

## مروری بر راهکارهای ضد میکروبی برای پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری ناشی از بیوفیلیم باکتریایی

نرگس سادات مصطفوی<sup>۱</sup>، فاتح رحیمی<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی میکروبیولوژی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان

۲- دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان

\*نشانی برای مکاتبه: f.rahimi@sci.ui.ac.ir

### چکیده

عفونتهای دستگاه ادراری از شایعترین عفونتهای باکتریایی به خصوص در زنان و کودکان محسوب می شوند که اغلب با آنتی بیوتیکها درمان می شوند. بیوفیلیمهای باکتریایی نقش مهمی در تداوم و عود عفونتهای ادراری ایفا می کنند. عفونتهای ادراری مرتبط با بیوفیلیم ایجاد شده بر روی کاتترها درصد بالایی از عفونتهای بیمارستانی را تشکیل می دهند. افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی یک تهدید جدی برای درمان این عفونتها محسوب می شود. مقاومت آنتی بیوتیکی یک موضوع بسیار حائز اهمیت است و به وضعیتی اشاره دارد که آنتی بیوتیکهایی که معمولا جهت درمان عفونتهای باکتریایی مورد استفاده قرار می گیرند دیگر قادر به انجام این کار نیستند. بیماران مبتلا به عفونتهای ناشی از باکتریهای مقاوم علائم را برای مدت طولانی تری نشان می دهند و احتمال وخیمتر شدن شرایط نیز بیشتر خواهد بود. دلیل اصلی مقاومت آنتی بیوتیکی استفاده نادرست از آنها است. به طور کلی درمانها معمولا به صورت تجربی انجام می شوند (بدون انجام آزمونهای سنجش مقاومت آنتی بیوتیکی): یا آنتی بیوتیکهای قوی برای عفونتهایی که با آنتی بیوتیکهای ساده نیز قابل درمان هستند تجویز می شوند؛ و یا اینکه آنتی بیوتیکها به مقادیر بسیار کم و برای یک دوره بسیار کوتاه یا در فواصل بسیار طولانی مورد استفاده قرار می گیرند. بنابراین، راهکارهای جایگزین جهت پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری ناشی از بیوفیلیم باکتریایی مورد نیاز هستند. در این مطالعه به راهکارهای مهم در پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری ناشی از بیوفیلیم باکتریایی شامل استفاده از گیاهان دارویی، پروبیوتیکها، پپتیدهای ضد میکروبی، نانوذرات و فاژها اشاره شده است.

**کلیدواژه: عفونت ادراری، بیوفیلیم، گیاهان دارویی، پروبیوتیک، پپتیدهای ضد میکروبی، نانوذرات، فاژ**

### مقدمه

سایر بیماریزاهای مهم عبارتند از: کلبسیلا پنومونیه، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، انتروکوکوس فکالیس، استرپتوکوکوس گروه B، پروتئوس میرابیلیس، سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس و گونه های کاندیدا می باشد (۱، ۲). عفونت ادراری در تمامی سنین و در هر دو جنس با نسبت ۲ (زن) به ۱ (مرد) رخ می دهد. بیش از ۵۰ درصد از زنان حداقل یک بار عفونت ادراری را در طول زندگی خود

عفونتهای دستگاه ادراری<sup>۱</sup> چهارمین شایع مرتب با سیستمهای مراقبتهای بهداشتی در بیماران بستری و سرپایی هستند که سالانه ۱۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می دهد. این عفونت زمانی شروع می شود که باکتریها از طریق فیمبریه ها، ادهسین ها و پیلی های نوع P و نوع ۱ به گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئینهای روی سطح اپیتلیال مخاطی میزبان متصل می شوند و به دنبال آن در میزبان کلونیزه شده و در مثانه تکثیر می شوند. مهمترین عامل ایجاد عفونت ادراری باکتریایی، اشرشیاکلی بیماریزای ادراری<sup>۲</sup> است.

<sup>1</sup> Urinary tract infections (UTIs)

<sup>2</sup> Uropathogenic *E. coli* (UPEC)

ایجاد عفونت، بیان فاکتورهای حدت را هماهنگ کند. همچنین کروم سنسینگ در توسعه بیوفیلیم نیز دخیل است. توسعه بیوفیلیم را می توان به عنوان یک عامل بیماریزایی در نظر گرفت که مسئول ماندگاری طولانی مدت باکتریها در دستگاه ادراری می باشد (۸).

با توجه به نقش بیوفیلیم در بروز و عود عفونتهای ادراری، تلاش برای شناسایی رویکردهای جدید جهت پیشگیری و درمان این عفونتها جهت غلبه بر محدودیتهای ایجاد شده توسط بیوفیلیم از اهمیت بالای برخوردار است. در مطالعه حاضر به راهکارهای مهم در پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری ناشی از بیوفیلیم باکتریایی پرداخته شده است.

### سازوکارهای ضد میکروبی برای مبارزه با بیوفیلیمهای دستگاه ادراری آنتی بیوتیکها

در حال حاضر، آنتی بیوتیکها رایجترین داروهای توصیه شده برای درمان عفونتهای ادراری می باشند و استفاده طولانی مدت و دوز کم از آنتی بیوتیکها اصلی ترین درمان پیشگیرانه برای عود عفونت ادراری محسوب می شود (۹). اما درمان مناسب عفونتهای ادراری به دلیل مقاومت بالا در برابر آنتی بیوتیکهایی معمول به یک چالش بسیار مهم مبدل شده است. آنتی بیوتیکها با مهار برخی از فرآیندهای حیاتی باکتریایی یا سوخت و ساز باکتریها با آنها مبارزه می کنند و می توانند دیواره باکتری یا غشاء سیتوپلاسمی یا فرآیندهای سیتوپلاسمی باکتریها مانند سنتز پروتئین، تکثیر DNA یا هر دو را مورد هدف قرار دهند (۶). اثربخشی کلاسهای مختلف آنتی بیوتیکی برای نفوذ به ماتریکس بیوفیلیم متفاوت است. به عنوان مثال، آمینوگلیکوزیدهای کاتیونی توسط پلیمرهای با بار منفی ماتریکس بیوفیلیم به دام می افتند، بتالاکتامها و انتشار گلیکوپپتیدها کاهش پیدا می کند، در حالی که فلوروکینولونها و ریفامپین و همچنین ماکرولیدها بلافاصله نفوذ می کنند و اثر باکتری کشی را در طی ۱۹ دقیقه اعمال می کنند. از کارآمدترین ترکیبات ضد بیوفیلیمی می توان به کلاریترومایسین، ونکومایسین، روکسیترومایسین و ایمی پنم اشاره کرد (۸). انجمن اورولوژی اروپا، فسفومایسین تروتامول، پیومسیلینام، نیتروفورانتوئین و تری متوپریم-سولفامتوکسازول را برای درمان عفونت مثانه در تمام کشورهای اروپایی توصیه می کند. تازوباکتام-سفتولوزان (زرباکسا) یک آنتی بیوتیک

تجربه می کنند و در تعداد قابل توجهی از زنان، امکان عود مجدد عفونت به دفعات در طول سال وجود دارد (۳). خطر عود در کودکان مبتلا به عفونت ادراری ۴۰-۲۵ درصد گزارش شده است. علاوه بر این، بیش از ۲۵ درصد از بیماران بستری در بیمارستان در طول بستری شدن در بیمارستان سوند دریافت می کنند که آنها را در معرض خطر ابتلا به عفونت ادراری مرتبط با کاتتر<sup>۳</sup> قرار می دهد (۳-۵).

میکروارگانیسرها به صورت سلولهای منفرد زندگی نمی کنند، بلکه در یک سطح مشترک تجمع می کنند تا بیوفیلیمها را تشکیل دهند. بیوفیلیم به عنوان جوامع میکروبی تعریف می شود که توسط یک ماتریکس خارج سلولی متشکل از عناصر ترشح شده از ارگانیسرها و یا اجزای خود میکروارگانیسرها به سطح متصل شده اند. بیوفیلیم به باکتریها اجازه می دهد تا برای مدت طولانی تری در دستگاه تناسلی باقی بمانند. سطوح غیرزنده مانند سطح کاتتر، محیط مناسبی برای چسبیدن میکروارگانیسرها و شروع تشکیل بیوفیلیم محسوب می شوند (۳). مراحل تشکیل بیوفیلیم شامل ۴ مرحله اتصال باکتریایی، تشکیل میکروکلنی، بلوغ و پراکندگی است. به این صورت که در ابتدا اتصال باکتریهای آزاد به سطوح اتفاق می افتد. پس از تکثیر باکتریها میکروکلنی ها تشکیل می شود و با تشکیل ساختار سه بعدی بیوفیلیم بالغ شکل می گیرد. در مرحله آخر که مرحله پراکندگی است، بیوفیلیم بالغ متلاشی شده و کانون جدید بیوفیلیمی ایجاد می گردد (۶). حذف و ریشه کنی کامل بیوفیلیم روی سطوح می تواند چالش برانگیز باشد. در مطالعات مختلف گزارش شده است که بیوفیلیم می تواند ۱۰۰۰ برابر بیشتر از سلولهای پلانکتونیک<sup>۴</sup> در برابر آنتی بیوتیکها مقاوم باشد (۷). سازوکارهایی که می تواند این مقاومت را توجیه کند شامل نفوذ ضعیف آنتی بیوتیک، پاسخهای استرس اکتسابی در محدودیت مواد مغذی، سوخت و ساز کند و تشکیل سلولهای پایدار و همچنین تبادل ژنهای مقاومت توسط عناصر ژنتیکی متحرک در داخل بیوفیلیم، می باشند (۵، ۷). بیوفیلیم نتیجه فرآیندهای سیگنالینگ و ارتباطات پیچیده درون و بین سلولی

هستند که توسط یک سیستم سنجش حد نصاب (کروم سنسینگ) تنظیم می شوند. پدیده کروم سنسینگ امروزه به عنوان سازوکاری در نظر گرفته می شود که به باکتریهای بیماریزا اجازه می دهد که برای فرار از پاسخ ایمنی میزبان و

<sup>3</sup> Catheter-associated UTI (CAUTI)

<sup>4</sup> Planktonic

مقاومت به این داروها است. افزایش مقاومت به تری متوپریم-سولفامتوکسازول، که به طور گسترده به عنوان خط اول در درمان عفونتهای ادراری استفاده می شود، در بسیاری از کشورها گزارش شده است (۱۰). برای کاهش عوارض جانبی آنتی بیوتیکها، تجویز همزمان پروبیوتیکها برای بازیابی هموستاز روده پس از درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیکها ضروری است (۸). مقاومت آنتی بیوتیکی منجر به تلاش بیشتر محققین در معرفی گزینه های درمانی جایگزین برای کنترل انتشار بیماریزاهای مقاوم شده است.

### گیاهان دارویی

گیاهان دارویی به دلیل در دسترس بودن، عوارض جانبی کمتر، هزینه کمتر، تحمل بالا در بیماران و عدم مقاومت باکتریایی، از گزینه های درمانی جایگزین با بیشترین مزیت هستند. استفاده موفقیت آمیز بسیاری از گیاهان از خانواده های مختلف در درمان عفونتهای دستگاه ادراری گزارش شده است (جدول ۱) (۱۲).

جدید است که در درمان عفونتهای ادراری مؤثر شناخته شده است (۱۰).

همطور که گفته شد مقاومت آنتی بیوتیکی یک چالش بسیار مهم است و به وضعیتی اشاره دارد که آنتی بیوتیکهای مؤثر بر باکتریها کارایی خود را از دست می دهند و هیچگونه تأثیری بر باکتریهای بیمارینا نخواهند داشت. مطالعات نشان داده اند که باکتریها نه تنها به دلیل کسب ژنهای مقاوم به آنتی بیوتیک، بلکه در نتیجه استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیکها و فقدان آنتی بیوتیکهای جدید، قادر به ایجاد مقاومت هستند. در نتیجه، بیماران آلوده به باکتریهای مقاوم علائم عفونت را برای مدت طولانی تری بروز می دهند و احتمال وخیمتر شدن شرایط بیشتر خواهد بود. علاوه بر این، همه گیریها افزایش پیدا می کند و افراد بیشتری در معرض خطر عفونت قرار خواهند گرفت (۶). مقاومت آنتی بیوتیکی در حال حاضر عامل بیش از ۷ میلیون مرگ در سال است و تخمین زده شده که تا سال ۲۰۵۰ به حدود ۱۰ میلیون مرگ خواهد رسید (۱۱). استفاده بیش از حد از فلوروکینولونها، به ویژه سیپروفلوکساسین، در بیماران سرپایی مبتلا به عفونت ادراری عامل افزایش مداوم

جدول ۱- خانواده و گونه های گیاهی مختلف مورد استفاده جهت درمان عفونت های ادراری.

خانواده و گونه های گیاهان	
اسم فارسی	اسم علمی
<ul style="list-style-type: none"> <li>• نرگسیان:</li> <li>• سیر</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Amaryllidaceae</i>:</li> <li>• <i>Allium sativum</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• چتریان:</li> <li>• کرفس</li> <li>• گشنیز</li> <li>• جعفری</li> <li>• زنیان</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Apiaceae</i>:</li> <li>• <i>Apium graveolens</i></li> <li>• <i>L., Coriandrum sativum</i></li> <li>• <i>Petroselinum crispum var. crispum</i></li> <li>• <i>Trachyspermum copticum</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• کاسنیان:</li> <li>• دودندان دوشاخه</li> <li>• کاسنی</li> <li>• قاصدک</li> <li>• بابا آدم</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Asteraceae</i>:</li> <li>• <i>Bidens pilosa L.</i></li> <li>• <i>Cichorium intybus</i></li> <li>• <i>Taraxacum officinale</i></li> <li>• <i>Arctium lappa</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• گاروم زنگیان:</li> <li>• هلیله سیاه</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Combretaceae</i></li> <li>• <i>Terminalia chebula</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• نعنائیان:</li> <li>• نعناع چمنی</li> <li>• ریحان مقدس</li> <li>• نعناع فلفلی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lamiaceae</i></li> <li>• <i>Prunella vulgaris</i></li> <li>• <i>Ocimum sanctum</i></li> <li>• <i>Mentha piperita</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• پنیرکیان:</li> <li>• ختمی چینی</li> <li>• پنیرک</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Malvaceae</i></li> <li>• <i>Hibiscus rosa-sinensis</i></li> <li>• <i>Malva sylvestris</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• موردیان:</li> <li>• جمبو</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Myrtaceae</i></li> <li>• <i>Syzygium cumini</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• آلالگان:</li> <li>• خوک طلائی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ranunculaceae</i></li> <li>• <i>Hydrastis canadensis</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• چاییان:</li> <li>• چای سبز</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Theaceae</i></li> <li>• <i>Camellia sinensis</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• زنجبیلیان:</li> <li>• زنجبیل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zingiberaceae</i></li> <li>• <i>Zingiber officinale</i></li> </ul>

پروآنتوسیانیدینهای زغال اخته را برای چسبندگی، تحرک، تشکیل بیوفیلیم، سوخت و ساز آهن و پاسخ به استرس در *اشرشیا کلی* تقویت می کند (۹).

آلوهه ورا گیاهی از خانواده سوسنیان است که خواص دارویی آن از قبل شناخته شده است. سلولهای کلانشیم و سلولهای جدار نازک از پارانشیم برگهای آن حاوی ژل شفاف موسیلاژنی است که تحت عنوان ژل آلوهه ورا شناخته می شود. ژل، عصاره، آب و پودر آلوهه ورا به عنوان مواد ایمن<sup>۶</sup> در غذا، مکملهای غذایی و داروها شناخته شده اند. پیشتر به خواص ضد التهابی، ضد باکتریایی، آنتی اکسیدانی، ضد ویروسی، بهبود زخم، ضد دیابت، ضد فشار خون و تنظیم کننده سیستم ایمنی اشاره شده است. مشخص شده است که عصاره آلوهه ورا دارای فعالیت ضد میکروبی در برابر باکتریهای بیماریزای ادراری است (۱۲).

جوشانده لاکتوکا/یندیکا (کاهوی هندی)، که یک گیاه ویتنامی با فعالیت ضد التهابی و ادرار آور است، با تداخل در مسیرهای پیام رسانی سلول میزبان، باعث کاهش عفونت باکتریایی می شود (۱۳). همچنین بربرین، یک نمک آمونیوم از گروه آلکالوئیدهای پروتوبربرین موجود در گیاهان خانواده زرشکیان، قادر به کاهش قابلیت چسبندگی و تهاجم *اشرشیا کلی* بیماریزای ادراری می باشد. از اسانسهای روغنی گیاهان نیز در برابر عفونتهای ادراری ناشی از بیوفیلیم باکتریایی استفاده شده است به عنوان مثال، اسانس درخت توس نقره ای<sup>۷</sup> بر تشکیل بیوفیلیم *اشرشیا کلی* بیماریزای ادراری مؤثر بوده است. همچنین اسانس گیاهان مرزنجوش، آویشن و رزماری فعالیت ضد باکتریایی علیه *اشرشیا کلی* بیماریزای ادراری نشان داده اند (۱۰).

### پروبیوتیک ها

پروبیوتیک ها، میکروارگانسیمهای زنده هستند که اگر به میزان کافی و به صورت صحیح استفاده شوند برای سلامتی مفید هستند (۹). اگرچه پروبیوتیکها معمولاً برای دستگاه گوارش استفاده می شوند، اما اخیراً فواید آنها در دستگاه ادراری نیز به اثبات رسیده است. پیشنهاد شده است که تنظیم فلور دستگاه گوارش و واژن توسط پروبیوتیکها می تواند از عفونتهای دستگاه تناسلی جلوگیری کند. همچنین، پروبیوتیکهای حاوی گونه های لاکتوباسیلوس ابزار بالینی خوبی در پیشگیری از عفونتهای

درمان توسط گیاهان دارویی اغلب به صورت تجربی و بدون آگاهی از سازوکار اثر اثبات شده می باشد. با این حال، تلاشهایی برای درک سازوکارهای این گیاهان، از دیرباز در حال انجام است. برخی از داروهای گیاهی، حداقل در شرایط آزمایشگاهی، فعالیت ضدباکتریایی مستقیمی در برابر بیماریزاهای ادراری از خود نشان می دهند. بسیاری از این گیاهان همچنین دارای اثرات ضد التهاب، ضد درد و ادرار آور هستند که ممکن است به اثر مفید آنها در طول عفونت ادراری کمک کند (۱۳).

برای درمان عفونتهای ادراری عودشونده، زغال اخته که سرشار از فلاونوئیدها، فلاونولها، اسیدهای فنولیک و بنزوات است و در آمریکای شمالی رشد می کند، به طور گسترده توصیه شده است. در سالهای اخیر، استفاده از زغال اخته برای پیشگیری از عفونت ادراری عودشونده افزایش یافته است که احتمالاً ناشی از اثرات پلی فنولهای زغال اخته به عنوان عوامل ضد چسبندگی است و با مهار چسبندگی باکتریهای بیماریزا به گیرنده های سلولهای اپیتلیال دستگاه ادراری<sup>۵</sup> اثر خود را اعمال می کند. همچنین، برخی از مطالعات درون تنی و برون تنی مؤید توانایی زغال اخته در کاهش چسبندگی باکتریها به سلولها بوده اند که احتمالاً به دلیل وجود پروآنتوسیانیدین نوع A (PAC-A) به عنوان مهارکننده چسبندگی فیمبریه نوع ۱ به سلولهای اپیتلیال دستگاه ادراری در *اشرشیا کلی* است. علاوه بر این، گزارش شده است که عصاره زغال اخته ترشح پروتئین (THP) Tamm-Horsfall را در کلیه تحریک می کند. THP یک گلیکوپروتئین به شدت مانوزیله است و از چسبیدن باکتری به سلولهای میزبان جلوگیری می کند (۹، ۱۰). زغال اخته بر تحرک باکتری و همچنین تشکیل بیوفیلیم هم مؤثر بوده است. به عنوان مثال، در *سودوموناس آئروژینوزا* و *پروتئوس میرابیلیس* باعث کاهش حرکت باکتریها می شود و در *سودوموناس آئروژینوزا*، *اشرشیا کلی* و *انتروکوکوس فکالیس* بر بیوفیلیم باکتریها تأثیرگذار بوده است. به منظور افزایش اثر زغال اخته می توان از ترکیب زغال اخته و سایر محصولات طبیعی با خواص ضد میکروبی مانند بره موم (Propolis) استفاده کرد. بره موم یک ماده صمغی است که توسط زنبورها از گیاهان جمع آوری می شود و سپس با موم و آنزیمهای زنبور عسل مخلوط می شود. بره موم دارای فعالیتهای ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد تومور، تعدیل کننده ایمنی و آنتی اکسیدانی است. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که بره موم اثر

6 Generally Recognized as Safe (GRAS)

<sup>7</sup> *Betula pendula*

<sup>5</sup> Uroepithelial cells

بیشتر عفونتهای ادراری عودشونده در زنان در حضور باکتری *اشرشیا کلی* بیماریزای ادراری رخ می دهد. آنتی بیوتیکهای مورد استفاده در درمان این عفونتها باعث کاهش تعداد لاکتوباسیلوس در سیستم ادراری می شوند (۱۷). عوارض جانبی ناشی از پیشگیری با لاکتوباسیلوس در ۷ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت که در ۴ مطالعه هیچ عارضه ای مشاهده نشد و در ۳ مطالعه باقی مانده سردرد خفیف و افزایش اشتها یا تب مشاهده شد. بنابراین به نظر می رسد که گونه های لاکتوباسیلوس (به ویژه لاکتوباسیلوس روتری و لاکتوباسیلوس رامنوز GR-1) ممکن است در پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری عودشونده مفید باشند (۱۸). به طور معمول، پروبیوتیکها به صورت خوراکی مصرف می شوند، با این حال، امکان استفاده از روشهای دیگر، از جمله استفاده واژینال نیز وجود دارد (۱۹).

### پپتیدهای ضد میکروبی

بیشتر پپتیدهای مورد استفاده به عنوان عوامل ضد بیوفیلیم از پپتیدهای دفاعی میزبان یا پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs) مشتق شده اند که تقویت کننده ایمنی ذاتی هستند (۵). پپتیدهای ضد میکروبی دارای تعداد متفاوتی (از پنج تا بیش از صد) اسید آمینه (معمولاً به شکل L)، با وزن مولکولی بین ۵-۱ کیلو دالتون هستند. بر اساس ساختار ثانویه خود، پپتیدهای ضد میکروبی به طور کلی به چهار گروه طبقه بندی می شوند: مارپیچهای آلفا، صفحات بتا، پپتیدهای ضد میکروبی وسیع الطیف و پپتیدهای ضد میکروبی حلقه کاتیونی (۲۰).

پپتیدهای ضد میکروبی می توانند چندین مکان را با سازوکار عمل غیر اختصاصی هدف قرار دهند که همچنین گسترش مقاومت را به حداقل می رساند. پپتیدهای ضد میکروبی فعالیت ضد بیوفیلیمی را در برابر بیوفیلیمهای باکتریایی مقاوم به چند دارو و باکتریهای بیماریزا نشان دادند. بسیاری از پپتیدها باکتریها را می کشند و همچنین از طریق سازوکارهای مختلف از تشکیل بیوفیلیم باکتریایی جلوگیری می کنند. پپتیدهای ضد میکروبی می توانند از چسبندگی اولیه باکتریها به سطوح اپیتلیال دستگاه ادراری یا مواد زیستی جلوگیری کرده و با جدا شدن یا کشتن به سلولهای بیوفیلیم بالغ آسیب برسانند (۵). چندین سازوکار ضد بیوفیلیم پپتیدهای ضد میکروبی در مقالات گزارش شده است (۲۰) که عبارتند از: اختلال یا تخریب پتانسیل غشایی سلولهای موجود در بیوفیلیم، وقفه در سیستمهای سیگنالینگ سلولی باکتریایی، تخریب پلی ساکراید

ادراری محسوب می شوند. با افزایش نگرانی در مورد باکتریهای مقاوم به آنتی بیوتیک، پروبیوتیکهای مهندسی شده به عنوان یک رویکرد بسیار امیدوارکننده با اختصاصیت بالا و بدون آسیب رساندن به میکروبیوتای میزبان مطرح هستند (۱۴). لاکتوباسیلوسها اغلب میکروارگانیسمهای غالب در فلور واژن هستند. آنها قادر به تداخل در چسبندگی، رشد و کلونیزاسیون در *اشرشیا کلی* بیماریزای ادراری می باشند. علاوه بر این، استفاده از باکتریهای کامنسال (مانند لاکتوباسیلوسها)، تعداد بیماریزاهای ادراری را کاهش می دهد و در نتیجه منجر به بازیابی هموستاز باکتریایی می شود. اگرچه سازوکار دقیق اثر آنها هنوز ناشناخته است، اما به نظر می رسد که سویه های لاکتوباسیلوس حداقل واجد سه سازوکار عمل هستند: الف) اثر باکتریواستاتیک ناشی از رقابت مستقیم پروبیوتیکها با بیماریزاهای ادراری از نظر مواد مغذی و محل اتصال، ب) تاثیر پروبیوتیکها بر بیماریزایی باکتریهای بیماریزای ادراری از طریق محصولات جانبی لاکتوباسیلوس (مانند اسید لاکتیک و پراکسید هیدروژن) برای کاهش بیان ژنهای بیماریزایی و ج) اثر باکتری کش لاکتوباسیلوس بر بیماریزاهای ادراری از طریق تولید پپتیدهای ضد میکروبی معروف به باکتریوسین. پروبیوتیکها همچنین می توانند سیستم ایمنی بدن را تعدیل کنند. علاوه بر این، سویه های باکتریایی که تعدیل کننده های ایمنی<sup>۸</sup> و سیتوکین ها را ترشح می کنند، قادر به کاهش عفونت باکتریهای بیماریزا هستند. گونه های لاکتوباسیلوس دارای این اثرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی می باشند (۹). مشخص شده است که زنانی که هرگز سابقه عفونت ادراری نداشته اند، دارای میکروبیوتای واژن با لاکتوباسیلوسهای غالب بودند که شایعترین گونه های آن لاکتوباسیلوس کریسپاتوس، لاکتوباسیلوس جنسنی و لاکتوباسیلوس اینرز بود، در حالی که بیمارانی که از عفونتهای ادراری مکرر رنج می بردند تقریباً لاکتوباسیلوس در آنها مشاهده نشد (۱۵). علاوه بر این، مشخص شده است که استروژن واژینال، در زنان یائسه، باعث افزایش غلظت لاکتوباسیلوس در واژن شده داده است. همچنین، اصلترین سازوکار پیشنهادی نیز از طریق اسیدی شدن کانال واژن است. لاکتوباسیلوسها باکتریهای تولید کننده اسید لاکتیک هستند و حضور آنها باعث کاهش pH واژن می شود. این کاهش pH واژن رشد میکروارگانیسمها را خنثی می کند و مشخص شده است که اثر محافظتی در برابر عود عفونت ادراری دارد (۱۶).

بتا-دیفنسین-۱ انسانی (HBD-1) و بتا-دیفنسین-۲ انسانی (HBD-2) در دستگاه اداری شناسایی شده اند. همچنین، نشان داده شده است که استروژن با افزایش پپتیدهای ضد میکروبی از جمله بتا-دیفنسینها و LL-37 در دستگاه اداری مرتبط می باشد (۱۹).

### نانوذرات

پیشرفتهای اخیر در زمینه نانوتکنولوژی، مزیتی را برای سنتز طیف وسیعی از مواد در اندازه های نانو که دارای فعالیت های ضد میکروبی هستند، ارائه می دهد. به دلیل اندازه کوچک (کمتر از ۱۰۰ نانومتر) و نسبت سطح به اندازه بزرگ، نانوذرات دارای خواص حرارتی، شیمیایی، مکانیکی و الکتریکی منحصر به فردی با فعالیت های بیولوژیکی ویژه ای هستند. نانوذرات اغلب برای درمان عفونتهای دستگاه اداری مقاوم به بیوفیلیم مؤثر هستند (۵). این ذرات همانگونه که می توانند اثر ضد میکروبی ذاتی خود را اعمال کنند، در عین حال در ترکیب با مواد ضد میکروبی ممکن است منجر به تشدید اثرات ضد باکتریایی با پایداری بیشتر و با صرفه اقتصادی و به مدت طولانی تر شوند (۲۳).

نانوذرات ضد میکروبی مورد استفاده برای عفونتهای اداری عمدتاً مبتنی بر فلزات (طلا، نقره، نانوذرات تیتانیوم) و اکسیدهای مبتنی بر فلز (اکسید روی) می باشند. تمام نانوذرات فلزی و اکسیدهای مبتنی بر فلز با سازوکارهای مختلف شامل فتوترمولیز، تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)، آسیب رساندن به دیواره سلولی و اجزای سلولی بیماریزها، و تداخل با فعالیت های آنزیمی طبیعی و سنتز DNA، به میکروارگانیسمهای بیماریزا آسیب می رسانند. چندین نانوذرات ضد میکروبی بر علیه عفونتهای اداری مانند زیکولهای مبتنی بر سورفکتانت، نانوامولسیونها و نانوذرات پلیمری مانند نانوذرات کیتوزان استفاده می شوند (۲۴). نانوذرات کیتوزان قادر به اتصال به غشاهای باکتریایی با بار منفی و افزایش نفوذپذیری آنها می باشند. نانوذرات مبتنی بر کربن و نانوذرات آزاد کننده اکسید نیتریک (NO) می توانند گونه های نیتروژن فعال (RNS) را تولید کنند که به غشاء باکتری نیز آسیب می رساند (۲۵). نانوذراتی که ذرات دارای خواص ضد میکروبی هستند و یا باعث افزایش کارایی درمانی آنتی بیوتیکها می شوند به عنوان نانو آنتی بیوتیکها شناخته می شوند (۲۶). نانو آنتی بیوتیکها معمولاً طریق سازوکارهای متعدد از جمله از طریق تشکیل ROS، تداخل در مسیر انتقال انرژی، مهار سنتز DNA و تخریب دیواره سلولی میکروبی باعث از بین بردن باکتریهای

و ماتریکس بیوفیلیم، مهار سیستم آلامون (مولکول سیگنال درون سلولی تولید شده در باکتریها) برای جلوگیری از پاسخ دقیق باکتریایی و کاهش ژنهای مسئول تشکیل بیوفیلیم و حمل و نقل پروتئینهای اتصالی.

مشابه سایر پپتیدهای ضد میکروبی، کاتلسیدین انسانی به عنوان یک پیش ساز غیرفعال تولید می شود که حاوی یک پپتید سیگنال و پروپپتید hCAP18 است. پس از برش، پپتید فعال ضد میکروبی شامل ۳۷ اسید آمینه است که با دو باقی مانده لیزین شروع می شود، بنابراین تحت عنوان LL-37 شناخته می شود (۱۳). فیمبریه کورلای به LL-37 متصل می شود و بنابراین از تعامل با غشاء سلولی باکتری جلوگیری می کند. LL-37/hCAP18 در سراسر دستگاه اداری (به استثناء مجرا) بیان می شود. سلولهای اپیتلیال دستگاه اداری تحتانی و فوقانی، پپتید را در سطوح پایین بیان می کنند. سطوح بالاتر در پاسخ به باکتریها و توسط نوتروفیلها جذب شده در طول دوره عفونت تولید می شود. LL-37 بر تشکیل بیوفیلیم گونه های مختلف باکتریایی از جمله گونه های مرتبط با عفونت دستگاه اداری تأثیر می گذارد. ارتباط مستقیم LL-37 با ساختارهای سطوح میکروبی ممکن است در برخی موارد اثرگذار باشد. در سودوموناس آئروژینوزا، LL-37 با تأثیر بر سیستمهای سنجش حد نصاب، تشکیل بیوفیلیم را کاهش داده و منجر به کاهش چسبندگی باکتریها می شود. در /شرشیا کلی، بیوفیلیم وابسته به کورلای توسط LL-37 از طریق تعامل مستقیم پپتید ضد میکروبی با CsgA، زیرواحد اصلی الیاف کورلای مهار می شود. با اتصال LL-37 به CsgA مونومر، پلیمریزاسیون و در نتیجه تشکیل کورلای را مهار می کند و در نهایت منجر به کاهش تشکیل بیوفیلیم می شود (۲۱). /شرشیا کلی مقاوم به LL-37 به طور چشمگیری در عفونتهای تهاجمی مانند پیلونفریت وجود دارد و افزایش مقاومت در نمونه های ادرار و مدفوع بیماران مبتلا به عفونتهای ادراری عود شونده در مقایسه با افراد سالم نشان داده می شود (۲۲).

دیفنسین ها، پپتیدهای فعال زیستی هستند که در انسان بر اساس باقی مانده های سیستمین و پلهای دی سولفیدی به دیفنسین های آلفا و بتا طبقه بندی می شوند. افزایش قابل توجهی در میزان دیفنسین انسانی (HD-5) در بیماران مبتلا به پیلونفریت و بیماری که عمل جراحی انحراف ادرار داشته اند، گزارش شده است. سازوکار کامل پپتید ضد میکروبی هنوز مشخص نشده است، با این وجود، اثرات ضد باکتریایی HD-5 نوترکیب در مقابل انواع بیماریزهای ادراری گزارش شده است. بتا-دیفنسینها به طور گسترده در انسان بیان می شوند و هر دو

تخریبی شود که در نهایت منجر به تخریب سلول میزبان خواهد شد. فازهای لیتیک به عنوان عوامل باکتری کش باکتریهای هدف را از طریق تکثیر داخل سلولی و لیز از بین می برند (۳۲).

در درمان عفونتهای ادراری که عمدتاً توسط *اشرشیا کلی* بیماریزای ادراری ایجاد می شوند، فازهای لیتیک طبیعی به تنهایی (سیستمهای گیرنده منفرد) یا به شکل کوکتل (سیستمهای گیرنده دوگانه)، فازهای اصلاح شده یا مهندسی ژنتیکی شده، آنزیمهای فاژی (بومی یا اصلاح شده)، و همچنین ترکیبی از فازها و آنتی بیوتیکها (سازوکارهای هم افزایی) جایگزینهای درمانی نوآورانه و امیدوارکننده ای محسوب می شوند (۳۳). به عنوان مثال، یک کوکتل فاژی اختصاصی بر علیه سویه های *اسینتوباکتر بومانی* در صورت ترکیب با تری متوپریم-سولفامتوکسازول و سیپروفلوکساسین منجر به کاهش بیش از ۹۰ درصدی در توده بیوفیلم تشکیل شده گردید. اثر هم افزایی معمولاً ناشی از مهار آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFR)، DNA توپوایزومراز II و DNA توپوایزومراز IV و تحریک گسترش سریعتر فاژ و لیز سلولی می باشد (۱۹). همچنین، در یک مطالعه کاتترهای پوشیده شده با باکتریوفازهای T4 فعال علیه باکتری *اشرشیا کلی* و همچنین با باکتریوفازهای کلی-پروتئوس فعال علیه سویه های پروتئوس مورد استفاده قرار گرفته اند. بر این اساس مشخص گردید که استفاده از فازها منجر به کاهش تقریباً ۹۰ درصدی تشکیل بیوفیلم در مقایسه با کاتترهای کنترل شده است (۸). علیرغم اینکه تحقیقات در زمینه باکتریوفازها مؤید نتایج امیدوارکننده ای جهت ریشه کنی باکتریهای بیماریزای ادراری است، اما مطالعات بالینی بیشتری برای تأیید اثربخشی آنها همچنان مورد نیاز می باشد (۱۹).

#### نتیجه گیری

تشکیل بیوفیلم در عفونتهای ادراری سهم مهمی در شیوع بالا و عود این عفونتها دارد. در حال حاضر درمان این عفونتها توسط آنتی بیوتیکها انجام می گیرد که چالشهای زیادی در ارتباط با مقاومت نسبت به آنها مطرح می باشد. این وضعیت نیازمند تلاش برای شناسایی و توسعه راهکارهای ضد میکروبی جدید و جایگزین در ارتباط با عفونتهای ادراری مرتبط با بیوفیلم باکتریایی است. در این میان داروهای گیاهی به دلیل صرفه اقتصادی بالا و دردسترس بودن و کاهش مقاومت ضد میکروبی نسبت به آنها گزینه جذابی به نظر می رسند. در هر حال، انجام مطالعات بیشتر جهت بررسی ترکیبات شیمیایی مؤثر و سازوکار

بیماریزا می شوند (۲۷). برای مهار چسبندگی باکتریهای بیماریزا به کاتترها، یک نانوفرمولاسیون مبتنی بر نورفلوکساسین، نانوذرات نقره و پلیمرهای مبتنی بر پلی لاکتیک کوگلیکولیک اسید (PLGA) توسعه یافته است. این نانوحامل پس از تجزیه در محیط آبی و تولید قلبایی از اوره، خواص ضد چسبندگی و ضد میکروبی بسیار بالایی از خود نشان داد (۲۸). بررسی اثر ضد میکروبی نانوذرات پروآنتوسیانیدین-کیتوزان-زغال اخته در برابر کلونیزاسیون باکتری *اشرشیا کلی* نشان دهنده یک محافظت خوب از پروآنتوسیانیدین در برابر اکسیداسیون و کاهش تهاجم سلولی باکتریایی بود (۲۹). اخیراً اثرات ضد میکروبی نانوذرات مبتنی بر درخت پارها<sup>۹</sup> نیز مورد بررسی قرار گرفته است. دندریمرها ماکرومولکولهای مصنوعی هستند که نقش فزاینده ای در دارورسانی دارند. آنها قادر به اتصال به لکتینهای FimH نوع ۱ موجود در ناحیه رأسی فیمیری باکتریایی می باشند و قدرت چسبندگی زیستی و خواص ضد بیوفیلمی بالایی را در برابر *اشرشیا کلی* نشان می دهند (۳۰).

#### فاز درمانی

باکتریوفازها ویروسهایی هستند که با آلوده کردن یک باکتری و تکثیر در داخل آن، می توانند به عنوان عوامل باکتری کش عمل کنند (۳۱). درمان باکتریوفاز در حال حاضر در زمینه های مختلف تحقیقات پزشکی کاربرد دارد (۹). حداقل یک نوع فاز خاص برای هر سویه باکتری وجود دارد. آنها با اختصاصیت بالا مشخص می شوند و معمولاً یک گونه ویروس فقط در یک گونه باکتریایی می تواند تکثیر شود. این ویروسهای باکتریایی واجد DNA یا RNA به عنوان ماده ژنتیکی هستند و فقط می توانند در ارگانیسم میزبان تکثیر شوند. فازها بر اساس چرخه تکثیر به دو دسته فازهای لیتیک (ویرونت) و فازهای لایزوژنیک (معتدل) تقسیم بندی می شوند. فازهای لیتیک که به عنوان فازهای تخریبگر شناخته می شوند به مجرد ورود به سلولهای باکتریایی باعث تخریب باکتریها می شوند که از آنها می توان به عنوان یک راهکار جهت درمان عفونتهای باکتریایی استفاده کرد. در مقابل، فازهای لایزوژنیک در هنگام ورود به سلول باکتریایی ماده ژنتیکی خود را در ژنوم باکتری ادغام نموده و به عنوان بخشی از سیستم ژنومی باکتریایی تکثیر و بیان می شوند که از آنها به عنوان پروفاژ نام برده می شود. تحت شرایط محیطی خاص، پروفاژ می تواند وارد چرخه

<sup>9</sup> Dendrimers



نیازمند تلاشهای قابل توجهی برای پذیرش و استفاده در بالین می باشند.

#### **تضاد منافع**

نویسندگان اعلام می دارند که هیچ تضاد منافی در رابطه با نویسندگی و یا انتشار این مقاله ندارند.

#### **تقدیر و تشکر**

این مطالعه مروری بخشی از واحد سمینار مقطع دکتری خانم نرگس سادات مصطفوی است که بدون حمایت مالی جداگانه به انجام رسیده است.

عمل آنها کاملاً ضروری است. پروبیوتیک ها نیز به دلیل توانایی در کاهش خطرات عفونت ادراری و عفونت های واژینال مورد توجه قرار گرفته اند. استفاده از نانوذرات یکی دیگر از رویکردهای درمانی جایگزین است که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. فاز درمانی یکی از امیدوارکننده ترین روشهای جایگزین برای مبارزه با باکتریهای بیماریزای مختلف، از جمله بیماریزاهای ادراری است که به آنتی بیوتیکهای رایج در دسترس مقاوم هستند. در مجموع، به نظر می رسد که گزینه های درمانی جدید برای پیشگیری از مقاومت ضد میکروبی و عود عفونت ادراری بسیار امیدوارکننده هستند، اما همچنان

## REFERENCE

---

1. Patel HB, Soni ST, Bhagyalaxmi A, Patel NM. Causative agents of urinary tract infections and their antimicrobial susceptibility patterns at a referral center in Western India: An audit to help clinicians prevent antibiotic misuse. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8(1):154.
2. Rahimi F, Katouli M, Karimi S. Biofilm production among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from catheterized patients with urinary tract infection. *Microbial Pathogenesis*. 2016;98:69-76.
3. Claeys KC, Blanco N, Morgan DJ, Leekha S, Sullivan KV. Advances and challenges in the diagnosis and treatment of urinary tract infections: the need for diagnostic stewardship. *Current Infectious Disease Reports*. 2019;21:1-9.
4. Sánchez SV, Navarro N, Catalán-Figueroa J, Morales JO. Nanoparticles as potential novel therapies for urinary tract infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:656496.
5. Bharadwaj KK, Rabha B, Choudhury BK, Rosalin R, Sarkar T, Baishya D, et al. Current strategies in inhibiting biofilm formation for combating urinary tract infections: Special focus on peptides, nano-particles and phytochemicals. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2021;38:102209.
6. Crintea A, Carpa R, Mitre A-O, Petho RI, Chelaru V-F, Nădășan S-M, et al. Nanotechnology involved in treating urinary tract infections: An overview. *Nanomaterials*. 2023;13(3):555.
7. Ramadan R, Omar N, Dawaba M, Moemen D. Bacterial biofilm dependent catheter associated urinary tract infections: Characterization, antibiotic resistance pattern and risk factors. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2021;8(1):64-74.
8. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, et al. Microbial biofilms in urinary tract infections and prostatitis: Etiology, pathogenicity, and combating strategies. *Pathogens*. 2016;5(4):65.
9. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, et al. Alternative therapeutic options to antibiotics for the treatment of urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:1509.
10. Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains-new strategies for an old pathogen. *Microorganisms*. 2022;10(7):1425.
11. Yadav S, Kapley A. Antibiotic resistance: Global health crisis and metagenomics. *Biotechnology Reports*. 2021;29:e00604.
12. Arsene MM, Viktorovna PI, Sergei GV, Hajjar F, Vyacheslavovna YN, Vladimirovna ZA, et al. Phytochemical analysis, antibacterial and antibiofilm activities of aloe vera aqueous extract against selected resistant Gram-negative bacteria involved in urinary tract infections. *Fermentation*. 2022;8(11):626.
13. Lüthje P, Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(1):13.
14. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(4):211-26.
15. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2019;17(9):733-40.

16. Abdullatif VA, Sur RL, Eshaghian E, Gaura KA, Goldman B, Panchatsharam PK, et al. Efficacy of probiotics as prophylaxis for urinary tract infections in premenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(10).
17. Akgül T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish Journal of Urology*. 2018;44(5):377.
18. Abad C, Safdar N. The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *Journal of Chemotherapy*. 2009;21(3):243-52.
19. Kenneally C, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. *Microbiological Research*. 2022;259:127010.
20. Yasir M, Willcox MDP, Dutta D. Action of antimicrobial peptides against bacterial biofilms. *Materials*. 2018;11(12):2468.
21. Kai-Larsen Y, Lüthje P, Chromek M, Peters V, Wang X, Holm Å, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* modulates immune responses and its curli fimbriae interact with the antimicrobial peptide LL-37. *PLoS Pathogens*. 2010;6(7):e1001010.
22. Al-Farsi HM, Al-Adwani S, Ahmed S, Vogt C, Ambikan AT, Leber A, et al. Effects of the antimicrobial peptide LL-37 and innate effector mechanisms in colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with *mgrB* insertions. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2632.
23. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1831.
24. Aliasghari A, Khorasgani MR, Vaezifar S, Rahimi F, Younesi H, Khoroushi M. Evaluation of antibacterial efficiency of chitosan and chitosan nanoparticles on cariogenic streptococci: An in vitro study. *Iranian Journal of Microbiology*. 2016;8(2):93.
25. Qindeel M, Barani M, Rahdar A, Arshad R, Cucchiarini M. Nanomaterials for the diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Nanomaterials*. 2021;11(2):546.
26. Wang L, Yang J, Yang X, Hou Q, Liu S, Zheng W, et al. Mercaptophenylboronic acid-activated gold nanoparticles as nanoantibiotics against multidrug-resistant bacteria. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020;12(46):51148-59.
27. Shaikh S, Nazam N, Rizvi SMD, Ahmad K, Baig MH, Lee EJ, et al. Mechanistic insights into the antimicrobial actions of metallic nanoparticles and their implications for multidrug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2468.
28. Dayyoub E, Frant M, Pinnapireddy SR, Liefeth K, Bakowsky U. Antibacterial and anti-encrustation biodegradable polymer coating for urinary catheter. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;531(1):205-14.
29. Cano A, Etcheto M, Espina M, López-Machado A, Cajal Y, Rabanal F, et al. State-of-the-art polymeric nanoparticles as promising therapeutic tools against human bacterial infections. *Journal of Nanobiotechnology*. 2020;18:1-24.
30. Alfei S, Schito AM. From nanobiotechnology, positively charged biomimetic dendrimers as novel antibacterial agents: A review. *Nanomaterials*. 2020;10(10):2022.
31. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Prophage and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Iran. *Archives of Virology*. 2012;157(9):1807-11.
32. Keen EC. A century of phage research: bacteriophages and the shaping of modern biology. *Bioessays*. 2015;37(1):6-9.
33. Zalewska-Piątek B, Piątek R. Phage therapy as a novel strategy in the treatment of urinary tract infections caused by *E. coli*. *Antibiotics*. 2020;9(6):304.