

## ***The Role of Probiotics in Management of Infected Diabetic Foot Ulcers***

Mohammad Reza Amini<sup>1</sup>,  
Maryam Aalaa<sup>2</sup>,  
Mahnaz Sanjari<sup>3</sup>,  
Neda Mehrdad<sup>4</sup>,  
Mohammad Reza Mohajeri Tehrani<sup>5</sup>,  
Hanieh-Sadat Ejtahed<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> PhD in Plasma Medicine, Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> PhD Candidate in Medical Education, Evidence Based Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Professor, Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>7</sup> Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 24, 2020 ; Accepted December 8, 2020)

### ***Abstract***

Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the common reasons for non-traumatic amputation of the lower limbs, which requires proper diagnosis, proper collection of specimens, careful selection of antibiotics, treatment of infection based on the disease condition, quick decision about whether or not surgery is necessary and other types of wound care. Probiotics are suggested as non-pathogenic microorganisms due to antibiotic resistance in the treatment of DFU. The effects of probiotics on immune function, skin diseases, and diabetes have been studied and recent evidence suggests their effect on DFU through controlling hyperglycemia, improving immune function, and modulating the microbiota as possible mechanisms. In this review article, we discuss the role of probiotics in healing chronic infected wounds of the diabetic foot from several perspectives including the role of microbiota in glycemic control, the effect of probiotics on the immune system, inflammatory markers, wound healing acceleration, and infection control. Topical application and oral intake of probiotics, especially when used as adjunctive therapies with antibiotics, seems to facilitate the healing process of infected diabetic foot ulcers.

**Keywords:** diabetic foot ulcer, infection, microbiota, probiotics

**J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 59-70 (Persian).**

\* Corresponding Author: Hanieh-Sadat Ejtahed - Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: haniejtahed@yahoo.com)

## نقش پروبیوتیک ها در کنترل زخم عفونی پای دیابتی

محمد رضا امینی<sup>1</sup>مریم اعلاء<sup>2</sup>مهناز سنجرى<sup>3</sup>ندا مهرداد<sup>4</sup>محمد رضا مهاجرى تهرانى<sup>5</sup>هانیه السادات اجتهد<sup>6,7</sup>

## چکیده

زخم عفونی پای دیابتی یکی از عوامل شایع بروز آمپوتاسیون غیر تروماتیک اندام تحتانی است، که برای درمان نیاز به تشخیص مناسب، گرفتن نمونه‌های مناسب برای کشت، انتخاب دقیق آنتی‌بیوتیک، درمان عفونت مبتنی بر شرایط بیماری، تعیین سریع نیاز بیمار به مداخله جراحی و انجام دیگر انواع مراقبت زخم دارد. با توجه به مشکل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در درمان زخم عفونی پای دیابتی، استفاده از پروبیوتیک‌ها به عنوان میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زایی که می‌تواند در کمک به درمان زخم‌های عفونی کاربرد داشته باشند، مطرح می‌شود. تاثیر پروبیوتیک‌ها بر عملکرد ایمنی بدن، بیماری‌های پوستی و دیابت مورد بررسی قرار گرفته است و شواهد اخیر نشان‌دهنده تاثیر آن‌ها بر زخم‌های عفونی پای دیابتی از طریق مکانیسم‌های احتمالی کمک به کنترل مناسب قندخون، بهبود عملکرد سیستم ایمنی و تعدیل میکروبیوتای بدن می‌باشد. در مقاله مروری حاضر به بررسی نقش پروبیوتیک‌ها در درمان زخم‌های مزمن عفونی پای دیابتی از چند منظر نقش میکروبیوتا در کنترل قندخون و اثر پروبیوتیک‌ها بر روی سیستم ایمنی، مارکرهاى التهابی، تسريع بهبود زخم و کنترل عفونت می‌پردازیم. به نظر می‌رسد کاربرد موضعی و خوراکی پروبیوتیک‌ها به ویژه هنگامی که به عنوان درمان کمکی با آنتی‌بیوتیک‌ها همراه شود، کاهش عفونت‌های زخم پای دیابتی را در پی داشته باشد.

واژه های کلیدی: زخم پای دیابتی، عفونت، میکروبیوتا، پروبیوتیک

## مقدمه

در دهه‌های اخیر شیوع دیابت و به دنبال آن عوارض مزمن دیابت از جمله زخم و عفونت‌های اندام تحتانی افزایش یافته است. زخم عفونی پای دیابتی شایع‌ترین عارضه دیابت است که به بستری شدن بیمار منتهی می‌شود و شایع‌ترین عاملی است که منجر به آمپوتاسیون غیر تروماتیک اندام تحتانی می‌گردد. حدود 25 درصد از بیماران دیابتی در طول عمرشان دچار زخم پای دیابتی می‌شوند که از این میان بیش از 50 درصد موارد دچار عفونت زخم پا می‌شوند و در حدود 20 درصد از آن‌ها قطع عضو می‌شوند (1،2).

E-mail:haniejtahed@yahoo.com

مؤلف مسئول: هانیه السادات اجتهد - تهران: خیابان جلال آل احمد، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم

1. دکتری پلاسما پزشکی، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

2. دانشجوی دکتری آموزش پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

3. استادیار، مرکز تحقیقات استنوپروز، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

4. استاد، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

5. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

6. استادیار، مرکز تحقیقات جاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

7. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1399/9/4 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/9/4 تاریخ تصویب: 1399/9/18

گسترش عفونت پا با افزایش ناتوانی و احساس ناراحتی، کاهش کیفیت زندگی روانی و جسمی همراه بوده (3) و نیاز به مراقبت از زخم، درمان آنتی بیوتیکی و در اغلب موارد روش های جراحی دارد (4-7).

در این میان استفاده گسترده از پروبیوتیک ها و پرهیوتیک ها در درمان دیابت به منظور کنترل قندخون برای پیشگیری از بروز زخم پای دیابتی و همزمان درمان اختلالات پوستی و زخم های مزمن از جمله زخم پای دیابتی مطرح می باشد (8). لذا هدف از این مقاله مروری، بررسی نقش پروبیوتیک ها در درمان زخم های مزمن عفونی پای دیابتی از چند منظر نقش میکروبیوتا در کنترل قندخون و اثر پروبیوتیک ها بر روی سیستم ایمنی و مارکرهای التهابی، همچنین تسریع بهبود زخم و کنترل عفونت می باشد.

#### عفونت زخم پای دیابتی

از آنجا که عفونت زخم پای دیابتی پلی میکروبیال می باشد، بهتر است درمان عفونت پس از تست آنتی بیوگرام انجام شود (7). تعیین و تشخیص عفونت پای دیابتی به علت پاسخ های التهابی کاهش یافته به تهاجم میکروارگانیسم ها یک مسئله پیچیده می باشد. اکثر باکتری های جدا شده در مقابل آنتی بیوتیک های معمول مورد استفاده مقاوم هستند، لذا بهترین روش انتخاب دارو برای این بیماران انجام کشت بافتی و تعیین الگوی مقاومت میکروبی می باشد (9). تشخیص به موقع و سریع عفونت و تجویز کارآمدترین آنتی بیوتیک براساس کشت نمونه میکروبیولوژیک، بزرگ ترین چالش مراقبین بهداشتی خواهد بود. عدم تشخیص و درمان عفونت ایجاد شده قادر است ظرف 24 ساعت پای دیابتی را با مشکل مواجه کند (10). درمان عفونت نیازمند توجه ویژه ای به شرایط بیماری، تشخیص مناسب، گرفتن نمونه های مناسب برای کشت، انتخاب دقیق آنتی بیوتیک، تعیین سریع نیاز بیمار به مداخله جراحی و ارائه دیگر انواع مراقبت زخم می باشد. قطعاً یک رویکرد سیستماتیک و یا در صورت امکان رویکرد مبتنی بر

شواهد به عفونت های پای دیابتی، منجر به پیامد بهتر می شود. به همین دلایل به یک تیم بین رشته ای که در صورت امکان شامل متخصص بیماری های عفونی یا متخصص میکروبیولوژی بالینی باشد، نیاز است (11). در حالی که بیش تر عفونت های پای دیابتی در ابتدا سطحی می باشند، میکروارگانیسم ها می توانند به بافت های مجاور زیر پوستی شامل فاشیا، تاندون ها، ماهیچه ها، مفاصل و استخوان گسترش یابند. تاندون های قسمت های داخلی پا باعث سهولت گسترش عفونت، از نواحی با فشار بالاتر به نواحی با فشار پایین تر می شوند. عوامل ویروالانس باکتریایی ممکن است در این عفونت نقشی بر عهده داشته باشند. گونه های استافیلوکوک اورئوس که از زخم های غیر عفونی جدا شده اند، پتانسیل تهاجمی کمتری نسبت به استافیلوکوک های جدا شده از زخم های عفونی دارند (12).

علائم سیستمیک (مانند تب و لرز) لکوسیتوز قابل توجه یا اختلالات شدید متابولیک در بیماران مبتلا به عفونت پای دیابتی شایع نیستند ولی وجود آنها نشانگر یک عفونت شدید، تهدید کننده پا (یا حتی زندگی) می باشد (3). در صورتی که عفونت پای دیابتی به خوبی تشخیص و یا درمان نشود ممکن است به سرعت گسترش یابد (13). بنابراین بیمار مبتلا به عفونت پای دیابتی شدید باید طی 24 ساعت توسط فرد (یا تیم) مجرب ویزیت شود (1). به علاوه مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک ها در این بیماران سبب برهم خوردن تعادل میکروبیوتا و بروز مقاومت آنتی بیوتیکی می شود که یکی از نگرانی های عمده در زمینه عفونت تلقی می شود (14).

از آنجا که تمامی زخم های پوستی حاوی میکروارگانیسم ها هستند، تنها حضور میکروارگانیسم ها (حتی اگر آن ها گونه های بیماری زا باشند) را نمی توان به عنوان شواهدی از عفونت در نظر گرفت. بنابراین، بعضاً حضور تعداد زیاد باکتری (مساوی یا بیش تر از  $10^5$  کلنی در هر گرم بافت) را پایه ای برای تشخیص عفونت می دانند (15). اما هیچ یافته قانع کننده ای برای پشتیبانی از

این نظریه به خصوص در زخم پای دیابتی وجود ندارد (16). عفونت پای دیابتی باید به صورت بالینی، با کشت ترشحات زخم برای تشخیص ارگانیزم‌های مسئول و حساسیت‌های آنتی‌بیوتیکی تشخیص داده شوند. پزشکان بایستی بیمار مبتلا به دیابت دارای زخم پا را در سه سطح مورد بررسی قرار دهند: خود بیمار به صورت کلی (مانند وضعیت شناختی، متابولیک، مایعات)، پا یا اندام تحت تأثیر بیماری (مانند وجود نوروپاتی، نارسایی عروقی و زخم عفونی) و سوم زخم (17). تشخیص بالینی با تکیه بر وجود حداقل دو یافته موضعی التهاب می‌باشد که شامل قرمزی، گرمی، درد یا تدرنس، سفتی یا ترشحات چرکی می‌باشد (17، 18). دیگر مشخصه‌ها که نشانگر عفونت می‌باشند شامل نکروز، شکنندگی یا بافت گرانوله تغییر رنگ داده شده، ترشحات غیر چرکی، بوی بد یا عدم بهبود زخم علی‌رغم درمان می‌باشد (19). این یافته‌ها ممکن است زمانی که علائم موضعی و سیستمیک التهاب به دلیل نوروپاتی محیطی یا ایسکمی کاهش یافته‌اند، کمک کننده باشند (20). به علاوه، از آنجایی که عفونت ممکن است به سرعت بدتر شود، پزشکان باید در تشخیص و پیگیری بیماران سریع و سیستماتیک عمل کنند (20، 21). تمامی زخم‌ها در ویزیت اولیه و نیز در ویزیت‌های بعدی باید با دقت معاینه، لمس و پروب شوند. تصویربرداری‌ها و آزمایشات متفاوت ممکن است در بعضی موارد در تعیین شدت عفونت بافت نرم و درگیری استخوان مفید باشند.

#### میکروبیوتای پوست

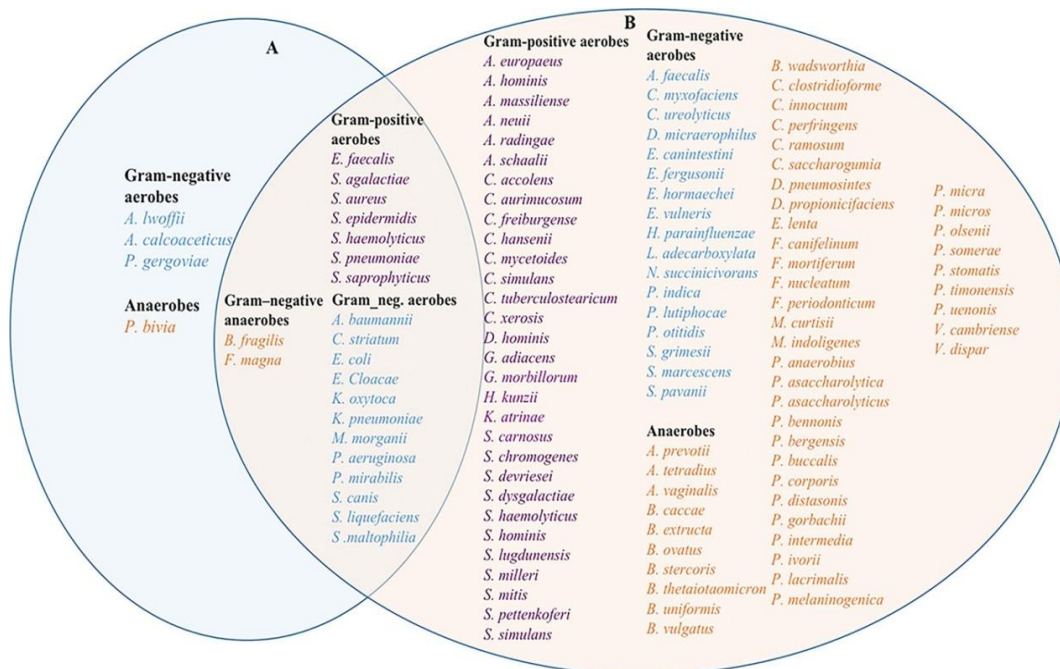
بدن انسان دارای یک میکروبیوتای طبیعی است که برای بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک مهم است اما در صورت ایجاد اختلال بالقوه خطرناک است. بزرگ‌ترین اندام ما جدا از قرار گرفتن در معرض محیط، کاملاً پوشیده از میکروب است. تخمین زده شده است که حدود 1 میلیارد سلول میکروبی در هر سانتی متر مربع از پوست، سطح آن را پوشانده و به ضایعات و غدد گسترش

می‌یابد (24-22). به‌طور کلی، چهار راسته غالب باکتری‌های ساکن روی پوست، اکتینوباکترها، پروتئوباکترها، فیرمیکوت‌ها و باکتریوئیدها هستند (25). جنس‌های باکتریایی غالب روی پوست نسبتاً پایدار هستند و شامل استافیلوکوک، پروپیونی باکتریوم و کورینو باکتریوم و به میزان کم تر استرپتوکوک و سودوموناس هستند که تنوع بین فردی مشاهده شده را به خود اختصاص می‌دهند. با این حال، فراوانی نسبی این جنس‌های غالب با توجه به سایت پوست و محیط زیست بسیار متفاوت است (تصویر شماره 1) (26، 27).

داده‌های جدید به‌دست آمده از ابزارهای مولکولی حاکی از آن است که زخم‌های مزمن حاوی مجموعه‌ای از میکروارگانیزم‌هایی هستند که به عنوان ترکیبی از میکروارگانیزم‌های بسیار ساختار یافته وجود دارند. این نه تنها شامل باکتری‌ها، بلکه همچنین ویروس‌ها، تک پروتئین‌ها و قارچ‌های متصل به سطوح بیوتیکی است که برهم کنش‌های خاص بین میکروبی و میزبان را نشان می‌دهد. با گنجاندن چندین گونه باکتریایی و قارچی در یک جامعه واحد، میکروب‌ها می‌توانند به طور بالقوه از مزایایی مانند مقاومت غیرفعال، همکاری متابولیکی، سیستم‌های سنجش حد نصاب و تقسیم DNA بهره‌مند شوند. بیوفیلم‌ها مشکل از مخلوط باکتری‌ها با قارچ‌ها یا ویروس‌ها ممکن است رایج باشند و این تعاملات بسیار پیچیده بوده و می‌توانند در ایجاد مقاومت دارویی و طولانی کردن دوره درمان موثر باشند (28).

#### پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیزم‌های زنده ای هستند که در صورت مصرف به میزان کافی، اثرات مفیدی بر میزبان دارند و مشخصه عالی آن‌ها این است که برای میزبان بی‌خطر و مطمئن هستند (29). پره‌بیوتیک‌ها به عنوان "مواد غذایی غیر قابل هضم" تعریف شده‌اند که توسط گونه‌های باکتریایی موجود در روده بزرگ تخمیر شده و باعث رشد این باکتری‌ها می‌شوند و از این



تصویر شماره 1: گونه های باکتریایی شناسایی شده از بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی یا عفونت از روش های مبتنی بر کشت (A) یا مبتنی بر مولکول (B) منبع: (28)

را به همراه داشته اند. با این حال، این مطالعات تنها اولین قدم هستند، زیرا آن‌ها تأثیر میزبان و system matrix، به طور خاص، لایه های پوست را در نظر نگرفته اند. نکته قابل توجه این که گونه های باکتریایی پروبیوتیک که بیش تر مورد مطالعه قرار می گیرند (لاکتوباسیلوس ها) عمدتاً به میکروبیوتای پوست تعلق ندارند (31).

#### میکروبیوتای دستگاه گوارش و کنترل قند خون

میکروبیوتای روده به عنوان جامعه میکروبی ساکن روده، قسمت اعظم میکروبیوتای بدن را تشکیل داده و محتویات ژنومی میکرواورگانیزم های ساکن دستگاه گوارش، میکروبیوم روده تعریف می شود که 100 تا 150 برابر بیش تر از ژنوم انسانی است (32). این میکروب ها نقش مهمی در سلامت انسان دارند و عدم تعادل آن ها به بیماری های زیادی از جمله بیماری التهابی روده، بیماری های قلبی - عروقی، آلرژی ها و اختلالات متابولیکی مرتبط می باشد. شواهد اخیر در موش و انسان نشان داده

طریق بر سلامت میزبان تأثیر می گذارند. ازجمله مهم ترین این پرهیوتیک ها، فیبرهای محلول شامل پکتین و فروکتو اولیگوساکاریدها را می توان نام برد (30). استفاده از پروبیوتیک ها علاوه بر سلامت دستگاه گوارش، در عملکرد ایمنی بدن، بیماری های پوستی، دیابت، سرطان، بیماری های کبدی، فشارخون بالا، سیستم اوروژنیال و دهان بررسی شده و نتایج امیدبخشی داشته است. در بیماری های پوستی نیز استفاده گسترده ای از پروبیوتیک ها و پرهیوتیک ها می شود. استفاده از پروبیوتیک ها در درمان درماتیت آتوپیک، آکنه، اگزما، بیماری های آلرژیک، پیری پوست، عفونت های باکتریایی و قارچی، ترمیم زخم های مزمن ازجمله زخم پای دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است (8).

همه مطالعاتی که در شرایط آزمایشگاهی بررسی شده اند در مورد فعالیت آنتاگونیستی پروبیوتیک های موضعی انتخاب شده علیه پاتوژن های مشترک زخم، نتیجه کلی مشابه، یعنی مهار موثر رشد پاتوژن های زخم

است که میکروبیوتای روده با ایجاد اختلالات متابولیکی ارتباط دارد (35-33).

تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده در دیابت نوع 2 گزارش شده است. مطالعات نشان داده اند که Firmicutes و Clostridia به میزان قابل توجهی کاهش یافته، در حالی که فراوانی نسبی باکتریوئیدها و بتاپروتئوباکترها در بیماران دیابتی نوع 2 در مقایسه با افراد سالم افزایش می یابد (36).

مطالعات اخیر نشان داده است که برهم خوردگی تعادل میان باکتری ها ممکن است در بروز دیسبیوزیس روده و التهاب نقش داشته باشد (37،38). تعدیل میکروبیوتای روده یک استراتژی درمانی جدید برای کنترل قند خون است که توسط راهکارهای شناخته شده ای مانند پروبیوتیک ها و پرهیوتیک ها انجام می شود. پروبیوتیک ها به دلیل تغییراتی که می توانند در ترکیب میکروبیوتای روده ایجاد کنند، اثرات ضد دیابتی دارند (36). بر اساس مطالعات مصرف پروبیوتیک ها منجر به میکروبیوتای روده سالم تری می شود و به عنوان یک درمان مکمل موثر در مقاومت به انسولین و عوارض مربوط به آن شناخته شده است (39،40).

بیفیدوباکترها و لاکتوباسیلوس ها از سویه های پروبیوتیکی هستند که اغلب در غذاهای فراسودمند و مکمل های غذایی استفاده می شوند (41). پروبیوتیک ها ممکن است از طریق اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی، خواص ضد دیابتی داشته باشند (42-44). پرهیوتیک ها که پلی ساکاریدهای قابل تخمیر هستند، تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را تقویت می کنند و از طریق تحریک رشد باکتری های مفید مانند بیفیدوباکتریوم و بهبود عملکرد سد روده موثر هستند (45). بنابراین، پروبیوتیک ها و پرهیوتیک ها نفوذپذیری روده را بهبود می بخشد، میزان جذب لیپوبلی ساکاریدهای دیواره باکتری های گرم منفی را کاهش داده و از بروز اندوتوکسمی متابولیکی و التهاب پیشگیری می کنند و از این طریق عدم تحمل گلوکز را بهبود می بخشد (46،47).

پروبیوتیک ها و تاثیر بر سیستم ایمنی و تسریع بهبود زخم استفاده از پروبیوتیک ها می تواند برای درمان و مدیریت زخم مفید باشد. در زخم های مزمن pH اسیدی به علت سطح پایین اکسیژن به سمت قلیایی شدن می رود (48). به نظر می رسد با استفاده از پروبیوتیک ها در زخم، pH محیط زخم به حالت نرمال می رسد و فشار اکسیژن افزایش می یابد، التهاب کاهش و عفونت پاتوژن پیشگیری یا متوقف می شود زیرا به نظر می رسد که پروبیوتیک ها توانایی غیرفعال کردن فاکتورهای باکتریال و ویرال پاتوژن را دارند. در مطالعه Sekhar و همکارانش پیشنهاد شده است که می توان از پروبیوتیک ها در درمان زخم های دیابتی استفاده کرد (49). درمان موضعی با پروبیوتیک لاکتوباسیل پلانشاروم سبب کاهش باکتری های پاتوژن، نوتروفیل های سلول های آپوپتوتیک/نکروتیک و تسریع ترمیم زخم می شود (50). همچنین لازم به ذکر است که از پروبیوتیک ها انتظار نمی رود برای مدت طولانی در پوست کولونیزه شوند و اغلب برای عملکرد موفق پروبیوتیک مفهوم غلطی ارائه می شود. در عوض، آن ها به دلیل اثر آنتاگونیستی اثبات شده خود در برابر پاتوژن های معمولی بیمارستانی و گوارشی، که کاملاً شبیه پاتوژن های شایع پوست هستند، مورد استفاده قرار می گیرند (51). جنبه مهم استفاده از پروبیوتیک در عفونت زخم، استفاده همزمان از پروبیوتیک با درمان های آنتی بیوتیکی است. برخی از سویه های پروبیوتیک به طور طبیعی در برابر سفالوسپورین های خاص، یا مترونیدازول مقاوم هستند (52،53)، در حالی که گزارش های دیگر نشان می دهد که سویه های مختلف بیفیدوباکتریوم به مترونیدازول حساس هستند (52). این مساله نشان می دهد که همزمانی مدیریت پروبیوتیک ها در آنتی بیوتیک درمانی باید با توجه به داده های مربوط به مقاومت ضد میکروبی سویه های پروبیوتیک صورت گیرد. به علاوه درمان ترکیبی با آنتی بیوتیک ها و پروبیوتیک های خوراکی می تواند یک اثر مفید و تثبیت کننده بر روی

هموستاز متابولیک روده داشته باشد (54)، هر چند نیاز به تحقیقات بیش تر در این زمینه می باشد.

نشان داده شده است که سطح سایتوکین ها و تولید آن در پوست نیز تحت تأثیر میکروبیوتای پوست قرار می گیرد (55). برخی از مقالات کولونیزاسیون زخم را از عفونت زخم متمایز می کنند؛ عفونت زخم فقط زمانی رخ می دهد که بار میکروبی بیمار را در بافت به سطح خاصی رسیده باشد (بیش از  $10^5$  واحد تشکیل کلنی (CFU) در هر گرم بافت) (56). مقاومت به آنتی بیوتیک یکی دیگر از جنبه های مهم است که تا حد زیادی بر مزمن بودن زخم پای دیابتی تأثیر می گذارد. نه تنها ماتریس های بیوفیلیم از رسیدن آنتی بیوتیک ها به سلول های جاسازی شده جلوگیری می کنند، بلکه وقتی این کار انجام شود در غلظت های بهینه نیستند و به طور قابل توجهی از ظهور مقاومت دارویی حمایت می کنند (57، 58). با این حال، مهم است که فراموش نکنیم عوامل ژنتیکی و همچنین عوامل محیطی در اطراف زخم (رطوبت، دما، pH، و غیره)، می توانند در بهبود زخم تأثیر گذار باشند.

#### پروبیوتیک ها و مارکرهای التهابی

نقش میکروبیوتای روده در مدیریت دیابت مشاهده شده است. چندین مطالعه در حال حاضر در حال بررسی تأثیر پروبیوتیک ها و پره بیوتیک ها است که به طور گسترده ای برای تعدیل میکروبیوتای روده و عوامل التهابی و نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی استفاده می شود. با این حال، یافته های آن ها بحث برانگیز است. نتایج یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز نشان می دهد که مکمل های پروبیوتیک و سینبیوتیک ممکن است به بهبود نشانگرهای زیستی التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی کمک کند. ولی برای تهیه راهنمای عملی بالینی مدیریت التهاب و استرس اکسیداتیو در این بیماران به مطالعات بیش تری نیاز است (59). همچنین می توان با استفاده از دانش به دست آمده در مورد ترکیب میکروبیوتای زخم، رویکردهای درمانی نوینی

را با استفاده از مفهوم پروبیوتیک ها (میکروب هایی با عملکردهای خاص) یا پره بیوتیک ها (مواد مغذی برای تقویت عملکردهای میکروبی موجود)، جهت معکوس کردن بیماری های مزمن میکروبیوتای روده به وضعیت یک بیماری غیر مزمن و غیر مختل کننده استفاده نمود (60، 61).

#### پروبیوتیک ها و کنترل عفونت

پوست و میکروبیوتای آن به عنوان موانع فیزیکی برای جلوگیری از حمله عوامل بیماری زا عمل می کنند. آسیب به پوست می تواند نتیجه بیماری، جراحی و سوختگی باشد. موثرترین استراتژی مدیریت زخم جلوگیری از عفونت، بهبود و جلوگیری از ایجاد جای زخم است. کاملاً ثابت شده است که پروبیوتیک ها با تحریک تولید سلول های ایمنی می توانند به بهبود پوست کمک کنند و همچنین با کنار گذاشتن رقابتی عوامل بیماری زا، اثرات متضادی علیه عوامل بیماری زا نشان می دهند. چندین مورد از مطالعات حاکی از تأثیر آماری قابل توجه در ترمیم زخم برای گروه های پروبیوتیک است. در مطالعه ای نشان داده شد که کاربرد موضعی و خوراکی پروبیوتیک ها، کاهش عفونت های زخم را همراه داشته است، به ویژه هنگامی که به عنوان درمان کمکی با آنتی بیوتیک درمانی استفاده می شود (62).

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که عفونت های زخم پای دیابتی یک مشکل عمده بهداشت عمومی است و تشخیص به موقع و درمان مناسب آن ضروری است. مطالعات مشکلات تمایز عفونت از کلونیزاسیون، اهمیت نمونه گیری دقیق و انتقال به آزمایشگاه و محدودیت های هر دو روش مبتنی بر کشت و آنالیزهای مولکولی را برای نشان دادن واقعی بار باکتریایی بیماری را بیان کرده اند. به علت آن که زخم های عفونی پای دیابتی شایع ترین علت بستری شدن بیماران دیابتی است و به طور شایع منجر به آمپوتاسیون می شود و درمان باید بر اساس کشت های بافتی و الگوی مقاومت میکروبی باشد و این

می شود. همزمان پروبیوتیک ها بر روی پوست و سیستم ایمنی اثر می گذارند و در نتیجه سبب تسریع بهبود زخم و بهبود نتایج بالینی در آینده خواهند شد. به نظر میرسد کاربرد موضعی و خوراکی پروبیوتیک ها به ویژه هنگامی که به عنوان درمان کمکی با آنتی بیوتیک ها استفاده شود، کاهش عفونت های زخم را به همراه دارد.

## سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می دانند که از حمایت پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تشکر و قدردانی نمایند.

تعاملات را بسیار پیچیده می کند، تحقیقات بیش تر می تواند نقش های خاص این عوامل بیماری زا را در زخم های مزمن نشان دهد. علاوه بر این، مطالعات بیش تر با استفاده از روش های تکمیلی شناسایی باکتری ها و جمعیت های کاملاً مشخص با عفونت زخم های پای دیابتی همراه با روش های نمونه گیری استاندارد، درک بهتری از تنوع باکتری ها را امکان پذیر می سازد و بینش جدیدی درباره استفاده از محصولات پروبیوتیک برای هدایت مجدد درمان ها را فراهم می کند. در این راستا با توجه به اثرات پروبیوتیک ها بر میکروبیوتای روده و تعدیل آن، کنترل قندخون و پیشگیری و درمان زخم پای دیابتی مطرح

## References

1. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. Vasc Health Risk Manag 2007; 3(1): 65-76.
2. Fallah F, Eslami G, Khoshnevis J, Goudarzi H, Habibi M, Azargashb E. Isolation of anaerobic, aerobic bacteria and mycobacterium. Research in Medicine 2006; 30(4): 0 (Persian).
3. Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. The Journal of Foot and Ankle Surgery 2014; 53(6): 716-719.
4. Apelqvist J, Bakker K, Houtum Wv, Nabuurs-Franssen M, Shaper N. International Consensus and practical quidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. Internacional Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16(suppl 1): s84-s92.
5. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007; 44(4): 562-565.
6. Saseedharan S, Sahu M, Chaddha R, Pathrose E, Bal A, Bhalekar P, Sekar P, Krishnan P. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. Braz J Microbiol 2018; 49(2): 401-406.
7. Jneid J, Cassir N, Schuldiner S, Jourdan N, Sotto A, Lavigne JP, La Scola B. Exploring the microbiota of diabetic foot infections with culturomics. Front Cell Infect Microbiol 2018; 8: 282.
8. Fuchs-Tarlovsky V, Marquez-Barba MF, Sriram K. Probiotics in dermatologic practice. Nutrition 2016; 32(3): 289-295.
9. Talebi Taher M, Abasi M, Barati M1. The study of diabetic foot infection: bacteriology, antimicrobial resistance pattern, treatment and outcome in inpatient cases in Rasoul-Akram and Firoozgar hospitals, 2005-2006. Scientific Research Journal of Ardabil University of Medical Sciences 2010; 10(3): 232-240 (Persian).
10. Edmonds ME, Foster AV, Thompson S. Managing the diabetic foot: Wiley Online Library; 2014.

11. Paisley AN, Kalavalapalli S, Subudhi CP, Chadwick PR, Chadwick PJ, Young B. Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(1): e1-e3.
12. Sotto A, Lina G, Richard J-L, Combescure C, Bourg G, Vidal L, et al. Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 2318-2324.
13. Tobalem M, Uçkay I. Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection. *New Engl J Med* 2013; 369(23): 2252.
14. Abbas M, Uckay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(6): 821-832.
15. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biological Research For Nursing* 2009; 11(2): 119-128.
16. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol* 2014; 52(8): 2753-2756.
17. Lipsky B, Peters E, Senneville E, Berendt A, Embil J, Lavery L, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2012; 28(s1): 163-178.
18. Schaper N. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(S1): S90-S95.
19. Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 2004; 9(3): S6-S15.
20. Volmer Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): 917.
21. Aragón Sánchez J. Seminar review: a review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10(1): 33-65.
22. Jneid J, Lavigne JP, La Scola B, Cassir N. The diabetic foot microbiota: a review. *Human Microbiome Journal* 2017; 5-6: 1-6.
23. Adamczyk K, Garncarczyk A, Antończak P, Weislo - Dziadecka D. The foot microbiome. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2020; 19(5): 1039-1043.
24. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012; 132(3 pt 2): 933-939.
25. Hannigan GD, Grice EA. Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular microbiology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(12): a015362.
26. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JJ, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009; 326(5960): 1694-1697.
27. Nakatsuji T, Chiang H-I, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nature Communications* 2013; 4(1): 1-8.
28. Jneid J, Lavigne J, La Scola B, Cassir N. The diabetic foot microbiota: a review. *Human Microbiome Journal* 2017; 5-6: 1-6.
29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014; 11(8): 506-514.

30. Ziaefar E, Goodarzi A, Saki N. The role of microbiota, probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal of Dermatology and Cosmetic* 2019; 10(1): 44-51 (Persian).
31. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* 2011; 9(4): 244-253.
32. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489(7415): 242-249.
33. Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Hansen T, et al. Specific gut microbiota features and metabolic markers in postmenopausal women with obesity. *Nutr Diabetes* 2015; 5(6): e159.
34. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328(5975): 228-231.
35. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Mineral Res* 2012; 27(6): 1357-1367.
36. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One* 2010; 5(2): e9085.
37. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015; 519(7541): 92-96.
38. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; 514(7521): 181-186.
39. Ejtahed HS, Mohtadi Nia J, Homayouni Rad A, Niafar M, Asghari Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012; 28(5): 539-543.
40. Ejtahed H, Mohtadi Nia J, Homayouni Rad A, Niafar M, Asghari Jafarabadi M, Mofid V, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94(7): 3288-3294.
41. Prasad J, Gill H, Smart J, Gopal PK. Selection and characterisation of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains for use as probiotics. *International Dairy Journal* 1998; 8(12): 993-1002.
42. Shoelson S, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801.
43. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 813-823.
44. Razmpoosh E, Javadi M, Ejtahed HS, Mirmiran P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(2): 143-168.
45. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-2383.
46. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic

- obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60(11): 2775-2286.
47. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-1103.
  48. Watters C, Yuan TT, Rumbaugh KP. Beneficial and deleterious bacterial-host interactions in chronic wound pathophysiology. University of Texas at Austin Austin United States 2015.
  49. Sekhar MS, Unnikrishnan M, Vijayanarayana K, Rodrigues GS, Mukhopadhyay C. Topical application/formulation of probiotics :will it be a novel treatment approach for diabetic foot ulcer? *Med Hypotheses* 2014; 82(1): 86-88.
  50. Peral M, Rachid M, Gobbato N, Martinez MH, Valdez J. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. *Clin Microbiol Infec* 2010; 16(3): 281-286.
  51. Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of lactobacillus strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clinical Microbiology Reviews* 2014; 27(2): 167-199.
  52. Moubareck C, Gavini F, Vaugien L, Butel M, Doucet-Populaire F. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55(1): 38-44.
  53. Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, Aoyama M, Sakaki H, Shuno K, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(3): 317-328.
  54. Rehman A, Heinsen F-A, Koenen ME, Venema K, Knecht H, Hellmig S, et al. Effects of probiotics and antibiotics on the intestinal homeostasis in a computer controlled model of the large intestine. *BMC Microbiology* 2012; 12(1): 47.
  55. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337(6098): 1115-1119.
  56. Spichler A, Hurwitz BL, Armstrong DG, Lipsky BA. Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to 'crime scene investigation'. *BMC Medicine* 2015; 13(1): 2.
  57. Strugeon E, Tilloy V, Ploy MC, Da Re S. The stringent response promotes antibiotic resistance dissemination by regulating integron integrase expression in biofilms. *MBio* 2016; 7(4).
  58. Santos R, Veiga AS, Tavares L, Castanho M, Oliveira M. Bacterial biofilms in diabetic foot ulcers: potential alternative therapeutics. *Microbial Biofilms-Importance and Applications*. 2016: 251-269.
  59. Fijan S, Frauwallner A, Langerholc T, Krebs B, ter Haar née Younes JA, Heschl A, et al. Efficacy of using probiotics with antagonistic activity against pathogens of wound infections: An integrative review of literature. *BioMed Res Int* 2019; 2019: 7585486.
  60. Ringel Y, Quigley EM, Lin HC. Using probiotics in gastrointestinal disorders. *American Journal of Gastroenterology Supplements* 2012; 1(1): 34-40.

61. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(10): 1547-1561.
62. Zheng HJ, Guo J, Jia Q, Huang YS, Huang W-J, Zhang W, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019; 142: 303-313.