

بررسی تأثیر موضعی پروبیوتیک‌ها بر بهبود زخم‌ها

فاطمه یزدانی حمید*

واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی،
تهران، ایران

نویسنده مسئول:

فاطمه یزدانی حمید

تهران، خیابان دکتر شریعتی، خیابان
یخچال، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم
دارویی

پست الکترونیک:

f.yhamidi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

درمان بیماری‌های مزمن مانند زخم پای دیابتی (DFU) به دلیل احتمال افزایش عفونت و تأخیر در بهبود زخم، چالش برانگیز است. پیچیدگی درمان موجود، اثرات نامطلوب و مقاومت میکروبی بر نیاز به یک رویکرد جایگزین برای مدیریت DFU تأکید دارد. شواهد فزاینده مرتبط با کاربرد پروبیوتیک در بیماری‌های مختلف، شایستگی استفاده از آن را در بهبود زخم و عفونت نشان می‌دهد. سوبه‌های مختلف پروبیوتیک، کارایی خود را در عفونت‌های مختلف مانند عفونت‌های روده، عفونت‌های دهان و عفونت‌های دستگاه تناسلی نشان داده‌اند. مطالعات بالینی توانایی پروبیوتیک‌ها را برای بهبود زخم معده نشان داده‌اند. مکانیسم اساسی اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها شامل تعدیل ایمنی موضعی و سیستمیک است. این مقاله بر این فرضیه تمرکز دارد که کاربردهای موضعی فرمولاسیون حاوی پروبیوتیک‌ها ممکن است برای درمان زخم پای دیابتی مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها: پروبیوتیک، باکتری، التیام زخم

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۲/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۱۶

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۱): ۵۳-۵۸

مقدمه

عفونت‌های مختلف می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی عمل پروبیوتیک‌ها یکسان است و در زخم‌های محیطی مانند DFU و علاوه بر آن پروبیوتیک‌ها برای درمان عفونت دهان، عفونت‌های دستگاه ادراری - تناسلی و بهبود زخم معده پتانسیل بالایی دارند.

مطالعات بالینی اخیر در کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل‌شده، نشان داده که برخی از باکتری‌های روده، به‌ویژه گونه‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتری‌ها، اثرات مفیدی در فعالیت‌های دهانی دارند و باعث مهار استرپتوکوک‌های پوسیدگی‌زا و گونه‌های *Candida* می‌شوند^{۱،۲}. علاوه بر آن به دنبال تجمع سلول‌های التهابی مانند لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های پلی‌مورفونکلئر در محل زخم^۳، این رویکرد جدید در مصرف پروبیوتیک‌های موضعی می‌تواند عوامل بیماری‌زا را از بین ببرد و میکروب‌های مفید را جایگزین کند.

زخم پای دیابتی (DFU) یک مشکل در حال گسترش در بیماران با دیابت کنترل نشده است. شیوع DFU در حدود ۱۵٪ از بیماران دیابتی رخ می‌دهد که گاهی منجر به قطع عضو در سراسر جهان می‌شود^۱. مدیریت زخم‌های مزمن مانند DFU چالش‌های مهمی را برای ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و نیز بیماران ایجاد می‌کند.

مشکلات عمده درمانی مرتبط با DFU، عفونت‌های (DFIs) و تأخیر در بهبود این زخم می‌باشد. به دلیل افزایش بی‌رویه داروهای ضد میکروبی، مشکل مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشکلی جهانی است. پروبیوتیک درمانی می‌تواند روشی امیدوارکننده و جایگزین برای مبارزه با عفونت‌ها باشد که با استفاده از باکتری‌های مفید یا برای جایگزینی با میکروب‌های بیماری‌زا عمل می‌کند^۲. شواهد نشان می‌دهد میکروبیوتای طبیعی بدن به‌عنوان پروبیوتیک، باعث پیشگیری و درمان

پروبیوتیک‌ها بی‌خطر و جایگزینی مؤثر و کم‌هزینه برای مدیریت زخم دیابتی و عفونت و تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی در دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا هستند.

در یک فرضیه منطقی کاربرد موضعی پروبیوتیک‌ها باعث بهبود زخم دیابت می‌شوند. تولید اسید لاکتیک توسط میکروب‌های موجود در کفیر از تکثیر میکروب‌های بیماری‌زا جلوگیری می‌کند. خواص ضدالتهابی پلی‌ساکاریدهای موجود در عصاره کفیر نیز بر زخم تأثیر می‌گذارد.^۸

پروبیوتیک‌ها به‌صورت موضعی در برابر عوامل بیماری‌زا یا سطوح مخاطی محافظت ایجاد می‌کنند و نیز نقش مهمی در ایجاد ایمنی سیستمیک از طریق تعدیل سیستم ایمنی (شکل ۱) دارند؛ علاوه بر آن با نفوذ به ماتریکس لیپید بین سلولی در زخم‌های دیابتی شروع به عمل می‌کنند که این عملکرد پروبیوتیک‌ها برای بهبود DFU با یکدیگر مرتبط هستند.

در داخل درم، گیرنده‌هایی مانند (Toll Like Resptor) را با اثر بر پروتئین‌های غشایی نوع ۱ فعال می‌کنند که به‌عنوان گیرنده سیگنال اصلی برای مولکول‌های مرتبط با پاتوژن عمل می‌کند. اثر بر اپیتلیوم دهان، حفره بینی، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های لانگرهانس از طریق TLRها است که ماده فعال زیستی مشتق از پروبیوتیک (PDBs)، تولید پروتئین‌هایی به‌نام بتا دیفنسنین (β -Defensins) (دفاع بتا)، عملکرد ایمنی پوست، راه‌های ضد میکروبی و ضدالتهابی و TLRها را در تنظیم انواع کلاژن و الاستین و افزایش تنفس سلولی و بهبود شفافیت، بافت و ظاهر کلی افزایش می‌دهد.^۹

پاتوژن‌های گرم مثبت مانند استافیلوکوکوس اورئوس و انتروکوک و باکتری‌های گرم منفی مانند *E. coli*، عوامل اصلی بیماری‌زای عفونت باکتریایی در DFU هستند. اسید لیپوتیکوئیک (LTA) مشتق شده از این میکروب‌ها به‌عنوان یک لیگاند گزارش شده است.

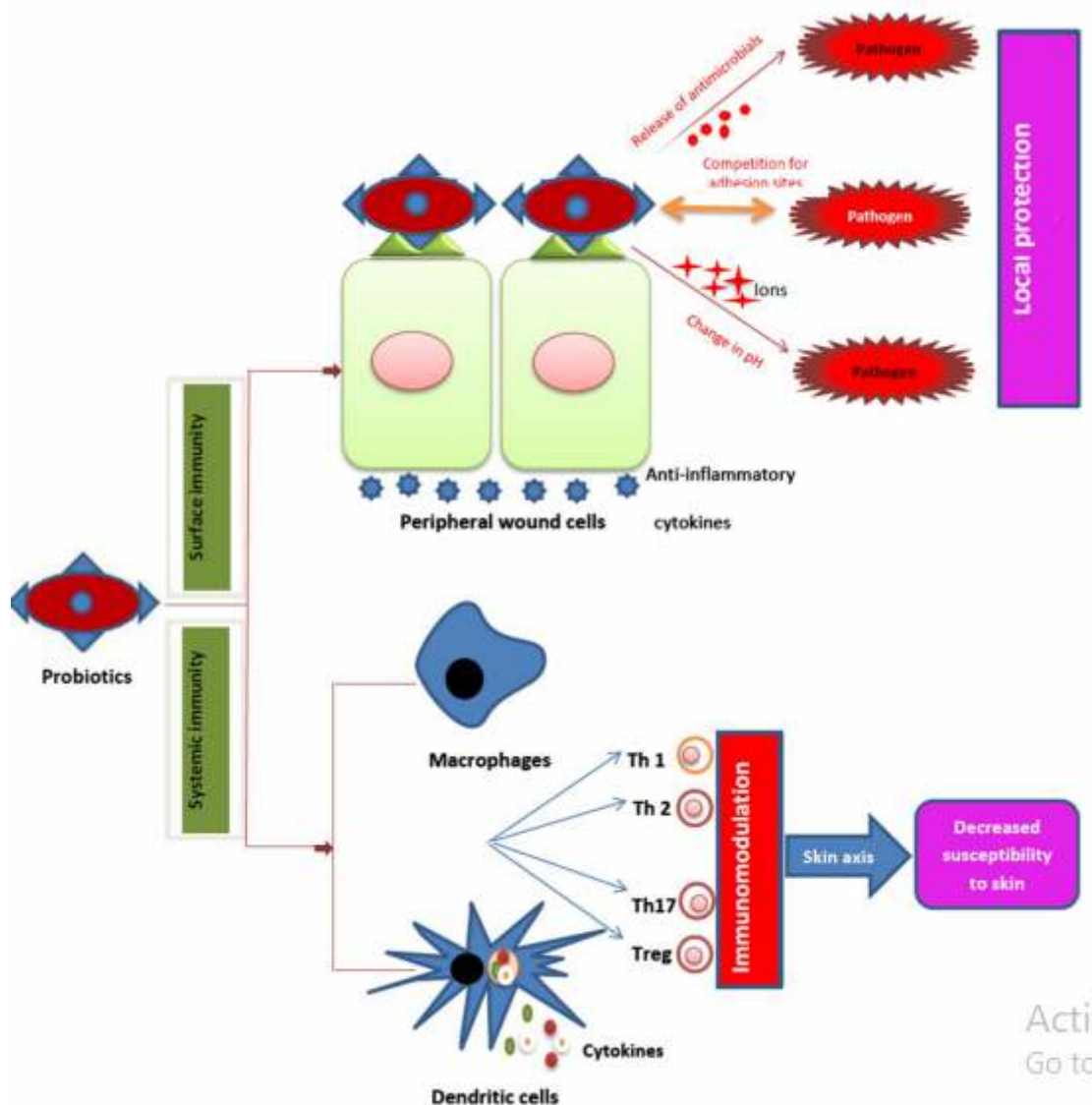
تاکنون پروبیوتیک‌ها با موفقیت برای کنترل دستگاه گوارش استفاده شده‌اند، مکانیسم‌های عمل با افزایش مقاومت کلونیزاسیون و تعدیل ایمنی مرتبط باشد. پروبیوتیک‌ها قبلاً برای پیشگیری و درمان تعدادی از اختلالات مورد استفاده قرار گرفته‌اند، در سال‌های گذشته، اثر پروبیوتیک‌ها برای رفع مشکلات گوارش و سلامت دهان مانند سندرم روده تحریک‌پذیر، حساسیت مفرط از جمله آلرژی غذایی، هیپرکلسترول، آنمی، نارسایی کلیه، گاستریت و عفونت روده، عفونت‌های انگلی، سرطان کولورکتال و اختلالات دندانی مورد بررسی قرار گرفته است.^{۴۵}

اثر پروبیوتیک‌ها در ارتقای سلامت به‌طور گسترده مطالعه شده است. پروبیوتیک‌ها یا یک‌سویه هستند یا مخلوطی از سویه‌های مختلف که توانایی تقویت سیستم ایمنی، تولید فاکتور ضدالتهابی و افزایش روند بهبود زخم را دارند و نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند در پیشگیری و درمان مفید باشند.

عفونت‌های موضعی

باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک می‌توانند انواع مختلفی از مواد ضد میکروبی مانند اسیدهای آلی، پراکسیدها مانند هیدروژن پراکسید و پراکسید کربن، دی‌استیل، باکتریوسین‌ها و مهارکننده‌ها را تولید کنند.^۷ به‌عنوان مثال، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس توانایی کشتن قارچ‌هایی مانند کاندیدا آلبیکنس را دارد. اسیدوفیلوس‌ها و سایر اشکال پروبیوتیک‌ها مواد آنتی‌باکتریال ترشح می‌کنند که به‌طور کلی، کشنده باکتری‌های فرصت‌طلب هستند.

مطالعاتی بر روی اثرات محصولات مختلف کفیر برای بهبود زخم سوختگی روی پوست موش انجام گرفته که پروبیوتیک‌ها، نقش خود را به‌عنوان محافظ در برابر عوامل بیماری‌زا در موضع یا سطوح مخاطی را با جلوگیری از گسترش باکتری‌های مضر، کاهش خطر عفونت و ترویج بهبود زخم در این مناطق نشان دادند.



شکل ۱: نقش پروبیوتیک در تعدیل سیستم ایمنی.

رگ‌زایی همراه با القای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بیان VEGF) می‌شود. علاوه بر این، *L. Rhamnosus* GG فسفوریلاسیون و سطح گیرنده فاکتور رشد اپیتلیال (EGF) را بدون تغییر کل EGF بیان گیرنده افزایش می‌دهد بنابراین، ما بر این باوریم که *L. rhamnosus* GG با کاهش آپوپتوز سلولی به نسبت تکثیر و با افزایش رگ‌زایی باعث بهبود زخم دیابت می‌شود^{۱۱،۱۲}.

لام و همکاران گزارشی از اثر پروبیوتیک‌هایی مانند لاکتوباسیلوس را در بهبود و ترمیم زخم معده نشان دادند^{۱۰}.

Rhamnosus GG زخم معده را در موش‌ها بهبود می‌بخشد. این پروبیوتیک‌ها می‌توانند با موفقیت در مخاط معده به‌ویژه در حاشیه زخم جمع شوند از این رو، نسبت آپوپتوز سلولی به تکثیر سلولی به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. افزایش قابل توجه دکربوکسیلاسیون اورنیتین (OCD) و لنفوم سلول B بیان پروتئین ۲ (Bcl-2) در حاشیه زخم، باعث تحریک

نقش پروبیوتیک‌ها در ایمنی سیستمیک و موضعی

پروبیوتیک‌ها می‌توانند ایمنی موضعی و محافظت از زخم‌ها و پاتوژن‌ها را به روش‌های متنوع (شکل) فراهم کنند. پروبیوتیک‌ها برای اتصال به محل‌های اتصال در سطح سلول میزبان با پاتوژن‌ها رقابت می‌کنند. این اتصال می‌تواند سلول‌های میزبان را وادار به ترشح سیتوکین‌های ضدالتهابی کند و التهاب، سطح بافت را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها می‌توانند باعث از بین رفتن یا مهار رشد پاتوژن‌ها شوند. متابولیت‌های پروبیوتیک‌هایی مانند اسید لاکتیک از گونه‌های لاکتوبا سیلوس می‌توانند منجر به تغییر pH در سطح پوست شود که این pH، در نهایت می‌تواند رشد عوامل بیماری‌زا را مهار کند. پروبیوتیک‌ها هم‌چنین می‌توانند با اتصال به سموم آزادشده، پاتوژن‌ها را خنثی کنند؛ این سموم را می‌توان با Symbiota مرتبط با انواع مختلف مشاهده کرد که در اعضای بدن مانند حفره دهان، پوست، دستگاه تنفسی، دستگاه ادراری تناسلی و روده وجود دارند.^۵

ایمنی سیستمیک

پروبیوتیک‌ها می‌توانند با تعدیل ایمنی، ایمنی کلی بدن را تقویت کنند (شکل ۱). در طی این فرآیند، پروبیوتیک‌ها با سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (ماکروفاژها) و سلول‌های دندریتیک تعامل دارند. به دلیل این تعامل با پروبیوتیک‌ها، این سلول‌ها مقداری واسطه‌های شیمیایی مانند سیتوکین‌ها ترشح می‌کنند. عملکرد برخی تنظیم‌کننده‌ها را تنظیم می‌کنند. سلول‌های T برای ایجاد این تعدیل ایمنی سیستمیک از طریق محور پوست، با کاهش حساسیت به استرس‌های مختلف، عملکرد پوست را بهبود می‌بخشد.^۵ مطالعات، مزایای بالقوه پروبیوتیک‌ها را برای انواع مختلف بیماری‌ها نشان داده‌اند؛ فواید سلامتی که شامل بهبود زخم معده تا محافظت از دهان می‌شود. داده‌های جدید براساس کشت‌های فیبروبلاست انسانی و ریزآرایه‌های DNA نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها توانایی مشخصی برای تحریک طبیعی پوست دارند و ترمیم و التیام پوست را تقویت می‌کنند.

References

1. Twetman S. Are we ready for caries prevention through bacteriotherapy? *Braz Oral Res* 2012; 26 (Suppl. 1): 64-70.
2. Leone S, Pascale R, Vitale M, Esposito S. Epidemiology of diabetic foot. *Infez Med* 2012; 20 (Suppl. 1): 8-13.
3. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions-a review. *Int J Med Microbiol* 2010; 300 (1): 57-62.
4. Hickson M. Examining the evidence for the use of probiotics in clinical practice. *Nurs stand* 2013; 27; 35-41.
5. Singh Y, Ahmad J, Musarrat J, et al. Emerging importance of holobionts in evolution and in probiotics. *Gut Pathog* 2013; 5: 12.
6. Rao Y, Lingamneni B, Reddy D. Probiotics in oral health-a review. *J N J Dent Assoc* 2012; 83; 28-32.
7. Meurman JH. Probiotics: Do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 188-96.
8. Huseini HF, Rahimzadeh G, Fazeli MR, et al. Evaluation of wound healing activities of kefir products. *Burns* 2012; 38: 19-23.

9. Hashimoto M, Tawaratsumida K, Kariya H, et al. Lipoprotein is a predominant toll-like receptor 2 ligand in *Staphylococcus aureus* cell wall components. *Int Immunol* 2006; 18: 355-62.
10. Im E, Choi YJ, Kim CH, et al. The angiogenic effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human intestinal microvascular endothelial cell is mediated by IL-8. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297: G999-G1008.
11. Lam EK, Yu L, Wong HP, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 565:171-79.
12. Dharmani P, De Simone C, Chadee K. The probiotic mixture VSL accelerates gastric ulcer healing by stimulating vascular endothelial growth factor. *PLoS One* 2013; 8: 58-67.

Evaluate efficacy of topical probiotics in wound healing

Fatemeh Yazdani Hamid, PharmD*

Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: May 05, 2023

Accepted: Jun 06, 2023

Pages: 53-58

Corresponding Author:

Fatemeh Yazdani Hamid, PharmD

Yakhchal St., Shariati St., Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: f.yhamidi@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Treatment of chronic conditions like diabetic foot ulcer (DFU) is challenging due to increased susceptibility for infection and delayed wound healing. Complexity of existing therapy, adverse effects and microbial resistance emphasizes the need of an alternative approach for the management of DFU. The increasing body of evidence associated with probiotic application in diverse disease states merits its use in wound healing and infection too. Different probiotic strains have shown their efficacy in various infections like gut infections, oral infections and urogenital infections. Experimental studies have demonstrated probiotics' ability for gastric ulcer healing. Underlying mechanism of the above therapeutic effects of probiotics involves modulation of local and systemic immunity. The hypothesis is based on the concept that mechanism of anti-infective and ulcer healing action of probiotics will be similar in peripheral wounds and ulcers as on any other part of the body. This paper focuses on the hypothesis that topical formulation of probiotics may be effective for the treatment of diabetic foot ulcers.

Keywords: probiotics, bacteria, wound healing

