

Üriner Mikrobiyota

Urinary Microbiome

Tolga Karakan, Kadir Turgay Akgül, Koray Ağras

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Geliş tarihi (Submitted): 06.04.2018
Kabul tarihi (Accepted): 20.06.2018

Yazışma / Correspondence

Tolga Karakan

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Sakarya Mh.
Ulucanlar Cd. No:89 Altındağ, Ankara
Posta Kodu: 06230
Tel: 0541 575 27 06
E-mail: tolgakarakan@yahoo.com

Özet

Uzun yıllardan beri steril kabul edilen üriner sistemin yapılan çalışmalarda aslında bağırsaklar ve cilt gibi bir floraya sahip olabileceği gündeme gelmiştir. Üriner sistem mikrobiyotasının varlığı üzerine yapılan çalışmalar sonucunda bazı ürolojik hastalıkların tedavisinde probiyotiklerin ve prebiyotiklerin kullanılıp kullanılmayacağı sorgulanmaktadır. Biz bu derlememizde üriner mikrobiyota ve hastalıklarla olan ilişkilerini derlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Probiyotik, prebiyotik, üriner mikrobiyom

Abstract

The urinary system is thought to be sterile for many years, has come to an end with recent studies that may actually have a flora like intestines and skin. As a result of studies on the presence of microbiota in the urinary system, it is questioned whether probiotics and prebiotics can be used in the treatment of some urological diseases. In this review we aimed to evaluate the relations between urinary microbiome and the diseases.

Keywords: Probiotics, prebiotics, urinary microbiome

GİRİŞ

İnsan vücudunda bakteriler, mantarlar ve bazı virüsler gibi birçok mikroorganizmanın yaşadığı eskiden beri bilinmektedir. Deri, ağız, solunum sistemi, üreme sistemi, boşaltım sistemi ve gastrointestinal sistemin dış çevre ile teması bulunan yüzeylerinde mikroorganizmalar mevcuttur. Bu mikroorganizmaların sayısı insan vücudunda bulunan hücre sayısının yaklaşık on katıdır. Bu mikrobiyotanın büyük çoğunluğu bağırsaklarda yaşar ve günümüzde bunların birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

Bir organ ya da vücudun bir bölümünde bulunan mikroskopik organizmaların tamamına mikrobiyota adı verilmektedir. Mikrobiyom ise bu mikroorganizmaların genomları, genleri ve diğer tüm ürünlerine karşılık gelen bir terimdir (2). Probiyotikler, belirli miktarlarda tüketildiğinde konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkilere neden olan mikrobiyal gıda katkıları olarak tanımlanmaktadır. Prebiyotikler ise bu mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştıran besinsel liflerdir. Mikrobiyotanın önemini ve insan sağlığı üzerine etkilerini araştırmak üzere 2008 yılında human microbiome project (HMP) hayata geçirildi. HMP’de ilk önce mesane mikrobiyotası etik sorunlar nedeniyle çalışmaya alınmadı. Çünkü üretral kontaminasyon nedeniyle suprapubik aspirasyon ve mesane biyopsisi gibi yöntemlerle örnek toplamanın etik sorunlar doğurabileceği düşünüldü. Ayrıca şimdiki kadar üriner sistemin steril bir ortam olduğu ve standart yöntemlerle sağlıklı bireylerde değişik organizmaları araştırmanın zorlukları vardı (3). Moleküler biyoloji ve kültür yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde steril olduğu düşünülen üriner sistem gibi bölgelerde bile spesifik mikrobiyomların varlığı tespit edilmiştir (4-6). Üriner sistemde tespit edilen mikrobiyomların hastalıklarla, yaş ile, mevsimsel ve çevresel faktörlerle olan etkileşimi halen bilinmediği için bu çok önemli bir çalışma alanıdır (7,8). Bu çalışmaların sonuçlarına göre yeni tedavi stratejileri ve yeni hedef mikroorganizmalar belirlenebilir (Tablo 1).

Bu derlememizde üriner sistem hastalıklarında mikrobiyotanın etkisini ve probiyotik ve prebiyotiklerin bazı üriner sistem hastalıklarının tedavisindeki kullanımlarından bahsedeceğiz.

Üriner Mikrobiyota Nasıl Tespit Edilir?

Üriner sistem mikroorganizmalarını incelemek için en sık kullanılan yöntem idrar kültürüdür. Ancak bu

yöntemin yavaş sonuç elde edilmesi, oksijene duyarlı mikroorganizmaların ölmesi ve buna bağlı olarak tespit edilememesi gibi ciddi kısıtlılıkları vardır. Son zamanlarda 16S rRNA sekanslaması (Bu gen bölgesi tüm bakterilerde bulunur) ve expanded quantitative urine culture (EQUC) yöntemlerinin gelişmesiyle beraber aslında idrarın steril olmadığı anlaşılmıştır (9,10). Bu yöntemlerle standart kültürün negatif olduğu örneklerin %80’inde pozitif sonuçlar elde edilmiştir (11). EQUC yönteminde mikroorganizmaları üretmek için aerobik, anaerobik ortamlar, değişik ısı düzeyleri ve besi yerleri kombine edilmektedir (11-14). Üriner mikrobiyota üzerine yapılan çalışmalarda farklı cinsiyette ve farklı idrar toplama yöntemleriyle elde edilen farklı mikroorganizmalar tanımlanmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucunda en çok karşılaşılan *Laktobasillus* ve *Streptokok* türleri olmuştur. Aslında bu iki tür insan vücudunda birçok dokuda bulunmakta ve patojenlere karşı koruyucu rol oynayabilmektedir. Diğer daha az rastlanan bakteriler ise *Alloscardovia*, *Burkholderia*, *Jonquetella*, *Klebsiella* *Saccharofermentans*, *Rhodanobakter*, ve *Veillonella*’dır.

ÜRİNER ENFEKSİYONLAR

Özellikle 1950’li yıllardan sonra kültür yöntemlerinin gelişmesiyle üriner enfeksiyona neden olan bakteriler tanımlanmaya başlamıştır (15). Ama üriner mikrobiyomun tanımlanmasıyla üriner enfeksiyonların oluşmasında mikrobiyal kompozisyon ve çeşitliliğin etkili olabileceği gündeme gelmiştir (16). Üriner enfeksiyonların ve asemptomatik bakteriürinin oluşmasında disbiozisin (vücut üzerinde ya da içerisinde mikrobiyal dengesizliğin oluşması) etkili olabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada nativ bakterilerin üropatojenlerin çoğalmasının antimikrobiyal faktörler, biyofilm oluşumunun bozulması, immün modülatör mekanizmalar gibi faktörlerle engellenebileceği gösterilmiştir (17-19). Chapman ve ark. mesane kanseri hücre modeli üzerinde *Enterokok* ve *Laktobasillus* türleri ile *Escherichia coli*’yi (*E. Coli*) inkübe etmiş ve üropatojenin epitele yapışma kabiliyetinin özellikle düşük pH da belirgin azaldığını göstermiştir (20). Yazarlar bu durumu antimikrobiyal peptitlere (AMP), immün sistemin aktive edilmesine bağlamışlardır. AMP’ler epitelyum tarafında üretilen proteazlar ile aktive edilirler. Birçok fare deneyinde AMP’lerin eksikliğinde özellikle *Stafilokok* ve *E. Coli* gibi patojenlerin üre-

Tablo 1: Şimdiye kadar literatürde üriner sistem hastalıklarında kullanılan probiyotik ve prebiyotikler ve etkinlikleri

Probiyotik/prebiyotik türleri	Kullanılan hastalık	Uygulama yöntemi	Etkinliği
Laktobasillus türleri	ÜSE	Vaginal	Var
Laktobasillus Rhamnosus GR-1 ve Laktobasillus Reuteri B-54	ÜSE	Vaginal	Var
Laktobasillus ve kızılçık ekstresi	ÜSE	Oral	Yok
Kızılçık ekstresi kapsülü	Cerrahi sonrası ÜSE	Oral	Var
D-Mannoz	ÜSE	Oral	Var
ww			
Bacillus Calmette-Guerin	Mesane tümörü	İntravezikal	Var
Laktobasillus Casei	Mesane tümörü	Oral	Var
Laktobasillus Casei Shirota suşu	Mesane tümörü	Oral	Var
Oksalobakter Formigenes	Ürolityazis	Oral	Var
Laktobasillus Casei ve Bifidobakterium Breve	Ürolityazis	Oral	Yok

mesinin arttığı gösterilmiştir (21,22). Patojenlerin üriner pH'yı arttırdığı, mikrobiyomların ise pH'yı laktik asit üretimiyle azaltarak AMP aktivasyonu yoluyla üropetojenlerden üriner sistemi koruduğu düşünülmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonu açısından risk altında olan diğer bir grup ise nörojenik mesaneli hastalardır. Bu hastalarda üriner mikrobiyota patojen olduğu düşünülen E.coli, E. Fekalis, Pseudomonas ve Klebsiella Pneumonie gibi bakterilerden oluşur (23). Nörojenik mesane ve kateterli hastalarda bu kolonilerin çok stabil olduğu görülmüştür. Groah ve ark. bu üriner mikrobiyotadaki değişikliği fekal inkontinans ve barsak florasındaki değişimlere bağlı olarak perineal bakteri kolonizasyonundaki değişimlere bağlamıştır (23). Disbiyozis ve üriner enfeksiyonlar arasındaki bağlantı araştırmacıları üriner probiyotikler üzerine yoğunlaştırmıştır. E coli'nin P-fimriyasını kodlayan papG geninin silinerek elde edilen HU2117 suşu nörojenik mesaneli hastalarda semptomatik üriner enfeksiyon gelişimi açısından belirgin koruyucu bulunmuştur (24,25).

Üriner enfeksiyonların önlenmesinde diyetel faktörlerde ürogenital florayı değiştirerek etki ederler. Fermente süt ve kızılçık ekstresinin üriner enfeksiyonları azalttığına dair yayınlar vardır (26,27). Kızılçık ekstresi özellikle E. Coli'nin adezyon kapasitesini engelleyen proanthocyanidins ve D-mannoz içerir. Diğer bir çalışmada ise D mannoz akut sistit ve reküren enfeksiyonu olan hastalarda 6 aylık kullanımda üriner enfeksiyon insidansını belir-

gin azaltmıştır (28). Üriner enfeksiyonların tedavisinde probiyotik kullanımının yaygınlaşmasının antibiyotik direncinde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

AŞIRI AKTİF MESANE

Aşırı aktif mesane (AAM) ve urge üriner inkontinans (UII) tam olarak anlaşılammış bir hastalıktır. Etiyolojisinde birçok neden suçlanmasına rağmen kesin bir teori halen mevcut değildir. Hastaların ancak %58'inde artmış detrüör aktivitesi gösterilebilmiştir (29). Ayrıca antiko-linerjiklerle tedavi edilen hastaların %40'lık bir grubunda kısmi yanıt ve yanıtızlık gözlenmesi etiyojide düşünülen sinir iletimi- detrüör aktivitesi etkileşimi teorisinden başka nedenleri akla getirmektedir.

Yapılan çalışmalarda bu hastalarda Gardenella, Stafilokoklar, Streptokoklar, Aktinomiçes, Aerokokus, Korinebakteriyum ve Oligella çok sık bulunmuştur (30). UII olmayan hastalarda ise Laktobasil kolonizasyonu en çok görülmüştür. Yine UII olan gönüllü hastalardan transüretal kateterizasyon yoluyla toplanan idrar örneklerinde mikrobiyotanın normal popülasyona göre değiştiği ve bunlarda Gardenella artarken Laktobasillusların azaldığı tespit edilmiştir (31). Thomas-White ve ark yaptıkları çalışmada mikrobiyal çeşitliliği az olan kadınların solifenazine daha iyi yanıt verdiğini bulmuşlardır (32). Tüm çalışmaların sonucu olarak Laktobasillus içeren probiyotiklerin AAM ve UII da etkili olabileceği düşünülmektedir.

ÜROLİTYAZİS

Üriner mikrobiyota ve struvit taşlarını oluşum mekanizması arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (33). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda struvit taşı dışındaki kalsiyum taşlarında da %32 oranında kültürde bakteriyel üreme gösterilmiştir (34,35). Barr-Bearre ve ark. sekans teknolojileri kullanarak yaptıkları çalışmada kalsiyum oksalat taşlarında Enterobakter, Gardenella, ve Laktobasillusları içeren bakteriyel çeşitlilik göstermişlerdir (36). Bu hastaların sadece birinin üst üriner sistemden alınan idrarında bakteri gösterilmesi ve taşın içerisinde ise gösterilen bakterilerin üriner sistemden farklı olarak taş içerisinde ayrı bir mikrobiyota oluşturduklarını düşündürmüştür. Taş içinde bulunan bu mikrobiyotanın taş içi süper saturasyonla üriner taş hastalığı rekürrensinde etkili olabileceği savunulsa da bu konuda şimdiki kadar bir çalışma yapılmamıştır.

Üriner sistem taş oluşumunda gastrointestinal sistemde bulunan oksalatı metabolize eden anaerobik bir bakteri olan Oksalobakter formigenes plazma oksalat seviyelerini düşürerek taş oluşumunu önlemede oldukça etkilidir (37,38). O. Formigenes'in kolonize olduğu hastalarda %70 oranında taş oluşum riskinde ve taş düşürme sıklığında azalma tespit edilmiştir (39). Rat deneylerinde bakterinin oksalatı metabolize etmesine ek olarak kolonik mukoza bakteri etkileşimi sonucu oksalatın Enterik sekresyonunun artmasının da üriner oksalat miktarında azalmaya etkisi olabileceği gösterilmiştir (40).

Oksalobakter içeren probiyotikler ile plazma ve idrar oksalat miktarını azaltma üzerine yapılan çalışmalarda veriler çelişkilidir. Sadece bir çalışmada oksalobakter içeren probiyotikler ile oksalat seviyesi üzerine olumlu sonuçlar görülmüştür (41). Yakın zamanda yapılan bir faz 2/3 çalışmada 24 hafta boyunca primer hiperoksalüri olan hastalara oksalobakter içeren probiyotikler verilmiş, idrar oksalat miktarları ölçülmüş, sonuçta plaseboyla anlamlı fark bulunamamıştır (42). Yakın zaman da yapılan bir rat çalışmasında ise ratlara oksalatı metabolize eden bakterileri içeren fekal transplantasyon yapılmış ve oksalat seviyesinde anlamlı düşüş görülmüştür. Yazarlar bu durumu bakteriyel etkileşimin ve mikrobiyotanın stabilleşmesine bağlamışlardır (43). Özellikle çocukluk çağında profilaktik antibiyotik kullanımlarının oksalobakter kolonizasyonunu etkilediği düşünülmektedir (44). Oksalo-

bakterler amoksisilin, seftriakson ve vankomisin gibi antibiyotiklere dirençlidir (45). Bu durum oksalüri olan çocuklarda profilaktik antibiyotik seçerken önemli olabilir.

MESANE TÜMÖRÜ

Bilindiği gibi yüzeysel mesane tümörlerinin rekürrensini önlenmesinde Bacillus Calmette-Guerin (BCG) etkili ajanlardan biridir. BCG mesane duvarıyla etkileşim sonucu fibronektine bağlanarak CD8 T hücrelerini aktive ederek etki göstermektedir. Çift kör randomize plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada oral verilen Lactobasillus casei shirota'nın yüzeysel mesane tümöründe tekrarlama-yı azalttığı gösterilmiştir. Bunu da immün sistemle etkileşerek gösterdiği düşünülmektedir (46).

ÜRİNER MİKROBİYOTA İLE İLGİLİ BEKLENTİLER

Mikrobiyotanın insan vücudu üzerine etkileri üzerine bilinenler çok kısıtlıdır. Üriner mikrobiyota ile ilgili bilgiler ise henüz başlangıç aşamasındadır. Kaldı ki HMP 10 yıl önce idrarın steril olduğunu kabul ederek üriner mikrobiyotanın araştırmaya değer olmadığını düşünmüştür. Ama yeni tekniklerin gelişmesiyle üriner sistemde var olan bazı bakteriler ortaya konmuştur. Burada laboratuvar testlerinin ileride gelişmesiyle bakterilere ek olarak fungal etkileşimlerinde üriner sistem mikrobiyotası üzerindeki rolünün ortaya konulabileceği düşünülmektedir. Gelecekte rekürren üriner enfeksiyonlar, urge inkontinans, mesane tümörü ve ürolityazis gibi hastalıkların patogeneğinde ve tedavisinde diyet ve mikrobiyota etkileşiminin önemi daha da artabilir. Barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan fekal transplantasyon gibi üriner transplantasyonlar gündeme gelebilir. Üriner mikrobiyota üzerine yapılacak ileriye dönük çalışmalar bize probiyotik, prebiyotik ve diyetel modifikasyonların ürolojik hastalıklar üzerine etkileri hakkında daha fazla bilgiler verecektir.

KAYNAKLAR

1. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. Eur Urol Focus. 2016 Nov 14. pii: S2405-4569(16)30159-6.
2. Karakan T, Tahtaci M, Alagozlu H. Probiotics: should we be more definitive in terminology? Eur J Gastroenterol He-

- patol 2012;24:1115-6.
3. Alfano M, Canducci F, Nebuloni M, Clementi M, Montorsi F, Salonia A. The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2016;13:77-90.
 4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65.
 5. Branton WG, Ellestad KK, Maingat F, Wheatley BM, Rud E, Warren RL, Holt RA, Surette MG, Power C. Brain microbial populations in HIV/AIDS: α -proteobacteria predominate independent of host immune status. *PLoS One*. 2013;8(1):e54673.
 6. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2016;11:18-24.
 7. Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol*. 2007 May 21;13(19):2733-7.
 8. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovannini M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howcroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19:2317-23.
 9. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, Drake MJ. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Aug 15;3:41.
 10. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52:871-6.
 11. Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, Thomas-White KJ, Richter HE, Nager CW, Visco AG, Nygaard IE, Barber MD, Schaffer J, Moalli P, Sung VW, Smith AL, Rogers R, Nolen TL, Wallace D, Meikle SF, Gai X, Wolfe AJ, Brubaker L; Pelvic Floor Disorders Network. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Sep;213(3):347.e1-11.
 12. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011 Nov 2;11:244.
 13. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblach S, Suh MJ, Huang ST, Ljungberg I, Sprague BM, Lucas SK, Torralba M, Nelson KE, Groah SL. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012 Aug 28;10:174.
 14. 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:e36298.
 15. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:644-9.
 16. Horwitz D, et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J Inf Secur* 2015;71:358-67.
 17. Trautner BW, Hull RA, Darouiche RO. Colicins prevent colonization of urinary catheters. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:413-5.
 18. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, Donovan WH, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 15;41:1531-4.
 19. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli. *J Physiol Pharmacol* 2009 Dec;60 Suppl 6:13-8.
 20. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Effects of single- and multi-strain probiotics on biofilm formation and in vitro adhesion to bladder cells by urinary tract pathogens. *Anaerobe* 2014;27:71-6.
 21. Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I, Hökfelt T, Gudmundsson GH, Gallo RL, Agerberth B, Brauner A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006 Jun;12:636-41.
 22. Morrison G, Kilanowski F, Davidson D, Dorin J. Characterization of the Mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. *Infect Immun*. 2002 Jun;70(6):3053-60.
 23. Groah SL, Pérez-Losada M, Caldovic L, Ljungberg IH, Sprague BM, Castro-Nallar E, Chandel NJ, Hsieh MH, Pohl HG. Redefining Healthy Urine: A Cross-Sectional Exploratory Metagenomic Study of People With and Wit-

- hout Bladder Dysfunction. *J Urol* 2016 Aug;196:579-87.
24. Trautner BW, Hull RA, Thornby JI, Darouiche RO. Coating urinary catheters with an avirulent strain of *Escherichia coli* as a means to establish asymptomatic colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jan;28:92-4.
 25. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, Mendez M, Hull RA. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology.* 2011 Aug;7:341-6.
 26. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69:775-807.
 27. Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Aug;213:194.e1-8.
 28. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, Benedetti Panici P. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016 Jul;20:2920-5.
 29. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006 Jan;175:191-4; discussion 194-5.
 30. Sorrentino F, Cartwright R, Digesu GA, Tolton L, Franklin L, Singh A, Greco P, Khullar V. Associations between individual lower urinary tract symptoms and bacteriuria in random urine samples in women. *Neurourol Urodyn* 2015 Jun;34:429-33.
 31. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016 Jul 27;6:78.
 32. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, Pearce MM, Mueller ER, Kliethermes S, Jacobs K, Zilliox MJ, Brincat C, Price TK, Kuffel G, Schreckenberger P, Gai X, Brubaker L, Wolfe AJ. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J* 2016 May;27:723-33.
 33. Broomfield RJ, Morgan SD, Khan A, Stickler DJ. Crystalline bacterial biofilm formation on urinary catheters by urease-producing urinary tract pathogens: a simple method of control. *J Med Microbiol* 2009 Oct;58(Pt 10):1367-75.
 34. Wang X, Krambeck AE, Williams JC Jr, Tang X, Rule AD, Zhao F, Bergstralh E, Haskic Z, Edeh S, Holmes DR 3rd, Herrera Hernandez LP, Lieske JC. Distinguishing characteristics of idiopathic calcium oxalate kidney stone formers with low amounts of Randall's plaque. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Oct 7;9:1757-63.
 35. Tavichakorntrakool R, Prasongwattana V, Sungkeeree S, Saisud P, Sribenjalux P, Pimratana C, Bovornpadungkitti S, Sriboonlue P, Thongboonkerd V. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Nov;27:4125-30.
 36. Barr-Bear E, Saxena V, Hilt EE, Thomas-White K, Schober M, Li B, Becknell B, Hains DS, Wolfe AJ, Schwaderer AL. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits. *PLoS One* 2015 Oct 8;10:e0139575.
 37. Knight J, Deora R, Assimos DG, Holmes RP. The genetic composition of *Oxalobacter formigenes* and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis* 2013;41:187-96.
 38. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013;83:1144-9.
 39. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013;83:1144-9.
 40. Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Frel RW. *Oxalobacter* sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int* 2006;69:691-8.
 41. Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ, Stewart CS. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:3841-7.
 42. Milliner D, Hoppe B, Groothoff J. A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered *Oxalobacter formigenes* to treat primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2017 Jul 17.
 43. Miller AW, Dale C, Dearing MD. The Induction of Oxalate Metabolism In Vivo Is More Effective with Functional Microbial Communities than with Functional Microbial Species. *mSystems* 2017 Sep 26;2(5).
 44. Mittal RD, Kumar R, Bid HK, Mittal B. Effect of antibiotics on *Oxalobacter formigenes* colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol* 2005;19:102-6.
 45. Lange JN, Wood KD, Wong H, Otto R, Mufarrij PW, Knight J, Akpınar H, Holmes RP, Assimos DG. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. *Urology* 2012;79:1286-9.
 46. 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.