

Erkek Ürogenital Hastalıkları ve Mikrobiyota

Male Urogenital Diseases and Microbiota

İbrahim KELEŞ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Afyon

Keleş İ. Erkek Ürogenital Hastalıkları ve Mikrobiyota.

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):86-94.

Özet

İnsan mikrobiyotası, insan vücudunda yaşayan ve insan hücre dışındaki bakteri, mantar, virüs ve protozoa ailesinden oluşan bir topluluktur. Mikrobiyotalar vücutta kendi üreme özelliklerine uygun her yerde yaşayabilirler, en uygun ortam ise gastrointestinal sistemdir. Fakat cilt, üst solunum sistemi ve ürogenital sistemde de bulunurlar. Üriner sistem hastalıklarının gelişmesinde ve progresyonunda özellikle barsak mikrobiyotasının özel bir rolü vardır. Bu Mikrobiyota insanda statik değildir, çevresel faktörlere karşı cevap oluşturur ve gelişir. Bunu hem oral alınan yiyecekler hem de ilaçlar etkiler. Kültürler arasındaki diyet ve yaşam stili farklılıkları insan barsağında hızlı ve tekrar üretilebilir değişikliklere yol açar. Benzer şekilde hem oral hem parenteral alınan antibiyotiklerin insan gastrointestinal sisteminde mikrobiyal ekosistem üzerinde anlamlı etkileri vardır.

Son yıllarda intestinal mikrobiyotanın idrarı kompozisyonunu etkilediği bunun da taş oluşumu insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Oxalobacter formigenes oxalatı barsakta parçalayan gram (-) bir bakteridir. Bu mikroorganizmanın yokluğunda hiperoksalüri ve oxalat taşı oluşumu arasında direkt ilişki olduğunu klinik bulgular göstermektedir. Oxalatı parçalayan mikroorganizmanın probiyotik formülasyonunda insan ve hayvanlarında oral olarak verilmesinin geçici olarak idrar oxalat miktarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu formülasyonda Lactobacillus, bifidobakterium ve enterokoklar en çok kullanılmıştır. Peniste preputial dokunun çıkartılması olarak tanımlanan sünnet genital bakteriyel toplulukları değiştirebilir. Yapılan çalışmalar erkek sünnetinin HIV, HSV tip 2 ve HPV enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca sünnetli erkeklerin bayan partnerlerinde de trichomoniasis ve bakteriyel vajinosis riskinin azaldığı görülmüştür. Probiyotikler intestinal ve vajen florasının dengesini sağlayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller, immün sistemi şekillendirir, barsak endotel hücrelerini düzenler, mineral ve vitaminlerin biyoyararlanımını artırır ve barsak hareketlerini modifiye eder. Sonuç olarak intestinal mikrobiyotanın kötü regülasyonunun kanser, alerjik durumlar, metabolik ve inflamatuvar barsak hastalıklarının gelişiminde rolü olabileceği artık bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Ürogenital Hastalıklar, Probiyotikler.

Abstract

Human microbiota is a community of bacteria, fungi, viruses, and protozoa living in the human body outside the human cell. Microbiota can live anywhere in the body in accordance with their reproductive traits, the most suitable medium is the gastrointestinal system. Bowel microbiota has a special role in the development and progression of urinary system diseases. This microbiota is not static in human, responds to environmental factors and develops. It affects both oral food and medicines. Dietary and lifestyle differences among cultures lead to rapid and reproducible changes in the human gut. Similarly, oral and parenteral antibiotics have significant effects on the microbial ecosystem in the human gastrointestinal tract.

In recent years, intestinal microbiota has affected the composition of urine, which is thought to increase the incidence of stone formation. Oxalobacter formigenes is a gram (-) bacterium that breaks down in the intestine. Clinical findings indicate that there is a direct relationship between hyperoxaluria and oxalate stone formation in the absence of this microorganism. It has been shown that orally administration of probiotic formulation of oxidizing microorganisms in humans and animals causes a temporary decrease in the amount of urinary oxalate. Clinical findings indicate that there is a direct relationship between hyperoxaluria and oxalate stone formation in the absence of this microorganism. Lactobacillus, bifidobacterium and enterococci are the most commonly have been used in this formulation. The circumcision described as removal of the preputial tissue of the penis may alter genital bacterial communities. Studies have shown that male circumcision reduces HIV, HSV type 2 and HPV infections. It also reduces trichomoniasis and bacterial vaginosis risk in partners of circumcised men. Probiotics prevent the multiplication of pathogenic microorganisms by providing intestinal and vaginal flora stabilization and probiotics shape the immune system, regulate intestinal endothelial cell, increase the bioavailability of minerals and vitamins and modify bowel movements. As a result it is now known that the impaired regulation of intestinal microbiota may play a role in the development of cancer, allergic conditions, metabolic and inflammatory bowel diseases.

Keywords: Microbiota, Urogenital Diseases, Probiotics.



Geliş Tarihi / Received : 08.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 20.08.2017

*Corresponding Author:

Doç. Dr. İbrahim KELEŞ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Afyon

E-mail: drkeles@hotmail.com

Giriş

Geniş anlamda düşüncecek olursak insan mikrobiyotası, insan vücudunda yaşayan ve insan hücresi dışındaki bakteri, mantar, virüs ve protozoa ailesinden oluşan bir topluluktur. Araştırma sonuçlarına göre mikrobiyota sayısı, insandaki hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadardır¹. Bunlar ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemde yer alır. Fakat cilt, üst solunum sistemi ve ürogenital sistemde de bulunur². Sadece barsaklarda var olduğu bilinen 100 trilyon canlı bakteri bulunmaktadır. Mikrobiyotalar vücutta kendi üreme özelliklerine uygun her yerde yaşayabilirler, en uygun ortam ise gastrointestinal sistemdir. Üriner sistem içindeki hastalıkların gelişmesinde ve progresyonunda özellikle barsak mikrobiyotasının özel bir rolü vardır. Barsak florasındaki değişiklikler sonucunda birçok mikrobiyal metabolitler idrara geçer, bunlar da disbiyotik bir barsağın göstergesi olarak kullanılabilir. İnsanda kolonda *Oxalobacter formigenes* oxalatı primer substrat olarak kullanılır. Oxalatın barsakta parçalanması için bu yüzden bu bakteriye ihtiyaç duyulur. Çalışmalar göstermiştir ki bu bakterilerin eksik olduğu bireylerde üriner oxalat atılımı artmıştır³. Uzun süre antibiyotik tedavisi alan kistik fibrozisli hastalarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında *Oxalobacter formigenes*'in daha düşük miktarlarda kolonize olduğu olduğu, bunun da kalsiyum oxalat taşı oluşumunu arttırdığı görülmüştür⁴. Üriner mikrobiyotadaki değişiklikler nörojenik mesane disfonksiyonu, interstisyel sistit ve urgency inkontinans gibi hastalıklarla ilişkilidir⁵. Disbiyotik bir barsak mikrobiyotasının genetik mutasyonların gelişimine katkıda bulunarak; epigenetik değişiklikler ve aberant immünolojik sinyal yollarına bağlanarak hastalık geliştirdiği düşünülmektedir^{6,7}. Farklı vücut yüzeyleriyle birlikte olan bakteriyel Mikrobiyotalar patojenlerin kolonizasyonuna direncini etkileyebilir ve bu durum bazı otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Gastrointestinal mikrobiyotanın disbiyotik durumu patojenlerin aşırı büyümesini tetikleyebilir⁸. *C. difficile* crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi kronik inflamatuvar durumlarla birlikte olabilir^{9,10}. İnsanda normal barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler inflamatuvar barsak hastalıkları, kolorektal kanserler, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, meme kanseri, otoimmün hastalıklar, otizm spektrumlu hastalıklar ve posttravmatik stres bozukluğu gibi durumlarda gösterilmiştir¹¹⁻¹⁴. Küçük memelilerde yapılan bir çalışma barsak mikrobiyotası ve merkezi sinir sistemi arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Daha önceki çalışmalarda da barsak beyin aksının varlığından bahsedilmiş ve bu organların birbirlerini modüle

ettiği söylenmiştir^{15,16}.

Ürogenital Mikrobiyota

Üropatojenik *E.coli* ve diğer üropatojenlerin intestinal sistemde bulunduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir^{17,18}. Özellikle bayanlarda vaginal introitus ve üretrada *E.coli* kolonizasyonu tespit edilmiştir¹⁸. *Lactobacillus spp.*lar normal vaginal florada bulunur, laktik asit ve hidrojen peroksit üretir¹⁹. *Lactobacillus spp.* vaginal sekresyonlardaki proinflamatuvar sitokinlerin dengesini ayarlar²⁰ ve bazı patojenlerin invazyon ve kolonizasyonunu engeller²¹. Spermicid ajanlar ve beta-laktam antibiyotikler *Lactobacillus*ları kolaylıkla öldürebilir ve vaginal floranın koruyucu özelliğini bozar^{22,23}. Vaginal florada *Lactobacillus*ların total kaybı vajen pH'ını yükseltir ve üriner sistem enfeksiyonu riski artar²⁴. Bakteriyel vajinosis dediğimiz durum ortaya çıkar, *Lactobacillus*lar tamamen kaybolur ve disbiyotik flora sonucunda *E. coli* kolonizasyonu artar²⁵. Böylece de cinsel yolla geçen bakteriyel ve viral enfeksiyonlara duyarlılık artar²⁶. Bu mikrobiyota değişikliklerinin kadın üreme sistemi üzerinde üreme sağlığını etkileyebilecek güçlü bağlantıları olduğu gösterilmesine rağmen; erkeklerdeki mikrobiyota değişikliklerinin erkek infertilitesi ile bağlantılarının zayıf olduğu görülmektedir²⁷.

Bu Mikrobiyota insanda statik değildir, çevresel faktörlere karşı cevap oluşturur ve gelişir. Bunu hem oral alınan yiyecekler hem de ilaçlar etkiler. Kültürler arasındaki diyet ve yaşam tarzı farklılıkları insan barsağında hızlı ve tekrar üretilebilir değişikliklere yol açar²⁸. Benzer şekilde hem oral hem parenteral alınan antibiyotiklerin insan gastrointestinal sisteminde mikrobiyal ekosistem üzerinde anlamlı etkileri vardır. Bundan dolayı antibiyotik ve ilaçlar reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Fırsatçı bir ajan alan *C. difficile*'nin antibiyotik ilişkili gastroenteritlere ve hatta hayatı tehdit eden pseudomembranöz enterokolit gibi durumlara yol açabileceği bilinmelidir.^{29,30}.

1. Nefrolitiasis

Nefrolitiasis genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği kompleks bir hastalıktır ve %56 oranında herediter geçişi bildirilmiştir(31). Son yıllarda intestinal mikrobiyotanın idrannın kompozisyonunu etkilediği bunun da taş oluşumu insidansını değiştirdiği düşünülmektedir. *Proteus türleri* ve üreaz üreten diğer bakterilerin struvite taşı oluşumuyla birlikteliği vardır. Batı tipi diyet ve yaşam genetik

kompozisyonu ve intestinal mikrobiyotanın metabolik aktivitesi ni değiştirmiştir. Obezite, koroner vasküler hastalıklar alerjiler ve metabolik sendrom gibi hastalıkların artan insidansı ile bakteriyel popülasyondaki bu değişiklikler birlikte görülmektedir³².

Oxalobacter formigenes oxalatı bağırsakta parçalayan gram (-) bir bakteridir ve üriner oxalat sekresyonunu azalttığı 1985 yılında bulunmuştur³³. Bu mikroorganizmanın yokluğunda hiperoksalüri ve oxalat taşı oluşumu arasında direkt ilişki olduğunu klinik bulgular göstermektedir. Son zamanlarda Hateh ve arkadaşları bifidobacterium lactus kolonizasyonunun diyetdeki oxalatı parçalayarak üriner oxalatı azalttığını hayvan modelinde göstermiştir³⁴. Güney Afrika'da erkeklerde yapılan bir çalışmada lactobacillus türlerinin oxalatı parçalama kapasitesini arttırdığını bunun da böbrek kalsiyum oxalat taşı oluşumunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir³⁵. Oxalobacter formigenes kolonizasyonu Amerikalı erişkinlerde %38'dan %62'ye kadar değişen bir aralıkta görülürken, antibiyotik kullanımında azaldığı görülmüştür. Kore'de ise %77 civarında oxalobacter formigenes kolonizasyonu rapor edilmiştir^{36,37}.

İnflamatuvar barsak hastalıkları tekrarlayan nefrolitiasis, morbid obezite, kistik fibrozis gibi patolojik durumlarda oxalobacter formigenes kolonizasyonunun azaldığı rapor edilmiştir ve bu durumların da kalsiyum oxalat taşlarıyla birlikteliği vardır. Bu mikroorganizma 6-9 aydan küçük çocuklarda saptanmaz. Yaklaşık 1 yaş civarında sindirim sisteminde görülmeye başlar, 3-4 yaşa kadar tüm çocuklarda kolonize olur. Kistik fibrozisli hastalarda akciğer enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılıktan dolayı sıkça kullanılan antibiyotikler oxalobacter formigenes kolonizasyonunu azaltır ve taş hastalığı prevalansında artış olur. Yapılan bir çalışmada kistik fibrozisli hastalarda kontrol grubuna göre oxalobacter formigenes kolonizasyonunun azaldığı ve sonuçta üriner oxalat atılımının arttığı gösterilmiştir³⁸. Duncan ve arkadaşları tek doz oral oxalobacter formigenes alımını takiben üriner oxalat atılımında azalma olduğunu ve oxalatın parçalanma aktivitesinde tekrar iyileşme olduğunu göstermişlerdir³⁹. Oxalobacter formigenes suşları kinolon, tetrasiklin, makrolidler ve metronidazol gibi çoklu antibiyotiklere duyarlıdır. Prospektif bir çalışmada klaritromisin veya metronidazol alan grupta oxalobacter formigenes kolonizasyonu %38'lerde iken, antibiyotik almayan grupta %92 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak antibiyotige maruz

kalma oxalobacter formigenes eliminasyonuna ve sonuçta da böbrek taşı oluşumu için artmış bir risk faktörü olabilmektedir⁴⁰. Oxalatı parçalayan mikroorganizmanın probiyotik formülasyonunda insan ve hayvanlarında oral olarak verilmesinin geçici olarak idrar oxalat miktarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu formülasyonda Lactobacillus, bifidobacterium ve enterokoklar en çok kullanılmıştır⁴¹.

2. Kronik prostatit (KP) ve Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS);

Kronik prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromu çok değişik semptomlarla karakterize ve yaşam kalitesini anlamlı şekilde etkileyen bir durumdur. Çoğu klinisyen teşhis ve tedavide zorluk çekmektedir. Çoğunlukla pelvik bölgede tipik ağrılar, obstrüktif ve irritatif işeme semptomları, ağrılı ejakülasyon, cinsel disfonksiyon, depresyon ve/veya psikososyal semptomlar görülebilir ve erkek popülasyonun %10-15'i hayatının bir döneminde etkilenebilir⁴². Bu hastaların %80 kadarında antibiyotik tedavisine rağmen semptomları tekrar etmekte ve çoklu ilaç kullanımı nedeniyle antibiyotiklerin etkinliği azalmaktadır⁴³. Bu nedenle hastalarda anti-inflamatuvar ilaçlar, finasterid, fitoterapötik ajanlar, reseptör blokları, anxiolitikler, pentosan polisülfat gibi ajanlar da tedavide kullanılmaktadır⁴⁴. Ayrıca bu hasta grubunda tamamlayıcı ve alternatif medikal tedavi arayışıyla bioflavonoid türevi olan quercetin isimli ajan barsak mikrobiyotasının kompozisyonu tamamlamak amacıyla kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada kronik prostatitli hastalarda %59'unda quercetin alımının hastaların semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiştir⁴⁵. Bu hastalıkta otörler quercetin disbiyotik olan barsak mikrobiyotasında beklenen anlamlı değişikliği yaptığı konusunda fikir birliğine varmışlar, yüksek yağ içerikli batı tipi diyetin ise bu hastalığı indüklebileceğini vurgulamıştır⁴⁶.

Kırksekiz sağlıklı 60 kronik prostatitli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada koriniform bakteriler, lactobacilluslar, koagülaz (-) stafilokoklar, mikrokoklar ve streptokoklar her iki grup hastada izole edilirken; enterobakterler, enterokoklar ve stafilokok aureus'un sadece kronik prostatitli hastalardan izole edildiği gösterilmiştir⁴⁷. Kronik inflamasyonun da prostat kanseri gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynadığından şüphelenilmektedir⁴⁸. Yapılan bir çalışmada, elle yapılan prostat masajında ve seminal sıvıda mikrobiyal popülasyonda anlamlı değişiklikler olduğu prostat kanseri ve

benign prostat hiperplazisi'nde de gösterilmiştir⁴⁹. Prostat kanserli hastalarda birçok E. coli türünün idrarda azaldığı izlenirken, elle prostat masajı (EPS) ve seminal sıvıda ise arttığı görülmüş. Buna karşın birçok enterokok türünde de seminal sıvıda anlamlı artış olurken, EPS ve idrarda çok az değişiklik olduğu rapor edilmiştir⁴⁹.

3. İnfertilite

İnfertilitenin nedenleri halen tam olarak ortaya konmamıştır. Ancak genital sistem enfeksiyonlarının her iki cinsten bu duruma katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bayanlarda Pelvik inflamatuvar hastalığın tubal transportu bozarak infertiliteye katkıda bulunduğu^{50,51}, bildirilirken Prostatit'in de erkek genital obstrüksiyonuna neden olduğu ve spermatogenezi bozduğu bilinmektedir. Prostatitli vakalarda yüksek derecede oksidatif stres'in spermatozoa DNA hasarı yaptığı ve motiliteyi değiştirdiği gösterilmiştir^{52,53}. Yapılan bir çalışmada prostatitli hastalarda %17 oranında ureoplazma parvum izole edilirken kontrol grubunda tespit edilmemiştir⁵⁴. Üreoplazma parvum infertil çiftlerde genital sistemde sıklıkla bulunmaktadır. Cinsel ilişki de vaginal mikrobiyotada anlamlı kaymaya neden olarak vaginal florayı az da olsa baskılamaktadır⁵⁰.

4. Sünnet

E. coli, pseudomonas spp., proteus spp., klebsiella spp. gibi gram(-) bakteriler uretra çevresinde predominat olarak bulunmaktadır. Erkek sünnetinin HIV bulaşma riskini %50-60'a kadar azalttığı^{56,57}, HSV tip 2 enfeksiyon riskini de düşürdüğü gösterilmiştir⁵⁸. Sünnetin klasik cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan clamidya trachomatis, neisseria gonore, triponema pallidum ve trichomonas vaginalis enfeksiyonlarına karşı koruduğu ise belirsizdir^{59,60}. Penis preputial dokunun çıkartılması nemli subpreputial çevreyi de elimine ederek genital bakteriyel toplulukları değiştirebilir⁶¹. Uganda da 77 kontrol ve 79 erkek sünnet yapılan hastalar üzerinde yapılan çalışmada sünnetin koroner sulcus bakteriyel yükünü azalttığı ve mikrobiyolojik florayı değiştirdiği gösterilmiştir. Peorhyromans spp., provotella spp., negativococcus spp., dialister spp., mobilin-cus spp. gibi aneorobların prevalansının sünnet sonrası azaldığı, ayrıca 6 clostridales türünün de düşürdüğü gösterilmiştir⁶¹. Ayrıca adölesanlar arasında yapılan başka bir çalışmada da sünnetle birlikte koagülaz (-) stafilokok spp. sayısında artış olurken gram (-)'lerin birçoğunda ve enterokoklarda azalma olduğu görülmüştür⁶².

Başka bir çalışmada da sünnetten sonra stafilokok aereus düzeylerinde bir azalma ya da herhangi bir değişiklik olmadığı yönünde rapor verilmiştir⁶².

Randomize yapılan çalışmalar erkek sünnetinin HIV, HSV, tip 2 ve HPV enfeksiyonlarını erkeklerde azalttığı gösterilmiştir^{56,63,64}. Ayrıca bir çalışmada da sünnetli erkeklerin bayan partnerlerinde trichomoniasis ve bakteriyel vajinosis riskinin azaldığı görülmüştür⁶⁵. Mikroorganizmaların yol açtığı genital mukozal inflamasyon HIV hedef hücrelerini aktive ederek HIV enfeksiyonuna duyarlılığı artırır⁶⁶. Supreputial anoksik mikroçevre HIV'in CD4 hücrelerini aktive edebilen proinflamatuvar aneorobları destekleyebilir. Sünnet sonrası anaerobik bakterilerde azalmayla birlikte, sünnet HIV ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların geçişinde önemli rol oynayabilir⁶¹. Lane ve arkadaşları HIV(-) Ugandalı erkek hastada sünnet öncesi ve sonrasında koronal sulcus Mikrobiyotasını değerlendirmişler ve sünnet sonrasında anaerobik ajanlarda ciddi azalma tespit etmişler, aerobik mikroorganizmalarda ise anlamlı değişiklik gözlemlenmemişlerdir⁶¹.

5. Mesane Tümörü

Yüzeysel Mesane kanserli hastalarda tümör tekrarlama oranı 5 yıl içinde %66, 15 yıl içinde ise %88'ler civarındadır⁶⁷. Transüretral tümör rezeksiyonunu takiben verilen intravezikal BCG (canlı mycobacterium tuberculosis aşısı) tedavisi şu an için tekrar önlemede en etkili tedavi şeklidir. Ancak BCG'ye rağmen hastaların hemen hemen yarısında hastalıkta tekrarlama ve ilerleme izlenmektedir⁶⁸. BCG mesane duvarıyla etkileşim sonucu fibronektine bağlanarak başanlı bir immünoterapiyle, CD8 T hücrelerini aktive ederek etki göstermektedir⁶⁹. Çift kör randomize plesebo kontrollü yapılan bir çalışmada oral verilen Lactobasillus casei shirota'nın yüzeysel mesane tümöründe tekrarlama azalttığı gösterilmiştir. Bunu da immün sistemle etkileşerek gösterdiği düşünülmektedir⁷⁰.

6. Kronik Böbrek Hastalığı

İntestinal mikrobiyotanın kötü regülasyonu kanser, metabolik ve inflamatuvar barsak hastalıklarının gelişiminde rolü olabileceği vurgulanmıştır⁷¹. Son zamanlarda da kronik böbrek hastalıklarının disbiyotik barsak mikrobiyotasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷². Son yıllardaki veriler üreminin gastrointestinal mukozadaki bozukluklar

ve intestinal ekosistemdeki dengesizliklerle birlikte olduğuna ışık tutmaktadır⁷². Üremik toksinlerin artmış intestinal konsantrasyonları mikrobiyal disbiyosise neden olabilir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da üremik retansiyon moleküllerinin üretiminden dolayı kötü bir barsak mikrobiyotasının ilişkisi gösterilmiştir^{73,74}. Probiyotiklerin etkinliği üremik toksinlerin üretimini⁷⁵ azaltma yönünde olur ve bazı hayvan modellerinde ve insanda kronik böbrek hastalıklarında probiyotiklerin konakçı immün sistemini güçlendirdiği katıtlanmıştır⁷⁶. Bazı probiyotiklerin de B hücrelerinin oranını ve sekretuar IgA düzeylerini arttırdığı da gözlemlenmiştir. Bu yolla da özellikle kronik böbrek hastalıklarında artmış *C. difficile* enfeksiyonunu azaltılabileceği vurgulanmıştır⁷⁷.

7. Yaşlanma

Yaşlanmayla birlikte erkekte infravezikal obstrüksiyon ve detrüör insitabilitesi görülme sıklığı artmakta ve mesanenin miksiyonda boşalması güçleşmektedir. Polimikrobial üriner sistem enfeksiyonları yaşlı popülasyonlarda daha yaygındır ve hastalığın ciddiyeti de artmaktadır⁷⁸. Ayrıca yaşla birlikte fiziksel, hormonal ve immün sistemdeki zayıflamayla üriner sistem enfeksiyon riskinde artış olmaktadır⁷⁹.

8. Antibiyotik Kullanımı

Florokinolon grubu bir antibiyotik olan Ciprofloksasin, üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılmakta ve bu ajanın KP/KPAS lu hastalarda mikrobiyotayı değiştirdiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 2x1 toplam 5 gün ciprofloksasin alımı sonrasında dışkı örnekleri toplanmış ve incelendiğinde barsak Mikrobiyotasının hem miktarını hem de çeşitliliğini etkilediği görülmüştür. Tedavi bitiminden 4 hafta sonrasına kadar bu değişiklikler devam etmiştir⁸⁰.

9. Üriner Enfeksiyona Karşı Probiyotikle Tedavi

Üriner sistem enfeksiyonu yenidoğandan geriatrik yaş grubuna kadar yaygın bir problemdir. İdrar çeşitli sıvılar tuzlar ve atık ürünlerini içerir, genellikle de bakteri içermez. Bayanların hemen hemen %50-60'ı hayatının bir döneminde Üriner sistem enfeksiyonu ile karşı karşıya kalmaktadır⁸¹. *E. coli* proteus, klebsiella ve stafilococcus saprophyticus, virüsler, mantarlar ve parazitlerde üriner sistem enfeksiyonuna neden olabilir. Fakat en çok neden olan ajan birçok ülkede *E.coli* olarak bulunmuştur⁸². Antibiyotik tedavisi üriner sis-

tem enfeksiyonuna karşı iyi bir tedavi seçeneğidir. En çok başlanan antibiyotikler; trimetaprim-sulfometaxazol, nitrofurantoin, ciprofloksasin, levofloksasin, penisilin ve amoksisilindir⁸³. Fakat uzun süreli antibiyotik tedavisi normal florada yıkıma ve ilaç rezistansı gelişmesine neden olur⁸⁴. *Lactobasillus* normal floranın önemli bir parçasıdır, oral kavite, gastrointestinal sistem ve kadın genital sisteminde yaygın olarak bulunur⁸⁵. *Lactobasillus* türleri üriner sistem ve vaginal enfeksiyonların riskini azaltır^{86,87}. Probiyotikler barsak florasını dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar ve/veya onların bileşenlerini içeren preparatlar olarak tanımlanır⁸⁸. Bu amaçla kullanılan mikroorganizmaların çoğu *Lactobasillus*lar ve ikinci sırada da *Bifidobacterium*lardır. Probiyotikler intestinal ve vajen florasının dengesini sağlayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller, immün sistemi şekillendirir, barsak endotel hücrelerini düzenler, mineral ve vitaminlerin biyoyararlanımını artırır ve barsak hareketlerini modifiye eder. Klinik pratikte antibiyotiğe ve seyahate bağlı ishallerin tedavisinde ve *C. difficile*'ye bağlı enterokolitlerin tedavisinde bazı probiyotikler başarıyla kullanılmıştır^{89,90}. Probiyotikler laktik asit üreterek lümen içi PH'ı düşürür, koruyucu müsin oluşumunu artırır ve seratuvar IgA yapımını uyarır⁹¹. Oral ve vaginal probiyotik tedavileri de tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını başarılı bir şekilde azaltabilmektedir⁹².

Alerjik hastalıkların görüldüğü İsviçreli çocuklar ile alerjinin az olduğu Letonyalı çocuklar üzerinde yapılan çalışmada intestinal flora farkı göze çarpmış ve burdan yola çıkarak atopik hastalıklarda intestinal florayı düzenlemek amacıyla *Lactobasillus* ve *Bifidobacterium*lar kullanılmıştır⁹³. Ayrıca *Lactobasillus* verilen çocuklarda rotavirüs aşısına karşı antikor yanıtının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir⁹⁴. Bu noktalardan hareketle birçok hastalıkların önlenmesi ve tedavisi iyi ve sağlıklı bir intestinal Mikrobiyota ile mümkün olabilmektedir. İnsanlarda *Oxalobacter formigenes* (5×10^{10}) CFU verilmesinin hem üriner oksalat atılımını hem de oksalat/kreatinin oranını azalttığı gösterilmiştir⁹⁵. Hatta yapılan daha ileri bir çalışmada tip 1 primer hyaloperoxalürili hastalarda canlı *Oxalobacter formigenes* kullanımının böbrekten oksalat atılımını %20-50 oranında azalttığı gösterilmiştir⁹⁶. Yapılan başka bir çalışmada da *Lactobasillus acidophilus*, *Lactobasillus plantarum*, *Lactobasillus brevis*, *Streptococcus thermophilus* ve *Bifidobacterium infantis*'ten oluşan bir karışımın idiopa-

tik kalsiyum oksalat taşlarında ve hiperoxalüride idrarda oksalat atılımını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir⁹⁶. Ayrıca probiyotikler kronik C. difficile enfeksiyonlarının tedavisinde de başarılı bir şekilde uygulanmaktadır⁹⁷. Yapılan bir çalışmada da başarılı bir şekilde transfer edilen intestinal mikrobiyotanın metabolik sendromlu hastalarda insülin sensitivitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir⁹⁸.

İnsan vücudu ve bizim mikrobiomlarımız arasındaki etkileşim komplekstir ve bu ilişkilerin anlaşılması hızla gelişerek devam etmektedir⁹⁹. Sonuç olarak insanda Mikrobiyota statik değildir. Çevresel faktörlere karşı cevap verir ve gelişir. Birçok hastalıktan korunmanın temelinde anahtar olan iyi bir gastrointestinal Mikrobiyotaya sahip olmaktır.

Kaynaklar

1. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):107-14.
2. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 29;324(5931):1190-2.
3. Jiang J, Knight J, Easter LH, Neiberg R, Holmes RP, Assimos DG. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. *J Urol.* 2011;186(1):135-9.
4. Borghi L, Nouvenne A, Meschi T. Probiotics and dietary manipulations in calcium oxalate nephrolithiasis: two sides of the same coin? *Kidney Int.* 2010;78(11):1063-5.
5. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90.
6. Arends, M. J. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2013;21:97-102.
7. Yang, T., Owen, J. L., Lightfoot, Y. L., Klade, M. P. & Mohamadzadeh, M. Microbiota impact on the epigenetic regulation of colorectal cancer. *Trends Mol. Med.* 2013;19:714–725.
8. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol.* 2011;19(9):427-34.
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;21;104(34):13780-5.
10. Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis.* 2007; 15;44(2):256-62.
11. Schulberg J, De Cruz P. Characterisation and therapeutic manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Intern Med J* 2016;46:266-73.
12. Gagnière J, Raisch J, Veziat J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:501-18.
13. Winer DA, Luck H, Tsai S, et al. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2016;23:413-26.
14. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 2014;9:e83744.
15. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:187-92.
16. Diaz Hejitz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:3047-52.
17. Hooton TM, Stamm WE. The vaginal flora and urinary tract infections. In: Warren JW, Mobley HL, editors. *Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management.* Washington, DC: ASM Press; 1996. p. 67.
18. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1981;126(5):630–4.
19. Atassi F, Servin AL. Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain *Lactobacillus johnsonii* NCC933 and vaginal strain *Lactobacillus gasseri* KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated pathogens. *FEMS Microbiol Lett.* 2010;304(1):29-38.
20. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Spitz B. Vaginal cytokines in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1433-8.
21. Spurbeck RR, Arvidson CG. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* epithelial cell interactions by vaginal *Lactobacillus* species. *Infect Immun* 2008;76:3124–3130.
22. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(8):949-55.
23. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for shortcourse treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(6):583–9.
24. Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol* 2011; 52(12):801–8.
25. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, et al. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1932–6.
26. Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. *J Infect Dis.* 2005;15;192(8):1315-7.
27. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, Mi D, Rong R, Weinstock GM, Sodergren E, Fortenberry JD. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One.* 2012;7(5):e36298.
28. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63
29. Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. Clostridium difficile infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:475-93.
30. Beaugerie L, Petit JC. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:337-52.
31. D.S. Goldfarb, M.E. Fischer, Y. Keich, et al., A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int.* 2005;67:1053.
32. Adel-Patient K, Ah-Leung S, Creminon C, Nouaille S, Chatel JM, Langella P & Wal JM. Oral administration of recombinant *Lactococcus lactis* expressing bovine betalactoglobulin partially prevents mice from sensitization. *Clin Exp Allergy* 2005;35:539-546.
33. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J & Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003;301:105-107.
34. Beigi RH, Wiesenfeld HC, Hillier SL, Straw T & Krohn MA. Factors associated with absence of H2O2-producing *Lactobacillus* among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2005;191:924-29.
35. Cadieux P, Burton J, Gardiner G, Braunstein I, Bruce AW, Kang CY & Reid G. *Lactobacillus* strains and vaginal ecology. *JAMA* 2002;287:1940-41.
36. Dendukuri N, Costa V, McGregor M & Brophy JM (2005) Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:167-70.
37. Elliot E & Teversham K. An evaluation of nine probiotics available in South Africa. *S Afr Med J* 2003;94:121-24.
38. Gan BS, Kim J, Reid G, Cadieux P & Howard JC. *Lactobacillus fermentum* RC-14 inhibits *Staphylococcus aureus* infection of surgical implants in rats. *J Infect Dis* 2002;185: 1369-72.
39. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML & Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001;74:833-39.
40. Grozdanov L, Raasch C, Schulze J, Sonnenborn U, Gottschalk G,

- Hacker J & Dobrindt U Analysis of the genome structure of the nonpathogenic probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *J Bacteriol* 2004;186:5432-5441.
41. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C & Sartor RBVSL#3 Probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1539-46.
42. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, et al. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology* 1998;51:578-84.
43. Taylor BC, Noorbaloochi S, McNaughton-Collins M, et al. Excessive antibiotic use in men with prostatitis. *Am J Med* 2008;121:444-9.
44. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S112-16.
45. Shoskes DA. Use of the bioflavonoid quercetin in patients with longstanding chronic prostatitis. *J Am Neutraceutical Assoc* 1999;2:18-21.
46. Etxeberria U, Arias N, Boqué N, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem* 2015;26:651-60.
47. Ivanov IB, Kuzmin MD, Gritsenko VA. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. *Int J Androl*. 2009;32(5):462-7.
48. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005; 26:1170-81.
49. Yu H, Meng H, Zhou F, Ni X, Shen S, Das UN. Urinary microbiota in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Arch Med Sci*. 2015;25;11(2):385-94.
50. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med* 2001;46:806e10.
51. Ugwumadu A. Role of antibiotic therapy for bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:391e402.
52. Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia* 2003;35:321e4.
53. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl* 2006;8:11e29.
54. Mändar R, Raukas E, Türk S, Korrovits P, Punab M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:479e82.
55. Borovkova N, Korrovits P, Ausmees K, Türk S, Jöers K, Punab M, Mändar R. Influence of sexual intercourse on genital tract microbiota in infertile couples. *Anaerobe*. 2011;17(6):414-18.
56. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Bacon MC, Williams CF, Opendi P, Reynolds SJ, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:657-66.
57. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, Campbell RT, Ndinya-Achola JO. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.
58. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, Charvat B, Sempijija V, Riedesel M, Oliver AE, Nowak RG, Moulton LH, Chen MZ, Reynolds SJ, Wawer MJ, Gray RH. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1298-1309.
59. Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, Auvert B. Male circumcision and *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis*: observations after a randomised controlled trial for HIV prevention. *Sex. Transm. Infect.* 2009;85:116-20.
60. Mehta SD, Moses S, Agot K, Parker C, Ndinya-Achola JO, Maclean I, Bailey RC. Adult male circumcision does not reduce the risk of incident *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, or *Trichomonas vaginalis* infection: results from a randomized, controlled trial in Kenya. *J. Infect. Dis.* 2009;200:370-78.
61. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, Ravel J, Keim PS, Serwadda D, Wawer MJ, Gray RH. The effects of circumcision on the penis microbiome. *PLoS One*. 2010; 6;5(1):e8422.
62. Gunsar C, Kurutepe S, Alparslan O, Yilmaz O, Daglar Z, Sencan A, et al. The effect of circumcision status on periurethral and glanular bacterial flora. *Urol Int* 2004;72:212-5.
63. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005;2:e298.
64. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.
65. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Nalugoda F, et al. (2009) The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):42.e1-42.e7.
66. de Jong MA, Geijtenbeek TB. Human immunodeficiency virus-1 acquisition in genital mucosa: Langerhans cells as key-players. *J Intern Med* 2009;265(1):18-28.
67. Hoesl, C. E. & Altwein, J. E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur. Urol.* 2005;47: 288-296
68. Fahmy, N., Lazo-Langner, A., Iansavichene, A. E. & Pautler, S. E. Effect of anticoagulants and antiplatelet agents on the efficacy of intravesical BCG treatment of bladder cancer: a systematic review. *Can. Urol. Assoc. J.* 2013;7:E740-E749.
69. Kuroda, K., Brown, E. J., Telle, W. B., Russell, D. G. & Ratliff, T. L. Characterization of the bacillus Calmette-Guérin by human bladder tumor cells. *J. Clin. Invest.* 1993;91:69-76.
70. Aso, Y. & Akazan, H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. *BLP Study Group. Urol. Int.* 1992;49:125-29.
71. Power SE, O'Toole PW, Stanton C et al. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014;111:387-402.
72. Vaziri ND, Wong J, Pahl M et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2012; 83: 308-315.
73. Satoh, M. et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp. Nephrol.* 2003;95:e111-e118.
74. Evenepoel, P., Meijers, B. K., Bammens, B. R. & Verbeke, K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int. Suppl.* 2009;76: S12-S19.
75. Vaziri ND, Zhao Y-Y, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015 (doi:10.1093/ndt/gfv095).
76. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and

Kaynaklar

- maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008;8:411-20.
77. Keddiss MT, Khanna S, Noheria A et al. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1046-53.
 78. Croxall G et al.: Increased human pathogenic potential of Escherichia coli from polymicrobial urinary tract infections in comparison to isolates from monomicrobial culture samples. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 1):102-109.
 79. Kline KA et al. Impact of host age and parity on susceptibility to severe urinary tract infection in a murine model. *PLoS ONE* 2014;9:e97798.
 80. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:e280.
 81. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs* 2008; 28(5):333-41.
 82. Samra KSS, Cenk S, Horu GMG, Beril O. Increasing antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from community acquired UTI during 1998-2003. *Manisa Turkey Japan. J Infect Dis* 2005;58:159-61.
 83. Borchert D, Sheridan L, Papatsoris A, Faruqu Z, Barua JM, Junaid I et al. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: review and research perspective. *Indian J Urol* 2008;24:139-44.
 84. Smith RD, Yago M, Millar M, Coast J. A macroeconomic approach to evaluating policies to contain antimicrobial resistance: a case study of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Appl Health Econ Health Pol* 2006;5:55-65.
 85. Kaewnopparat S, Kaewnopparat N. Formulation and evaluation of vaginal suppositories containing Lactobacillus. *World Acad Sci Eng Technol* 2009;55:640-43.
 86. Bruce AW, Reid G. Probiotics and the urologist. *Can J Urol* 2003;270(7230):16-18.
 87. Reid G, Chan RY, Bruce AW, Costerton JW. Prevention of urinary tract infection in rats with indigenous Lactobacillus casei strain. *Infect Immun* 1985;49(2):320-24.
 88. Yılmaz Mustafa. Prebiyotik ve Probiyotikler. *Güncel Pediatri* 2004;2:142-45
 89. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002;50(suppl IIP):54-9.
 90. Szajewska H, Mrukowich JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:17-25.
 91. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, et al. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999;20:387-90.
 92. Stapleton, A. E. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52:1212-17.
 93. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, et al. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
 94. Isolauri, E., Joensuu, J., Suomalainen, H., Luomala, M., & Vesikari, T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. *Vaccine* 1995;13:310-12.
 95. Duncan, S. H. et al. Oxalobacter formigenes and its potential role in human health. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002;68:3841-47.
 96. Campieri, C. et al. Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int.* 2001;60:1097-1105.
 97. Youngster, I. et al. Fecal microbiota transplant for relapsing Clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58:1515-22.
 98. Vrieze, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-16.e7.
 99. Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):30.