



استفاده از پروبیوتیک‌ها در التیام زخم‌های پوستی

نسیم کاشف: دانشیار، گروه باکتری‌شناسی پزشکی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)
kashfn@khayam.ut.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

پروبیوتیک‌ها،
کلونیزاسیون میکربی،
پوست،
التیام زخم

در بالین، بلافاصله بعد از ایجاد زخم، کلونیزاسیون میکربی رخ می‌دهد. اثر کلونیزاسیون میکربی بر فرایند التیام زخم بسیار مهم است و به علت اثرات اقتصادی و اجتماعی ناشی از زخم‌ها، تحقیقات خاص به منظور ارزیابی عوامل درمانی جدید که بتوانند التیام زخم را تسریع کنند و از بروز زخم‌های مزمن ممانعت کنند، ضروری به نظر می‌رسد.

امروزه باکتری درمانی یک راه امید بخش برای مقابله با عفونت‌های مقاوم به دارو است که با استفاده از باکتری‌های بی‌ضرر از جایگزینی عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌شود. در چند سال اخیر، مطالعه بر روی میکروارگانیزم‌های پروبیوتیک و استفاده از آنها در درمان عفونت‌های زخم مورد توجه محققان قرار گرفته است. پروبیوتیک‌ها این توانایی را دارند که قدرت سیستم دفاعی بدن را افزایش دهند، واکنش‌های ضد التهابی ایجاد کنند و فرایند التیام زخم را با تجمع سلول‌های التهابی در محل زخم تسریع کنند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۰۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۲

شیوه استناد به این مقاله:

Kashef N. Probiotics in skin wound healing. Razi J Med Sci. 2020;26(12):43-55.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.



Review Article

Probiotics in skin wound healing

© **Nasim Kashef**, Associate Professor, Department of Microbiology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran (* Corresponding author) kashefn@khayam.ut.ac.ir

Abstract

Immediately after wounding, microbial colonization occurs. The effects of microbial wound colonization on healing process are particularly important and therefore, based on the significant economic and social impact of wounds, a higher level of research is needed to evaluate the potential new therapeutic agents that can lead to wound healing acceleration.

Today, bacteriotherapy is a promising way to fight infections by employing harmless bacteria to displace pathogenic microbes. Probiotics are among these new agents which are widely used and extensively studied for treatment of wound infections. Probiotics have the ability to strengthen the immune system, produce anti-inflammatory action and enhance wound healing process following accumulation of inflammatory cells in the site of wound.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Probiotics,
Microbial colonization,
Skin,
Wound healing

Received: 31/08/2019

Accepted: 01/02/2020

Cite this article as:

Kashef N. Probiotics in skin wound healing. Razi J Med Sci. 2020;26(12):43-55.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) licence.

پورفیروموناتس و بی هوازی‌ها معمول‌ترین جنس‌های باکتریایی هستند که در میکروبیوتای زخم‌های مزمن یافت می‌شوند (۴ و ۵).

برای ارگانیسیم، زخم یک موقعیت پرتنش است که منجر به تغییرات عصبی-ترشحی و ترشح مولکول‌های حد واسط تنشی می‌شود. این مولکول‌ها، توانایی تغییر میکروفلور پوست را دارند و منجر به عفونت و نقص در التیام زخم می‌شوند. تغییر در میکروفلور پوست و گوارش می‌تواند به شکل مثبت یا منفی، از طریق تولید مولکول‌های ضد میکربی و تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی میزبان، بر فرایند التیام زخم اثر گذارد.

عدم التیام زخم یک علت مهم مرگ و میر در بسیاری از افراد جمعیت انسانی است. به علاوه، هزینه‌های اقتصادی بعدی و اثرات اجتماعی ناشی از این زخم‌ها، نیازمند تحقیقات خاص به منظور ارزیابی عوامل درمانی جدید است که بتوانند التیام زخم را تسریع کنند و بروز زخم‌های مزمن را کاهش دهند (۶).

فلور میکربی

اکثر سلول‌های اپی تللیال بدن انسان با تعداد زیادی میکروارگانیسیم، حدود 10^4 سلول میکربی، کلونیزه می‌شوند که این میزان حدود ده مرتبه بیش از سلول‌های بدن انسان است. این میکرب‌ها فلور میکربی نرمال و فلور میکربی موقت را شامل می‌شوند. این میکروارگانیسیم‌ها تمام بدن انسان را کلونیزه نمی‌کنند، بلکه در مناطق خاصی همانند مخاط، پوست و دستگاه گوارش یافت می‌شوند (۷).

نقش میکروفلور دستگاه گوارش در سلامت انسان

نقش برخی از باکتری‌های روده در حفظ شرایط سلامتی، اولین بار توسط Elie Metchnikoff بیش از یک قرن پیش بیان شد. او مشاهده کرد که باکتری‌های تولیدکننده اسیدلاکتیک، بخصوص آن‌هایی که متعلق به جنس‌های بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس هستند، با کاهش رشد باکتری‌های سم‌زا در کولون، برای میزبان مفید هستند (۸ و ۹). امروزه باور بر این است که تغییر در میکروفلور روده، نه تنها در اختلالات

بر طبق تعریف مجمع کنترل زخم اروپا (EWMA)، واژه زخم به برش یا شکستگی در یکپارچگی پوست اطلاق می‌شود که به‌واسطه عمل جراحی یا آسیب ایجاد شده باشد. فرایند التیام زخم شامل چهار مرحله است: هموستاز، التهاب، تکثیر و تشکیل مجدد بافت. عوامل زیادی از جمله بار میکربی، میزان اکسیژن‌رسانی، سن، جنس و ... می‌توانند بر التیام زخم تأثیرگذارند و با تداخل در هر یک از مراحل چهارگانه، منجر به نقص در ترمیم بافت آسیب‌دیده شوند. زخم‌هایی که دیر التیام پیدا می‌کنند، شامل زخم‌های حاد تأخیری و زخم‌های مزمن هستند که مراحل معمول التیام زخم در آن‌ها اتفاق نمی‌افتد. این زخم‌ها به شکل مکرر وارد یک حالت التهاب پاتولوژیک می‌شوند که ناشی از فرایند به تعویق افتاده و ناکامل التیام است. اغلب زخم‌های مزمن، زخم‌هایی هستند که با خون‌رسانی کم، دیابت ملیتوس و بیماری ایست جریان عروقی و یا فشار در ارتباط‌اند. در ایالات‌متحده آمریکا، حدود ۳-۶ میلیون نفر درگیر این‌گونه زخم‌ها هستند و سالانه حدود سه بیلیون دلار صرف هزینه‌های ناشی از این زخم‌ها می‌شود (۱-۳).

از دست رفتن یکپارچگی پوست، بستر مناسبی را برای طیف وسیعی از میکروارگانیسیم‌ها ایجاد می‌کند تا سطح زخم را کلونیزه کنند. منشأ میکروارگانیسیم‌های آلوده‌کننده زخم می‌تواند از منابع خارجی (میکروارگانیسیم‌های محیط) و یا از میکروفلور نرمال بدن (میکروفلور پوست و مخاط) باشد. کلونیزاسیون میکربی در تمام زخم‌ها (حاد و مزمن) رخ می‌دهد.

سیستم دفاعی بدن میزبان برای مقابله با تهاجم میکربی فعال می‌شود و تکثیر میکربی را کنترل می‌کند، اما به‌تدریج میکرب‌های موجود در زخم، بیوفیلم تشکیل می‌دهند و نسبت به پاسخ‌های سیستم ایمنی میزبان مقاوم می‌شوند؛ بنابراین عفونت میکربی می‌تواند منجر به نقص در فرایند التیام زخم شده و زخم به سمت مزمن شدن پیش رود. جنس‌های استافیلوکوکسی، کورینه باکتریوم، استرپتوکوکسی،

ایمنی. علاوه بر آن، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پروبیوتیک‌ها می‌توانند منجر به بهبود آگزمای اتوپیک، درماتیت اتوپیک و التیام زخم‌ها و سوختگی‌ها شوند و همچنین ایمنی ذاتی پوست را تقویت کنند (۱۴-۱۸).

پروبیوتیک‌ها و التیام زخم‌های پوستی - مطالعات آزمایشگاهی

زخم‌هایی که دیر التیام پیدا می‌کنند، خطری برای سلامتی افراد مبتلا به دیابت، کهن‌سالان، افراد چاق و بیماران دارای زخم‌های سوختگی مزمن محسوب می‌شوند. هنگامی که پروبیوتیک‌ها به شکل موضعی مصرف می‌شوند، منجر به دفع میکرب‌های بیماری‌زا در زخم شده یا اپیتلیزاسیون مجدد و تشکیل کلاژن را سبب می‌شوند.

سویه‌های پروبیوتیکی که سبب مهاجرت و تکثیر کراتینوسیت‌ها می‌شوند، *Lactobacillus rhamnosus* GG و *L. reuteri* هستند. پروبیوتیک‌ها می‌توانند از طریق القا کموکاینها، اپیتلیزاسیون مجدد را تقویت کنند. به عنوان مثال، *L. rhamnosus* GG، بیان کموکاین CXCL2 و رسپتور آن CXCR2 را افزایش می‌دهد که تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها را در حین التیام نرمال زخم تحریک می‌کند. همچنین گزارش شده است که *L. rhamnosus* GG با تحریک تولید پروتئین‌های دخیل در اتصالات محکم سلولی از جمله کلادین، اکلودین و ZO-1 سبب تقویت عملکرد سد مانند کراتینوسیت‌های اولیه انسانی می‌شود. گرچه بسیاری از پروبیوتیک‌ها برای عملکرد کراتینوسیت‌ها مفید هستند، *L. fermentum* سبب کاهش بقا کراتینوسیت‌ها و اپیتلیزاسیون مجدد می‌شود که این مطلب نشان‌دهنده اثرات اختصاصی سویه مورد استفاده است (۱۹).

از طرفی، سویه‌های پروبیوتیکی با ویژگی‌های ضد میکربی خود همانند ممانعت از رشد میکرب‌های بیماری‌زا و کاهش اتصال آن‌ها، در کنترل زخم‌های مزمن نقش دارند. به عنوان مثال، سویه‌هایی که به کراتینوسیت‌ها می‌چسبند، خواص ضد میکربی خود را علیه *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes* اعمال می‌کنند. سویه‌های پروبیوتیکی همانند *L. rhamnosus* GG و *L. casei*

گوارشی، بلکه در انواعی از بیماری‌ها نقش مهمی بازی می‌کند.

باکتری‌های تولیدکننده اسیدلاکتیک با چند روش می‌توانند سلامت انسان را حفظ کنند: مواد غذایی خاص تولید کنند، به هضم غذا کمک کنند، برای کسب فضا و مواد غذایی با عوامل بیماری‌زای بالقوه رقابت کنند و از طریق برهم‌کنش با سلول‌های اپی تلیال روده، ترشح پپتیدهای ضد میکربی را القا کنند (۱۰ و ۱۱). بیفیدوباکترها و لاکتوباسیل‌ها همچنین قادرند سیستم دفاعی میزبان را تحریک کنند. تغییر در میکروفلور می‌تواند منجر به فقدان تنظیم سیستم ایمنی، رشد بیش‌ازحد میکرب‌های بیماری‌زا و تقویت التهاب بافتی شود (۱۲ و ۱۳).

تعریف پروبیوتیک

در چند سال اخیر، مطالعه بر روی میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک و استفاده از آن‌ها در درمان بیماری‌های گوارشی و بهبود سلامت انسان مورد توجه محققان قرار گرفته است. مکانیسم‌های مهمی که پروبیوتیک‌ها به واسطه آن‌ها در سلامت میزبان اثر می‌گذارند عبارتند از: تنظیم سیستم ایمنی روده، بهبود عملکرد سدهای فیزیکی و ایمونولوژیکی و حذف رقابتی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا با تولید پپتیدهای ضد میکربی.

طبق تعریف سازمان جهانی غذا و دارو و سازمان بهداشت جهانی، پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که اگر در مقادیر کافی تجویز شوند، منجر به بهبود سلامت میزبان می‌شوند. باکتری‌های متعلق به جنس‌های بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس پرکاربردترین میکروارگانیسم‌های پروبیوتیکی هستند؛ اما میکروارگانیسم‌های غیر باکتریایی، همانند ساکارومایسس نیز به علت اثرات مفید سیستمیک و روده‌ای، به عنوان پروبیوتیک استفاده می‌شوند.

امروزه مطالعات بالینی نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها علاوه بر درمان بیماری‌های گوارشی اثرات مفید دیگری دارند که عبارتند از: کاهش سطح کلسترول خون، اثرات ضد پر فشاری خون، درمان عفونت‌های ادراری و تناسلی، کاهش واکنش‌های حساسیتی، پیشگیری از پوسیدگی دندان، کاهش خطر ابتلا به سرطان، کاهش سندرم پس از یائسگی و اثرات تنظیمی بر سیستم

مزمّن زیادی چون فیروز سیستمیک، اندوکار دیت، پریدونتیت، زخم‌ها و پروستاتیت یافت می‌شوند (۲۴). امروزه، محققان به دنبال راهکارهای جدید برای مقابله با عفونت‌های مزمّن ناشی از بیوفیل‌های میکربی هستند. مطالعات آزمایشگاهی بر روی اتصال، تولید باکتریوسین، ممانعت از رشد و فعالیت متابولیک پروبیوتیک‌ها نشان داده است که لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکترها نقش مهمی در کنترل اکولوژی بیوفیل‌های میکربی (بخصوص بیوفیل‌های تشکیل شده در دهان، روده، واژن و زخم) به عهده دارند. توانایی اتصال به مخاط و سلول‌های اپی تلیال، یکی از مهمترین معیارهای انتخاب برای سویه‌های پروبیوتیک بالقوه است (۲۵-۳۰). سویه‌های پروبیوتیکی که در بیوفیل رشد می‌کنند، قادرند عوامل بیماری‌زای مقیم درون بیوفیل را با واریانهای تولیدکننده باکتریوسین و غیر بیماری‌زا جایگزین کنند (۳۱-۳۳).

رقابت و تداخل پروبیوتیک‌ها با بیوفیل‌های میکربی زخم

یافته‌های جدید نشان می‌دهد که پاتولوژی زخم مزمّن می‌تواند به‌واسطه تغییر در میکروفلور پوست اتفاق افتد. لذا، پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان ابزار امیدبخشی برای پیشگیری موضعی و درمان زخم‌های مزمّن استفاده شوند؛ اما مطالعات اندکی در ارتباط با توانایی سویه‌های پروبیوتیک برای پیشگیری از عفونت‌های زخم ناشی از عوامل مولد بیوفیل در دسترس است. در حقیقت، این تحقیقات در ابتدای راه هستند (۱۸). در ابتدا Valdez و همکاران، توانایی ارگانسیم پروبیوتیک *L. plantarum* را برای جلوگیری از فعالیت بیماری‌زایی *P. aeruginosa* ارزیابی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که کشت کامل پروبیوتیک همانند کشتهای فیلتر شده قادر بودند در شرایط آزمایشگاهی از تولید الاستاز و بیوفیل سودوموناس جلوگیری کنند. سپس، یک مدل حیوانی (موش با زخم سوختگی) برای سنجش آزمایشگاهی فعالیت *L. plantarum* بعد از عفونت با *P. aeruginosa* به کار برده شد. ممانعت از کلونیزاسیون سودوموناس پس از ۵، ۱۰ و ۱۵ روز با آنالیز نمونه‌های پوست، کبد و طحال به اثبات رسید. این نتایج نشان داد که *L. plantarum* و یا متابولیت‌های آن می‌توانند به عنوان

Shirota خصوصیات ضد میکربی خاصی دارند که مرتبط با تولید اسید، باکتریوسین و یا پراکسید هیدروژن نیست و گویای این مطلب است که مکانیسم‌های حفاظتی پروبیوتیک‌ها بسیار متنوع است. از طرفی مایع رویی کشت *L. plantarum* خصوصیات بیماری‌زایی *P. aeruginosa* را با تداخل در سیستم درک حد نصاب (Quorum sensing) این باکتری، از بین می‌برد. مایع رویی کشت این باکتری، اتصال *P. aeruginosa* را کاهش می‌دهد و از رشد بیوفیل‌های آن با ممانعت از تولید الاستاز، پایوسیانین و رامنولپیدها جلوگیری می‌کند (۲۰ و ۲۱).

راه دیگری که پروبیوتیک‌ها از طریق آن از عفونت زخم‌های جلدی محافظت و از تهاجم میکرب‌های بیماری‌زا به کراتینوسیت‌ها جلوگیری می‌کنند، دفع رقابتی است. *L. rhamnosus* GG و *L. reuteri* قادرند از اتصال ابتدایی *Staphylococcus aureus* به کراتینوسیت‌ها جلوگیری کنند و خود را جایگزین *S. aureus* که از قبل اتصال یافته است، کنند. مولکول‌های اختصاصی که در دفع رقابتی و جایگزینی نقش دارند، هنوز شناخته نشده‌اند، اما احتمالاً جز یک گروه از پروتئین‌های اتصالی باکتریایی و چند عملکردی هستند که به سلول‌های اپی تلیال متصل می‌شوند. یکی از این پروتئین‌ها انولاز *L. crispatus* است که به لامینین و کلاژن I متصل می‌شود، در حالی که انولاز *L. plantarum* به فیبرونکتین متصل می‌شود (۲۲ و ۲۳).

نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از تشکیل بیوفیل

یکی از پیشنهادات جذاب برای استفاده پروبیوتیک‌ها در بالین، پیشگیری یا مقابله با تشکیل و توسعه بیوفیل‌های میکربی است. بسیاری از عوامل بیماری‌زا قادرند عفونت‌های پایدار مرتبط با بیوفیل ایجاد کنند. بیوفیل‌ها به عنوان جوامع سازمان یافته سلول‌های میکربی هستند که به سطح زنده یا غیر زنده متصل شده و درون مواد پلیمری خارج سلولی احاطه می‌شوند. سلول‌های درون بیوفیل بالغ می‌توانند تا حدود هزار مرتبه در مقایسه با سلول‌های آزاد، در برابر عوامل ضد میکربی مقاومت نشان دهند؛ بنابراین، وجود بیوفیل‌ها می‌تواند مشکلات فراوانی را در بالین و درمان عفونت‌های مزمّن ایجاد کند. بیوفیل‌ها در عفونت‌های

به علت تفاوت در دوز، نحوه مصرف پروبیوتیک‌ها، ارزیابی کارایی و میزان زنده ماندن پروبیوتیک‌ها و در نهایت تنوع در انتخاب سویه باشد. در حقیقت، هیچ دو پروبیوتیکی یکسان عمل نمی‌کنند و حتی درون یک گونه، سویه‌های متفاوت می‌توانند اثرات مختلفی داشته باشند؛ به عبارت دیگر، برای اهداف میکروبی و عفونت‌های خاص، شناسایی یک پروبیوتیک ایده ال که قادر باشد با عوامل بیماری‌زای مولد بیوفیلیم رقابت کند، ضروری است (۳۸).

استفاده از ترکیبات پروبیوتیک‌ها برای سلامت پوست

همانطور که در بالا اشاره شد، در سال ۲۰۱۰، تعریف جدیدی که برای نقش پروبیوتیک‌ها در حفظ سلامت انسان در نظر گرفته شد، بدون در نظر گرفتن نحوه مصرف آن‌ها بود (نحوه مصرف می‌تواند خوراکی یا موضعی باشد). بر این اساس تعداد زیادی از گونه‌ها و جنس‌های میکروبی شناسایی شدند که مشخصات عملکردی آن‌ها مرتبط با خصوصیات پروبیوتیک‌ها بود (جدول ۱).

گرچه طبق تعریف، پروبیوتیک‌ها ارگانسیم‌های زنده هستند، اما مدارک زیادی در دسترس است که نشان می‌دهد باکتری‌های بدون تکثیر، عصاره‌ها و یا ترکیبات دیواره سلولی باکتری‌ها نیز می‌توانند پتانسیل بهبود سلامت داشته باشند (۳۹). این امر، بخصوص در ارتباط با القا پاسخ‌های سیستم ایمنی در پوست و بهبود عملکرد حفاظتی پوست نشان داده شده است. کشتهای بدون سلول باکتری‌های اسیدلاکتیک، فعالیتهای ضد میکروبی و تنظیم کننده سیستم ایمنی نشان می‌دهند و این امر، کاربرد پروبیوتیک‌ها را در اشکال غیر زنده پیشنهاد می‌کند. استفاده از ترکیبات سلولی و متابولیتها در مواردی که کاربرد سلول زنده ممکن نیست، می‌تواند

عامل درمانی بالقوه برای درمان موضعی عفونت‌های سوختگی ناشی از سودوموناس مورد توجه قرار گیرند (۳۴).

در ادامه این نتایج، Walencka و همکاران، اثر سورفکتانت‌های مشتق از سه سویه *L. acidophilus* را روی اتصال و تشکیل بیوفیلیم *Staphylococcus aureus*، *Staphylococcus epidermidis* بررسی کردند و نشان دادند که هر دو گونه به واسطه سورفکتانت‌های آزمایش شده، ممانعت شدند. سورفکتانت‌های مشتق از پروبیوتیک‌ها میزان جایگیری باکتری‌ها و توسعه بیوفیلیم را بدون تأثیر بر رشد سلولی کاهش دادند که به احتمال زیاد این امر، به واسطه تأثیر بر هیدروفوبیسیته سطحی سلول‌های استافیلوکوکوسی رخ داده است (۳۵). علاوه بر آن، Sadowska و همکاران با استفاده از مایع رویی (بدون سلول) کشت *L. acidophilus*، کاهش قابل ملاحظه‌ای در تشکیل بیوفیلیم استافیلوکوکوسی و برهم‌کنش‌های رقابتی بین سویه‌های *S. aureus* و سویه پروبیوتیک مشاهده کردند (۳۶).

در مطالعه‌ای دیگر، ممانعت از رشد و تشکیل بیوفیلیم *S. aureus* به واسطه آنکوباسیون همزمان با *L. fermentum* یا فیلتره کشت این باکتری ارزیابی شد. این مطالعه نشان داد که ترکیبات ترشح شده از *L. fermentum* مانع رشد و تشکیل بیوفیلیم چندین سویه *S. aureus* می‌شوند. در نهایت، *L. fermentum* در پیشگیری از عفونت‌های زخم علیه این سویه بیماری‌زا در مدل موش به شکل موضعی کارآمد بود (۳۷).

در مجموع، مطالعات آزمایشگاهی و آزمونهای بالینی در سالهای اخیر، اثر پروبیوتیک‌ها (بویژه لاکتوباسیل‌ها) را در عفونت‌های دهان، زخم و واژن برای مقابله با عوامل بیماری‌زا نشان داده است؛ اما اطلاعات هنوز کافی نیست و نتایج، بحث برانگیز است. این امر می‌تواند

جدول ۱- برخی از میکروارگانیسمهای مرتبط با خصوصیات پروبیوتیکها

Lactobacillus	Bifidobacterium	Enterococcus	Streptococcus	Lactococcus
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. thermophilus</i>	<i>L. lactis subsp lactis</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>E. faecium</i>		
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>			
<i>L. curvatus</i>	<i>B. infantis</i>			
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>			
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. thermophilum</i>			
<i>L. salivarius</i>				

جدول ۲- ترکیبات فعال مشتق از پروبیوتیک‌ها برای مصارف پوستی

ترکیب	مکانیسم عمل
اسید هیالورونیک	بهبود آبدهی پوست و الاستیسیته، کمک به التیام زخم، تنظیم تولید سایتوکین‌های پیش التهابی، افزایش دفاع اپی تلیال
اسفنگومیلیناز	تولید سرامید برای عملکرد حفاظتی پوست
اسید لیپوتایکوئیک و پپتیدوگلیکان	القا تولید پپتیدهای ضد میکربی طبیعی پوست همانند بتا دیفنزینها و کتلسیدینها
اسید لاکتیک	عامل مرطوب کننده پوست، فعالیت ضد میکربی، اثر شدید بر ریزش سلولهای پوست، افزایش تولید سرامیدها توسط کراتینوسیتها، تشکیل مجدد بافتها و سلولهای اپی درم و درم، تنظیم آنژیوژن، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و ترشح سایتوکینها
اسید استیک	اثر ضد باکتریایی، درمان عفونتهای سطحی و سوختگی
دی استیل	اثر ضد باکتریایی بر عوامل بیماری‌زای گرم منفی همانند <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>

التیام زخم را تقویت می‌کند. یک مکانیسم بالقوه برای این خصوصیت، این است که *L. plantarum* و *P. aeruginosa* اثرات متفاوتی بر التهاب دارند. باکتری‌های گرم مثبت همانند *L. plantarum* ترشح IL-12 را تحریک می‌کنند که خود منجر به فعال شدن سلول‌های T سایتوتوکسیک و NK برای ترشح INF- γ می‌شود. در حالی که باکتری‌های گرم منفی همانند *P. aeruginosa*، IL-10 را القا می‌کنند که آن اعمال را خنثی می‌کند؛ اما این کنترل آنتاگونیستی پاسخ‌های التهابی، در مورد اثرات ضد میکربی *L. plantarum* بر باکتری‌های گرم مثبت بیماری‌زا همانند *S. aureus* اتفاق نمی‌افتد.

استفاده موضعی از *L. plantarum* در زخم‌های عروقی مزمن آلوده با *P. aeruginosa*، *S. aureus* نیز منجر به التیام زخم، کاهش بار میکربی و تشکیل بافت گرانوله می‌شود. سلول‌های چند هسته ای جدا شده از بستر زخم، افزایش تولید IL-8 و کاهش آپوپتوز و نکروز را به دنبال تیمار با *L. plantarum* نشان می‌دهند. با توجه به اثرات ضد میکربی و اثرات تنظیم کننده سیستم ایمنی این باکتری در انسان، به نظر می‌رسد که *L. plantarum* با تنظیم میزان IL-8 و کنترل ورود سلول‌های چند هسته ای از خون محیطی به زخم و فعالیت آن‌ها، از کلونیزاسیون عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌کند (۴۴ و ۴۵).

فرضیه کاربرد موضعی پروبیوتیک‌ها به عنوان رویکرد جدید درمانی برای زخم پای دیابتی
 زخم پای دیابتی یکی از مشکلات شایع در افراد مبتلا به دیابت است (در حدود ۱۵٪ از افراد دیابتی، به این زخم‌ها مبتلا می‌شوند). کنترل زخم‌های مزمن همانند

انتخاب بهتری باشد. به علاوه، ترکیبات سلولی و متابولیتها در مقایسه با سلول‌های زنده، در دمای اتاق پایدارتر هستند و بنابراین برای مصارف موضعی مناسب ترند. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها فواید پوستی خود را نه تنها از مسیر خوراکی بلکه از راههای موضعی هم القا می‌کنند. در یک مطالعه آزمایشگاهی، نشان داده شد که کشتهای بدون سلول باکتری‌های اسیدلاکتیک همانند *L. plantarum*، *L. casei*، *E. faecium*، از بیان عوامل ویروانس محلول باکتری‌های بیماری‌زای فرصت طلب همانند *S. aureus*، *P. aeruginosa* ممانعت کردند و توانایی اتصال آن‌ها را به سلول‌های HeLa کاهش دادند (۴۰). پتانسیل پروبیوتیک‌ها برای مصارف پوستی در چندین مطالعه بالینی (از جمله درماتیت اتوپیک و التیام زخم) نیز ارزیابی شده است (۴۱ و ۴۲).

ترکیبات باکتریایی که اثرات پوستی مفیدی را القا می‌کنند عبارتند از: اسید هیالورونیک، اسفنگومیلیناز، اسید لیپوتایکوئیک، پپتیدوگلیکان، اسیدلاکتیک، اسید استیک و دی استیل (جدول ۲).

گرچه مطالعات و مجوزهای قانونی زیادی در استفاده از عصاره‌های پروبیوتیکی برای مصارف موضعی روی پوست به چاپ رسیده است، مکانیسم‌های دخیل یا ترکیبات دقیق عصاره‌ها نا مشخص است (۴۳).

پروبیوتیک‌ها و التیام زخم‌های پوستی - مطالعات بالینی در انسان

استفاده موضعی از *L. plantarum* در زخم‌های سوختگی انسانی، در کلونیزاسیون عوامل بیماری‌زا همانند *S. aureus*، *P. aeruginosa* تداخل ایجاد می‌کند. این باکتری، بار میکربی را کاهش می‌دهد و

TLRS) به واسطه پروبیوتیک‌ها، فعال می‌شوند. متابولیت‌های پروبیوتیک‌ها از طریق TLRS، تولید پروتئین‌های بتا دیفنزین را فعال می‌کنند. بتا دیفنزین‌ها عملکرد ایمنی پوستی را (به واسطه خصوصیات ضد التهابی و ضد میکربی خود) بالا می‌برند. به علاوه، TLRS ابزار افزایش بیان کلاژن و الاستین هستند، تنفس سلولی را افزایش می‌دهند و سبب بهبود شفافیت و ظاهر پوست می‌شوند (۵۰).

مطالعاتی که بر روی زخم معده انجام شده است نیز می‌تواند کاربرد پروبیوتیک‌ها را در التیام زخم نشان دهد. Lam و همکاران گزارش کرده‌اند که پروبیوتیکی همانند *L. rhamnosus* GG التیام زخم معده را در موش‌ها بهبود می‌بخشد. این ارگانیسیم به شکل موفق در مخاط معده بخصوص در کناره زخم کلونیزه می‌شود؛ بنابراین، نسبت آپتوز سلولی به تکثیر سلولی را کاهش می‌دهد. همچنین تحریک رگزایی به همراه القا بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی اتفاق می‌افتد؛ بنابراین، محققان بر این باورند که این پروبیوتیک بتواند التیام زخم پای دیابتی را با کاهش نسبت آپتوز سلولی به تکثیر سلولی و افزایش رگزایی تقویت کند (۵۱ و ۵۲).

از طرف دیگر، پروبیوتیک‌ها برای اتصال به سطح سلول‌های میزبان با میکرب‌های بیماری‌زا رقابت می‌کنند. این اتصال منجر به القا سلول‌های میزبان برای ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی می‌شود که التهاب را در سطح بافت کاهش می‌دهد. به علاوه، پروبیوتیک‌ها می‌توانند انواعی از مواد ضد میکربی را آزاد کنند تا میکرب‌های بیماری‌زا را از بین ببرند

یا از رشد آن‌ها جلوگیری کنند. متابولیت‌های پروبیوتیک‌ها همانند اسیدلاکتیک، منجر به تغییر pH در سطح می‌شوند که در نهایت از رشد میکرب‌های بیماری‌زای حساس به pH جلوگیری می‌کنند. همچنین پروبیوتیک‌ها می‌توانند با اتصال به توکسین‌ها، اثر سمی توکسین‌های آزاد شده از عوامل بیماری‌زا را خنثی کنند (۵۳).

پروبیوتیک‌ها علاوه بر نقشی که در ایمنی موضعی دارند، می‌توانند ایمنی سیستمیک را نیز تنظیم کنند. در این فرایند، پروبیوتیک‌ها با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک)

زخم پای دیابتی، چالش بزرگی برای بیماران و مراکز درمانی است. اغلب مشکلات درمانی مرتبط با این زخم‌ها، عفونت و التیام تأخیری زخم است. امروزه باکتری درمانی یک راه امیدبخش برای مقابله با عفونت‌های مقاوم به دارو است که با استفاده از باکتری‌های بی‌ضرر از جایگزینی عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌شود (۴۷ و ۴۶).

پروبیوتیک‌ها چه به شکل تک سویه و چه مخلوطی از ارگانیسیم‌های متفاوت، این توانایی را دارند که قدرت سیستم دفاعی بدن را افزایش دهند، واکنش‌های ضد التهابی ایجاد کنند و فرایند التیام زخم را با تجمع سلول‌های التهابی (لنفوسیتها، ماکروفاژها و نوتروفیلها) در محل زخم تسریع کنند (۴۸).

مکانیسم‌های ضد عفونی‌کننده پروبیوتیک‌ها ناشی از توانایی آن‌ها در رقابت با میکرب‌های بیماری‌زا یا تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی میزبان است. باکتری‌های مولد اسیدلاکتیک قادرند انواعی از مواد ضد میکربی همانند اسیدهای ارگانیک، پراکسیدها (هیدروژن پراکسید و کربن پراکسید)، دی استیل، باکتریوسین و ممانعت‌کننده‌های اتصال را تولید کنند (۴۹). مطالعه Huseini و همکاران بر روی اثر محصولات مختلف کفیر (مخلوطی از باکتری‌ها و مخمرها)، تسریع التیام زخم سوختگی را در پوست موش نشان می‌دهد. نتایج این مطالعه بیان می‌کند که تولید اسیدلاکتیک توسط میکرب‌های موجود در کفیر، از تکثیر میکرب‌های بیماری‌زا جلوگیری می‌کند. خصوصیات ضد التهابی پلی ساکاریدهای موجود در عصاره‌های کفیر نیز بر فرایند التیام زخم تأثیر می‌گذارند و پاسخ‌های سیستم دفاع ذاتی را در مقابل میکرب‌های بیماری‌زا تحریک می‌کنند (۴۲).

با توجه به موارد گفته شده، فرض بر این است که کاربرد موضعی پروبیوتیک‌ها بتواند التیام زخم پای دیابتی را تقویت کند و از عفونت پا جلوگیری نماید. دلایل منطقی برای کاربردی کردن این فرضیه به شرح زیر است:

پروبیوتیک‌ها با نفوذ در ماتریکس لیپیدی بین سلولی درون درم، عملکرد خود را بر روی زخم پای دیابتی شروع می‌کنند. درون درم، گیرنده‌های شناسایی‌کننده میکرب‌های بیماری‌زا (از جمله: Toll-like receptors

کامنسال پوست، یک سرین پروتئاز با نام Esp را ترشح می‌کند که با چندین مکانیسم از کلونیزاسیون *S. aureus* جلوگیری می‌کند. Esp از دو مسیر از تشکیل بیوفیلم *S. aureus* ممانعت می‌کند: ۱- تجزیه ماتریکس بیوفیلم ۲- شکافتن پروتئین‌های گیرنده میزبانی که برای اتصال و عفونت *S. aureus* ضروری هستند، شامل پروتئین A، فیبرینوژن، فیبرونکتین و ویترونکتین. Esp می‌تواند حساسیت بیوفیلم *S. aureus* را به ترکیبات سیستم دفاعی میزبان افزایش دهد (۵۵). استفاده وسیع صابونها و محصولات ضد میکروبی و اثرات مضر آنها و حذف میکروبیوم سودمند پوست به عنوان یک موضوع نگران کننده در دنیا مطرح شده است. در هنگام استفاده از مواد پاک کننده زخم و پوست، اثرات سمی بر کراتینوسیتها و فیبروبلاستها مشاهده می‌شود و در نتیجه تنوع میکروبیوم تقویت کننده سلامت پوست کم می‌شود (۵۶).

اثر پروبیوتیک‌ها از خلال محور روده - مغز - پوست

پروبیوتیک‌های روده‌ای و باکتری‌های همزیست، علاوه بر اثر بر سد پوستی، می‌توانند با اثر بر ایمنی سیستمیک، جذب افزایشی مواد غذایی و تنظیم محور روده - مغز - پوست بر التیام زخم‌های پوستی اثر گذارند (شکل ۱).

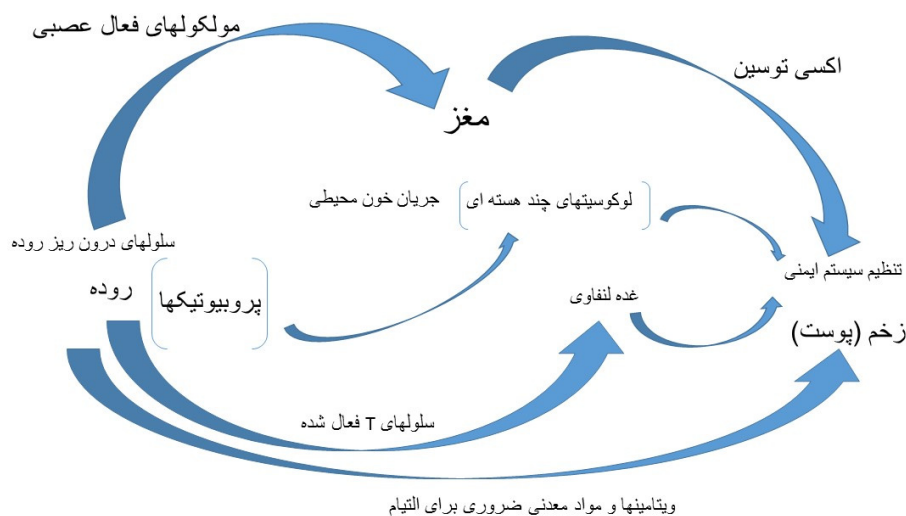
پروبیوتیک‌های روده می‌توانند از ۳ مسیر فیزیولوژیک

برهم‌کنش می‌دهند. به واسطه این برهم‌کنش، برخی سایتوکینها ترشح می‌شوند که عملکرد سلوهای T تنظیمی را کنترل می‌کنند تا تنظیم سیستمیک ایمنی القا شود. تنظیم ایمنی از طریق محور پوست، عملکرد پوست را با کاهش حساسیت به انواع عوامل تنشی تقویت می‌کند (۵۳).

اثرات مفید سویه‌های پروبیوتیکی پوست

علاوه بر بیفیدوباکترها و لاکتوباسیلها، پروبیوتیکهای غیرمرسوم دیگر، همانند آن‌هایی که در میکروبیوم پوست سالم وجود دارند، اثرات مفیدی بر ترمیم پوست می‌گذارند. یکی از این میکروارگانیسیم‌ها، *Streptococcus thermophilus* است که مقدار سرامیدها و فسفوریل کولین را با تولید اسفنگومیلیناز در کراتینوسیتها افزایش می‌دهد. سرامیدها نقش مهمی را در تشکیل دولایه لیپیدی و در نهایت سد لیپیدی پوست ایفا می‌کنند. کاربرد موضعی این باکتری، منجر به افزایش میزان سرامیدها در لایه شاخی پوست سالم می‌شود. کاهش سطح سرامیدها با عملکرد ناقص اپیدرم (عدم حفاظت در برابر آنتی ژنها و باکتریها) همراه است، لذا، درمانهای پروبیوتیکی که سرامید را هدف قرار می‌دهند، پتانسیل بهبود عملکرد پوست را حین التیام زخم دارند (۵۴).

یکی دیگر از پروبیوتیک‌های پوست که به خوبی مطالعه شده است، *S. epidermidis* است. این باکتری



شکل ۱- مدل فرضی چگونگی تاثیر پروبیوتیکها بر التیام زخم از خلال محور روده - مغز - پوست.

تحریک کننده کلونی ماکروفاژ- گرانولوسیت (GM-CSF) باشد. همچنین به نظر می رسد که برای رسیدن به اثرات مفید باکتری‌های روده، می توان آنتی ژنهای آن‌ها را به شکل مستقیم و به واسطه سلول‌های دندریتیک وارد جریان خون محیطی کرد (۵۷-۵۹).

علاوه بر اثر بر سیستم ایمنی میزبان، مصرف خوراکی پروبیوتیک‌ها می‌تواند بر افزایش جذب مواد غذایی ضروری برای التیام زخم‌های پوستی از جمله ویتامین‌ها، مواد معدنی و کوفاکتورهای مورد نیاز برای آنزیمهای ترمیم کننده بافت اثر گذارد. همچنین، تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیره توسط پروبیوتیک‌ها، حلالیت مواد معدنی را با کاهش pH در لومن روده بهبود می بخشد. علاوه بر اینها، چندین گونه از لاکتوباسیل‌ها، همانند *L. rossiae* و *coryniformis* ویتامین B12 ضروری برای التیام زخم را تولید می‌کنند. *L. reuteri* و *acidophilus* جذب ویتامین D و E لبنیات را افزایش می‌دهند که برای التیام زخم مهم هستند (۶۰-۶۲).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکروفلور روده بر سیستم اعصاب مرکزی نیز اثر می‌گذارد. به علاوه، میکرب‌های روده‌ای و متابولیت‌های آن‌ها، با مسیرهای عصبی-ترشحی برهم‌کنش می‌دهند که از خلال محور روده - مغز - پوست، پاسخ‌های مرتبط با تنش را تغییر می‌دهند؛ بنابراین شاید پروبیوتیک‌ها بتوانند به عنوان یک انتخاب درمانی مناسب باشند، چرا که می‌توانند این محور را به شکل مفید برای بیماران مبتلا به اختلالات التیامی زخم تغییر دهند. یکی از مثال‌های مهم تأثیر پروبیوتیک‌ها بر محور روده - مغز - پوست، اکسی توسین القایی توسط *L. reuteri* است. پس از مصرف خوراکی سلول‌های لیز شده این باکتری، سلول‌های تولیدکننده اکسی توسین در هیپوتالاموس موشها افزایش می‌یابند. علاوه بر آن، این تیمار منجر به سطوح کمتر هورمون تنش در خون و بسته شدن سریعتر زخم‌ها در موشها می‌شود. احتمالاً گیرنده‌های اکسی توسین که بر روی کراتینوسیتها و فیبروبلاستها وجود دارند، بر این فرایند اثر گذارند. از طرفی، اکسی توسین، ایمنی میزبان را با افزایش بیان CD25 و INF- γ در لنفوسیت‌های محیطی و تیموس تقویت می‌کند، بنابراین، احتمالاً از طریق بهبود اعمال سیستم ایمنی میزبانی، التیام زخم را تسریع می‌کند. سایر

بر التیام زخم اثر گذارند: سیستم اعصاب مرکزی، تنظیم سیستم ایمنی و انتقال مواد غذایی از طریق جریان خون. پروبیوتیک‌ها می‌توانند مولکول‌های فعال عصبی را تولید کنند و/یا فعالیت ترشحی سلول‌های درون ریز روده را در مخاط روده تنظیم کنند، این امر منجر به آزاد شدن تنظیم کننده‌های عصبی می‌شود که پتانسیل ترمیم بافت را دارند. پروبیوتیک‌های روده‌ای قادرند فراخوانی لوکوسیت‌های چند هسته‌ای را به بافت آسیب‌دیده تحریک کنند، در عین حال از طریق سلول‌های T موجود درون غدد لنفاوی پوست، در فعال کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند. باکتری‌های مفید روده، جذب مواد غذایی ضروری برای التیام زخم را افزایش می‌دهند.

مطالعات امروزی، ارتباط بین میکروفلور روده، سیستم ایمنی و سلامت پوست را نشان می‌دهند. پروبیوتیک‌هایی که از راه خوراکی مصرف می‌شوند، بر هر دو سیستم ایمنی موضعی و سیستمیک اثر می‌گذارند. در اینجا به چند مکانیسم شناخته شده در ارتباط با چگونگی اثر این پروبیوتیک‌ها بر سیستم ایمنی سیستمیک و در نهایت اثر بر سلامت پوست اشاره می‌شود. میکروبیوم روده می‌تواند بر سلامت پوست اثر گذارد، به نحوی که کاهش یا نبود میکروفلور منجر به کاهش تعداد سلول‌های T گاما دلتا و Th 17 در طحال و غدد لنفاوی زیر بغل و کاهش تولید سایتوکین‌های پیش التهابی شده که در نهایت سبب ایجاد اثرات ضد التهابی در پوست می‌شود. از طرف دیگر هنگامی که در جمعیت باکتریایی روده، تعداد باکتری‌های مفید لاکتوباسیل در مقایسه با تعداد *Coriobacterials* و *Clostridials* افزایش می‌یابد، التهاب مهار می‌شود؛ بنابراین، هنگامی که سویه‌های مشخصی از پروبیوتیک‌ها به شکل سیستمیک مصرف شوند، با تغییر ترکیب میکروبیوم روده، قادرند با التهاب پوستی مبارزه کنند. به عنوان مثال، *L. paracasei* با افزایش لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکترها، ترکیب میکروبیوم روده را تغییر می‌دهد، در عین حال با افزایش پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول‌های Th1، حساسیت پوستی را کاهش می‌دهد. *L. fermentum* و *plantarum*، فعالیت فاگوسیتیک لوکوسیت‌های چند هسته‌ای را در جریان خون محیطی افزایش می‌دهند که می‌تواند در ارتباط با تولید فاکتور

interface of health and disease. Nat. Rev. Genet. 2012; 13 (4): 260–270.

8. Metchnikoff E. Optimistic study//Mitchell PC ed. The prolongation of life. New York: G P Putnam's Sons, 1910. 96.

9. Podolsky S. Cultural divergence: Elie Metchnikoff's Bacillus bulgaricus therapy and his underlying concept of health. Bull Hist Med. 1998; 72(1): 1–27.

10. Louis P, O'Byrne CP. Life in the gut: microbial responses to stress in the gastrointestinal tract. Sci Prog 2010; 93(Pt 1): 7–36.

11. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol. 2013; 14(7): 685–690.

12. Rummel FM, Bier D, Marteau P, Rechkemper G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, Goulet O. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 48(2): 126–141.

13. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. Front Immunol. 2013; 4: 445.

14. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. Nutrients. 2011; 3 (6): 637–682.

15. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66 (11): 1234–1241.

16. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (2): 361s–364s.

17. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers GT. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics J. Nutr. 2010; 140: 698S–712S.

18. Wong VW, Martindale RG, Longaker MT et al. From germ theory to germ therapy: skin microbiota, chronic wounds, and probiotics. Plast Reconstr Surg. 2013; 132(5): 854e–886e.

19. Mohammadsaeed W, Cruickshank S, McBain AJ, O'Neill CA. Lactobacillus rhamnosus GG lysate increases re-epithelialization of keratinocyte scratch assays by promoting migration. Sci Rep. 2015; 5:16147.

20. Mohammadsaeed W, McBain AJ, Cruickshank SM, O'Neill CA. Lactobacillus rhamnosus GG inhibits the toxic effects of Staphylococcus aureus on epidermal keratinocytes. Appl Environ Microbiol. 2014; 80(18):5773–81.

21. Ramos AN, Cabral ME, Nosedá D, Bosch A, Yantorno OM, Valdez JC. Antipathogenic properties of Lactobacillus plantarum on Pseudomonas aeruginosa: the potential use of its supernatants in the treatment of infected chronic wounds. Wound Repair

لاکتوباسیل‌های روده نیز می‌توانند مولکول‌های فعال عصبی همانند کتکول آمینها و گاما آمینوبوتریک اسید تولید کنند. از طرف دیگر، فرمولاسین پروبیوتیکی حاوی *L. longum* و *L. helveticus* پاسخ‌های تنشی در انسانها را با کاهش سطح کورتیزول ادرار کم می‌کند. از آنجایی که سطوح بالای گلوکو کورتیکوئیدها، منجر به تاخیر در التیام زخم می‌شود، این فرمولاسین پروبیوتیکی، اثرات مفید گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها را در التیام زخم‌های پوستی نشان می‌دهد (۶۳–۶۶).

نتیجه‌گیری

در نهایت می‌توان گفت عفونت‌های مرتبط با زخم‌های پوستی یکی از علل مهم مرگ و میر در جمعیت انسانی هستند. محققان در تلاشند تا درک بهتری از برهم‌کنش بین میکرب‌ها و پاسخ‌های سیستم ایمنی داشته باشند و راهکارهای درمانی جدیدی را برای کنترل زخم طراحی کنند. این راهکارها بر اساس کاربردهای درمانی میکروبیها (پروبیوتیک‌ها) پایه‌گذاری می‌شوند. استفاده موضعی و خوراکی پروبیوتیک‌ها با پیشبرد فرایند التیام زخم مرتبط است؛ اما زمان مشخص خواهد کرد که کنترل میکروفلور انسان (پوست و مخاط) می‌تواند کلیدی برای درمان زخم‌ها باشد یا خیر.

References

- Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. World J Surg. 2004; 28:321-326.
- Mathieu D, Linke J-C, Wattel F. Non-healing wounds. In: Handbook on hyperbaric medicine, Mathieu DE, editor. Netherlands: Springer; 2006. p. 401-427.
- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. Clin Dermatol. 2007; 25:19-25.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management, Clin. Microbiol. Rev. 2001; 14(2): 244–269.
- Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: S253–S259.
- Tsiouris GC, Tsiouri M. Human microflora. Probiotics and Wound healing. Wound Medicine. 2017; 19: 33-38.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the

Regen. 2012; 20(4):552–62.

22. Antikainen J, Anton L, Sillanpää J, Korhonen TK. Domains in the S-layer protein CbsA of *Lactobacillus crispatus* involved in adherence to collagens, laminin and lipoteichoic acids and in self-assembly. *Mol Microbiol*. 2002; 46(2):381–94.

23. Castaldo C, Vastano V, Siciliano RA, Candela M, Vici M, Muscariello L, et al. Surface displaced alfa-enolase of *Lactobacillus plantarum* is a fibronectin binding protein. *Microb Cell Fact*. 2009; 8:14.

24. Grant SS, Hung DT. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence* 2013; 4(4): 273–283.

25. Longbottom C, Ekstrand K, Zero D et al. Novel preventive treatment options. *Monogr Oral Sci*. 2009; 21: 156–163.

26. Gopal PK, Prasad J, Smart J et al. In vitro adherence properties of *Lactobacillus rhamnosus* DR20 and *Bifidobacterium lactis* DR10 strains and their antagonistic activity against an enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int J Food Microbiol*. 2001; 67(3): 207–216.

27. Kravtsov EG, Yermolayev AV, Anokhina IV et al. Adhesion characteristics of *Lactobacillus* is a criterion of the probiotic choice. *Bull Exp Biol Med*. 2008; 145(2): 232–234.

28. Lasaro MA, Salinger N, Zhang J et al. F1C fimbriae play an important role in biofilm formation and intestinal colonization by the *Escherichia coli* commensal strain Nissle 1917. *Appl Environ Microbiol*. 2009; 75(1): 246–251.

29. Xu H, Jeong HS, Lee HY et al. Assessment of cell surface properties and adhesion potential of selected probiotic strains. *Lett Appl Microbiol*. 2009; 49(4): 434–442.

30. Lebeer S, Verhoeven TL, Claes IJ et al. FISH analysis of *Lactobacillus* biofilms in the gastrointestinal tract of different hosts. *Lett Appl Microbiol*. 2011; 52(3): 220–226.

31. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 35.

32. Samot J, Lebreton J, Badet C. Adherence capacities of oral lactobacilli for potential probiotic purposes. *Anaerobe*. 2011; 17(2): 69–72.

33. Zakaria Gomaa E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol*. 2013; 59(6): 425–436.

34. Valde' z JC, Peral MC, Rachid M et al. Interference of *Lactobacillus plantarum* with *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(6): 472–479.

35. Walencka E, Ro'zalska S, Sadowska B et al.

The influence of *Lactobacillus acidophilus*-derived surfactants on staphylococcal adhesion and biofilm formation. *Folia Microbiol Praha*. 2008; 53(1): 61–66.

36. Sadowska B, Walencka E, Wieckowska-Szakiel M et al. Bacteria competing with the adhesion and biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. *Folia Microbiol Praha*. 2010; 55(5): 497–501.

37. Sikorska H, Smoragiewicz W. Role of probiotics in the prevention and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6): 475–481.

38. Vuotto C, Longo F, Donelli G. Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data. *Int J Oral Sci*. 2014; 6(4):189-94.

39. Gueniche, A., Bastien, P., Ovigne, J.M., Kermici, M., Courchay, G., Chevalier, V., Breton, L. and Castiel- Higounenc, I. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol*. 2010; 19: e1–e8.

40. Iordache, F., Iordache, C., Chifiriuc, M.C., Bleotu, C., Pavel, M., Smarandache, D., Sasarman, E., Laza, V. et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of some probiotic fractions with potential clinical application. *Arch Zootc*. 2008; 11: 41–51.

41. Huseini, H.F., Rahimzadeh, G., Fazeli, M.R., Mehrazma, M. and Salehi, M. Evaluation of wound healing activities of kefir products. *Burns*. 2012; 38: 719–723.

42. Viljanen, M., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T. and Kuitunen, M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebocontrolled trial. *Allergy*. 2005; 60: 494–500.

43. Lew LC, Liong MT. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. *Appl Microbiol*. 2013; 114(5):1241-53.

44. Hessle C, Andersson B, Wold AE. Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production. *Infect Immun*. 2000; 68(6):3581–6.

45. Peral MC, Rachid MM, Gobbato NM, Huaman Martinez MA, Valdez JC. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(3):281–6.

46. Twetman S. Are we ready for caries prevention through bacteriotherapy? *Braz Oral Res*. 2012; 26(Suppl. 1):64–70.

47. Leone S, Pascale R, Vitale M, Esposito S. Epidemiology of diabetic foot. *Infez Med*. 2012; 20(Suppl. 1):8–13.

48. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions – a review. *Int J Med Microbiol*. 2010; 300

(1):57–62.

49. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci.* 2005; 113(3):188–96.

50. Hashimoto M, Tawaratsumida K, Kariya H, Aoyama K, Tamura T, Suda Y. Lipoprotein is a predominant Toll-like receptor 2 ligand in *Staphylococcus aureus* cell wall components. *Int Immunol.* 2006; 18(2):355–62.

51. Lam EK, Yu L, Wong HP, Wu WK, Shin VY, Tai EK, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats. *Eur J Pharmacol.* 2007; 565(1–3):171–9.

52. Dharmani P, De Simone C, Chadee K. The probiotic mixture VSL#3 accelerates gastric ulcer healing by stimulating vascular endothelial growth factor. *PLoS One.* 2013; 8(3):e58671.

53. Singh Y, Ahmad J, Musarrat J, Ehtesham NZ, Hasnain SE. Emerging importance of holobionts in evolution and in probiotics. *Gut Pathog.* 2013; 5(1):12.

54. Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. *J Invest Dermatol.* 1999; 113(1):98–106.

55. Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol.* 2013; 195(8):1645–55.

56. Wilson JR, Mills JG, Prather ID, Dimitrijevič SD. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care.* 2005; 18(7):373–8.

57. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(2):189.e1–21. quiz 210.

58. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0159539.

59. Benyacoub J, Bosco N, Blanchard C, Demont A, Philippe D, Castiel-Higounenc I, et al. Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defences. *Benef Microbes.* 2014; 5(2):129–36.

60. Rutherford SM, Chung TK, Thomas DV, Zou ML, Moughan PJ. Effect of a novel phytase on growth performance, apparent metabolizable energy, and the availability of minerals and amino acids in a low-phosphorus corn-soybean meal diet for broilers. *Poult Sci.* 2012; 91(5):1118–27.

61. Oda Y, Tu CL, Menendez A, Nguyen T, Bikle DD. Vitamin D and calcium regulation of epidermal

wound healing. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 164:379–85.

62. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(7):2944–51.

63. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817:195–219.

64. Varian BJ, Poutahidis T, DiBenedictis BT, Levkovich T, Ibrahim Y, Didyk E, et al. Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain Behav Immun.* 2017; 61:36–49.

65. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdí A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105(5):755–64.

66. de Almeida TF, de Castro Pires T, Monte-Alto-Costa A. Blockade of glucocorticoid receptors improves cutaneous wound healing in stressed mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241(4):353–8.