REVIEW ARTICLE

The Role of Probiotics in Management of Infected Diabetic Foot Ulcers

Mohammad Reza Amini[1],
Maryam Aalaa[2],
Mahnaz Sanjari[3],
Neda Mehrdad[4],
Mohammad Reza Mohajeri Tehrani[5],
Hanieh-Sadat Ejtahed[6,7]

[1] PhD in Plasma Medicine, Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] PhD Candidate in Medical Education, Evidence Based Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Professor, Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 70-59)

نقش پروبیوتیک ها در کنترل زخم عفونی پای دیابتی

محمد رضا امینی[1]
مریم اعلاء[2]
مهناز سنجری[3]
ندا مهرداد[4]
محمد رضا مهاجری تهرانی[5]
هانیه السادات اجتهد[6،7]

چکیده

زخم عفونی پای دیابتی یکی از عوامل شایع بروز آمپوتاسیون غیرتروماتیک 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 به‌عنوان 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، مارکرهای التهابی، تسریع بهبود زخم و کنترل عفونت می‌پردازیم. به نظر می‌رسد کاربرد موضعی و خوراکی پروبیوتیک‌ها به ویژه هنگامی که به‌عنوان درمان کمکی با آنتی‌بیوتیک‌ها همراه شود، کاهش عفونت‌های زخم پای دیابتی را در پی‌داشته باشد.

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

مقدمه

در دهه‌های اخیر شیوع دیابت و به‌دنبال 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 غیرتروماتیک 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(2،1).

مولف مسئول: هانیه السادات اجتهد - تهران: خیابان جلال آل احمد، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم E-mail:haniejtahed@yahoo.com
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 استئوپروز، 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 چاقی 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

گسترش عفونت پـا بـا افـزایش نـاتوانی و احسـاس ناراحتی، کاهش کیفیت زندگی روانی و جسمی همـراه بوده(3) و نیاز به مراقبت از زخم، درمان آنتی بیوتیکی و در اغلب موارد روش‌های جراحی دارد(7-4).

در این میـان اسـتفاده گسـترده از پروبیوتیـک‌هـا و پره‌بیوتیک‌ها در درمان دیابت به منظور کنتـرل قنـدخون برای پیشگیری از بروز زخم پای دیابتی و همزمان درمان اختلالات پوستی و زخم‌های مزمن ازجمله زخم پای دیابتی مطرح می‌باشد(8). لذا هدف از این مقاله مروری، بررسی نقش پروبیوتیک‌ها در درمان زخم‌های مزمن عفونی پای دیابتی از چند منظر نقش میکروبیوتا در کنترل قنـدخون و اثر پروبیوتیک‌ها بر روی سیستم ایمنی ومارکرهای التهابی، همچنین تسریع بهبود زخم و کنترل عفونت می‌باشد.

عفونت زخم پای دیابتی

از آنجا که عفونت زخم پای دیابتی پلی‌میکروبیـال می‌باشد، بهتر است درمان عفونت پس ازتست آنتی‌بیـوگرام انجام شود(7). تعیین و تشخیص عفونـت پـای‌دیـابتی بـه علـت پاسـخ‌هـای التهـابی کـاهش یافتـه بـه تهـاجم میکروارگانیـسم‌هـا یـک مسئله پیچیـده مـی‌باشـد. اکثـر باکتری‌های جدا شده در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های معمـول مورد استفاده مقاوم هستند، لـذا بهتـرین روش انتخـاب دارو برای این بیماران انجام کشت بافتی و تعیین الگـوی مقاومت میکروبی می‌باشد(9). تشخیص به موقع و سـریع عفونت و تجویز کارآمدترین آنتی‌بیوتیک براساس کشـت نمونـه میکروبیولوژیـک، بـزرگ‌تـرین چـالش مـراقبین بهداشتی خواهد بـود. عـدم تشـخیص و درمـان عفونـت ایجاد شده قادر است ظرف 24 ساعت پـای دیـابتی را بـا مشکل مواجـه کنـد(10). درمـان عفونـت نیازمنـد توجـه ویژه‌ای بـه شـرایط بیمـاری، تشـخیص مناسـب، گـرفتن نمونه‌های مناسب برای کشت، انتخاب دقیق آنتـی‌بیوتیـک، تعیین سریع نیاز بیمار به مداخلـه جراحـی و ارائـه دیگـر انـواع مراقبـت زخـم مـی‌باشـد. قطعـاً یـک رویکـرد سیستماتیک و یا در صـورت امکـان رویکـرد مبتنـی بـر شواهد به عفونت‌های پای دیـابتی، منجـر بـه پیامـد بهتـر می‌شود. به همین دلایل به یک تیم بـین رشـته‌ای کـه در صورت امکان شامل متخصـص بیمـاری‌هـای عفـونی یـا متخصص میکروبیولوژی بالینی باشد، نیـاز اسـت(11). در حالی که بیش‌تر عفونت‌های پای دیابتی در ابتدا سطحی می‌باشـند، میکروارگانیسـم‌هـا مـی‌تواننـد بـه بافـت‌هـای مجاور زیر پوستی شـامل فاشـیا، تانـدون‌هـا، ماهیچـه‌هـا، مفاصل و استخوان گسترش یابند. تاندون‌هـای قسـمت‌هـای داخلی پا باعث سهولت گسـترش عفونـت، از نـواحی بـا فشار بالاتر به نواحی با فشار پـایین‌تـر مـی‌شـوند. عوامـل ویرولانس باکتریایی ممکن است در این عفونـت نقشـی بر عهده داشته باشند. گونه‌های اسـتافیلوکوک اورئـوس که از زخم‌های غیرعفونی جدا شده‌اند، پتانسیل تهاجمی کـم‌تـری نسـبت بـه اسـتافیلوکوک‌هـای جـدا شـده از زخم‌های عفونی دارند(12).

علائم سیستمیک (مانند تب و لرز) لکوسـیتوز قابـل توجه یا اختلالات شدید متابولیک در بیمـاران مبـتلا بـه عفونت پای دیابتی شایع نیستند ولی وجود آن‌ها نشـانگر یک عفونت شدید، تهدیدکننـده پـا (یـا حتـی زنـدگی) می‌باشد(3). در صورتی که عفونت پای دیابتی به خـوبی تشخیص و یا درمان نشود ممکن است به سرعت گسترش یابد(13). بنابراین بیمار مبتلا به عفونت پای دیابتی شـدید باید طی 24 ساعت توسط فرد (یا تـیم) مجـرب ویزیـت شود(1). به علاوه مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌هـا در این بیماران سبب برهم خوردن تعادل میکروبیوتا و بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود که یکـی از نگرانـی‌هـای عمده در زمینه عفونت تلقی می‌شود(14).

از آن‌جـا کـه تمـامی زخـم‌هـای پوسـتی حـاوی میکروارگانیسم‌ها هستند، تنها حضور میکروارگانیسم‌هـا (حتی اگر آن‌ها گونه‌های بیماری زا باشند) را نمـی‌تـوان به عنوان شواهدی از عفونـت در نظـر گرفـت. بنـابراین، بعضا حضور تعداد زیاد باکتری (مساوی یـا بـیش‌تـر از 10^5 کلنی در هر گرم بافت) را پایه‌ای برای تشخیص عفونت می‌دانند(15). اما هیچ یافته قانع‌کننده‌ای برای پشتیبانی از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

این نظریه به خصوص در زخم پای دیابتی وجود ندارد(16). عفونت پای دیابتی باید به صورت بالینی، با کشت ترشحات زخم برای تشخیص ارگانیسم‌های 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 تندرنس، سفتی یا ترشحات چرکی می‌باشد(18،17). 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، کمک‌کننده باشند(20). به علاوه، از آن‌جایی‌که عفونت ممکن است به سرعت بدتر شود، پزشکان باید در تشخیص و پیگیری بیماران سریع و سیستماتیک عمل کنند(21،20). 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

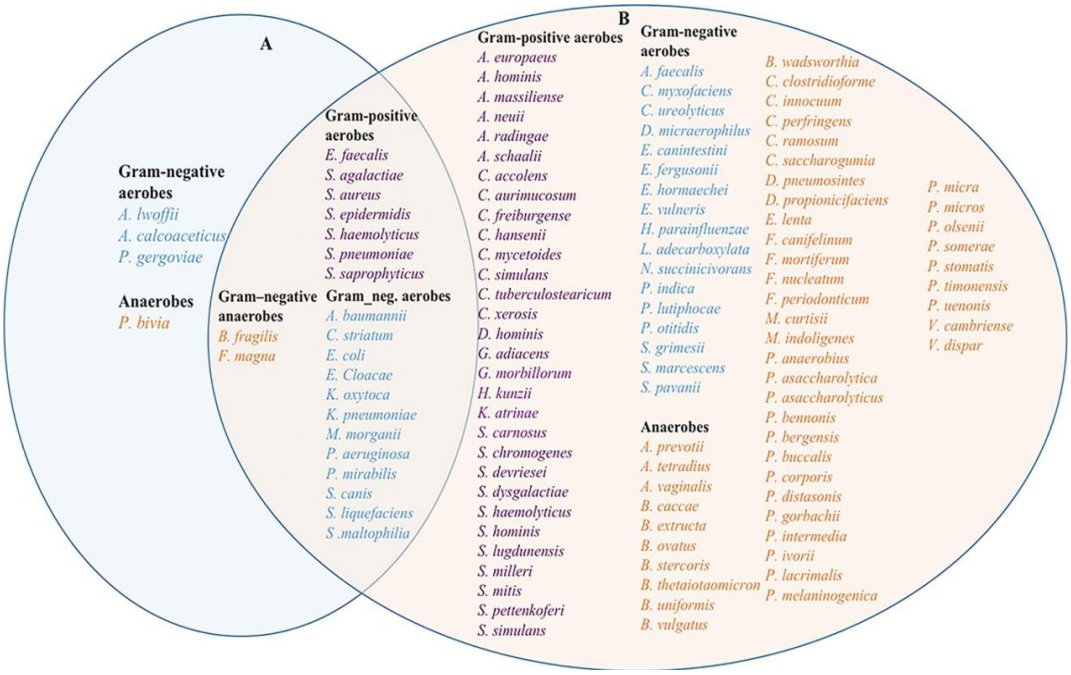
بدن انسان دارای یک میکروبیوتای طبیعی است که برای بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک مهم است اما درصورت ایجاد اختلال بالقوه خطرناک است. بزرگ‌ترین اندام ما جدا از قرار گرفتن در معرض محیط، کاملاً پوشیده از میکروب است. تخمین زده شده است که حدود 1 میلیارد سلول میکروبی در هر سانتی‌متر مربع از پوست، سطح آن را پوشانده و به ضایعات و غدد گسترش می‌یابد(24-22). به‌طورکلی، چهار راسته غالب باکتری‌های ساکن روی پوست، اکتینوباکترها، پروتئوباکترها، فیرمیکیوت‌ها و باکتریوئیدها هستند(25). جنس‌های باکتریایی غالب روی پوست نسبتاً پایدار هستند و شامل استافیلوکوک، پروپیونی باکتریوم و کورینو باکتریوم و به میزان کم‌تر 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)(27،26).

داده‌های جدید به‌دست آمده از ابزارهای مولکولی حاکی از آن است که زخم‌های مزمن حاوی مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌هایی هستند که به عنوان ترکیبی از میکروارگانیسم‌های 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 متشکل از مخلوط باکتری‌ها با قارچ‌ها یا ویروس‌ها ممکن است رایج باشند و این تعاملات بسیار پیچیده بوده و می توانند در ایجاد مقاومت دارویی و طولانی کردن دروه درمان موثر باشند(28).

پروبیوتیک‌ها و پره بیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]



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

طریق برسلامت میزبان تأثیر می گذارند. ازجمله مهم‌ترین این پره‌بیوتیک‌ها، فیبرهای محلول شامل پکتین و فروکتواولیگوساکاریدها را می توان نام برد(30). استفاده از پروبیوتیک‌ها علاوه بر سلامت دستگاه گوارش، در عملکرد ایمنی بدن، بیماری‌های پوستی، دیابت، سرطان، بیماری‌های کبدی، فشارخون بالا، سیستم اوروژنیتال و دهان بررسی شده و نتایج امیدبخشی داشته است. در بیماری‌های پوستی نیز استفاده گسترده‌ای از پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها می‌شود. استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان درماتیت آتوپیک، آکنه، اگزما، بیماری‌های آلرژیک، پیری پوست، عفونت‌های باکتریایی و قارچی، ترمیم زخم‌های مزمن ازجمله زخم پای دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است(8).

همه مطالعاتی که در شرایط آزمایشگاهی بررسی شده‌اند در مورد فعالیت آنتاگونیستی پروبیوتیک‌های موضعی انتخاب شده علیه پاتوژن‌های مشترک زخم، نتیجه کلی مشابه، یعنی مهار موثر رشد پاتوژن‌های زخم را به همراه داشته اند. با این حال، این مطالعات تنها اولین قدم هستند، زیرا آن‌ها تأثیر میزبان و system matrix، به طور خاص، لایه‌های پوست را در نظر نگرفته‌اند. نکته قابل توجه این‌که گونه‌های باکتریایی پروبیوتیک که بیش‌تر مورد مطالعه قرار می گیرند (لاکتوباسیلوس‌ها) 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 میکرواورگانیسم‌های ساکن دستگاه گوارش، میکروبیوم روده تعریف می‌شود که 100 تا 150 برابر بیش‌تر از ژنوم انسانی است(32). این میکروب‌ها نقش مهمی در سلامت انسان دارند و عدم تعادل آن‌ها به بیماری‌های زیادی از جمله بیماری التهابی روده، بیماری‌های قلبی - عروقی، آلرژی‌ها و اختلالات متابولیکی مرتبط می‌باشد. شواهد اخیر در موش و انسان نشان داده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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 داده‌اند که Firmicutes و Clostridia به میزان قابل توجهی کاهش یافته، در حالی که فراوانی نسبی باکتروئیدها و بتاپروتئوباکترها در بیماران دیابتی نوع 2 در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد(36).

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

بیفیدوباکترها و لاکتوباسیلوس‌ها از سویه‌های پروبیوتیکی هستند که اغلب در غذاهای فراسودمند و مکمل‌های غذایی استفاده می شوند(41). پروبیوتیک‌ها ممکن است از طریق اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، خواص ضد دیابتی داشته باشند(44-42). پره‌بیوتیک‌ها که پلی ساکاریدهای قابل تخمیر هستند، تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را تقویت می‌کنند و از طریق تحریک رشد باکتری‌های مفید مانند بیفیدوباکتریوم و بهبود عملکرد سد روده موثر هستند(45). بنابراین، پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها نفوذپذیری روده را بهبود می‌بخشد، میزان جذب لیپوپلی ساکاریدهای دیواره باکتری‌های گرم منفی را کاهش داده و از بروز اندوتوکسمی متابولیکی و التهاب پیشگیری می‌کنند و از این طریق عدم تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشند(47،46).

پروبیوتیک‌ها و تاثیر بر سیستم ایمنی و تسریع بهبود زخم

استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌تواند برای درمان و مدیریت زخم مفید باشد. در زخم‌های مزمن pH اسیدی به علت سطح پایین اکسیژن به سمت قلیایی شدن می‌رود(48). به نظر می‌رسد با استفاده از پروبیوتیک‌ها در زخم، pH محیط زخم به حالت نرمال می‌رسد و فشار اکسیژن افزایش می‌یابد، التهاب کاهش و عفونت پاتوژن پیشگیری یا متوقف می‌شود زیرا به نظر می‌رسد که پروبیوتیک‌ها توانایی غیرفعال کردن فاکتورهای باکتریال و ویرال پاتوژن را دارند. در مطالعه Sekhar و همکارانش پیشنهاد شده است که می‌توان از پروبیوتیک‌ها در درمان زخم‌های دیابتی استفاده کرد(49). درمان موضعی با پروبیوتیک لاکتوباسیل پلانتاروم سبب کاهش باکتری‌های پاتوژن، نوتروفیل‌های سلول‌های آپوپتوتیک/نکروتیک و تسریع ترمیم زخم می‌شود(50). همچنین لازم به ذکر است که از پروبیوتیک‌ها انتظار نمی‌رود برای مدت طولانی در پوست کولونیزه شوند و اغلب برای عملکرد موفق پروبیوتیک مفهوم غلطی ارائه می‌شود. در عوض، آن‌ها به دلیل اثر آنتاگونیستی اثبات شده خود در برابر پاتوژن‌های معمولی بیمارستانی و گوارشی، که کاملاً شبیه پاتوژن‌های شایع پوست هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرند(51). جنبه مهم استفاده از پروبیوتیک در عفونت زخم، استفاده همزمان از پروبیوتیک با درمان‌های آنتی‌بیوتیکی است. برخی از سویه‌های پروبیوتیک به‌طور طبیعی در برابر سفالوسپورین‌های خاص، یا مترونیدازول مقاوم هستند(53،52)، در حالی که گزارش‌های دیگر نشان می‌دهد که سویه‌های مختلف بیفیدوباکتریوم به مترونیدازول حساس هستند(52). این مساله نشان می‌دهد که همزمانی مدیریت پروبیوتیک‌ها در آنتی‌بیوتیک درمانی باید با توجه به داده‌های مربوط به مقاومت ضد میکروبی سویه‌های پروبیوتیک صورت گیرد. به‌علاوه درمان ترکیبی با آنتی‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌های خوراکی می‌تواند یک اثر مفید و تثبیت‌کننده بر روی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

هموستاز متابولیک روده داشته باشد(54)، هرچند نیاز به تحقیقات بیش تر در این زمینه می‌باشد.

نشان داده شده است که سطح سایتوکین‌ها و تولید آن ا در پوست نیز تحت تأثیر میکروبیوتای پوست قرار می‌گیرد(55). برخی از مقالات کولونیزاسیون زخم را از عفونت زخم متمایز می‌کنند؛ عفونت زخم فقط زمانی رخ می‌دهد که بار میکروبی بیماریزا در بافت به سطح خاصی رسیده باشد (بیش از 10^5 واحد تشکیل کلنی (CFU) در هر گرم بافت)(56). مقاومت به آنتی‌بیوتیک یکی دیگر از جنبه‌های مهم است که تا حد زیادی بر مزمن بودن زخم پای دیابتی تأثیر می‌گذارد. نه تنها ماتریس‌های بیوفیلم از رسیدن آنتی‌بیوتیک‌ها به سلول‌های جاسازی شده جلوگیری می‌کنند، بلکه وقتی این کار انجام شود در غلظت‌های بهینه نیستند و به طور قابل توجهی از ظهور مقاومت دارویی حمایت می‌کنند(58،57). با این حال، مهم است که فراموش نکنیم عوامل ژنتیکی و همچنین عوامل محیطی در اطراف زخم (رطوبت، دما، pH، و غیره)، می‌توانند در بهبود زخم تاثیرگذار باشند.

پروبیوتیک‌ها و مارکرهای التهابی

نقش میکروبیوتای روده در مدیریت دیابت مشاهده شده است. چندین مطالعه در حال حاضر در حال بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها و پره بیوتیک ها است که به‌طور گسترده ای برای تعدیل میکروبیوتای روده و عوامل التهابی و نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی استفاده می‌شود. با این حال، یافته‌های آن‌ها بحث برانگیز است. نتایج یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز نشان می‌دهد 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 بیش‌تری نیاز است(59). همچنین می‌توان با استفاده از دانش به‌دست آمده در مورد ترکیب میکروبیوتای زخم، رویکردهای درمانی نوینی را با استفاده از مفهوم پروبیوتیک‌ها (میکروب‌هایی با عملکردهای خاص) یا پره‌بیوتیک‌ها (مواد مغذی برای تقویت عملکردهای میکروبی موجود)، جهت معکوس کردن بیماری‌های مزمن میکروبیوتای روده به وضعیت یک بیماری غیرمزمن و غیر مختل‌کننده استفاده نمود(61،60).

پروبیوتیک‌ها و کنترل عفونت

پوست و میکروبیوتای آن به عنوان موانع فیزیکی برای جلوگیری از حمله عوامل بیماری زا عمل می‌کنند. آسیب به پوست می‌تواند 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 سلول‌های ایمنی می‌توانند به بهبود پوست کمک کنند و همچنین با کنار گذاشتن رقابتی عوامل بیماری زا، اثرات متضادی علیه عوامل بیماری زا نشان می‌دهند. چندین مورد از مطالعات حاکی از تأثیر آماری قابل توجه در ترمیم زخم برای گروه‌های پروبیوتیک است. در مطالعه ای نشان داده شد که کاربرد موضعی و خوراکی پروبیوتیک‌ها، کاهش عفونت‌های زخم را همراه داشته است، به ویژه هنگامی که به‌عنوان درمان کمکی با آنتی‌بیوتیک درمانی استفاده می‌شود(62).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که عفونت‌های 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 نمونه‌گیری دقیق و انتقال به آزمایشگاه و محدودیت‌های هر دو روش مبتنی بر کشت و آنالیزهای مولکولی را برای نشان دادن واقعی بار باکتریایی بیماری‌زا بیان کرده‌اند. به علت آن‌که زخم‌های عفونی پای دیابتی شایع‌ترین علت بستری شدن بیماران دیابتی است و به طور شایع منجر به آمپوتاسیون می‌شود و درمان باید بر اساس کشت‌های بافتی و الگوی مقاومت میکروبی باشد و این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

تعاملات را بسیار پیچیده می‌کند، تحقیقات بیش‌تر می‌تواند نقش‌های خاص این عوامل بیماری‌زا را در زخم‌های مـزمن نشان دهد. علاوه بر این، مطالعات بیش‌تـر بـا اسـتفاده از روش‌های تکمیلی شناسایی بـاکتری‌هـا و جمعیـت‌هـای کاملاً مشخص با عفونت زخم‌های پای دیابتی همـراه بـا روش‌های نمونه‌گیری اسـتاندارد، درک بهتـری از تنـوع باکتری‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد و بینش جدیدی دربـاره استفاده از محصولات پروبیوتیک بـرای هـدایت مجـدد درمان‌ها را فراهم می‌کند. در این راستا با توجه به اثرات پروبیوتیک‌ها بر میکروبیوتای روده و تعدیل آن، کنتـرل قندخون و پیشگیری و درمان زخـم پـای دیـابتی مطـرح می‌شود. همزمان پروبیوتیک‌ها بر روی پوست و سیسـتم ایمنی اثر می‌گذارند و در نتیجه سبب تسریع بهبود زخم و بهبود نتایج بالینی در آینده خواهند شد. به نظر میرسـد کاربرد موضعی و خوراکی پروبیوتیک‌ها به ویژه هنگامی که به عنوان درمان کمکی بـا آنتـی‌بیوتیـک‌هـا اسـتفاده شود، کاهش عفونت‌های زخم را به همراه دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بر خود لازم مـی داننـد کـه از حمایت پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علـوم پزشکی تهران، تشکر و قدردانی نمایند.

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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, Wcisło‐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 JI, 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

30. Ziaeifar 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, etal. 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]