

تأثیر بالقوه پروبیوتیکها بر عفونتهای دستگاه ادراری

نیلوفر کاظمی^۱، فاتح رحیمی^{۲*}

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

پذیرش برای چاپ: تابستان ۱۴۰۳

دریافت مقاله: بهار ۱۴۰۳

چکیده

عفونتهای دستگاه ادراری از جمله شایعترین عفونتها در انسان، به ویژه در خانمها محسوب می شوند. اشرشیا کلای اوروپاتوژنیک که به عنوان عامل اصلی ایجاد بیشتر عفونتهای ادراری شناخته می شود، قادر است به سلولهای اپیتلیال پوشاننده دستگاه ادراری متصل شده و سپس منجر به تشکیل بیوفیلم می شود. بیوفیلیمهای باکتریایی نقش مهمی در تداوم و عود عفونتهای ادراری ایفا می کنند، که منجر به ایجاد مقاومت چندگانه در برابر عوامل ضد میکروبی مختلف می شوند. اگرچه تاکنون مصرف طولانی مدت آنتی بیوتیکها به عنوان یک راهکار مؤثر مورد استفاده قرار گرفته است، اما گسترش مقاومت باکتریایی نسبت به کلاسهای مختلف آنتی بیوتیکی، منجر به کاهش اثر بخشی این روش شده است. از طرف دیگر، هیچ روش پیشگیری مؤثری برای جلوگیری از عفونتهای ادراری وجود ندارد. در سالهای اخیر، نقش بالقوه پروبیوتیکها به عنوان ترکیبات جایگزین امیدبخش در پیشگیری و درمان عفونتهای دستگاه ادراری به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. پروبیوتیکها از طریق بازیابی و حفظ میکروبیوتای دستگاه ادراری، حذف رقابتی عوامل بیماریزای ادراری، حفظ pH مناسب مثانه و تولید مواد ضد باکتریایی، منجر به جلوگیری از گسترش عفونتهای دستگاه ادراری می شوند. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده اند که پروبیوتیکها و متابولیتهای آنها می توانند با ممانعت از اتصال باکتریها متعاقبا باعث مهار تشکیل بیوفیلم در دستگاه ادراری شوند. پروبیوتیکها همچنین می توانند باعث تغییر میزان بیان ژنهای دخیل در چسبندگی سلولی، سیستم سنجش حد نصاب و حدت در باکتریهای بیماریزا شوند؛ همچنین با تشکیل بیوفیلیمهای غیربیماریزا، از چسبندگی و تشکیل بیوفیلم توسط عوامل بیماریزا جلوگیری نمایند. از این رو، گونه های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم به عنوان مؤثرترین گروه از پروبیوتیکها در پیشگیری و درمان عفونتهای دستگاه ادراری معرفی شده اند. بنابراین تحقیقات آینده باید معطوف به شناسایی سویه های پروبیوتیک مؤثر یا فرمولاسیون مناسب آنها به منظور پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری، درک نقش میکروبیوتای روده در سلامت دستگاه ادراری و توسعه فناوریهای جدید در افزایش زنده ماندن و رسانش مؤثر پروبیوتیکها در بافت هدف باشد. در مطالعه حاضر به سازوکارهای مهم عملکرد پروبیوتیکها در پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری پرداخته شده است.

کلمات کلیدی: عفونت دستگاه ادراری، بیوفیلم، پروبیوتیکها، میکروبیوتا، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم

مقدمه

ها در این زمینه به شمار می روند. بیش از ۵۰-۴۰ درصد زنان حداقل یک دوره عفونت ادراری را در زندگی خود تجربه می کنند و در ۲۰-۳۰ درصد از آنها امکان عود مجدد عفونت وجود دارد. اشرشیا کلای اوروپاتوژنیک^۲ به عنوان عامل اصلی ایجاد عفونت ادراری (۷۰-۹۰ درصد) شناخته می شود (۱). علاوه بر این، سایر عوامل ایجاد کننده عفونت ادراری شامل گونه های مختلف جنس استافیلوکوکوس (۵-۲۰ درصد)، پروتئوس میرابیلیس، گونه های کلبسیلا و انتروکوکوس (۱-۲ درصد)، سیتروباکتر و انتروباکتر،

عفونتهای دستگاه ادراری^۱ از جمله شایعترین عفونتها در انسان به شمار می روند که سالیانه باعث ابتلاء ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان می شوند. این عفونتها می توانند هر عضوی از سیستم ادراری (کلیه، میزنای، مثانه و مجرای ادراری) را تحت تأثیر قرار دهند و درگیر نمایند. با این حال، بیشتر عفونتها، باعث درگیری دستگاه ادراری تحتانی (مثانه و مجرای ادرار) می شوند. زنان به دلیل آناتومی خاص و همچنین افراد مسن، آسیب پذیرترین گروه

² Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC)

¹ Urinary tract infections (UTIs)

عفونتهای ادراری را بدون تغییر در ساختار میکروبیوم میزبان درمان کنند. علاوه بر این، مصرف آنتی بیوتیکها باعث التهاب در دستگاه گوارش می شود، سیستم ایمنی میزبان را تضعیف می کند، با افزایش در دسترس بودن نیترات باعث افزایش تکثیر باکتریها از جمله /شرشیا کلای می شود و همچنین با افزایش خطر عود مجدد عفونت نیز مرتبط می باشند (۵، ۶). امروزه رویکردهای مختلفی برای غلبه بر مشکلات مرتبط با آنتی بیوتیکها وجود دارد. به عنوان مثال، طب مکمل و جایگزین^۶ به عنوان یک روش مؤثر برای درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای مقاوم به آنتی بیوتیک شناخته شده است. در این روش از طیف گسترده ای از محصولات مانند گیاهان دارویی، ویتامینها، عناصر کمیاب و پروبیوتیکها به عنوان ترکیبات مؤثر در پیشگیری از عفونتهای ادراری مورد استفاده قرار می گیرند. با این حال، از میان این عوامل، پروبیوتیکها پتانسیل بالایی به منظور درمان عفونتهای ادراری از خود نشان داده اند (۱۰-۷). بنابراین، در مطالعه حاضر سازوکارهای درمانی مؤثر مورد استفاده توسط پروبیوتیکها و مشتقات آنها به منظور پیشگیری و درمان عفونتهای ادراری مورد بررسی قرار گرفته است.

عفونتهای دستگاه ادراری

عفونتهای دستگاه ادراری یک اصطلاح کلی برای عفونتهایی است که هر بخشی از دستگاه ادراری را درگیر می کنند، با این حال این عفونتها بیشتر در مثانه یافت می شوند. بروز عفونت ادراری در مردان بالغ زیر ۵۰ سال معمولاً از شیوع پایینتری برخوردار است و زنان بالغ ۳۰ برابر بیشتر از مردان در معرض خطر ابتلا به عفونت ادراری قرار دارند (۱۱). عفونتهای ادراری ساده نسبت به آنتی بیوتیکهای خوراکی بسیار خوب پاسخ می دهند، اما عفونتهای ادراری پیچیده ممکن است نیاز به ارجاع به بخش اورژانس یا بستری شدن در بیمارستان به منظور جلوگیری از سپسیس ناشی از عفونت ادراری^۷ داشته باشند. /شرشیا کلای اورپاتوزنیک به پروتئینهای گلیکوزیله سطحی موجود در اپیتلیوم مثانه با استفاده از فیمبریه نوع ۱ خارج سلولی متصل می شود (۱۲). این اتصال منجر به تهاجم باکتری به سلولهای اپیتلیال می شود که از طریق آن باکتری می تواند به داخل سیتوپلاسم فرار کرده و تکثیر پیدا کند و تجمعات درون سلولی بزرگ و متراکمی به نام جوامع باکتریایی درون سلولی^۸ را تشکیل دهد. به این ترتیب، باکتری از سازوکارهای پاکسازی و ایمنی میزبان فرار کرده و در سیتوپلاسم

سودوموناس آئروژینوزا/ استریتوکوکوس گروه B می باشند. با این حال، برخی از قارچها، مانند گونه های کاندیدا، نیز مرتبط با بروز عفونتهای ادراری می باشند (۲، ۳).

تشکیل بیوفیلم یکی از سازوکارهای اصلی مورد استفاده توسط باکتریها است که به آنها اجازه می دهد در محیطهای مختلف زنده بمانند. تشکیل بیوفیلم عامل مؤثر در گسترش بیماریزایی و تداوم عفونتهای ادراری می باشد. همچنین، بیوفیلماهای باکتریایی نقش اساسی در عفونتهای ادراری مرتبط با سوند^۳ ایفا می کنند که این عفونتها در مجموع ۴۰ درصد از کل عفونتهای بیمارستانی را تشکیل می دهند. علاوه بر این، تشکیل بیوفیلم به عنوان یکی از مهمترین سازوکارهای دخیل در عود مجدد عفونت و ایجاد و گسترش مقاومت ضد میکروبی شناخته می شود. بیوفیلما جوامع باکتریایی هستند که به باکتریها اجازه می دهند از سیستم دفاعی میزبان فرار کرده و از دسترس آنتی بیوتیکها در امان باشند. فراتر از محافظت از سلولهای باکتریایی، بیوفیلما توزیع مقاومت آنتی بیوتیکی را از طریق تحریک انتقال افقی ژن تسهیل می کنند. در جریان تشکیل بیوفیلم، گونه های مختلف باکتریایی رفتارهای اجتماعی نشان می دهند و از طریق سیستم سنجش حد نصاب^۴ با یکدیگر ارتباط برقرار می کنند. سیستم سنجش حد نصاب یک ارتباط سلول به سلول باکتریایی است که هماهنگی بیان ژنها و تشخیص تراکم سلولی را تنظیم می کند و توسط ترکیبات آلی کوچک به نام خودالقاگرها میانجیگری می شود. با استفاده از این مولکولهای سیگنال دهنده، باکتریها به طور جمعی بیان عوامل بیماریزایی، تولید متابولیتهای ثانویه، توسعه بیوفیلم و ارتباطات با میزبان و سایر میکروارگانیسمها را بر اساس تراکم جمعیت تنظیم می کنند. در طول فرآیند سنجش حد نصاب، مولکولهای سیگنال دهنده به گیرنده های باکتریایی جدید متصل می شوند و منجر به رونویسی ژنها در یک گونه باکتریایی یا در میان گونه های مختلف باکتریایی می شوند که ارتباطات درون گونه ای و بین گونه ای را امکانپذیر می سازد (۲، ۴).

به طور روتین آنتی بیوتیکها داروی انتخابی برای مبارزه با عفونتهای ادراری محسوب می شوند. درمان عفونتهای ادراری از این طریق به دلیل تکامل و گسترش سویه های مقاوم به آنتی بیوتیکها و همچنین تأثیر آنتی بیوتیکها بر میکروبیوتای میزبان به عنوان یک چالش جدی در دنیا مطرح می شود. بنابراین، محققان به دنبال دستیابی به راهکارهای درمانی هستند که به طور انتخابی

⁶ Complementary and alternative medicine (CAM)

⁷ Urosepsis

⁸ Intracellular bacterial communities (IBC)

³ Catheter-associated UTI (CAUTI)

⁴ Quorum sensing (QS)

⁵ Auto inducers (AIs)

سازوکار عمل پروبیوتیکها

در سالهای اخیر پیشرفتهای چشمگیری در زمینه مطالعه پروبیوتیکها به ویژه از نظر انتخاب و ویژگیهای کشتهای پروبیوتیک و تأثیر آنها بر سلامت مشاهده شده است. سازوکارهای مختلفی برای توضیح نحوه عملکرد پروبیوتیکها در برابر بیماریها وجود دارد. بر اساس داده های موجود، تقویت سد اپیتلیال، تولید مواد ضد باکتریایی، حذف رقابتی عوامل بیماریزا، سرکوب چسبندگی باکتریها از طریق تشکیل اجتماعات میکروبی و تعدیل سیستم ایمنی از جمله سازوکارهای اصلی عملکرد پروبیوتیکها هستند. پروبیوتیکها همچنین تولید متابولیت های فعال زیستی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه را افزایش می دهند، بنابراین می توانند باعث کاهش pH روده شوند (۱۸). از سایر اثرات سودمند پروبیوتیکها می توان به سنتز ویتامین در دستگاه گوارش، تنظیم سوخت و ساز نمکهای صفراوی، بهبود فعالیت آنزیمها، حذف سموم، تنظیم افزایش جذب الکترولیت های روده، تنظیم سوخت و ساز لیپیدها و سرکوب رشد باکتریهای بیماریزا با اتصال مستقیم به آنها اشاره کرد (۲۰). این عملکردها منجر به بهبود عملکرد سد روده، کاهش تولید نشانگرهای التهابی مانند سایتوکاینها و بهبود عملکرد ایمنی می شوند. پس از ورود به روده، پروبیوتیکها برای تقویت موانع شیمیایی، مکانیکی، بیولوژیکی و ایمنی با باکتریها تعامل می کنند و هنگامی که در روده قرار می گیرند، با سلولهای روده تعامل می کنند. اهداف اصلی این تعامل، بازیابی نفوذپذیری اپیتلیال، تحریک تولید مخاط و حفظ یکپارچگی سد مخاطی است. از طریق این سازوکارها، پروبیوتیکها می توانند تأثیر بسیاری بر بیماریها و سلامت انسان داشته باشند. از آنجا که قسمتهای مختلف بدن محل حضور تراکم بالایی از باکتریها است، میزبان مجبور به اتخاذ یک استراتژی مناسب جهت تحمل میکروارگانیسمهای مفید و بی ضرر و همچنین یک سازوکار دفاعی کارآمد در برابر عوامل بیماریزا و رشد بیش از حد باکتریها می باشد. بر این اساس برهمکنشهای مختلفی میان میزبان و میکروبیوتا وجود دارد از جمله سد موکوسی، سد اپیتلیال روده، سلولهای ایمنی، محور روده-مغز، محور روده-ریه، محور روده-مثانه و محور مثانه-مغز؛ که اختلال در هر یک از این موارد با انواع مختلف بیماریها مرتبط می باشد (۲۱).

میکروبیوتای دستگاه ادراری

تا سالهای اخیر ادرار در افراد سالم استریل و عاری از میکروب در نظر گرفته می شد (۲۲). به طور کلی ترکیب طبیعی ادرار به علت غلظت بالای نمک و اوره، pH نسبتاً پایین و همچنین حضور

سلولهای اپیتلیوم ادراری تکثیر پیدا می کند. سپس، باکتری فیلامنتهایی را تشکیل می دهد که از این سلولها خارج شده و وارد مجرای مثانه می شود و متعاقباً به سلولهای مجاور متصل و مجدداً یک چرخه عفونی جدید آغاز می گردد. این جوامع به عنوان نوعی بیوفیلم داخل سلولی توصیف شده اند که نسبت به درمان آنتی بیوتیکی و پاکسازی توسط میزبان مقاوم هستند و منجر به ماندگاری و عود مجدد عفونتها می شوند (۳).

پروبیوتیکها

پروبیوتیکها به عنوان میکروارگانیسمهای زنده ای شناخته می شوند که در صورت مصرف مقادیر کافی و مناسب می توانند مزایای فراوانی برای سلامت میزبان داشته باشند. پروبیوتیکهای مورد استفاده در محصولات غذایی باید بتوانند در طی عبور از لوله گوارش زنده بمانند و در برابر ترشحات معده و نمکهای صفراوی مقاومت کنند و توانایی تکثیر خود را نیز حفظ نمایند. علاوه بر این، اهمیت پروبیوتیکها در ایجاد تعادل در میکروبیوتای دستگاه گوارش به اثبات رسیده است (۱۳). همچنین، امروزه پروبیوتیکها برای درمان طیف وسیعی از بیماریها از جمله یبوست، واکنشهای آلرژیک و سندرم روده تحریک پذیر مورد استفاده قرار می گیرند. اثرات سیستمیک آنها توسط متابولیت های میکروبی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه^۱، گازهای سولفید هیدروژن، آمونیاک، هیدروژن، متان، مونوکسید کربن و دی اکسید کربن ایجاد می شود. میکروارگانیسمهایی که اغلب به عنوان پروبیوتیک مورد استفاده قرار می گیرند متعلق به گروه ناهمگن باکتریهای اسید لاکتیک^۱ و بیفیدوباکتریوم^۱ می باشند. از عملکردهای دیگر پروبیوتیکها خواص ضد چاقی، ضد دیابت، ضد التهاب، ضد سرطان و تحریک رگ زایی است (۱۷-۱۴). همچنین، مطالعات نشان داده اند که برخی از پروبیوتیکهای خاص ترشح پپتیدهای ضد میکروبی مانند دیفنسین را از سلولهای پانت^۲ افزایش می دهند. علاوه بر این، باعث افزایش ترشح موسین از سلولهای اپیتلیال می شوند که به عنوان یک سد ضد میکروبی عمل می کند. پروبیوتیکها از طریق تنظیم، تحریک و تعدیل پاسخهای ایمنی به سیستم ایمنی میزبان در برابر عفونتها کمک می کنند. مزایای بالینی پروبیوتیکها در سلامتی و درمان انواع بیماریها نیز در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است (۱۸، ۱۹).

^۹ Short-chain fatty acids (SCFAs)

^۱ Lactic acid bacteria

^۱ Bifidobacterium

^۱ Paneth cell ^۲

به عنوان مثال، در خانمها سیترات بیشتر و کلسیم و اگزالات کمتری وجود دارد، در حالی که نمونه های ادراری آقایان واجد کراتین بیشتر و سیترات پایینتری می باشد (۲۷). در نتیجه، وجود اجزای مختلف باعث رشد باکتریهای خاص در هر جنس می شود. برخی از مطالعات نیز با استفاده از توالی 16S rRNA از نمونه های ادراری افراد سالم به این نتیجه رسیده اند که میکروبیوتای سالم دستگاه ادراری با فراوانی و غلبه گونه های *لاکتوباسیلوس* در زنان و *کوریneb باکتریوم* در مردان مشخص می شود. اما به طور کلی می توان اعلام داشت که فراوانی گونه های *لاکتوباسیلوس* در ادرار نشان دهنده کیفیت مناسب میکروبیوتای طبیعی دستگاه ادراری است و فراوانی گونه های *سودوموناس* و *پروتلا*^۱ می تواند از نشانه های کیفیت پایین میکروبیوتای طبیعی دستگاه ادراری باشد. در سالهای اخیر تغییراتی در میکروبیوتای ادراری در میان بیماران مبتلا به اختلالات مختلف دستگاه ادراری فوقانی و تحتانی در مقایسه با جمعیت سالم گزارش شده است که نشان دهنده نقش مهم میکروبیوتای ادراری در حفظ سلامت دستگاه ادراری است (۲۸).

میکروبیوتای محور مثانه-روده و محور مثانه-مغز

علیرغم وجود شباهتهایی میان میکروبیوتای طبیعی دستگاه ادراری با میکروبیوتای طبیعی روده، اما این دو از نظر ساختاری کاملاً از یکدیگر متمایز هستند. در واقع، در مقایسه با میکروبیوتای روده مشخص شده است که گونه های *اکتینومیست*، *فوزوباکتریوم* و *سودوموناس* از فراوانی بیشتر و گونه های *باسیلوس* و *باکتریوئیدس* از فراوانی کمتری در دستگاه ادراری برخوردار می باشند. مطالعات اخیر نشان می دهند که روده و مثانه از طریق محور روده-مثانه می توانند اثرات مختلف به صورت دو طرفه بر یکدیگر داشته باشند. همچنین بررسیهای پاتوفیزیولوژی نشان می دهند که اختلالات عملکردی اورولوژیک می تواند در شکل گیری و تشدید علائم بالینی گوارشی نقش داشته باشند. از طرف دیگر، میکروبیوم روده ای سالم برای حفظ سلامت دستگاه ادراری ضروری است و بیماران مبتلا به عفونتهای ادراری، کاهش تنوع میکروبیوتای روده ای را نشان می دهند. همچنین، مشخص شده است که حفظ تعادل میکروبیوم روده در مواردی مهمتر از ریشه کن کردن *شرشیا کلای* اوروپاتوژنیک به منظور جلوگیری از عود مجدد عفونتهای ادراری است (۲۹، ۳۰).

پروتئینهای واجد فعالیت ضد میکروبی مانند D-سرین محیط مناسبی برای رشد میکروارگانیسمها محسوب نمی شود (۲۳). بنابراین تمامی میکروارگانیسمهایی که امکان بقا در چنین شرایط نامناسبی را دارند واجد مکانیسمهای ویژه ای جهت سازگاری با این شرایط می باشند. به عنوان مثال، *استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس* به علت داشتن آنزیم D-سرین دی آمیناز^۳ می تواند غلظت بالای از D-سرین ادرار را تحمل کند. با این حال، امروزه با استفاده از تکنیکهای مولکولی مشخص شده است که افراد سالم نیز در دستگاه ادراری خود واجد میکروبیوتا طبیعی هستند. این یافته مغایر با باورهای قدیمی مبتنی بر استریل بودن ادرار است و بر همین اساس تاکنون جداسازی میکروارگانیسمها در ادرار از نشانه های ابتلاء به عفونت ادراری محسوب می شد (۲۲). یکی از دلایل اصلی که به طور سنتی ادرار در افراد سالم را استریل در نظر می گرفتند، بررسی و آنالیز ادرار با استفاده از روشهای معمول کشت بوده است. اگر آنجا که این محیطهای کشت تنها اجازه رشد به تعداد بسیار محدودی از باکتریها از جمله *شرشیا کلای* و باکتریهای معمول دیگر را می دهند، لذا امکان شناسایی سایر باکتریهای متعلق به میکروبیوتای دستگاه ادراری وجود ندارد و به همین دلیل ادرار همواره به عنوان یک ترکیب استریل و عاری از هرگونه باکتری در نظر گرفته شده است (۲۴). مطالعات نشان می دهند که وجود یک میکروبیوم ادراری پایدار برای حفظ سلامت مثانه و سایر نواحی دستگاه ادراری ضروری است. اهمیت این نقش در عفونتهای ادراری به قدری زیاد است که محققان پیشنهاد می کنند واژه دیس بیوزیز^۴ (عدم تعادل در فلور) یا دیس باکتریوزیز^۵ دستگاه ادراری به جای عفونت دستگاه ادراری استفاده گردد (۲۵). از جمله عملکردهای مهم میکروبیوتای ادراری می توان به تخریب عوامل مضر مانند برخی سموم میکروبی، تقویت سد اپیتلیال، تقویت سیستم ایمنی، رقابت با عوامل بیماریزا بر سر منابع انرژی، تنظیم سازوکارهای مولکولی سلولهای اپیتلیال و تولید متابولیتها با خاصیت ضد میکروبی اشاره کرد (۲۴، ۲۶).

ترکیب میکروبیوتای دستگاه ادراری

ترکیب میکروبیوتای دستگاه ادراری در میان آقایان و خانمها به علت تفاوتهای آناتومیکی متفاوت است. با این حال، این تفاوت می تواند به دلیل وجود ترکیبات مختلف در ادرار دو جنس نیز باشد.

^۱ D-serine-deaminase

^۴ Dysbiosis

^۵ Dysbacteriosis

^۱ *Prevotella* spp.

استفاده از پروبیوتیکها در عفونتهای دستگاه ادراری

با توجه به ارتباط نزدیک میان دیس بیوزیز میکروبیوتای دستگاه ادراری و عفونتهای ادراری، پروبیوتیکها به عنوان یکی از بهترین راهکارهای پیشگیری و درمان عفونتهای دستگاه ادراری در سالهای اخیر مطرح شده اند. از جمله عملکردهایی که پروبیوتیکها به واسطه آن در مقابل عفونتهای دستگاه ادراری قرار می گیرند مشتمل بر تولید آنتی توکسینها (سرین پروتئازها، فسفاتازها و ...) در برابر توکسینهای باکتریهای بیماریزای ادراری، فعالیت تعدیل و تنظیم کننده سیستم ایمنی از طریق القای تولید IL-6 و IL-10 و همچنین تقویت پاسخ Th1، محدود کردن رشد و انتقال میکروارگانیسمهای بیماریزا از رکتوم با حمایت از کلونیزاسیون میکروارگانیسمهای مفید، جلوگیری از چسبندگی و مهار عوامل بیماریزا با القای تولید موسین و تولید متابولیتها با خاصیت ضد میکروبی می باشد (۶، ۳۱).

در مطالعات مختلف انجام گرفته در این زمینه پیشنهاد شده است که دوزهای خوراکی متشکل از ۱ میلیارد باکتری زنده به میزان یک یا دو بار در هفته برای بازیابی و حفظ میکروبیوتای دستگاه ادراری-تناسلی مورد نیاز است. پروبیوتیکهای مختلفی در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته است که مهمترین فرمهای تجاری آن در جدول ۱ نشان داده شده است. به طور کلی مؤثرترین لاکتوباسیلوسها برای کنترل عفونتهای ادراری لاکتوباسیلوس *ramnosus*^{۱۹} GR1 و لاکتوباسیلوس روتری^{۲۰} B54 و RC14 هستند که در مطالعات مختلف اثرات مفید آنها به اثبات رسیده است (۲۶).

یکی دیگر از موارد جالب توجه در این زمینه نقش میکروبیوتای دستگاه ادراری بر عملکردهای مغزی و بالعکس نقش اختلالات عصبی بر دیس بیوزیز دستگاه ادراری تحت عنوان محور مثانه-مغز است. تغییرات و دیس بیوزیز در ترکیب میکروبیوتای دستگاه ادراری با التهاب مرتبط است و از آنجا که اختلالات عصبی اغلب از طریق مسیرهای التهابی رخ می دهند، می توانند باعث توسعه یا تشدید اختلالات عصبی شوند، که به عنوان سازوکار جدید عملکرد میکروبیوم ادراری پیشنهاد شده است. اطلاعات اندکی در این زمینه وجود دارد، اما متابولیتهای میکروبیوم مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و التهاب نقش مهمی در این فعل و انفعالات ایفا می نمایند (۲۹).

میکروبیوتای دستگاه ادراری و عفونتهای دستگاه ادراری

در عفونتهای دستگاه ادراری، فراوانی گونه های لاکتوباسیلوس که از اعضای اصلی میکروبیوتای دستگاه ادراری هستند به میزان قابل توجهی کاهش پیدا می کند. دو گونه لاکتوباسیلوس شامل لاکتوباسیلوس کریسپاتوس^{۱۷} و لاکتوباسیلوس اینرس^{۱۸} در میکروبیوتای دستگاه ادراری-تناسلی زنان سالم غالب هستند که با تولید محصولات متابولیکی (اسیدلاکتیک، پراکسید هیدروژن و...) مانع از اتصال و چسبندگی /شرشپا کلای اوروپاتوژنیک می شوند. این دو باکتری در افراد مبتلا به عفونتهای دستگاه ادراری-تناسلی از فراوانی بسیار پایینی برخوردار می باشند (۲۶).

¹ *Lactocaseibacillus rhamnosus*

² *Lactobacillus reuteri*

¹ *Lactobacillus crispatus*

¹ *Lactobacillus iners*

جدول ۱- پروبیوتیکهای تجاری مورد استفاده جهت حفظ میکروبیوتای دستگاه ادراری.

جنس	گونه
لاکتوباسیلوس	لاکتوباسیلوس روتری
	لاکتوباسیلوس رامنوسوس
	لاکتوباسیلوس پلانتاروم ^۲
	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس ^{۲۲}
	لاکتوباسیلوس کازئی ^{۲۳}
	لاکتوباسیلوس فرمنتوم ^{۲۴}
	لاکتوباسیلوس گاسری ^{۲۵}
	لاکتوباسیلوس جنسنی ^{۲۶}
	لاکتوباسیلوس پاراکازئی ^{۲۷}
بیفیدوباکتریوم	لاکتوباسیلوس سالیواریوس ^{۲۸}
	بیفیدوباکتریوم بیفیدوم ^{۲۹}
	بیفیدوباکتریوم بروی ^{۳۰}
	بیفیدوباکتریوم لاکتیس ^{۳۱}
استرپتوکوکوس	بیفیدوباکتریوم لانگوم ^{۳۲}
	استرپتوکوکوس ترموفیلوس ^{۳۳}

² *Lactiplantibacillus plantarum*² *Lactobacillus acidophilus*² *Lactobacillus casei*² *Lactobacillus fermentum*² *Lactobacillus gasseri*² *Lactobacillus jensenii*² *Lactobacillus paracasei*² *Lactobacillus salivarius*² *Bifidobacterium bifidum*³ *Bifidobacterium breve*³ *Bifidobacterium lactis*³ *Bifidobacterium longum*³ *Streptococcus thermophilus*

پروبیوتیکها به عنوان ابزار درمانی در برابر بیوفیلیمهای باکتریهای بیماریزا

عفونتهای مرتبط با بیوفیلیم یک مشکل و معضل بالینی بسیار مهم محسوب می شوند. با توجه به اینکه تشکیل بیوفیلیم باعث فرار باکتریها از سیستم ایمنی میزبان و همچنین مقاومت آنها در مقابل درمانهای آنتی بیوتیکی مختلف می شود، بنابراین کنترل و حذف عفونتهای ناشی از باکتریهای مولد بیوفیلیم بسیار دشوار است (۳۲). بر اساس اعلام انستیتو ملی سلامت^{۳۴} ایالات متحده، به ترتیب ۶۵ و ۸۰ درصد از عفونتهای میکروبی و مزمن مرتبط با بیوفیلیمهای باکتریایی می باشند (۳۳). باکتریهای عامل ایجاد عفونت ادراری نیز قادر به تشکیل بیوفیلیم هستند و بیوفیلیمها نقش مهمی در تداوم و عود مجدد عفونت بر عهده دارند (۳۲، ۳۴، ۳۵). بیوفیلیمهای باکتریایی مجموعه ای همگون یا ناهمگون متشکل از میکروارگانیسمها هستند که در یک ماتریکس پلیمری تولید شده توسط سلولهای مولد بیوفیلیم احاطه شده اند. مراحل مختلف تشکیل بیوفیلیم شامل اتصال اولیه، تشکیل میکروکلنی، بلوغ و پراکندگی است. پراکندگی منجر به استقرار باکتریها در زیستگاه های جدید می شود و از اهمیت بسیار بالایی در گسترش عفونت برخوردار می باشد (۳۶).

ظهور مداوم باکتریهای بیماریزای ادراری مقاوم به آنتی بیوتیک همراه با توانایی ایجاد بیوفیلیم، مانع اصلی درمان مؤثر این عفونتهای محسوب می شود. به همین دلیل توسعه استراتژیهای درمانی جدید جهت پیشگیری و درمان این عفونتهای مورد نیاز است. شواهد اخیر نشان می دهند که پروبیوتیکها از جمله مؤثرترین راهکارها جهت مبارزه با بیوفیلیمهای باکتریهای بیماریزا به شمار می روند. این باکتریها سازوکارهای مختلفی را به کار می گیرند که از طریق آنها می توانند با تشکیل یا پایداری بیوفیلیمها تداخل نمایند (۳۷). به طور کلی سازوکارهای اثر پروبیوتیکها بر بیوفیلیم را می توان به ۵ بخش تقسیم کرد.

الف - ممانعت از تشکیل بیوفیلیم

پروبیوتیکها شرایط محیطی نامطلوبی را برای عوامل بیماریزا ایجاد می کنند. آنها از طریق رقابتهای تغذیه ای، چسبندگی و تغییرات pH مانع از فعالیت مؤثر باکتریهای بیماریزا و تشکیل بیوفیلیم می شوند. همچنین، می توانند باعث تداخل در یکپارچگی و پایداری بیوفیلیمهای از قبل تشکیل شده و ریشه کنی آنها شوند (۳۸).

ب- سرکوب سیستم سنجش حد نصاب

هدف قرار دادن سیستم سنجش حد نصاب یک استراتژی قابل توجه برای کنترل عفونتهای مرتبط با بیوفیلیم است که از طریق آن حدت باکتریها کاهش یافته و به راحتی توسط سیستم ایمنی میزبان مورد شناسایی قرار می گیرند (۳۹). ترکیبات بازدارنده این سیستم به عنوان نسل جدیدی از عوامل ضد میکروبی معرفی می شوند. با این حال تا کنون نتایج قابل توجهی از آنها مشاهده نشده است. از جمله استفاده از آنتاگونیستهای خودالقاگرها، که مطالعات مختلف نشان می دهند مقاومت باکتریایی به سرعت علیه آنها ایجاد می شود. از طرفی اثرات سمی نانوذرات سرکوب کننده این سیستم نیز استفاده از آنها را تا حدودی محدود کرده است (۴۰). با این حال، استفاده از پروبیوتیکها در این زمینه با سمیت و مقاومت کمتری توأم بوده است و در نتیجه به نظر می رسد که می توانند به عنوان یک راهکار جایگزین مناسب برای این گونه درمانها در نظر گرفته شوند. پروبیوتیکها اسیدهای آلی را به عنوان آنتاگونیستهای سیستم سنجش حد نصاب تولید می کنند و با تولید خودالقاگرها در سطح ژنها تداخل کرده و از تشکیل بیوفیلیم جلوگیری می کنند (۳۸، ۴۱).

ج- تولید متابولیتهای مختلف با فعالیت ضد بیوفیلیمی

پروبیوتیکها متابولیتهای مختلف از جمله باکتریوسینها و بیومواد فعالی سطحی^۵ با فعالیت ضد بیوفیلیمی تولید می کنند. فعالیت ضد بیوفیلیمی باکتریوسینها در گزارشهای مختلف به اثبات رسیده است. با این وجود، سازوکار اثرات مهاري آن بر بیوفیلیم به خوبی شناخته نشده است (۴۲، ۴۳). سوبتیلوزین^۶ باکتری باسیلوس

³ Biosurfactants

³ Subtilisin A ⁶

³ National Institute of Health (NIH)

تولید IL6 و TNF-a را نیز القاء می کند و از این طریق باعث تقویت پاسخهای ایمنی میزبان بر علیه بیوفیلیم باکتریهای بیماریزا می شود (۳۸، ۴۶).

سیستمهای تحویل دارو

علاوه بر داروهایی که به صورت خوراکی برای درمان مورد استفاده قرار می گیرند، به نظر می رسد که دارورسانی در درمان برخی بیماریها از جمله عفونتهای دستگاه ادراری از تأثیر بیشتری برخوردار باشد. دارورسانی هدفمند^{۳۸} اثر و غلظت دارو را در یک بافت هدف افزایش می دهد و باعث کاهش میزان دوز مصرفی و عوارض جانبی می شود. دارورسانی داخل مثانه^{۳۹} از طریق سوندهای ادراری یک روش دارورسانی مستقیم برای درمان بیماریهای مختلف دستگاه ادراری است. با این حال، اوروتلیوم دارای آناتومی متمایزی نسبت به سایر سلولهای اپیتلیال بدن است که آن را به یک سد موثر در برابر عوامل خارجی تبدیل می کند. لومن مثانه انتخابی ترین غشاء نفوذپذیر در بدن محسوب می شود و به عنوان یک مانع در برترکیبات وارد شده به لومن عمل می کند. سلولهای چتری^{۴۰} با کمک پروتئینهای خاصی به نام اوروپلاکین^{۴۱} و لایه موسین به عنوان عوامل اصلی نفوذپذیری محدود عمل می کنند. به علت محدود بودن نفوذپذیری اوروتلیوم، عوامل درمانی پیش از فرآیند نفوذ رقیق شده و کارایی آنها کاهش پیدا می کند. بنابراین، انواع مختلفی از سیستمهای تحویل مبتنی بر نانومواد در تحویل به مثانه و سایر قسمتهای دستگاه ادراری برای افزایش نفوذ و نگهداری دارو در محل مورد نظر مورد استفاده قرار گرفته است که مهمترین آنها شامل لیپوزومها^{۴۲}، هیدروژلها^{۴۳}، نانوذرات و دندریمرها^{۴۴} هستند (۴۷).

لیپوزومها فراوانترین حاملهای تحویل دارو مورد بررسی هستند و به عنوان یکی از مؤثرترین و ایمنترین حاملهای دارویی در مطالعات مختلف شناخته می شوند و به طور گسترده ای در

سوبتیلیس از جمله باکتریوسینههای مورد بررسی قرار گرفته در این زمینه است که باعث مهار زنده مانی، اتصال و تشکیل بیوفیلیم سویه های باکتریایی می شود. این باکتریوسین همچنین می تواند باعث ناپایداری بیوفیلیمهای بالغ شود (۳۸، ۴۴).

د- تشکیل بیوفیلیم توسط پروبیوتیکها جهت مقابله با بیوفیلیمهای عوامل بیماریزا

تشکیل بیوفیلیم توسط پروبیوتیکها به عنوان یک استراتژی سودمند در برابر بیوفیلیمهای بیماریزا در نظر گرفته می شود. پروبیوتیکها با این روش به طور مؤثر و با سازوکارهای متفاوتی با عوامل بیماریزا برای مواد غذایی و فضا رقابت می کنند. تولید ترکیبات پلیمری خارج سلولی^{۴۵} توسط پروبیوتیکهای مولد بیوفیلیم، می تواند از تشکیل بیوفیلیم توسط برخی از باکتریهای بیماریزا جلوگیری نماید. علاوه بر این، بیوفیلیمهای پروبیوتیکها می توانند کلونیزاسیون و پایداری طولانیتر پروبیوتیکها را در مخاط میزبان تضمین نمایند. همچنین، باعث محافظت از پروبیوتیکها در برابر دما، آنتی بیوتیکها، pH و استرسهای مکانیکی می شوند. لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس پلانتروم، لاکتوباسیلوس روتری و لاکتوباسیلوس فرمنتوم به عنوان گونه های لاکتوباسیلوس با توانایی تشکیل بیوفیلیم شناخته شده اند (۴۵).

ه- تعدیل پاسخهای ایمنی میزبان

سلولهای ایمنی و میکروبیوتای انسان به منظور حفظ فعالیتهای ایمنی مناسب به طور مداوم با یکدیگر در یک محیط پایدار ارتباط برقرار می کنند و نسبت به یکدیگر واکنش نشان می دهند. ارتباط متقابل سیستم ایمنی-میکروبیوتا مبتنی بر شبکه پیچیده ای از مسیرها است که تعادل میان تعدیل ایمنی و ایمنی زایی را حفظ می کند. پروبیوتیکها با تعدیل پاسخهای ایمنی میزبان می توانند به طور غیرمستقیم بیوفیلیم باکتریایی را تحت تأثیر قرار دهند. اغلب گونه های لاکتوباسیلوس می توانند تولید IFN- γ را القاء و تولید IL10 را مهار کنند. همچنین، لاکتوباسیلوس پاراکازی

³ Targeted drug delivery

³ Intravesical drug delivery

⁴ Umbrella cells

⁴ Uroplakin (UP)

⁴ Liposomes ²

⁴ Hydrogels ³

⁴ Dendrimers ⁴

³ Extracellular⁷polymeric substances

ایجاد یک درمان ایمن نوآورانه برای عفونتهای ادراری مرتبط با بیوفیلیم باکتریایی کاملاً محتمل خواهد بود. درحالی که بیشتر تحقیقات بالینی نشان دهنده اثرات مفید پروبیوتیکها در این زمینه هستند، مطالعات بیشتری برای اثبات سازوکار عمل و اثربخشی بالینی آنها مورد نیاز است. فرمولاسیون این ترکیبات به صورت تک دوز، عوارض جانبی و تداخلات دارویی از محدودیتهای اصلی توسعه این روشها است که نیازمند بررسیهای بیشتر در آینده می باشند. از طرف دیگر، پروبیوتیکهای کپسوله در نانوحاملها مزایای بی شماری را برای پروبیوتیکها به همراه دارند. با این حال تاکنون هیچگونه استفاده استانداردی از چنین داروهایی در انسان ثبت نشده و نیاز به مطالعات بیشتری در آینده دارد.

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 نیلوفر کاظمی است که بدون حمایت مالی جداگانه به انجام رسیده است.

صنایع پزشکی و آرایشی استفاده مورد استفاده قرار می گیرند. لیپوزومها متشکل از دو لایه فسفولیپیدی هستند که اندازه آنها از ۳۰ نانومتر تا چند میکرومتر متغیر است. طیف گسترده ای از داروها را می توان بر روی لیپوزومها بارگذاری کرد و به علت شباهت غشاء لیپوزوم به غشاء سلول، نفوذ داروها از این طریق به طور مؤثر انجام می شود (۴۸). لیپوزومها در سیستمهای مبتنی بر ژل^۴، سیستمهای جدیدی هستند که قدرت چسبندگی و ظرفیت تحویل دارو را ارتقا می بخشند. در واقع این سیستمها یک ماتریکس ژل^۵ تشکیل می دهند و اتصال دارو به لایه موسین در سطح اوروتلیوم را تسهیل می کنند. همچنین، تشکیل این لایه چسبنده به موسین در مثانه باعث آزاد سازی پایدارتر دارو می شود. لیپوزومهای مبتنی بر پلی اتیلن گلیکول^۶ نیز قدرت نفوذ و ادغام بهینه تری را در مخاط مثانه نشان داده اند. این توانایی به علت ایجاد پیوندهای کوالانسی با گروه های تیول بافت مخاط مثانه است (۴۷، ۴۹).

همگرایی علم پروبیوتیک با قلمرو فناوری نانو زمینه جدیدی به نام نانوپروبیوتیکها را به وجود آورده است. فناوری نانوپروبیوتیک، کپسوله کردن پروبیوتیکها و سایر اجزای آنها در پوشش محافظتی نانوذرات جهت اطمینان از آزادسازی هدفمند و محافظت است. این نوع از پروبیوتیکها به تازگی جهت درمان بیماری کولیت مورد استفاده قرار گرفته و نتایج قابل ملاحظه ای نیز نشان داده است. بنابراین، به نظر می رسد استفاده از نانوپروبیوتیکها می تواند در آینده در درمان عفونتهای دستگاه ادراری مرتبط با بیوفیلیم به منظور غلبه بر مشکلات مربوط به نفوذ پذیری اوروتلیوم راه گشا باشد (۵۰، ۵۱).

نتیجه گیری و چشم انداز آینده

پروبیوتیکها و محصولات مشتق شده از آنها می توانند استراتژی امیدوارکننده ای برای پیشگیری و درمان عفونتهای دستگاه ادراری به عنوان رویکردهای پیشگیرانه و درمانی باشند. علاوه بر این، در آینده نزدیک استفاده از پروبیوتیکها یا مشتقات آنها برای

⁴ Liposome in gel systems (LP-Gel)

⁴ Gellan matrix

⁴ PEGylated liposomes

REFERENCE

1. Qasemi A, Rahimi F, Katouli M. Clonal groups of extended-spectrum β -lactamase and biofilm producing uropathogenic *Escherichia coli* in Iran. *Pathogens and Global Health*. 2022;116(8):485-97.
2. Lila ASA, Rajab AAH, Abdallah MH, Rizvi SMD, Moin A, Khafagy ES, et al. Biofilm Lifestyle in Recurrent Urinary Tract Infections. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(1).
3. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10537.
4. Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1137947.
5. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Muşescu R, Bulai CA, et al. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life (Basel, Switzerland)*. 2024;14(1).
6. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(4):211-26.
7. Fazly Bazzaz BS, Darvishi Fork S, Ahmadi R, Khameneh B. Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. *African Journal of Urology*. 2021;27:1-13.
8. Chandra H, Singh C, Kumari P, Yadav S, Mishra AP, Laishevtcev A, et al. Promising roles of alternative medicine and plant-based nanotechnology as remedies for urinary tract infections. *Molecules*. 2020;25(23):5593.
9. van Zyl WF, Deane SM, Dicks LMT. Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1831339.
10. Qasemi A, Lagzian M, Rahimi F, Majd FK, Bayat Z. The power of probiotics to combat urinary tract infections: a comprehensive review. *Research in Biotechnology and Environmental Science*. 2023;2(1):1-11.
11. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Medical Journal*. 2016;57(9):485.
12. Qasemi A, Rahimi F, Katouli M. Genetic diversity and virulence characteristics of biofilm-producing uropathogenic *Escherichia coli*. *International Microbiology*. 2022;25(2):297-307.
13. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity. *Molecules*. 2021;26(19):6076.
14. Virk MS, Virk MA, He Y, Tufail T, Gul M, Qayum A, et al. The Anti-Inflammatory and curative exponent of probiotics: A comprehensive and authentic ingredient for the sustained functioning of major human organs. *Nutrients*. 2024;16(4):546.
15. Li S, Liu Z, Zhang Q, Su D, Wang P, Li Y, et al. The antidiabetic potential of probiotics: A review. *Nutrients*. 2024;16(15):2494.
16. Śliżewska K, Markowiak-Kopeć P, Śliżewska W. The role of probiotics in cancer prevention. *Cancers*. 2020;13(1):20.
17. Sivamaruthi BS, Kesika P, Suganthi N, Chaiyasut C. A review on role of microbiome in obesity and antiobesity properties of probiotic supplements. *BioMed Research International*. 2019;2019(1):3291367.
18. Gul S, Durante-Mangoni E. Unraveling the Puzzle: Health Benefits of Probiotics-A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(5).
19. Aggarwal N, Kitano S, Puah GRY, Kittelmann S, Hwang IY, Chang MW. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews*. 2023;123(1):31-72.

20. Bodke H, Jogdand S. Role of probiotics in human health. *Cureus*. 2022;14(11).
21. Maftai NM, Raileanu CR, Balta AA, Ambrose L, Boev M, Marin DB, et al. The Potential Impact of Probiotics on Human Health: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Microorganisms*. 2024;12(2).
22. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(3):871-6.
23. Brauer AL, Learman BS, Taddei SM, Deka N, Hunt BC, Armbruster CE. Preferential catabolism of L-vs D-serine by *Proteus mirabilis* contributes to pathogenesis and catheter-associated urinary tract infection. *Molecular Microbiology*. 2022;118(3):125-44.
24. Kim DS, Lee JW. Urinary Tract Infection and Microbiome. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(11).
25. Ruța F, Pribac M, Mardale E, Suciu S, Maior R, Bogdan S, et al. Associations between gut microbiota dysbiosis and other risk factors in women with a history of urinary tract infections. *Nutrients*. 2024;16(11):1753.
26. Colella M, Topi S, Palmirotta R, D'Agostino D, Charitos IA, Lovero R, et al. An Overview of the Microbiota of the Human Urinary Tract in Health and Disease: Current Issues and Perspectives. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(7).
27. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney International*. 1986;30(1):85-90.
28. Huang L, Li X, Zheng B, Li P, Wei D, Huang C, et al. Differential Urinary Microbiota Composition Between Women With and Without Recurrent Urinary Tract Infection. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:888681.
29. Yang HJ, Kim DS, Lee KW, Kim YH. The Urinary Microbiome; Axis Crosstalk and Short-Chain Fatty Acid. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022;12(12).
30. Choi HW, Lee KW, Kim YH. Microbiome in urological diseases: Axis crosstalk and bladder disorders. *Investigative and Clinical Urology*. 2023;64(2):126-39.
31. Watson RA. Enlisting Probiotics to Combat Recurrent Urinary Tract Infections in Women-A Military Strategy for Meeting the Challenge. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2023;12(1).
32. 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.
33. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(1):7-11.
34. Qasemi A, Rahimi F, Katouli M. Biofilm formation and frequency of fimbrial genes among *Escherichia coli* strains isolated from patients with urinary tract infection in Zahedan during 2017. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2020;25(91):1-14.
35. Qasemi A, Rahimi F, Katouli M. Association between biofilm production and antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains isolated from patients with urinary infection in Isfahan during 2017. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2023;28(102):39-51.
36. Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, Schwartz SA, Bruggemann L, Aalinkerkeel R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms*. 2023;11(6).
37. Meroni G, Panelli S, Zuccotti G, Bandi C, Drago L, Pistone D. Probiotics as therapeutic tools against pathogenic biofilms: have we found the perfect weapon? *Microbiology Research*. 2021;12(4):916-37.
38. Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan Khatibi SM, Sharifi S, Memar MY, Zununi Vahed S. The battle of probiotics and their derivatives against biofilms. *Infection and Drug Resistance*. 2020;659-72.
39. Sionov RV, Steinberg D. Targeting the Holy Triangle of Quorum Sensing, Biofilm Formation, and Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria. *Microorganisms*. 2022;10(6).

40. Vashistha A, Sharma N, Nanaji Y, Kumar D, Singh G, Barnwal RP, et al. Quorum sensing inhibitors as Therapeutics: Bacterial biofilm inhibition. *Bioorganic Chemistry*. 2023;136:106551.
41. Salman MK, Abuqwider J, Mauriello G. Anti-Quorum Sensing Activity of Probiotics: The Mechanism and Role in Food and Gut Health. *Microorganisms*. 2023;11(3).
42. Darbandi A, Asadi A, Mahdizade Ari M, Ohadi E, Talebi M, Halaj Zadeh M, et al. Bacteriocins: Properties and potential use as antimicrobials. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(1):e24093.
43. Adnan M, Siddiqui AJ, Noumi E, Ashraf SA, Awadelkareem AM, Hadi S, et al. Biosurfactant derived from probiotic *Lactobacillus acidophilus* exhibits broad-spectrum antibiofilm activity and inhibits the quorum sensing-regulated virulence. *Biomolecules & Biomedicine*. 2023;23(6):1051-68.
44. Patel M, Siddiqui AJ, Hamadou WS, Surti M, Awadelkareem AM, Ashraf SA, et al. Inhibition of Bacterial Adhesion and Antibiofilm Activities of a Glycolipid Biosurfactant from *Lactobacillus rhamnosus* with Its Physicochemical and Functional Properties. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(12).
45. Mgomi FC, Yang YR, Cheng G, Yang ZQ. Lactic acid bacteria biofilms and their antimicrobial potential against pathogenic microorganisms. *Biofilm*. 2023;5:100118.
46. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*. 2023;12(1):184.
47. Sarfraz M, Qamar S, Rehman MU, Tahir MA, Ijaz M, Ahsan A, et al. Nano-Formulation Based Intravesical Drug Delivery Systems: An Overview of Versatile Approaches to Improve Urinary Bladder Diseases. *Pharmaceutics*. 2022;14(9).
48. Liu P, Chen G, Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*. 2022;27(4).
49. Binaymotlagh R, Hajareh Haghighi F, Chronopoulou L, Palocci C. Liposome-Hydrogel Composites for Controlled Drug Delivery Applications. *Gels (Basel, Switzerland)*. 2024;10(4).
50. Panthi VK, Fairfull-Smith KE, Islam N. Liposomal drug delivery strategies to eradicate bacterial biofilms: Challenges, recent advances, and future perspectives. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;124046.
51. Cao Z, Wang X, Pang Y, Cheng S, Liu J. Biointerfacial self-assembly generates lipid membrane coated bacteria for enhanced oral delivery and treatment. *Nature Communications*. 2019;10(1):5783.