

İdiyopatik erkek infertilitesinde probiyotiklerin yeri

Place of probiotics in idiopathic male infertility

Turgay Akgül¹, Engin Doğantekin², Koray Ağras³

ÖZ

İnfertilite; gebeliği önleyici bir yöntem kullanmamasına rağmen cinsel olarak aktif bir çiftin bir yıl içinde gebeliğe ulaşamaması şeklinde tanımlanır. İnfertilite olgularının %30'a varan oranında erkeklerde spesifik bir etioloji belirlenemez ve idiyopatik infertilite olarak kabul edilir. Bu grupta klinik uygulamalarda ampirik ilaç tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar genelde antioksidan veya hormonal özellikte olabilmektedir. Probiyotikler, seminal mikrobiyom üzerine olan düzenleyici etkileri, antioksidan ve antihiperlipidemik etkileri sayesinde özellikle erkek idiyopatik infertilitesinde umut vaat eden destekleyici tedavi ajanları arasında düşünülebilir. Bu görüşün daha kuvvetli ifade edilebilmesi için oldukça pahalı olmasına rağmen daha fazla sayıda deneysel ve klinik prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, erkek, probiyotik, seminal mikrobiyota, antioksidan

ABSTRACT

Infertility is defined as the inability of a sexually active, non-contracepting couple to achieve pregnancy in one year. No specific etiology can be determined in men up to 30% of infertility cases and it is considered as idiopathic infertility. In this group, empirical drug therapies are widely used in clinical practice. These drugs may be antioxidant or hormonal. Probiotics can be considered as promising supportive agents especially in male idiopathic infertility due to its regulatory effects, antioxidant and anti hyperlipidemic effects on seminal microbiome. Although it is quite expensive more experimental and clinical prospective studies are needed to express this opinion stronger.

Keywords: Infertility, male, probiotic, seminal microbiota, antioxidant

GİRİŞ

İnfertilite küresel bir problemi temsil eder ve WHO tarafından gebeliği önleyici bir yöntem kullanmamasına rağmen cinsel olarak aktif bir çiftin bir yıl içinde gebeliğe ulaşamaması şeklinde tanımlanır.^[1] Epidemiyolojik verilere göre, üreme çağındaki dünya nüfusunun ortalama %10'unun infertil olarak sınıflandırıldığı tahmin edilmektedir.^[2]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sperm anomalilerinin farklı alt tiplerini; astenozoospermi, oligozoospermi, teratozoospermi veya bunların kombinasyonları şeklinde tanımlamıştır.^[3] Astenozoospermi, ejakülatta azalmış motilite veya sperm motilitesi olmaması ile tanımlanır. Bu 3 parametrenin anormallikleri sıklıkla bir arada bulunduğundan, duruma oligoastenoteratozoospermi veya OAT denir. Bu gruptaki erkeklerde %30'a varan oranda spesifik bir etioloji belirlenemez ve bu durum idiyopatik OAT olarak kabul

edilir. İdiyopatik erkek infertilitesi en sık ve karmaşık kategoridir. OAT, etiyojisi (enfeksiyon, varikosel, hormonal anormallik) hedef alan tedaviler ile düzeltilmeye çalışılır. Ancak idiyopatik grupta klinik uygulamalarda ampirik ilaç tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar genelde antioksidan veya hormonal özellikte olabilmektedir.

Probiyotikler, "yeterli miktarda verildiğinde, ev sahibi üzerinde bir sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır.^[4] En sık kullanılan probiyotikler, şeker metabolizmasının birincil metaboliti olarak laktik asit oluşturan laktobasiller ve bifidobakterilerdir. Laktobasiller ve bifidobakteri suşlarının ayrıca antioksidanlar ürettiği bildirilmiştir.^[5] Metabolik antioksidan aktiviteler, serbest radikalleri nötralize ederek reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesine, enzim inhibisyonuna ve indirgeme aktivitesine veya bağırsakta askorbat otooksidasyonunun inhibisyonu yolu ile sağlanabilir.^[5] Temel olarak probiyotiklerin idiyopatik erkek infertilitesinde destekleyici tedavi olarak kullanılması fikrinin temel dayanağını gösterdikleri antioksidan özellikleri oluşturmaktadır.

Seminal mikrobiyota

Mikrobiyomlar insan sağlığı, hastalık ve bazı belirsiz etiolojilerde önemli bir rol oynamaktadır. İnsan cildi, bağırsaklar, ağız boşluğu, vajina ve üretra mikrobiyal topluluklara

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doç. Dr. Turgay Akgül
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ulucanlar 06000 Ankara, Türkiye
Tel. +90 505 229 38 59
E-mail: turgayakgul@gmail.com

Geliş / Received: 12.11.2018

Kabul / Accepted: 26.11.2018

ev sahipliği yapabilir. Rutin kültür yöntemleri ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi klinik örneklerde spesifik aerobik, anaerobik veya patojenik bakterileri saptamak için klinik olarak yararlıdır.^[6] Yeni nesil sekanslama teknolojisi, mikrobiyal topluluklardan büyük ölçekli mikrobiyal DNA ve RNA sekanslarını doğrudan çıkarmak için kullanılabilir ve ayrıca kültürlenemeyen mikrobiyomları sıralamak için de kullanılabilir.^[7] 16S ribozomal RNA analizi, bağımsız mikrobiyomları araştırmak için en çok kullanılan yaklaşımdır. 16S rRNA geni tüm bakterilerde bulunur ve geniş aralıklı PCR primerleri ile hedeflenebilen sekans koruma bölgelerine sahiptir. Ek olarak, sekans varyasyon bölgeleri vardır ve bunlar bakterileri sınıflandırmak ve filogenetik ilişkileri çıkarmak için kullanılabilir.^[8]

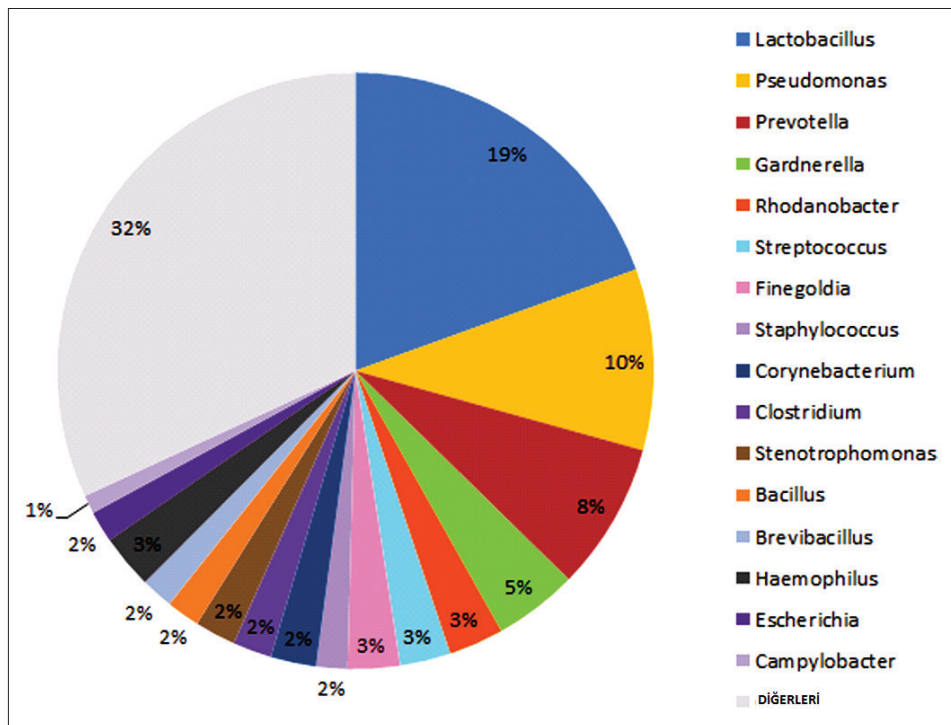
Sağlıklı erkeklerde ejakülasyon işlemi sırasında sperm ejakülatör kanallardan geçer ve üretra dahil olmak üzere tüm erkek üreme yolu boyunca seminal veziküller prostat ve bulboüretral bezlerden salgılanan sıvılar ile karışarak semen niteliğini kazanır.^[9]

Semenin, cinsel yolla bulaşan hastalıkların gelişmesine katkıda bulunacak şekilde erkek ve kadınlar arasında bakteri ve virüslerin bulaşmasına aracılık ettiği bilinmektedir.^[10,11] Üreme sistemindeki patojenik mikroorganizmaların varlığı ile infertilite arasındaki ilişki yaygın bir şekilde belgelenmiştir.^[12] Erkek ürogenital sisteminde bulunan çeşitli mikroorganizmalar; sperm anormallikleri, özellikle anormal motilite, yetersiz mitokondriyal fonksiyon ve DNA bütünlüğünün kaybı ile ilişkilidir.^[13] Bu mikroorganizmalar;

Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Candida albicans ve Trichomonas vaginalis şeklinde sıralanabilir. Weng ve arkadaşları, seminal mikrobiyomu oluşturan mikroorganizmaların orantısız dağılımını tespit etmişlerdir (Şekil 1). Bu mikroorganizmaların çoğu, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla da ilişkilidir.^[14,15] Bu nedenle ürogenital sistem enfeksiyonları ve ürogenital enfeksiyonlar ile infertilite arasındaki ilişkilerin etiyolojisini ve patogenezi daha iyi anlamak için seminal sıvıların bakteri türlerini anlamak önemlidir.

Günümüzde erkek üreme sisteminde bulunan bakteriyel topluluklar veya asemptomatik erkeklerde bakteriyosperminin önemi hakkında çok az şey bilinmektedir. Önceki çalışmalarda seminal sıvıdaki bakteriler; Peptoniphilus, Anaerococcus, Finegoldia, Peptostreptococcus spp. Staphylococcus, Streptococcus, Corynebacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Gardnerella, Prevotella ve Escherichia coli olarak bildirilmiştir.^[16,17]

Endojen bakterilerin semen kalitesi üzerindeki etkileri hakkında çelişkili raporlar mevcuttur ve bu bakterilerin erkek infertilitesindeki patofizyolojik rolleri henüz saptanmamıştır.^[18,19] Daha önce Escherichia coli, Enterococcus faecalis ve Ureaplasma urealyticum gibi idrar yolu patojenlerinin spermatogenezi ve sperm fonksiyonunu etkileyip etkilemediğini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır.^[20,21] Bu çalışmaların sonuçları, semen örneklerinde basit bakteri varlığının sperm kalitesini



Şekil 1. Seminal mikrobiyomu oluşturan mikroorganizmaların orantısız dağılımı (14)

bozabileceğini düşündürmektedir.^[22] Bakteriyospermi ve lökosperti; spermatogenez üzerine olan negatif etki ile sperm fonksiyon bozukluğu, genital sistem disfonksiyonu ve/veya obstrüksiyonu ile erkek fertilitasını potansiyel olarak bozabilir.^[14]

Sperm kalitesi ile belirli tür mikroorganizmaların ilişkili olup olmadığını belirlemek için yapılan analizler sperm kalitesi ve Anaerococcus cinsi mikroorganizmanın varlığı arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (p=0,0012).^[23] Anaerococcus cinsinin üyeleri, insan vajinasında ve çeşitli pürülan salgılarda katı bir şekilde anaerobik ve yaygın olarak bulunan Gram-pozitif hareketsiz koklardır.^[24,25] Başka bir çalışmada Anaerococcus prevoti veya Anaerococcus vaginalis'in infertilite hastalarının semen örneklerinde pozitif saptanma oranının, kontrol grubundakilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[26] Ek olarak, Anaerococcus lactolyticus, üriner sistemde tek bir izole patojen olarak da tespit edilmiştir.^[27]

Heteroseksüel eşler arasında üreme yollarında bakterilerin paylaşımı olabilmektedir. Son zamanlarda, aynı mikrobiyom yapısının, kültür-bağımsız yöntemlerle hem kadın vajinası hem de erkek semeninde tespit edildiği bilinmektedir. Vajinal mikrobiyom yapısı gibi seminal mikrobiyom yapısı da erkekler arasında değişen çeşitli mikroorganizmalar içermektedir. İlginç bir şekilde, seminal mikrobiyota da vajinal mikrobiyota gibi yüksek oranda anaerobik bakteri içerir. İnfertil çiftlerde cinsel ilişki ve genital sistem mikrobiyotası ile ilgili başka bir çalışmada, cinsel ilişkinin vajinal mikrobiyotada önemli değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.^[10] Bu nedenle, bakteriyel mikroorganizmaların heteroseksüel partnerler arasında paylaşılabilirliğini söylemek yanlış olmayacaktır. Bu paylaşım kadından erkeğe, erkekten kadına veya her iki yönde olabilecektir ve böylece mikrobiyom yapısı değişerek infektif hastalıklara uygun zemin hazırlanmış olacaktır.

Probiyotiklerin infertilite üzerine etki mekanizmaları

Yüksek düzeyde kolesterol ve trigliserit düzeylerinin testiküler disfonksiyon ile ilişkili olduğu ve erkek infertilitesine neden olabilecek düzeyde kötü sperm kalitesine neden olabileceği bilinmektedir. Probiyotiklerin lipid metabolizması üzerine olan kolesterol düşürücü etkileri de dâhil olmak üzere ümit vaat eden etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır.^[28-30] Önceki bulgular bağırsak mikrobiyotalarının yüksek yağlı diyet beslenme ve metabolik bozukluklarla ilgili komplikasyonlara olumlu katkıda bulunduğunu kuvvetle göstermektedir.^[31,32] Probiyotikler, hepatik düzeyde kolesterol biyosentezini

inhibe ederek kan lipid seviyesini sistemik düzeyde azaltabilmektedirler. Bu etkiyi ise distal barsak sistemindeki bakterilerin kısa zincirli yağ asitlerini fermente etmesi ve üretmesi yoluyla gerçekleştirmektedirler. Bazı bakteriler barsaktan kolesterol absorpsiyonunu direkt olarak veya safra tuzlarını dekonjuge ederek indirekt olarak sağlayabilmektedir.^[33]

Erkek faktörü infertilitesi olan hastalarda obezite insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir ve obez erkek partnerlerle çiftlerin fertilitate oranlarında düşme olasılığı daha yüksektir. Hiperkolesterolemi çeşitli dokularda oksijen radikallerinin üretimini uyarır ve lipid peroksit seviyelerini artırır. Lipid peroksitler ise sperm hücresinde morfolojik değişikliğe neden olur.^[34] Bununla beraber obez erkeklerde gözlenen testosteron eksikliği, toplam sperm sayısını azaltılarak semen kalitesinde azalmaya neden olabilir. Yetişkin erkeklerde aşırı kilo son yıllarda düşük semen kalitesi ile ilişkilendirilmiştir ancak bazı tutarsızlıklar halen mevcuttur.^[35-38] Bununla beraber erişkin erkek obezitesinin, gebeliğe kadar olan bekleme süresini uzattığı gibi, fertilitate oranlarında azalmaya da neden olabileceği bulunmuştur.^[39-41]

Yüksek yağlı diyetlerin oksidatif stresi ve sonuç olarak sperm hasarını tetikleyebildiği bununla beraber probiyotik desteği ile oksidatif hastalık azaltılırken sperm kalitesinin bir ölçüde arttığı gösterilmiştir.^[42] Probiyotikler ayrıca insan ve hayvanlarda immün fonksiyonları stimüle ederek antioksidan defans sistemini destekler.^[43] Probiyotikler ile erkek hayvanlardaki infertilite arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar yeterli sayıda olmasa da yüksek oranda yağlı diyetle beslenen farelere probiyotik desteği uygulandığında seksüel organ histolojik yapılarında ve semen indeks parametrelerinde anlamlı düzelmeler gözlenmiştir.^[44,45] Bu olumlu etkinin indirekt olarak probiyotiklerin hipolipidemik ve antioksidan biyoaktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Probiyotiklerin oral uygulaması ile hayvanlarda lipid peroksidasyonu ile indüklenen serbest radikallerin oluşturduğu zararlı etkilerden korunmada etkili olan antioksidatif savunmanın düzeldiği bildirilmiştir.^[42,46]

Semen kalitesi çalışmalarında antioksidan kullanımı yeni değildir. Hücre ve hücre zarlarına oksidatif hasar, erkek infertilitesi dahil olmak üzere birçok bozukluğun patogenezinde rol oynamaktadır, buna karşın antioksidanlar, insan ve hayvanlarda lipid peroksidasyonunu önlemede veya azaltmada önemli bir rol oynar.^[46] Son yıllarda, erkeklerde sperm parametrelerinin iyileştirilmesinde ve eşlerinde fertilizasyon veya gebelik oranlarında antioksidanlar ile tedavinin olası yararlarını ortaya koymak için klinik

çalışmalar yapılmıştır.^[47] Valcarce ve ark. ise astenozoospermisi olan dokuz erkekte yaptıkları klinik çalışmada, oral *Lactobacillus rhamnosus* CECT8361 ve *Bacteriodes longum* CECT7347 uygulanan hastalarda tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında sperm kaliteleri ve motiliteleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında sperm motilitesinin tedavi öncesine göre 6 kat, DNA fragmantasyonunun 1,2 kat düzeldiği ve hücre içi H₂O₂ seviyelerinin 3,5 kat azaldığı belirtilerek antioksidan etkinliğe vurgu yapılmıştır.^[23]

Maretti ve Cavallini ise yaptıkları bir çalışmada idiyopatik oligoasthenoteratospermi tanısı konmuş hastalarda *Lactobacillus paracasei* B21060 ve prebiyotik kombinasyonunun etkinliğini araştırmışlardır. Çalışma sonunda probiyotik kombinasyonunun idiyopatik oligoasthenoteratospermi tanılı erkeklerde ejakulat hacmini, sperm konsantrasyonunu, motilitesini, spermatozoa sayısını ve tipik formlarının oranını arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serum FSH, LH ve Testosteron düzeylerinde de artış gözlenmiştir. Araştırmacılar, spontan gebelik oluşumunda bu tip basit uygulanabilen ve ucuz bir tedavinin DNA fragmantasyonlarında ve yardımcı üreme tekniklerinin faydalarını arttırmada etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.^[48]

SONUÇ

Erkek infertilitesinin potansiyel nedenlerini araştırmak için yapılan çalışmalarda insan sperm örneklerinde yüksek sayıda mikroorganizma bulunduğu gösterilmiştir. Bu mikroorganizmalar farklı erkeklerde değişik profiller gösterebilmektedir. İnfertil erkekler ile fertil erkeklerin seminal mikrobiyomları arasında semen mikroorganizma profili açısından belirgin farklılıklar gözlenirse de *Anaerococcus* gibi bazı mikroorganizmaların infertil erkeklerin sperminde daha yaygın olduğunu tespit edilmiştir. Ancak bu tespitlerin erkek infertilitesi ile nedenli bir bağlantısı olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir. Semende bulunan çeşitli mikroorganizmaların vajinal mikrobiyom yapısında da tespit edilmesi mikrobiyotal yapının heteroseksüel partnerlerde paylaşımı düşüncesini desteklemektedir. Bazı bakteri popülasyonlarının paylaşımının ise erkeklerde infertilite riskini etkileyebileceği düşünülebilir. Probiyotikler, seminal mikrobiyom üzerine olan düzenleyici etkileri, antioksidan ve antihiperlipidemik etkileri sayesinde özellikle erkek idiyopatik infertilitesinde umut vaat eden destekleyici tedavi ajanları arasında düşünülebilir. Bu görüşün daha kuvvetli ifade edilebilmesi için oldukça pahalı olmasına rağmen daha fazla sayıda deneysel ve klinik prospektif çalışmalar gereklidir.

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 disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Ljiljak D, Milaković TT, Severinski NS, Kuna K, Badovinac AR. Sperm Cell in ART. In: Wu B, editor. *Advances in Embryo Transfer*. Croatia: InTech; 2012. pp.65–72.
2. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 1985;291:1693–7. [CrossRef]
3. World Health Organization (WHO), 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th ed. WHO, Rome, Italy. Available at: <http://tinyurl.com/glmdpbr>
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO), 2002. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a Joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
5. Amaretti A, Di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013;97:809–17. [CrossRef]
6. Jordan JA, Durso MB. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DNA directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn* 2005;7:575–81. [CrossRef]
7. Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997;35:2733–9.
8. Huwe P, Diemer T, Ludwig M, Liu J, Schiefer HG, Weidner W. Influence of different uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in an in vitro experiment. *Andrologia* 1998;30:55–9. [CrossRef]
9. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles M, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril* 2013;100:1261–9. [CrossRef]
10. Gallo MF, Warner L, King CC, Sobel JD, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Association between Semen Exposure and Incident Bacterial Vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:842652. [CrossRef]
11. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, Mendling W, Verstraelen H, Dieterle S, Schilling J. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:399–404. [CrossRef]
12. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, Chakroun N, Sellemi A, Znazen A, et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl* 2008;29:198–206. [CrossRef]

13. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 2011;34:330–47. [[CrossRef](#)]
14. 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](#)]
15. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *Plos One* 2010;5:e14116. [[CrossRef](#)]
16. Rodin DM, Larone D, Goldstein M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation. *Fertil Steril* 2003;79:1555–8. [[CrossRef](#)]
17. Virecoulon F, Wallet F, Fruchart-Flamenbaum A, Rigot JM, Peers MC, Mitchell V, Courcol RJ. Bacterial flora of the low male genital tract in patients consulting for infertility. *Andrologia* 2005;37:160–5. [[CrossRef](#)]
18. Kiessling AA, Desmarais BM, Yin HZ, Loverde J, Eyre RC. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertil Steril* 2008;90:1744–56. [[CrossRef](#)]
19. Sanocka-Maciejewska D, Ciupinska M, Kurpisz M. Bacterial infection and semen quality. *J Reprod Immunol* 2005;67:51–6. [[CrossRef](#)]
20. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:47–53. [[CrossRef](#)]
21. Imirzalioglu C, Hain T, Chakraborty T, Domann E. Hidden pathogens uncovered: metagenomic analysis of urinary tract infections. *Andrologia* 2008;40:66–71. [[CrossRef](#)]
22. Moretti E, Capitani S, Figura N, Pammolli A, Federico MG, Giannerini V, Collodel G. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:47–56. [[CrossRef](#)]
23. Valcarce DG, Genovés S, Riesco ME, Martorell P, Herráez M, Ramón D, Robles V. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. *Benef Microbes* 2017;8:193–206. [[CrossRef](#)]
24. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, et al. The Effects of Circumcision on the Penis Microbiome. *Plos ONE* 2010;5:e8422. [[CrossRef](#)]
25. Ezaki T, Kawamura Y, Li N, Li ZY, Zhao L, Shu S. Proposal of the genera *Anaerococcus* gen. nov., *Peptoniphilus* gen. nov. and *Gallicola* gen. nov. for members of the genus *Peptostreptococcus*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:1521–8. [[CrossRef](#)]
26. Kiessling AA, Desmarais BM, Yin HZ, Loverde J, Eyre RC. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertil Steril* 2008;90:1744–56. [[CrossRef](#)]
27. Domann E, Hong G, Imirzalioglu C, Turschner S, Kuhle J, Watzel C, et al. Culture-independent identification of pathogenic bacteria and polymicrobial infections in the genitourinary tract of renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2003;41:5500–10. [[CrossRef](#)]
28. Böhmer BM, Kramer W, Roth-Maier DA. Dietary probiotic supplementation and resulting effects on performance, health status, and microbial characteristics of primiparous sows. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2006;90:309–15. [[CrossRef](#)]
29. Homma H, Shinohara T. Effects of probiotic *Bacillus cereus* toyoi on abdominal fat accumulation in the Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Anim Sci J* 2004;75:37–41. [[CrossRef](#)]
30. Fabian E, Elmadfa I. Influence of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on the plasma lipid profile in young healthy women. *Ann Nutr Metab* 2006;50:387–93. [[CrossRef](#)]
31. Shalaby MA, El Zorba HY, Kamel GM. Effect of α -tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacol Res* 2003;50:137–42. [[CrossRef](#)]
32. Bashandy AES. Effect of fixed oil of *Nigella sativa* on male fertility in normal and hyperlipidemic rats. *Int J Pharmacol* 2007;3:27–33. [[CrossRef](#)]
33. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr* 2000;130:410S–4S. [[CrossRef](#)]
34. De La Cruz JP, Quintero L, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. Lipid peroxidation and glutathione system in hyperlipidemic rabbits: influence of olive oil administration. *Biochem Biophys Acta* 2000;1485:36–44. [[CrossRef](#)]
35. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90:2222–5. [[CrossRef](#)]
36. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008;90:619–26. [[CrossRef](#)]
37. Qin D-D, Yuan W, Zhou W-J, Cui Y-Q, Wu J-Q, Gao E-S. Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? *Asian J Androl* 2007;9:827–34. [[CrossRef](#)]
38. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertil Steril* 2008;90:346–51. [[CrossRef](#)]
39. Sallmeán M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520–3. [[CrossRef](#)]
40. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634–7. [[CrossRef](#)]
41. Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007;22:2488–93. [[CrossRef](#)]
42. Chen XL, Gong LZ, Xu JX. Antioxidative activity and protective effect of probiotics against high-fat diet induced sperm damage in rats. *Animal* 2013;7:287–92. [[CrossRef](#)]
43. Wang AN, Yi XW, Yu HF, Dong B, Qiao SY. Free radical scavenging activity of *Lactobacillus fermentum* in vitro and its antioxidative effect on growing-finishing pigs. *J Appl Microbiol* 2009;107:1140–8. [[CrossRef](#)]
44. Niyazi N, Lauzon CR, Shelly TE. Effect of probiotic adult diets on fitness components of sterile male Mediterranean fruit flies (Diptera: Tephritidae) under laboratory and field cage conditions. *J Econ Entomol* 2004;97:1570–780. [[CrossRef](#)]
45. Gioacchini G, Maradonna F, Lombardo F, Bizzaro D, Olivotto I, Carnevali O. Increase of fecundity by probiotic administration in zebrafish (*Danio rerio*). *Reproduction* 2010;140:953–9. [[CrossRef](#)]
46. Ibrahim HAM, Zhu Y, Wu C, Lu C, Ezekwe MO, Liao SF, Haung K. Selenium-Enriched Probiotics Improves Murine Male Fertility Compromised by High Fat Diet. *Biol Trace Elem Res* 2012;147:251–60. [[CrossRef](#)]
47. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010;20:711–23. [[CrossRef](#)]
48. Maretta C, Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology* 2017;5:439–44. [[CrossRef](#)]