

여성 요로감염의 예방 및 치료에 있어서 프로바이오틱스의 효과

김준모*

순천향의대 / 순천향대학교 부천병원 비뇨의학과

*Corresponding author: urojun@schmc.ac.kr

1. 서론

1.1. 프로바이오틱스의 정의와 종류

프로바이오틱의 정의로 1965년 Lilly와 Stillwell [1]은 '세균에 의해 만들졌고, 다른 세균의 성장을 촉진한 물질'이라고 하였는데, 이후 많이 변화하여 최근의 정의로는 1998년 Guarner와 Schaafsma [2] 및 2014년 Hill 등 [3]이 '충분한 양을 섭취하였을 때 영양학적인 효과에 국한되지 않고 건강에 좋은 영향을 주는 살아있는 미생물'이라고 하였다. 국내적으로 식품안전관리청은 프로바이오틱스를 다음과 같이 정의하고 있다. 1. 제한된 시험 조건에서 건강기능식품의 보건 효과를 보여주는 미생물(유산균 등) 종으로, 2. 숙주의 장내미생물 균형을 유지 시킴으로써 유익한 작용을 하는 살아있는 미생물을 의미한다. 또한 프로바이오틱스의 특성으로 1. 반드시 생균이어야 하며, 대부분의 유산균이 해당되며, 2. 장관 내에서 유용한 효과가 있어야 하고, 독성이 없으며 비병원성이어야 하며, 3. 장 내에서 유기산(lactic acid), 초산(acetic acid) 등을 생성하여 장내 환경을 산성화시켜 유해균이 감소되는 특성이 있다고 하였다 [4].

프로바이오틱스는 프리바이오틱스, 포스트바이오틱스와 구별되는데, 국내에서는 이를 1-4세대로 분류하는 경향이 있으며 1세대는 프로바이오틱스, 2세대는 프리바이오틱스, 3세대는 프리바이오틱스와 프로바이오틱스가 합쳐진 신바이오틱스(synbiotics), 4세대는 포스트바이오틱스가 해당하며, 프리바이오틱스가 프로바이오틱스의 먹이원료인데 반하여 포스트바이오틱스는 사균이기 때문에 주로 유산균의 대사산물을 통해서 인체에 유익한 효과를 얻는데 유기산 효소, 아미노산, 단쇄지방산, 펩타이드, 박테리옌 등이 속한다. 그렇다면 유산균과 프로바이오틱스는 어떤 관계일까? 유산균(lactobacillus)은 포도당이나 유당을 분해해서 유산이나 초산 등 유기산을 만드는 세균으로, 유산균이 프로바이오틱스 내에 속하는 개념이지만, 우리나라에서는 두 개념을 같은 개념으로 혼용하는 경우가 많다. 현재 식품안전관리청에서 고시된 균주는 *Lactobacillus*에 해당하는 11종, *Lactococcus* 1종, *Streptococcus* 1종 *Bifidobacterium*에 속하는 4종과 함께 *Enterococcus* 속 균주 2종까지 총 19종이 있다. 이외에도 *Saccharomyces*와 같은 효모(yeast)도 외국에서는 사용되는 프로바이오틱스 중 하나이다. 많은 마이크로바이옴 연구에서 요검사서 나오는 경우를 urobiome이라고 하는데, *Lactobacillus* 중 건강한 여성의 microbiota에서 주로 발견되는 종(species)으로는 *L. crispatus*, *L. inters*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. reuteri* 또는 *L. vaginalis*가 있으며, 이는 각 나라마다 다르다 [5,6].



The Association of Korean Urologist
3(3):79-84, 2022
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

1.2. 프로바이오틱스의 국내 생산현황

식약처에서 프로바이오틱스를 기능성 원료로 인정받기 위해서는 균주의 strain명까지 확인이 되어야 하고, 전장유전체(complete genome), 염기서열, 유전체 분석자료 및 균주 기탁증 등 원료의 특성을 확인할 수 있어야 하며, 이후 안정성 평가항목(항생제 내성, 용혈 활성, 독소 생성 및 대사성 특성)에서 이상소견이 발견되지 않아야만 한다. 2020년 식품의약품안전처에서 발간한 건강기능식품 생산현황을 살펴보면 제조업체수는 2012년 435개에서 2020년 521개로 증가하였고, 품목은 2012년 12,495개에서 2020년 28,197개로, 생산액은 2012년 약 1조원(1,052,526,000,000원)에서 2020년 약 2.2조원(2,264,166,000,000원)으로 약 2.2배 증가하였고 제조업체는 132개소로 조사되었다. 2020년 기준으로 프로바이오틱스의 경우 총매출액이 약 4800억원 이상으로, 홍삼약 1조원에 이어 두 번째로 높았고, 특히 비타민 및 무기질 약 2760억원에 비해서도 월등히 높아, 기능식품시장 중에서도 빠르게 증가하고 있는 품목임을 알 수 있다 [7].

1.3. 프로바이오틱스의 용량과 복용법

WHO에서 권장하는 유산균 섭취량은 1억에서 100억마리(cfu) 정도인데 유산균이 위에서 위산에 의해 쉽게 죽기 때문에 기존의 제품들 중 권장량 이상의 함유량을 선전하는 경우도 있으며 시중에서 구입하는 제품들 대부분이 몇 가지에서부터 많게는 10가지 이상의 미생물균이 혼합되어 있으며, 많은 제품들이 프락토올리고당(fructooligosaccharide)과 같은 유산균의 먹이(프리바이오틱스)와 박테리옌(bacteriocin)과 같은 유산균 대사산물(포스트바이오틱스)도 함유하고 있어 매우 다양하다고 할 수 있다. 예전에는 이런 제품들을 식후 바로 복용하는 것을 권장하였으나 식후에는 위소화액의 분비로 인해 균이 죽는 수가 많아져, 요즘은 아침 식전 공복 소량의 물과 함께 복용하는 것을 권장하는 하는 경향이 있다. 그러나 복용법은 제품들마다 캡슐 제조방법 및 성능에 따라 매우 상이하여 식후에 복용을 권장하는 제품, 식전-식후에 관계없이 복용 가능한 제품, 복용시간을 제시하지 않은 제품 등 다양하므로 이를 확인 후 복용하는 것이 필요하다. 그렇다면 우리는 왜 꾸준히 프로바이오틱스를 복용하는 것일까? 그것은 우리가 먹는 프로바이오틱스에 담겨있는 유산균이 반드시 내재균이 될 수 있는 것은 아니기 때문이다. 식약처에 따르면 항생제와 함께 섭취하면 유익균이 사멸될 수 있기 때문에 병용 섭취는 피하는 것이 좋으며, 항생제 복용 이후 섭취하면 장내 유익균 회복에 도움이 될 수 있다고 언급하고 있다 [8].

1.4. 프로바이오틱스의 효과

프로바이오틱스의 효과에 대해서는 장 내에서의 효과가 가장 많은 연구가 이루어졌고, 질이나 요로에서의 효과도 많은 연구가 보고되었다. 먼저 항염증작용, 항산화 효과, 항암효과가 있다고 알려져 있는데, 유산균은 싸이토카인인 TNF-a 생산을 감소시키고, IL-10 생산을 증가시키며, 대장암세포의 대장조직으로의 침투를 예방하는 효과가 있다고 알려져 있다 [9-11]. 또한 활성산소(free radical)를 제거(scanvenger)하고, 다양한 항산화물질을 분비하여 항산화효과를 갖고 있다는 연구결과도 보고되었다 [12]. 항균작용과 관련하여 *lactobacillus*와 *bifidobacterium*은 *E.coli*의 장내 침투를 감소시키고, 여성의 질에서 *L. rahnmosus GR-1*는 *candida albicans*의 대사활성도(metabolic activity)를 억제하여 그 수를 감소시킨다 [13]. 또한 일부 strains은 세균에서 분비되는 항생제로 알려진 bacteriocin을 생산하여 세균의 수를 감소시킨다 [14]. 유산균은 바이오필름 형성에 관여하는 PHR1, ALS12 gene의 발현을 억제하기도 하며, 유산균의 부산물(byproducts)은 대장균의 type 1, p-fimbriae가 코딩된 유전자 발현을 억제하여 부착능력을 방해한다 [15]. 일반적으로 유산균의 정균적 효과(bacteriostatic effect)는 제한된 영양분, 부착위치를 놓고 요로감염균과 직접

경쟁하는 것을 의미하며, 살균적 효과(bacteriocidal effect)는 H2O2, 락틱산, 박테리오신 등을 생산하여 세균의 수를 감소시키는 것을 의미한다 [16]. 중요한 것은 유산균에 있어 이러한 효과가 균일한 것은 아니면 매우 다양하다는 점이다. 예를 들어 한 연구결과에 의하며 유산균의 82%에서만 H2O2를 만들며 68%에서만 bacteriocin을 만들었다 [17].

2. 프로바이오틱스와 요로감염

2.1. 국내 요로감염 유행률

방광염은 가장 흔히 발생하는 인체감염 중의 하나로, 약 반수 이상의 여성이 평생 1번 이상 경험하고, 이 중 1/3 정도는 재발성 방광염을 경험한다 [18]. 국내 건강보험심평원에서 질병소분류(3단 상병) 통계를 통해 방광염(질병코드 N30)을 검색해보면 2019년 환자 수 1,661, 839명을 정점으로 2020년에 감소하였다가 2021년에는 1,573,392명이 의료기관을 방문하였으며 연령별로 보았을 때 50-59세 사이의 환자 수가 725,152명으로 가장 많았고, 60-69세가 686,815명으로 두 번째로 많았다. 또한 남자는 98,749명(6%), 여성은 1,542,798명(94%)으로 여성에서 주로 발생하는 질환임을 알 수 있다 [19].

2.2. 요로감염의 발생기전에서 유산균의 역할

대장균과 같은 장내세균이 질을 거쳐 방광 내로 들어와 방광염을 일으킨다는 개념은 1970년대 초에 이루어졌으며 이후 요로감염성 대장균(uropathogenic E.coli)가 어떻게 방광염을 일으키는 지에 대한 광범위한 연구가 계속되었고, 최근에는 방광염이 대장균의 재감염(reinfection)으로 발생하는 것뿐만 아니라 세포 내 집락(intracellular bacterial colonization) 형태로 숨어있다가 숙주의 환경이 나빠지면 재발을 일으킨다는 개념, 더 나아가 방광 및 요로는 무균적(sterile)한 것이 아니라는 마이크로바이옴의 개념까지 일대 혁신이 이루어지고 있다. 여성의 질에서 유산균인 *Lactobacilli*가 질염 및 방광염을 일으키는 유해균을 억제한다는 사실은 널리 증명이 되었기 때문에 1990년대부터 질 내 유산균, 대표적으로는 *Lactobacillus rhamnosus GR-1*과 *Lactobacillus reuteri RC-14*를 주어 방광염을 재발을 억제하거나 또는 방광염을 치료하려는 연구가 시도되었고, 이러한 밑바탕에는 1980년대에 시행된 유산균에 대한 여러 연구들이 있었다. 연구결과 요로감염성 대장균을 억제하는 균으로 알려진 유산균으로는 앞서 언급한 두 가지 균과 *Lactobacillus crispatus* 등이 대표적이었다. 캐나다의 Reid 등은 위 두 가지 유산균을 매일 60일 동안 경구복용하였을 때 질염 발생을 낮추었고(56일째 대조군 25명 중 4명(15%), 유산균군 23명 중 0명), 유산균을 복용한 군의 질에서 더 많은 유산균이 검출되었다고 보고하였다 [20]. Reid와 Bruce는 2005년 리뷰논문에서 그 작용기전에 대한 설명으로 다른 연구자들이 *L. acidophilus strain*으로 일주일에 2번 질내 투여를 하였을 때 집락화가 되지 않고 요로감염 발생률도 위약에 비해 효과가 없었는데, 반대로 본인들의 이전 연구에서는 *L. rhamnosus GR1*과 *L. reuteri B54* 또는 *RC 14*를 질내 투여하였을 때 집락화가 되었고, 요로감염의 재발률을 낮추는 효과가 있었는데, 결국 이런 결과의 차이를 만드는 것은 질에서, 더 나아가 방광에서 집락화가 가능하냐에 달려있고, 이러한 능력은 유산균의 종에 따라, 종 내에서도 달라질 수 있다는 점을 지적하였다 [21]. 또한 본인들이 사용했던 두 가지 유산균의 특성 또한 다른데, *GR-1 strain*의 경우 과산화수소(hydrogen peroxide)를 만들지 않지만 bacteriocins과 바이오필름 형성에 영향을 주는 AI-1와 같은 인자들을 만들고 IL-10을 감소시키는 능력이 있는 반면 *RC-14*의 경우 뮤신 분비를 증가시키고, H2O2를 만들고, 포도상구균과 같은 세균에서 표현되는 독성인자(virulence factor)를 감소시키며 생물계면활성제(biosurfactants)를 분비하여 대장균의 부착능력을 제한한다고 하였다 [21,22].

2.3. 요로감염 예방에 대한 프로바이오틱스의 임상적 효과

그 동안 발표된 요로감염에 대한 프로바이오틱스의 효과에 대한 메타분석 논문들이 발표되었는데, 이를 살펴보면 기존의 프로바이오틱스 연구의 문제점으로 지적된 점은 (1) 환자의 수가 100명 이상이 대규모 연구는 현재까지 3개밖에 없다. (2) 프로바이오틱스에 함유된 미생물균의 종류, 양, 투여방법, 투여횟수와 간격 등이 연구들마다 다르다. (3) 폐경 전, 후 등 환자가 균일하지 않고 배제기준(exclusion criteria)도 매우 다르다. 이러한 이유로 2015년 발표된 코크란 리뷰 논문에서는 재발성 요로감염에 대한 하나의 전략으로 프로바이오틱스를 지지하는 증거는 제한적인데, 그 증거를 기초로 볼 때 프로바이오틱스의 이점이 없다고 할 수 없다고 하였다 [23]. 2017년에 발표된 신경인성 방광 환자에서 *E.coli* 83972 strain 및 *E.coli* HU2117 strain을 사용했던 세 개의 연구에 대한 리뷰에서는 110명을 대상으로 한 위의 세 연구결과 요로감염의 위험률을 낮춘다는 증거는 매우 낮다고 하였다 [24]. 하지만 최근 2018년에 발표된 메타분석논문에서는 기존의 연구결과와 상반된 결과를 제시하고 있는데, 경구 또는 질로 투여한 유산균이 요로감염의 재발을 낮추는 효과가 있다고 하였고, 이는 메타분석에 적용한 연구가 이전 5개에서 9개로 늘었기 때문인데, 다만 소아, 남성, 신경인성 방광, 장기간의 도뇨관 유치 환자 등에 있어서는 균주 및 그 특성이 다르기 때문에 추가적인 연구가 필요하다고 하였다 [25]. 이러한 점들을 고려해볼 때 프로바이오틱스가 요로감염의 재발률을 낮추는 효과를 더 분명히 밝히기 위해서는 향후 연구 방법에서의 표준화가 이루어지는 것이 중요한 열쇠가 될 것으로 생각한다.

2.4. 질과 경구투여한 프로바이오틱스가 질, 방광에서 집락화가 되는지 여부

앞서 언급한 리뷰에서 언급된 몇 가지 연구를 살펴보면 유산균의 질내 투여는 매일 또는 일주일에 1-2회 투여하는 방법으로 연구가 되었는데, 요로감염 재발률의 차이가 없었다던 연구에서부터, 방광염 재발률을 6개월 째 47%에서 21%로 줄였다는 연구결과까지 다양하였다 [26,27]. Morelli 등의 2004년 발표된 연구에서는 *L rhamnosus* GR-1과 *L. fermentum* RC-14를 경구투여하였을 때 주로 2주째 질에서 집락화를 확인하였다고 발표하였다 [28]. 임상적으로는 질내 투여가 더 효과적일 수 있으나, 경구투여가 더 편리하여 순응도가 높기 때문에 경구투여에 대한 관심이 높아 이에 대한 연구도 보고되었고, 몇몇 연구에서는 유산균을 경구투여하였을 때 요로감염률을 낮추는 효과가 있었다고 보고하였다. 그렇다면 이를 매개하는 중요한 기전은 경구투여한 유산균이 질 또는 질과 방광에서 집락화가 이루어지는지 여부가 될 것이다. 만약 질과 방광 모두에서 그런 능력을 가진 유산균이 있다면 그 유산균은 장, 질, 요로에서 모두 집락화가 가능하다고 추정할 수 있다. 그것이 쉬운 일은 아닐 수 있는 것이 장에서 마이크로바이오타의 약 10%를 차지할 정도로 *Lactobacillus*와 함께 가장 많은 양이 검출되고, 프로바이오틱스로 가장 폭넓게 사용되는 *bifidobacterium*의 경우 장이나 질, 구강, 모두 등에서는 집락화가 되지만 요로에서는 집락화가 되지 않아 사용되지 않는다. Wolff 등에 의한 2019년 발표된 연구결과 *Lactobacillus rhamnosus* GR-2과 *Lactobacillus reuteri* RC-14를 경구투여한 2상 요마이코바이옴 연구에서, 투여한 유산균이 소변에서 발견되지 않았으며, 마이크로바이오타 다양성(microbiota diversity)에도 유의한 변화는 발견되지 않았다고 보고하였다 [29]. 따라서 아직까지는 경구투여한 유산균의 효과가 회음부 또는 질에서의 집락화에 의한 것일 가능성이 높고, 요로에서도 집락화가 된다는 직접적인 증거는 아직 없다고 볼 수 있다.

2.5. 항생제 저항균과 프로바이오틱스

1940년 첫 B-lactamase를 가진 대장균이 발견된 이후 4,000개 이상의 비슷한 효소가 발견되었으며 현재 빠른 속도로 증가하고 있는 ESBL, carbapenemases 등은 난치성 감염을 야기하고 있다 [30]. 그렇다면 항생제의 사용은 유산균에 얼마나 해로운 것일까? 한 연구에서 70명의 여성에서 요로감염으로 항생제를 사용한 후 4-6시간 후에 질에서 swab

을 하였을 때 14%의 여성에서만 유산균의 집락화가 보였다는 결과를 볼 때 내재 유산균에 대한 항생제의 좋지 않은 효과가 어느 정도 인지를 간접적으로 알 수 있다 [31]. 항생제 못지 않게 살정제도 요로감염을 일으키는 중요한 인자인데, 살정제(spermicide)를 사용하는 임신방지 용품은 nonoxynol-9 성분을 사용하는데, 이 성분은 유산균은 죽이지만 대장균은 죽이지 않기 때문에 특히 요로감염의 재발률을 높이는 위험인자가 된다 [30].

3. 결론

유산균이 질 내에서 요로감염의 재발을 막는데 중요한 역할을 한다는 사실은 이미 오래전 밝혀진 사실로 최근에는 방광에서도 건강인의 경우 유산균이 상재한다는 많은 보고가 이어지고 있다. 유산균이 감소가 요로감염의 재발에 중요한 역할을 하기 때문에 유산균을 투여하여 요로감염의 재발을 막기 위한 많은 연구들도 이미 오래 전부터 시도되었지만 그 방법이 표준화되지 못하고 많은 편향(bias)이 있었기 때문에 그동안 여러 메타분석 및 리뷰논문들에서 그 효과가 입증되지 못하였다고 하였으나 그 가능성마저 부인된 것은 아니었다. 최근 항생제 내성균이 급격하게 증가되고 있고, 새로운 항생제는 개발이 더딘 만큼 향후 프로바이오틱스에 대한 관심과 지속적 연구는 계속될 것으로 예상되는데, 그럼에도 불구하고 아직까지 임상적으로 유로박숨처럼 비뇨의학과 의사들의 활발한 처방이 이루어지고 있는 것은 아니라고 생각한다. 그 중요한 이유로는 내가 처방하는 특정 프로바이오틱스가 정말로 요로감염 예방에 효과적인지, 집락화가 이루어지고 요로병원균을 막는 특성이 있는 지에 대해 검증되지 않았다는 점일 것이다. 그에 반하여 프로바이오틱스 시장이 매우 빠르게 성장하고 있고, 많은 국내 대형 제약회사들도 뛰어 들고 있다는 점을 볼 때 전국민적인 관심, 더 나아가 실제 구매는 매우 높게 이루어지고 있다고 볼 수 있다. 향후 프로바이오틱스가 제대로 자리잡기 위해서는 유로박숨처럼 특정 제품에 들어있는 유산균이 어떤 특성을 갖고 있는 지, 우리가 복용하였을 때 질이나 방광에서 집락화가 되는지, 그곳에서 갖은 특성을 나타내는 지, 최종적으로는 임상적으로 얼마나 재발률을 낮추는 지, 부작용은 없는 지 등 다양한 연구를 통해 의사와 최종 소비자가 신뢰할 수 있는 제품이라는 점을 입증할 필요가 있을 것이다.

References

1. Lilly DM et al., Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms, Science, 1965
2. Guarner F et al., Probiotics, Int J Food Microbiol, 1998
3. Hill C et al., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014
4. 식품의약품안전평가원. 건강기능식품 기능성 원료 프로바이오틱스 안전성 평가 가이드(민원인 안내서), 2021. 07: p. 1. (https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14866)
5. Ravel J et al., Vaginal microbiome of reproductive-age women, Proc Natl Acad Sci USA, 2011
6. Reid G, Cervicovaginal Microbiomes-Threats and Possibilities, Trends Endocrinol Metab, 2016
7. 식품의약품안전처, 식품안전정보원, 2020 식품 등의 실적. (www.mfds.go.kr/brd)
8. 식품의약품안전처, 프로바이오틱스 올바르게 섭취하세요. 2021. 06. (https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=45421)
9. Kemgang TS et al., Cross-talk between probiotic lactobacilli and host immune system, J Appl Microbiol, 2014
10. Galdeano CM et al., The probiotic bacterium Lactobacillus casei induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity, Clin Vaccine Immunol, 2006
11. Escamilla J et al., Cell-free supernatants from probiotic Lactobacillus casei and Lactobacillus rhamnosus GG

- decrease colon cancer cell invasion in vitro, *Nutr Cancer*, 2012
12. Amaretti A et al., Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities, *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013
 13. Khodaii Z et al., Probiotic Bacteria and their Supernatants Protect Enterocyte Cell Lines from Enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) Invasion, *Int J Mol Cell Med*, 2017
 14. Chikindas ML et al., Functions and emerging applications of bacteriocins, *Curr Opin Biotechnol*, 2018
 15. Macklaim JM et al., Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy, *Microb Ecol Health Dis*, 2015
 16. Barrons R et al., Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review, *Clin Ther*, 2008
 17. Aroutcheva A et al., Defense factors of vaginal lactobacilli, *Am J Obstet Gynecol*, 2001
 18. Foxman B, Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs, *Dis Mon*, 2003
 19. 보건의료빅데이터개방시스템- 질병 소분류(3단 상병) 통계 <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do>
 20. Reid G et al., Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women, *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003
 21. Reid G et al., Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence, *World J Urol*, 2006
 22. Velraeds MM et al., Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a Lactobacillus acidophilus biosurfactant, *J Med Microbiol*, 1998
 23. Schwenger EM et al., Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015
 24. Toh SL et al., Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017
 25. Ng QX et al., Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females, *Med Hypotheses*, 2018
 26. Beerepoot MA et al., Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, doubleblind, noninferiority trial in postmenopausal women, *Arch Intern Med*, 2012
 27. Reid G et al., Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections, *Clin Ther*, 1992
 28. Morelli L et al., Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics, *J Clin Gastroenterol*, 2004
 29. Wolff BJ et al., Oral probiotics and the female urinary microbiome: a double-blinded randomized placebo-controlled trial, *Int Urol Nephrol*, 2019
 30. Sihra N et al., Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection, *Nat Rev Urol*, 2018
 31. Reid G et al., Effect on urogenital flora of antibiotic therapy for urinary tract infection, *Scand J Infect Dis*, 1990