalışmalara rağmen probiyotik kullanımı ve semen parametreleri arasındaki ilişki halen net değildir. Çünkü probiyotik kullanımının bir standardizasyona ihtiyacı vardır. Semen parametrelerinde anlamlı iyileşme gösterebilecek probiyotiklerin hangi dozda ve ne kadar süre ile kullanılması gerektiğini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca probiyotik kullanımı ile semen mikrobiyatısında oluşabilecek değişimi de açıklayacak bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle probiyotik kullanımının bu hasta grubunda önerilebilmesi için gelecekte yapılacak çalışmalarla netlik kazanması gerekmektedir.

SONUÇ

Semen mikrobiyatısının erkek infertilitesi ile ilişkisi mevcut sınırlı kanıtlar göz önüne alındığında halen yetersizdir.

Özellikle lökositospermi ve bakteriyospermi ile semen parametreleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki mevcuttur. Bu nedenle klinisyenler erkek infertilitesinde lökositospermi ve bakteriyospermi varlığını araştırmalı; uygun tedavi yöntemlerini uygulamalıdır. Günümüzde Prevotella, Finegoldia, Psödomonas, Peptinophilus, Streptococcus, Anaerococcus, Lactobacillus ve Corynebacterium bakteri cinsleri semen mikrobiotasının en sık saptanan bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Gelişen teknoloji ve bilgi birikimi ile koruyucu rolü olabilecek patojenik olmayan mikrobiyal organizmaların idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisindeki rolü gelecekteki araştırmalar ile aydınlatılmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T, Mahmoud AMA, editors. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, 1993.
2. Agarwal A, Parekh N, Selvam MKP, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J Mens Health*. 2019;37:296–312. [CrossRef]
3. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140:3–11. [CrossRef]
4. Domes T, Lo KC, Grober ED, Mullen JBM, Mazzulli T, Jarvi K. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril*. 2012;97:1050–5. [CrossRef]
5. Agarwal A, Sharma RK, Sharma R, Assidi M, Abuzenadah AM, Alshahrani S, et al. Characterizing semen parameters and their association with reactive oxygen species in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:33. [CrossRef]
6. Yao Y, Qiu X-J, Wang D-S, Luo J-K, Tang T, Li Y-H, et al. Semen microbiota in normal and leukocytospermic males. *Asian J Androl*. 2022;24:398–405. [CrossRef]
7. Moya AS. Microbiome and next generation sequencing. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:305–11. <https://seq.es/seq/0214-3429/30/5/suarez17jul2017.pdf>
8. Gachet C, Prat M, Burucoa C, Grivard P, Pichon M. Spermatic microbiome characteristics in infertile patients: impact on sperm count, motility, and morphology. *J Clin Med*. 2022;11:1505. [CrossRef]
9. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780–5. [CrossRef]
10. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:684–703. [CrossRef]
11. Pergialiotis V, Karampetsou N, Perrea DN, et al. The impact of bacteriospermia on semen parameters: a meta-analysis. *J Family Reprod Health*. 2018;12:73–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391301/>
12. Chen H, Luo T, Chen T, Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp Ther Med*. 2018;15:2884–90. [CrossRef]
13. Chen H, Shi X, Li X, Diao R, Ma Q, Jin J, et al. CD147 deficiency is associated with impaired sperm motility/acrosome reaction and offers a therapeutic target for asthenozoospermia. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021;26:1374–86. [CrossRef]
14. López-Hurtado M, Velazco-Fernández M, Pedraza-Sánchez M, Flores-Salazar VR, Zesati RV, Guerra-Infante FM. Molecular detection of Chlamydia trachomatis and semen quality of sexual partners of infertile women. *Andrologia*. 2018;50:e12812. [CrossRef]
15. Farahani L, Tharakan T, Yap T, Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9:115–44. [CrossRef]
16. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and sterility*. 2013;100:1261–9. [CrossRef]
17. Weng S-L, Chiu C-M, Lin F-M, Huang W-C, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PloS One*. 2014;9:e110152. [CrossRef]
18. Monteiro C, Marques PI, Cavadas B, Damião I, Almeida V, Barros N, et al. Characterization of microbiota in male infertility cases uncovers differences in seminal hyperviscosity and oligoasthenoteratozoospermia possibly correlated with increased prevalence of infectious bacteria. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79:e12838. [CrossRef]
19. Mándar R, Türk S, Korrovits P, Ausmees K, Punab M. Impact of sexual debut on culturable human seminal microbiota. *Andrology*. 2018;6:510–2. [CrossRef]
20. Venneri M, Franceschini E, Sciarra F, Rosato E, D’Ettorre G, Lenzi A. Human genital tracts microbiota: Dysbiosis crucial for infertility. *J Endocrinol Invest*. 2022;45:1151–60. [CrossRef]
21. Mashaly M, Masallat D, Elkholy A, Abdel-Hamid IA, Mostafa T. Seminal Corynebacterium strains in infertile men with and without leucocytospermia. *Andrologia*. 2016;48:355–9. [CrossRef]
22. Zeyad A, Hamad M, Amor H, et al. Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome. *Reprod Biol*. 2018;18:115–21. [CrossRef]
23. Nasrallah YS, Anani M, Omar HH, Hammadeh ME. Microbiological profiles of semen culture in male infertility. *Human Andrology*. 2018;8:34–42. [CrossRef]
24. Ma X-P, Gao X-Q. The effect of Ureaplasma urealyticum on the level of P34H expression, the activity of hyaluronidase, and DNA fragmentation in human spermatozoa. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77:e12600. [CrossRef]

25. Bukharin OV, Perunova NB, Ivanova EV, Chaynikova IN, Bekpergenova AV, Bondarenko TA, Kuzmin MD. Semen microbiota and cytokines of healthy and infertile men. *Asian J Androl.* 2022;24:353–8. [\[CrossRef\]](#)
26. Vilvanathan S, Kandasamy B, Jayachandran AL, Sathiyarayanan S, Singaravelu VT, Krishnamurthy V, Elangovan V. Bacteriospermia and its impact on basic semen parameters among infertile men. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2016;2016:2614692. [\[CrossRef\]](#)
27. Baud D, Pattaroni C, Vulliamoz N, Castella V, Marsland BJ, Stojanov M. Sperm microbiota and its impact on semen parameters. *Front Microbiol.* 2019;10:234. [\[CrossRef\]](#)
28. Fraczek M, Wiland E, Piasecka M, Boksa M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, et al. Fertilizing potential of ejaculated human spermatozoa during in vitro semen bacterial infection. *Fertil Steril.* 2014;102:711–9.e1. [\[CrossRef\]](#)
29. Fraczek M, Hryhorowicz M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, Kolanowski TJ, Beutin L, Kurpisz M. Can apoptosis and necrosis coexist in ejaculated human spermatozoa during in vitro semen bacterial infection? *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:771–9. [\[CrossRef\]](#)
30. Al-Sweih NA, Al-Fadli AH, Omu AE, Rotimi VO. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, and Ureaplasma urealyticum infections and seminal quality in infertile and fertile men in Kuwait. *J Androl.* 2012;33:1323–9. [\[CrossRef\]](#)
31. Liu J, Wang Q, Ji X, Guo S, Dai Y, Zhang Z, et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis infections, and semen quality in infertile and fertile men in China. *Urology.* 2014;83:795–9. [\[CrossRef\]](#)
32. Kiessling AA, Desmarais BM, Yin H-Z, Loverde J, Eyre RC. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertil Steril.* 2008;90:1744–56. [\[CrossRef\]](#)
33. Amato V, Papaleo E, Pasciuta R, Viganò P, Ferrarese R, Clementi N, et al., editors. Differential composition of vaginal microbiome, but not of seminal microbiome, is associated with successful intrauterine insemination in couples with idiopathic infertility: a prospective observational study. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofz525. [\[CrossRef\]](#)
34. Štšepetova J, Baranova J, Simm J, Parm Ü, Rööp T, Sokmann S, Korrovits P, et al. The complex microbiome from native semen to embryo culture environment in human in vitro fertilization procedure. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18:3. [\[CrossRef\]](#)
35. Alfano M, Ferrarese R, Locatelli I, Ventimiglia E, Ippolito S, Gallina P, et al. Testicular microbiome in azoospermic men—first evidence of the impact of an altered microenvironment. *Hum Reprod.* 2018;33:1212–7. [\[CrossRef\]](#)
36. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, Midulla C. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:67–74. [\[CrossRef\]](#)
37. Barbonetti A, Cinque B, Vassallo MRC, Mineo S, Francavilla S, Cifone MG, Francavilla F. Effect of vaginal probiotic lactobacilli on in vitro-induced sperm lipid peroxidation and its impact on sperm motility and viability. *Fertil Steril.* 2011;95:2485–8. [\[CrossRef\]](#)
38. Chen X, Gong L, Xu J. Antioxidative activity and protective effect of probiotics against high-fat diet-induced sperm damage in rats. *Animal.* 2013;7:287–92. [\[CrossRef\]](#)
39. Valcarce D, Genovés S, Riesco M, Martorell P, Herráez MP, Ramón D, Robles V. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. *Benef Microbes.* 2017;8:193–206. [\[CrossRef\]](#)
40. Helli B, Kavianpour M, Ghaedi E, Dadfar M, Haghghian HK. Probiotic effects on sperm parameters, oxidative stress index, inflammatory factors and sex hormones in infertile men. *Hum Fertil (Camb).* 2020;25:499–507. [\[CrossRef\]](#)