

DERLEME / REVIEW

İnfertiliteye Yeni Bir Bakış Açısı: Mikrobiyota

A New Perspective on Infertility: Microbiota

Kübra ÖZYER¹, Sümeyye KEMANECİ²

¹Akören İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü, Konya, Türkiye

²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Burdur, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 15.12.2022

Kabul tarihi/Accepted: 27.11.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Sümeyye KEMANECİ, Dr. Öğr. Üyesi
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, İstiklal Yerleşkesi, 15030, Burdur
E-posta: sumeyyeguzel@mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0001-6974-8461

Kübra ÖZYER, Diyetisyen
ORCID: 0000-0002-7417-0948

Öz

Dünya genelindeki toplam doğurganlık hızında hızlı bir düşüş görülmektedir. Artan infertilite oranları, bu durumun nedenleri arasında yer almakta olup çiftlerin %10-15'inin infertiliteden etkilendiği ifade edilmektedir. Genital enfeksiyonlar, over rezerv azlığı, yumurtlama düzensizliği, obezite gibi birçok faktör infertilite nedeni olarak gösterilirken son yıllarda yeni bir bakış açısıyla mikrobiyota da bu faktörler arasında dahil edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası, üreme durumunun gerçekleşmesini sağlayan ve düzeylerinin optimal olması oldukça önemli olan cinsiyet hormonlarını ve metabolitlerini düzenleyebilme yeteneğine sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu uğraması östrojen başta olmak üzere cinsiyet hormonlarının metabolizmasının bozulmasına neden olarak endometriozis, polikistik over sendromu, endometrial hiperplazi gibi çeşitli üreme sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir. Kadın ve erkek genital organları, çeşitli mikroorganizmalar barındırırken baskın florayı Lactobacillus oluşturmaktadır ve bu baskınlık üreme sistemi sağlığı, fertilite ve sağlıklı gebelik ile ilişkilendirilmektedir. Erkek ürogenital sisteminde bulunan çeşitli mikroorganizmaların semen kalitesi ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte erkek ürogenital mikrobiyotasının disbiyozunun enfeksiyonlara, sperm kalitesinde azalmaya ve çeşitli üreme bozukluklarına neden olduğu ifade edilmektedir. Mikrobiyotadaki olumsuz değişiklikler gebelik sürecinde abortus, ölü/preterm doğum, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve diğer birçok olumsuz gebelik sonucu ile ilişkilendirilmektedir. Bu derlemenin amacı insan bağırsak ve ürogenital mikrobiyotası ile fertilite arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası, fertilite, infertilite, ürogenital mikrobiyota.

Abstract

A rapid decline in total fertility rate has been seen worldwide. Increasing infertility rates are among the causes of this condition, that is stated that 10-15% of couples are affected by infertility. While many factors such as genital infections, ovarian reserve deficiency, ovulation irregularity, obesity have been shown as the cause of infertility, microbiota has been included among these factors with a new perspective in recent years. Gut microbiota has the ability to regulate sex hormones and metabolites, which is essential for reproductive status and optimal levels. Dysbiosis of the intestinal microbiota can lead to the deterioration of the metabolism of sex hormones, especially estrogen, and may lead to various reproductive health problems including endometriosis, polycystic ovary syndrome, endometrial hyperplasia. While the female and male genital organs contain various microorganisms, Lactobacillus is the dominant flora, and this dominance is associated with reproductive system health, fertility, and healthy pregnancy. Although it is stated that various microorganisms in the male urogenital system are associated with semen quality, it is stated that dysbiosis of the male urogenital microbiota causes infections, a decrease in sperm quality, and various reproductive disorders. Negative changes in the microbiota are associated with abortion, still/preterm birth, recurrent implantation failure, preeclampsia, gestational diabetes and many other adverse pregnancy outcomes during pregnancy. The purpose of this review is to investigate the relationship between human intestinal and urogenital microbiota and fertility.

Keywords: Gut microbiota, fertility, infertility, urogenital microbiota.

1. Giriş

Doğurganlık anlamına gelen fertilitte, klinik bir gebelik oluşturma kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (1). Bir kadının doğurganlık dönemi (18-49 yaş) boyunca yaşa özel doğurganlık hızı göz önünde bulundurulduğunda dünyaya getireceği çocuk sayısı 'toplam doğurganlık hızı' olarak ifade edilmektedir (2). Dünyadaki toplam doğurganlık hızı 1990'lı yıllarda 3,3 iken 2019 yılında 2,4'e kadar düşmüştür ve düşmeye de devam etmektedir (3,4). Türkiye'deki doğurganlık hızı 1950'li yıllarda 6,9 iken Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-2018'de bu düzeyin 2,3 olduğu belirtilmiştir ve bu rakamlar dünyadaki genel durum ile paralellik göstermektedir (2,5).

Küresel olarak doğurganlık oranlarının düşmeye devam etmesinin önemli nedenlerinden biri artan infertilite oranıdır (6). İnfertilite; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından cinsel yönden aktif, doğum kontrol yöntemleri kullanmayan bir çiftin bir yıl boyunca gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır (7). Dünya çapındaki çiftlerin %10-15'i infertiliteden etkilenirken gelişmekte olan ülkelerde her dört çiftten biri bir yıl içerisinde gebelik elde edememektedir (8). İnfertilite; yaş, biyolojik etmenler, beden kütle indeksi (BKİ), beslenme, sigara, alkol, kafein, stres, yaşam tarzı, egzersiz, sistemik hastalıklar, polikistik over sendromu (PKOS), endometriozis, sperm kalitesi, endokrin bozucu kimyasallar ve sosyolojik faktörler gibi birçok faktörden etkilenmektedir (9). Son yıllarda mikrobiyota bileşiminin ve bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulmasının, sağlıklı üreme ve doğurganlık üzerinde etkili olabileceği düşüncesiyle infertiliteyi etkileyen faktörler arasında yeni bir yaklaşım ile mikrobiyota da eklenmiştir (10).

Mikrobiyota; en fazla gastrointestinal sistemde olmakla birlikte deri, solunum sistemi ve genitouriner sistemde bulunan mikroorganizmalardan oluşan vücudun iç ekosistemidir. Sağlıklı bir mikrobiyota, insana zarar vermeden yaşayan hatta dokuları antijen ve patojenlere karşı koruyarak sağlığa katkı sağlayan mikroorganizmalar içermektedir (11). Yaklaşık 70 kg olan bir insanın bir-iki kilogramının bakterilerden oluştuğu düşünülmektedir ve bu bakterilerden %90'ı gastrointestinal sistemde, %9'u ise ürogenital sistemde bulunmaktadır (12). Mikrobiyotanın patojen mikroorganizmaları uzaklaştırma, antimikrobiyal faktörlerin üretilmesi, mukozal bariyerin güçlendirilmesi, immün sistemin ve sinir sisteminin gelişimi gibi çeşitli koruyucu, metabolik ve yapısal fonksiyonları bulunmaktadır (13). Bunlarla birlikte bağırsak mikrobiyotası, cinsiyet hormonlarını ve metabolitlerini düzenleyerek çeşitli üreme olaylarında da etki göstermektedir (14). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması ve patojen bakterilerin çoğalması, disbiyoz olarak tanımlanmaktadır (15). Bağırsak disbiyozu, östrojen metabolizmasının bozulmasına neden olarak endometriozis, PKOS, endometrial hiperplazi, obezite, metabolik sendrom, kanser, Alzheimer, otizm gibi birçok sağlık sorununa ve infertiliteye neden olabilmektedir (16). Aynı zamanda alt dişi üreme kanalında bulunan östrojen; epitel kalınlığını, glikojen düzeylerini ve mukus sekresyonunu artırma ve dolaylı olarak *Lactobacillus* bolluğunu ve laktik asit üretimini teşvik ederek vajinal pH'ı düşürme gibi mekanizmalar aracılığıyla ürogenital mikrobiyota sağlığını korumaktadır. Dolayısıyla östrojen metabolizmasının bozulması, kadın üreme sistemi mikrobiyotasındaki dengeyi bozarak gebe kalmayı zorlaştırmaktadır (17). Erkek ürogenital sisteminde bulunan çeşitli mikroorganizmaların da sperm

anormallikleri, özellikle anormal motilite, mitokondriyal disfonksiyon ve DNA bütünlüğünün kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmekte; erkek ürogenital mikrobiyotası disbiyozunun enfeksiyonlara, sperm kalitesinde düşmeye ve çeşitli üreme bozukluklarına neden olduğu ifade edilmektedir (18,19).

1.1. Erkeklerde Fertilitte ve Semen Mikrobiyotası

Dünyada infertilite sorunu yaşayan 50 milyon çiftin yarısının erkek birey kaynaklı nedenlerden gebelik elde edemediği düşünülmektedir (20). Bu duruma erkeklerdeki sperm sayısındaki düşüklüğün neden olduğu ifade edilmektedir (21). Carlsen ve ark. (22) tarafından yaklaşık 15 bin erkeğin yer aldığı 1938-1990 yılları arasında yayımlanmış 61 çalışmanın değerlendirildiği sistematik derlemede, ortalama sperm konsantrasyonunun 113 milyon/mL'den 66 milyon/mL'ye ve semen hacminin 3,40 mL'den 2,75 mL'ye önemli düzeyde bir düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Spingart ve ark. (23)'ün yaptığı uzun dönemli bir çalışmada ise 1976-2009 yılları arasında 1114 fertil sperm donasyonu adayının semen kalitesinin zaman içindeki gelişimi incelenmiştir ve toplam sperm sayısında 443,2'den 300,2 milyona, sperm hareketliliğinde %64'ten %49'a ve sperm canlılığında %88'den %80'e düşüş olduğu gözlenmiştir. Erkeklerde görülen infertilitenin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte %15'inin enfeksiyon kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (24).

Erkek ürogenital sisteminde *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma hominis* ve *Trichomonas vaginalis* gibi patojen mikroorganizmaların bulunduğu ve bu mikroorganizmaların cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hastalıkları (19) ile sperm anormallikleri, anormal motilite, yetersiz mitokondriyal fonksiyon ve DNA bütünlüğünün kaybı sonucunda infertiliteye neden olduğu ifade edilmektedir (18). Aynı zamanda bakteriyospermi ve lökospermi gibi enfeksiyonel hastalıklar, spermatogenez üzerindeki olumsuz etkileri ile sperm fonksiyon bozukluğu, genital sistem disfonksiyonu ve/veya obstrüksiyonu ile erkek infertilitesinde rol oynamaktadır (19). Sperm kalitesi ve mikroorganizma türü arasında ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada mikrobiyotadaki *Anaerococcus* cinsi mikroorganizmanın yoğunluğu, düşük sperm kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (25). Lundy ve ark. (26) tarafından infertilite tanısı alan ve babalık geçmişi olan sağlıklı erkeklerin karşılaştırıldığı çalışmada infertil erkeklerde önemli düzeyde bozulmuş semen kalitesi olduğu görülmüştür. İnfertil grupta meni ve idrarın rektuma kıyasla daha fazla *Gardnerella* ve *Corynebacterium* içerdiği; idrara kıyasla semen içeriğindeki *Veillonella* ve *Prevotella* düzeylerinin azaldığı; *Pseudomonas*, *Pseudoxanthomonas* ve *Acidovorax* düzeylerinde ise artış olduğu saptanmıştır. İnfertil erkeklerin rektumunda *Anaerococcus* düzeyi azalmış ve *Lachnospiraceae*, *Collinsella* ve *Coprococcus* düzeyleri artmıştır. Ayrıca infertil erkeklerin semen örneklerinde azalmış *Collinsella* ve artmış *Aerococcus* düzeylerinin olduğu belirlenmiştir. Düşük sperm konsantrasyonu *Prevotella* cinsi ile, toplam hareketli sperm sayısı düşüklüğü *Pseudomonas* düzeyindeki azalma ile ilişkilendirilmektedir. Bu veriler, infertilite öyküsüne sahip erkeklerin sağlıklı erkeklerle kıyasla farklı bir mikrobiyotaya sahip olduğunu göstermektedir (27). Pampiniform damar pleksusunun genişlemesi olarak tanımlanan ve infertilite ile ilişkilendirilen varikoseli (28) tanısı olan ve olmayan infertil erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, *Bacteroides* ve *Peptoniphilus* başta olmak üzere

çok sayıda anaerobik bakteri cinsinde önemli farklılıklar bulunmuştur. Seminal mikrobiyomdaki bu farklılıklar ile varikoseli arasındaki muhtemel çift yönlü ilişkinin infertiliteye neden olabileceği belirtilmiştir (26). Semendeki bakteriyel toplulukların semen kalitesine ve erkek fertilitesine etkisini inceleyen bir çalışmada, normal semen örneklerinde *Lactobacillus/Gardnerella* oranının, düşük kaliteli semen örneklerinde ise *Prevotella* düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca semen mikrobiyotasındaki bakteri topluluk tiplerinin semen sağlığı ile yüksek düzeyde ilişkili olduğu, *Lactobacillus*'un *Prevotella* ve *Pseudomonas*'ın olumsuz etkilerini önlemede etkili olduğu ve semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olabileceği belirtilmiştir (19). Hou ve ark. (29)'nın yaptıkları bir çalışmada ise *Anaerococcus* varlığının düşük sperm kalitesi için bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir. Bu sonuçlar, semen mikrobiyotasındaki bakteri topluluğunun türü ve düzeyinin semen sağlığı ve dolayısıyla fertilitite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle son zamanlarda probiyotiklerin antioksidan ve antihiperlipidemik etkileri ile semen mikrobiyotasındaki düzenleyici rolü dikkat çekmektedir (30). Kötü sperm kalitesinin nedenlerinden biri olan hiperkolesterolemi (31), çeşitli dokularda oksijen radikallerinin üretimini uyarak lipid peroksid düzeyini artırmakta ve lipid peroksidler sperm hücresinde morfolojik değişikliklerle birlikte infertiliteye neden olmaktadır (32). Probiyotikler distal barsak sistemindeki bakterilerin kısa zincirli yağ asitlerini üretmesi ve fermente etmesi yoluyla hepatik düzeyde kolesterol biyosentezini inhibe ederek yüksek kan lipid düzeylerini düşürebilmektedir (33). Valcarce ve ark. (25) tarafından astenozoospermisi olan erkeklere oral *Lactobacillus rhamnosus* CECT8361 ve *Bacteriodes longum* CECT7347 probiyotik tedavisi uygulanan çalışmada, sperm motilitesinin tedavi öncesine göre altı kat, sperm olgunlaşması sırasında ortaya çıkan DNA fragmantasyon sorunlarında 1,2 kat ve hücre içi H₂O₂ düzeylerinin 3,5 kat azaldığı ve antioksidan aktivitenin erkek fertilitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı saptanmıştır. Aynı zamanda sperm hareketliliğinin de önemli düzeyde iyileştiği ve bu etkinin altı hafta sonra bile devam ettiği görülmüştür. Maretti ve Cavallini (34) tarafından yapılan çalışmada ise idiyopatik oligoasthenoteratospermi tanısı konmuş bireylerde *Lactobacillus paracasei* B21060 ve prebiyotik kombinasyonunun sperm hacmini, konsantrasyonunu, motilitesini; spermatozoa sayısını ve tipik formlarının oranını; serum folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve testosteron düzeylerini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak probiyotiklerin infertiliteye neden olabilecek sorunları düzeltebileceği ve fertilitite üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği ifade edilmiştir.

1.2. Kadınlarda Fertilitite ve Vajinal, Servikal, Endometriyal Mikrobiyota

Vajina, serviks ve endometriyumun yer aldığı kadın ürogenital sisteminin (35) önceki yıllarda steril olduğu düşünülürken yakın zamanda bu sistemde mikroorganizmaların yer aldığı kanıtlanmıştır (36). Kadın üreme sisteminde farklı zaman dilimlerinde farklı mikrobiyom toplulukları bulunmaktadır (37). İnsan vajinasının doğumda steril olduğu kabul edilmektedir. Doğum sonrası maternal östrojen desteği ile *Lactobacillus* türü kolonizasyonu oluşurken östrojen düzeyinin düşmesiyle *Lactobacillus* düzeyinde azalma görülmektedir. Ergenlik ile birlikte östrojen düzeyinin yükselmesi ile tekrar *Lactobacillus* yoğunluğu artmaktadır (38). Kadınlarda vajinada *Lactobacillus* yoğunluğu

genital kanal sağlığının korunmasında, enfeksiyonların önlenmesinde ve üreme sağlığında önemli rol oynamaktadır (39). Santos ve ark. (40) tarafından yapılan çalışmada, sağlıklı kadınların vajinal florasından izole edilen çeşitli *Lactobacillus* suşlarının enfeksiyona neden olan patojen bakterilerin sayısını azalttığı görülmüştür. Gebe kalmayı zorlaştıran vajinal disbiyoz, azalmış *Lactobacillus* düzeyi ve artmış ürogenital pH'a neden olan *Gardnerella vaginalis* gibi anaerob topluluk ile ilişkilendirilmiştir (41). Salah ve ark. (42) tarafından infertilite öyküsüne sahip olan ve olmayan kadınlarla yapılan çalışmada, infertilite grubunda %45,5 olan vajinal disbiyoz oranının sağlıklı grupta %15,4 olduğu belirlenmiştir. Kadın ürogenital sisteminde patojen oldukları düşünülen *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus* ve *Bifidobacterium* türü bakterilerin, kendilerinin veya metabolitlerinin oluşturduğu hasarların oosit veya embriyo kalitesini olumsuz etkileyerek gebelik başarısını düşürdüğü ve infertiliteye neden olduğu ifade edilmektedir (43). Kadınlarda vajinal, servikal ve endometriyal mikrobiyota olmak üzere tüm dişi üreme sisteminde hakim olan *Lactobacillus* türleri (44); genital organlarda epitelyal hücrelerin bakteriler tarafından enfekte olmasını önlemekte, virüs, bakteri veya protozoa ile enfekte olmuş hücrelerin yıkımını sağlamakta ve özellikle gebelik sırasında olumsuz sonuçlara yol açabilecek enflamatuvar süreçleri düzenleyerek spermle karşı oluşturulan immün reaksiyonları önleyerek fertilitite oranlarını artırmaktadır (45). İnfertil ve sağlıklı kadınların vajinal, servikal ve endometriyal mikrobiyotalarının karşılaştırdığı bir çalışmada, infertil kadınların vajinasında *Ureaplasma*, serviksinde ise *Gardnerella* göreceli bolluğunun yüksek olduğu belirlenmiştir. Vajinal *Ureaplasma* kolonizasyonu olan infertil beş kadından dördünde baskın *Lactobacillus* popülasyonunu *L. iners*'in oluşturduğu ve infertilite öyküsü olan ve olmayan kadınlarda gebeliğin oluşması, gebelik yaşı ve canlı doğum sayısı arasında önemli ölçüde farklılıklar olduğu saptanmıştır (46). Moreno ve ark. (47) tarafından in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi alan kadınların mikrobiyotalarının incelendiği çalışmada, endometrium mikrobiyotasındaki *Lactobacillus* yoğunluğu ile artmış implantasyon, gebelik oranı ve canlı doğum başarısı arasında pozitif ilişki olduğu ve mikrobiyotadaki disbiyozun infertiliteye neden olduğu ifade edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, IVF sonrası tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınların endometrial mikrobiyota örneklerinde, Human Papilloma Virüsü-6 (HPV-6) (%7) saptanmış ve başarısızlığın patojen virüs çeşitliliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (48). Graspeuntner ve ark. (49)'nın yaptığı çalışmada, fertil popülasyonun serviks mikrobiyotasında *L. crispatus* ve *L. iners* düzeylerinin, infertil bireylerde ise *L. gasseri* düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fertil ve enfeksiyöz olmayan infertil bireylerde mikrobiyom benzer olmakla birlikte enfeksiyöz grupta *Gardnerella* düzeyi diğer iki gruba kıyasla iki kat daha fazla bulunmuştur. Bir başka çalışmada *L. gasseri* bolluğu idiyopatik infertilitede daha sık görülürken, *L. iners* ve *L. crispatus* bolluğu fertilitite grubunda daha sık görülmüştür ve *Lactobacillus* dengesizliğinin idiyopatik infertiliteye neden olabileceği ifade edilmiştir. *L. gasseri*'nin infertilite üzerindeki etkisini oosit DNA fragmantasyonunu tetiklemesi ve erken embriyo ölümüne neden olması ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (50). Tüm bu çalışmaların aksine Koedooder ve ark. (51)'nin yaptığı çalışmada *L. crispatus* nispi yükü ≥ 60 olan kadınlar kötü IVF ile ilişkilendirilmiş ve bu kadınların gebelik elde etme şanslarının genel gebelik oranlarına göre üç kat daha düşük olduğu bulunmuştur.

1.3. Cinsiyet Hormonları ve Bağırsak Mikrobiyotası

Erkeklerde androjenler, kadınlarda östrojen ve progesteron; cinsiyet hormonu olarak görev yapmakta olup (52) bu hormonlar kimyasal olarak aynı yollarla sentezlenmektedir (53). Cinsiyet hormonları, böbrek üstü bezlerinden ve gonadlardan salındıktan sonra karaciğerde konjuge olmakta ve bu konjugasyon işlemi cinsiyet hormonlarının atılımının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle cinsiyet hormonları bağırsakta dekonjuge olmakta ve bu yolla hormonların emiliminde artış sağlanmaktadır. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, kan dolaşımında ve periferik dokularda serbest östrojen ve androjen düzeylerinin modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (54).

Bağırsak mikrobiyotasındaki popülasyonun yaklaşık %90'ı Firmucutes ve Bacteriodes'ten, %10'u Actinobacteria ve Proteobacterium'dan oluşmakta ve Verrucomicrobia diğerlerine göre daha az miktarda bulunmaktadır (55). Bağırsak mikrobiyomu özellikle β -glukuronidaz salınımı ile östrojen düzeyi üzerinde etkili olmaktadır (56). Ayrıca mikrobiyomda bulunan *E.coli* ve *Bacteroides sp.* gibi mikrobiyota üyelerinin safra asitlerinden androjen sentezleme yetenekleri bulunmaktadır (57). Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin değişmesi, cinsiyet hormonlarının dekonjuge olmasını sağlayan enzimlerin yanıtlarında ve dolayısıyla cinsiyet hormonlarının düzeylerinde değişikliklere neden olmaktadır (58). Markle ve ark. (59)'nın yaptıkları bir çalışmada, erkek ratlardan dişi ratlara mikrobiyota transferi yapıldığında dişi ratların testosteron düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada ise cinsiyet hormon düzeyleri yüksek olan bireylerin bağırsak mikrobiyotasında daha fazla çeşitlilik olduğu belirlenmiştir. Yüksek testosteron düzeyi daha bol Acinetobacter, Dorea, Megammonas ve Ruminococcus ile korelasyon gösterirken kadınlarda artmış estradiol, Bacteroidetes düzeyinin artışı ve Firmicutes düzeyinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (52). Siyah gergedanlarda yapılan bir çalışmada ise Aerococcaceae, Atopostipes, Carnobacteriaceae ve Solobacterium bolluğunun; artmış fekal progesteragen metabolit konsantrasyonlarının yanında gebelik ve emzirme sırasındaki üreme başarısı ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (60).

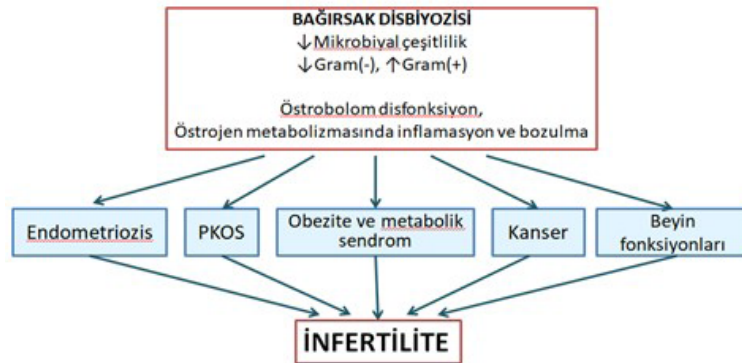
Bağırsak epitelinden emilen östrojen, başta vajina olmak üzere östrojen reseptörü bulunan diğer bölgelere taşınmaktadır (16). Kadın üreme kanalındaki östrojen; epitel kalınlığını, glikojen düzeyini ve mukus sekresyonunu artırma, *Lactobacillus* bolluğunu ve laktik asit üretimini stimüle

etme, vajinal pH'ı düşürme gibi mekanizmalar aracılığıyla ürogenital mikrobiyota sağlığını korumaktadır (17). Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu; östrojenin dekonjuge olarak emilmesini sağlayan β -glukuronidaz aktivitesini azaltarak östrojen düzeyinde değişikliklere neden olmakta, vajina homeostazını etkilemekte ve dolaylı olarak infertilite oluşmaktadır (16) (Şekil 1).

Disbiyoz; kadınlarda artmış mukozal geçirgenlik ile immun sistemi uyarak, insülin konsantrasyonu ve androjen düzeylerindeki yükselmeler ise foliküler gelişimi bozarak infertilite oluşumuna katkı sağlamaktadır (61). Bağırsak mikrobiyotasının değişmesine neden olan faktörler arasında yer alan obezite (62), azalmış gebelik oranı ve artmış gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (63). Bu bağlamda bariatrik cerrahi ve metformin kullanımının mikrobiyotada olumlu değişiklikler sağlayarak fertilitte şansını artırdığı belirlenmiştir (64). Aynı zamanda beslenme düzeninin de fertilitte üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir. Akdeniz tarzı beslenmenin *Lactobacillus*, *Eubacteria*, *Prevotella* (65), *Bifidobacteria* (65,66), *Bacteriodes*, *Faecalibacterium prausnitzii* (66) ve kısa zincirli yağ asitleri düzeylerini artırarak (65,66) Firmicutes ve Blautia düzeylerini azaltarak disbiyozu önlediği ve fertilitte üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir (66). Yüksek yağlı beslenmenin DNA metiltransferaz enzimlerinin değişmesine, gonadlarda ve testislerde global metilasyona neden olarak sperm kalitesini düşürebildiği belirtilmiştir (67). Bununla birlikte keton cisimlerinin sperm hareketi için bir enerji kaynağı olarak kullanıldığı, yüksek kolesterolü diyet ile beslenmenin sperm hareketliliğini, normal morfolojiye sahip sperm yüzdesini ve spermatojenik hücre olgunlaşmasını geri kazandırdığı da ifade edilmektedir (68).

2. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak yapılan çalışmalar, bağırsak ve ürogenital sistem mikrobiyotasındaki disbiyozun, infertilitenin potansiyel bir nedeni olabileceğini göstermektedir (Tablo 1). Bağırsak mikrobiyotası cinsiyet hormonlarının düzeyini değiştirerek dolaylı olarak vajinal mikrobiyotayı da değiştirmekte ve fertilitte başarısında rol oynamaktadır. Kadınlarda özellikle *Lactobacillus*'un üreme, gebelik ve bebek sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmekte ve *Lactobacillus* düzeyindeki azalma; gebeliğin elde edilememesi, gebelik komplikasyonları, düşük ve erken doğum ile ilişkilendirilmektedir. Infertilite tedavisinde bazı probiyotiklerin olumlu etkilerinin görülmesi ise yeni bir bakış açısı oluşturmaktadır. Ayrıca anne ve baba adaylarının



Şekil 1. Östrojen-Bağırsak Mikrobiyomu Etkileşimi

Tablo 1. Mikrobiyotadaki Değişikliğin İnfertilite Üzerine Etkisini Değerlendiren Bazı Çalışmalar

Araştırma	Mikrobiyotadaki Değişiklik	İnfertiliteye Etkisi
Valcarce ve ark. (25)	Anaerococcus düzeyinde artma	Düşük sperm kalitesi
Lundy ve ark. (26)	Prevotella düzeyinde artma, Pseudomonas düzeyinde azalma	Düşük sperm konsantrasyonu, toplam hareketli sperm sayısı düşüklüğü
Weng ve ark. (19)	Prevotella düzeyinde artma	Düşük semen kalitesi
Hou ve ark. (29)	Anaerococcus düzeyinde artma	Düşük sperm kalitesi
Markle ve ark. (59)	Roseburia, Blautia ve Coprococcus düzeylerinde artma	Testosteron düzeylerinde artış
Shin ve ark. (52)	Acinetobacter, Dorea, Megamonas, Ruminococcus ve Bacteroidetes düzeylerinde artma, Firmicutes düzeyinde azalma	Yüksek testosteron düzeyi; estradiol artışı
Pelzer ve ark. (43)	Propionibacterium, Streptococcus, Actinomyces, Staphylococcus ve Bifidobacterium düzeylerinde artma	Oosit veya embriyo kalitesinde düşme ve gebelik başarısında azalma
Wee ve ark. (46)	Ureaplasma ve Gardnerella düzeylerinde artma	Gebelik ve canlı doğum başarısızlığı
Graspeuntner ve ark. (49)	Gardnerella düzeyinde artma	Olumsuz gebelik
Campisciano ve ark. (50)	<i>L. gasseri</i> düzeyinde artma	Oosit DNA fragmantasyonunu tetiklemesi ve erken embriyo ölümü
Koedooder ve ark. (51)	<i>L. crispatus</i> düzeyinde artma	Başarısız in-Vitro Fertilizasyon
Moreno ve ark. (47)	Lactobacillus düzeyinde artma	Artmış implantasyon, gebelik oranı ve canlı doğum başarısı
Coulam ve ark. (48)	Human Papilloma Virüsü-6 varlığı	Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı
Antwis ve ark. (60)	Aerococcaceae, Atopostipes, Carnobacteriaceae ve Solobacterium düzeylerinde artma	Artmış fekal progesteron metabolit konsantrasyonları, gebelik ve emzirme sırasındaki üreme başarısı

gebelik öncesinde ve sırasında mikrobiyotaya olumlu etkileri olan Akdeniz tarzı beslenme modelini benimsemesi, yeterli düzeyde posa alması, doğal prebiyotik ve probiyotik kaynaklarına beslenmelerinde yer vermesi ve dişiyoza neden olan yüksek yağlı, işlenmiş ve şekerli besinlerden uzak durması; fertilite ve canlı doğum şansını artıracaktır. Bu bağlamda bu bakış açısının hem infertilite sorunu yaşayan bireyler hem de sağlık çalışanları tarafından benimsenmesi önemlidir. Tüm bunlarla birlikte mikrobiyota ve infertilite arasındaki ilişkinin net bir şekilde anlaşılması için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

3. Alana Katkı

Tüm dünyada infertilite prevalansının artması, infertiliteye neden olan faktörlerin önemini de beraberinde artırmaktadır. Son yıllarda infertilite ve mikrobiyota arasındaki ilişki dikkat çekmeye başlamış olup literatürde bu konuyu bütüncül bir bakış açısıyla ele alan çok fazla bilimsel yayın bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu derleme, güncel kaynaklar ışığında bağırsak ve ürogenital sistem mikrobiyotasının infertiliteye etkisini değerlendirmektedir ve derlemenin infertilite tedavisine farklı açıdan katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: KÖ, SK; **Tasarım:** KÖ, SK; **Denetleme:** SK; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** KÖ; **Analiz/Yorum:** KÖ, SK; **Literatür Taraması:** KÖ; **Makale Yazımı:** KÖ; **Eleştirel İnceleme:** SK.

Kaynaklar

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril.* 2017 Sep;108(3):393-406. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara; 2019. [cited 2023 Nov 22] Available from: http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf.
- Güner ZB. Uzun ömürlülük riskinin sosyal güvenlik sistemi dengesine etkisi. *Sosyal Güvence.* 2015 Nov;7:58-82.
- worldbank.org [Internet]. World Development Indicators; 2023 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.DYN.TFRT.IN&country=WLD>.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye'de Doğurganlık, Üreme Sağlığı ve Yaşlılık: 2008 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Çalışması. Ankara; 2010. [cited 2023 Nov 22] Available from: http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/23337/turkiyede_dogurganlik_ureme_sagligi_yaslilik_160910.pdf?sequence=1.
- Serour GI, Serour AG. Ethical issues in infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Aug;43:21-31. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.02.008.
- who.int [Internet]. World Health Organisation; 2018 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/infertility>
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012 Dec; 9(12):1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356.
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2-10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Acet F, Şahin G, Tavmergen Göker EN, Tavmergen E. Mikrobiota ve infertilite. *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi.* 2021 Feb;5(1):18-22. DOI: 10.24074/tjirms.2020-80464.

11. Mutic AD, Jordan S, Edwards SM, Ferranti EP, Thul TA, Yang I. The postpartum maternal and newborn microbiomes. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017 Nov/Dec;42(6):326-331. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000374.
12. González A, Vázquez-Baeza Y, Knight R. SnapShot: the human microbiome. *Cell*. 2014 Jul;158(3):690-690. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.019.
13. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut*. 2017 Mar;222:1-9. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.11.045.
14. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014 Aug;28(8):1221-38. DOI: 10.1210/me.2014-1108.
15. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/doğa05414.
16. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017 Sep;103:45-53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
17. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 Sep;91:42-50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
18. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl*. 2011 Oct;34(5 Pt 2):330-47. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01200.x.
19. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, 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 Oct;9(10):e110152. DOI: 10.1371/journal.pone.0110152.
20. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
21. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov;23(6):646-659. DOI: 10.1093/humupd/dmx022.
22. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992 Sep;305(6854):609-13. DOI: 10.1136/bmj.305.6854.609.
23. Splingart C, Frapsauce C, Veau S, Barthélémy C, Royère D, Guérif F. Semen variation in a population of fertile donors: evaluation in a French centre over a 34-year period. *Int J Androl*. 2012 Jun;35(3):467-74. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01229.x.
24. Jung JH, Kim MH, Kim J, Baik SK, Koh SB, Park HJ, et al. Treatment of leukocytospermia in male infertility: A systematic review. *World J Mens Health*. 2016 Dec;34(3):165-172. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.3.165.
25. Valcarce DG, Genovés S, Riesco MF, Martorell P, Herráez MP, Ramón D, et al. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. *Benef Microbes*. 2017 Apr;8(2):193-206. DOI: 10.3920/BM2016.0122.
26. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in male infertility. *Eur Urol*. 2021 Jun;79(6):826-36. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014.
27. Bajic P, Wolfe AJ. The microbiome of male infertility: paving the road ahead. *Eur Urol*. 2021 Jun;79(6):837-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.02.009.
28. Lundy SD, Sabanegh ES Jr. Varicocele management for infertility and pain: A systematic review. *Arab J Urol*. 2017 Dec;16(1):157-70. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.003.
29. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril*. 2013 Nov;100(5):1261-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991.
30. Akgül T, Doğanekin E, Ağras K. İdiyopatik erkek infertilitesinde probiyotiklerin yeri. *Androl Bul*. 2019 Dec;21:67-71. DOI: 10.24898/tandro.2019.57442.
31. Bashandy AES. Effect of fixed oil of *Nigella sativa* on male fertility in normal and hyperlipidemic rats. *Int J Pharmacol*. 2007 Jan;3:27-33. DOI: 10.3923/ijp.2007.27.33.
32. De La Cruz JP, Quintero L, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. Lipid peroxidation and glutathione system in hyperlipemic rabbits: influence of olive oil administration. *Biochim Biophys Acta*. 2000 May;1485(1):36-44. DOI: 10.1016/s1388-1981(00)00027-5.
33. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr*. 2000 Feb;130(2):410-4. DOI: 10.1093/jn/130.2.410S.
34. 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 May;5(3):439-44. DOI: 10.1111/andr.12336.
35. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. Berlin, Heidelberg: Springer; 1981. 89-256 p.
36. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2018 Nov;18(1):40-50. DOI: 10.1002/rmb2.12249.
37. Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and human reproduction: The case of female infertility. *High Throughput*. 2020 May;9(2):12. DOI: 10.3390/ht9020012.
38. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Gioia CJ, Maric D, Hope TJ, et al. Glycogen levels in undiluted genital fluid and their relationship to vaginal pH, estrogen, and progesterone. *PLoS One*. 2016 Apr;11(4):e0153553. DOI: 10.1371/journal.pone.0153553.
39. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar;289(3):479-89. DOI: 10.1007/s00404-013-3064-9.
40. Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, et al. Selection of lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology*. 2016 Jul;162(7):1195-207. DOI: 10.1099/mic.0.000302.
41. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol*. 2016 Jan;6:1528. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01528.
42. Salah RM, Allam AM, Magdy AM, Mohamed ASH. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Mar;167(1):59-63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.031.
43. Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA, Ross T, Beagley KW, Knox CL. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PLoS One*. 2013 Mar;8(3):e59062. DOI: 10.1371/journal.pone.0059062.
44. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):813-20. e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.028.
45. Torcia MG. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(2):266-78. DOI: 10.3390/ijms20020266.
46. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Jun;58(3):341-8. DOI: 10.1111/she.12754.
47. 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 Dec;215(6):684-703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.

- 48.** Coulam CB, Bilal M, Salazar Garcia MD, Katukurundage D, Elazzamy H, Fernandez EF, et al. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Jul;80(1):e12862. DOI: 10.1111/aji.12862.
- 49.** Graspentner S, Bohlmann MK, Gillmann K, Speer R, Kuenzel S, Mark H, et al. Microbiota-based analysis reveals specific bacterial traits and a novel strategy for the diagnosis of infectious infertility. *PLoS One.* 2018 Jan;13(1):e0191047. DOI: 10.1371/journal.pone.0191047.
- 50.** Campisciano G, Florian F, D'Eustacchio A, Stanković D, Ricci G, De Seta F, et al. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol.* 2017 Jul;232(7):1681-8. DOI: 10.1002/jcp.25806.
- 51.** Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod.* 2019 Jun;34(6):1042-54. DOI: 10.1093/humrep/dez065.
- 52.** Shin JH, Park YH, Sim M, Kim SA, Joung H, Shin DM. Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome. *Res Microbiol.* 2019 Jun-Aug;170(4-5):192-201. DOI: 10.1016/j.resmic.2019.03.003.
- 53.** Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb;32(1):81-151. DOI: 10.1210/er.2010-0013.
- 54.** Pace F, Watnick PI. The interplay of sex steroids, the immune response, and the intestinal microbiota. *Trends Microbiol.* 2021 Sep;29(9):849-59. DOI: 10.1016/j.tim.2020.11.001.
- 55.** Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine.* 2018 Sep;61(3):357-71. DOI: 10.1007/s12020-018-1605-5.
- 56.** Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011 Oct;10(4):324-35. DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.003.
- 57.** He M, Gao J, Wu J, Zhou Y, Fu H, Ke S, et al. Host gender and androgen levels regulate gut bacterial taxa in pigs leading to sex-biased serum metabolite profiles. *Front Microbiol.* 2019 Jun;10:1359. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01359.
- 58.** Sato R, Suzuki T, Katayose Y, Miura K, Shiiba K, Miki Y, et al. Aromatase in colon carcinoma. *Anticancer Res.* 2012 Aug;32(8):3069-75.
- 59.** Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013 Mar;339(6123):1084-8. DOI: 10.1126/science.1233521.
- 60.** Antwis RE, Edwards KL, Unwin B, Walker SL, Shultz S. Rare gut microbiota associated with breeding success, hormone metabolites and ovarian cycle phase in the critically endangered eastern black rhino. *Microbiome.* 2019 Feb;7(1):27-38. DOI: 10.1186/s40168-019-0639-0.
- 61.** Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses.* 2012 Jul;79(1):104-12. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.04.016.
- 62.** Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009 Jul;33(7):758-67. DOI: 10.1038/ijo.2008.260.
- 63.** Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec;207:220-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.001.
- 64.** Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, Dettlaff-Pokora A, Swierczynski J. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct;22(39):8698-719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
- 65.** Nagpal R, Shively CA, Register TC, Craft S, Yadav H. Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Res.* 2019 May;8:699. DOI: 10.12688/f1000research.18992.1.
- 66.** Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Effects of the Mediterranean Diet on Health and Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023 Apr;15(9):2150. DOI: 10.3390/nu15092150.
- 67.** Sukur G, Uysal F, Cinar O. High-fat diet induced obesity alters Dnmt1 and Dnmt3a levels and global DNA methylation in mouse ovary and testis. *Histochem Cell Biol.* 2023 Apr;159(4):339-52. DOI: 10.1007/s00418-022-02173-2.
- 68.** Liu CY, Chang TC, Lin SH, Tsao CW. Is a Ketogenic Diet Superior to a High-Fat, High-Cholesterol Diet Regarding Testicular Function and Spermatogenesis? *Front Nutr.* 2022 Feb;9:805794. DOI: 10.3389/fnut.2022.805794.