

Probiyotikler ve Yara İyileşme Sürecine Etkileri: Anjiyogenez Üzerine Etki Mekanizması

Probiotics and Their Effects on Wound Healing: The Effect Mechanisms on Angiogenesis

Nesli Ersoy¹, Aylin Açıköz², Taner Özgürtaş³

Geliş tarihi/Received: 14.09.2018 • Kabul tarihi/Accepted: 21.11.2018

ÖZET

Probiyotikler, gastrointestinal sistem hastalıklarından depresyona kadar çok sayıda hastalık grubunda çalışılmış ve bu hastalıklar üzerinde probiyotiklerin olumlu etkiler gösterebildiği bildirilmiştir. Probiyotiklerin bildirilen olumlu etkilerini, hastalık gelişimi ve tedavi sürecinde canlı mikrobiyotasını zenginleştirerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Yara iyileşmesi ise birçok farklı mekanizmanın etkisi altında bulunan bir süreçtir. Bakterilerin bu süreçte yararlı etkileri olduğu gibi farklı bakteri türlerine bağlı olarak olumsuz etkileri de olabilmektedir. Son yapılan çalışmalarda bazı probiyotik bakteri türlerinin topikal uygulaması ya da sistemik etkileri ile yara iyileşmesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Özellikle gastrik ülserler üzerinde yapılan çalışmalarda probiyotik bakterilerin antibiyotikler ile karşılaştırıldığında, antibiyotik direncinin olduğu durumlarda anjiyogenez üzerinden etki ederek daha etkili sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Probiyotiklerin etki mekanizmaları ve hangi bakteri türlerinin etkin olduğuna dair daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Probiyotikler, yara iyileşmesi, anjiyogenez

ABSTRACT

Probiotics have been studied in a large number of disease groups from gastrointestinal system disorders to depression, and it has been reported that they may have positive effects in the aforementioned diseases. The reported positive effects of probiotics are thought to be achieved by enriching the living microbiota during disease development and treatment. Wound healing is a process that is under the influence of many different mechanisms. Bacteria may have beneficial or adverse effects in this process according to their species. Recent studies have shown that some probiotic bacterial strains are effective on wound healing with topical application or by their systemic effects. It has been reported that probiotic bacteria are more effective than antibiotics, particularly in gastric ulcers with antibiotic resistance, by their actions on angiogenesis. Further studies are needed to determine the mechanisms of effect of probiotics and which species of bacteria are effective.

Keywords: Probiotics, wound healing, angiogenesis

GİRİŞ

Probiyotikler, konakçı mikroflorasını zenginleştirerek, sağlığın gelişmesine katkıda bulunan canlı organizmalardır. Laktobasillus ve bifidobakteryumlar,

probiyotik kültürlerin en sık kullanılan türleridir ve bu türlerin, patojenik bakterilerle antagonist etkileşimleri bulunmaktadır (1). Vücuttaki bakteri

1. **İletişim/Correspondence:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: nesli.arpaci@hacettepe.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0003-0391-8848>

2. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-8847-9305>

3. Sağlık Bilimleri Gülhane Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-1110-6671>

sayısının, toplam hücre sayısından 10 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (2). Probiyotikler ayrıca vücudun farklı bölgelerinde farklı yoğunluklarda bulunmaktadırlar. Örneğin, midedeki bakteri sayısı 10^3 iken, probiyotiklerin vücutta en yoğun buldukları yer olan kolondaki sayıları 10^{11} - 10^{12} arasındadır. Gastrointestinal kanalda 100-1000 farklı bakteri türü bulunmaktadır (3). Yetişkin bir bireyin intestinal mukozasının, yaklaşık olarak 250 m² uzunluğunda olduğu, ve mukozada 17 familya, 45 tip ve 500 türden oluşan bir bakteri topluluğu olduğu belirtilmektedir. Bu topluluğun çoğunluğunu (%97) anaerobik bakteriler, geri kalan kısmını (%3) ise aerobik bakteriler oluşturmaktadır. Anaerob bakteriler çoğunlukla *bacteroides*, *bifidobacteria*, *eubacteria*, *fusobacteria*, *clostridia* ve *lactobasilli* türleridir (4). Aynı zamanda vücudun farklı bölgelerindeki bakteri türleri de farklılık göstermektedir. *Firmicutes* ve *Bacterioidetes* türleri gastrointestinal kanalda bulunurken, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* çoğunlukla ciltte ve *Proteobacteria* aynı zamanda hava yolunda da bulunmaktadır (5).

Mikroflora zenginliği birçok etmeden etkilenmektedir. Doğum şekli, antibiyotik kullanımı, yaş, egzersiz, beslenme, genetik, stres ve hamilelik gibi etmenler bireylerin mikrobiyotasını etkileyen başlıca etmenler olarak gösterilmektedir (2). Probiyotik bakteriler pH, gastrik ve pankreatik sıvılar, safra ve intestinal mukoza gibi etmenlere karşı duyarlıdır ve uygun koşullar sağlanmadığında aktivitelerini kaybetmektedirler. Bu nedenle probiyotikler ile yürütülen çalışmalar çoğunlukla bakterilerin stabilitelelerinin sağlanmalarına yöneliktir (3).

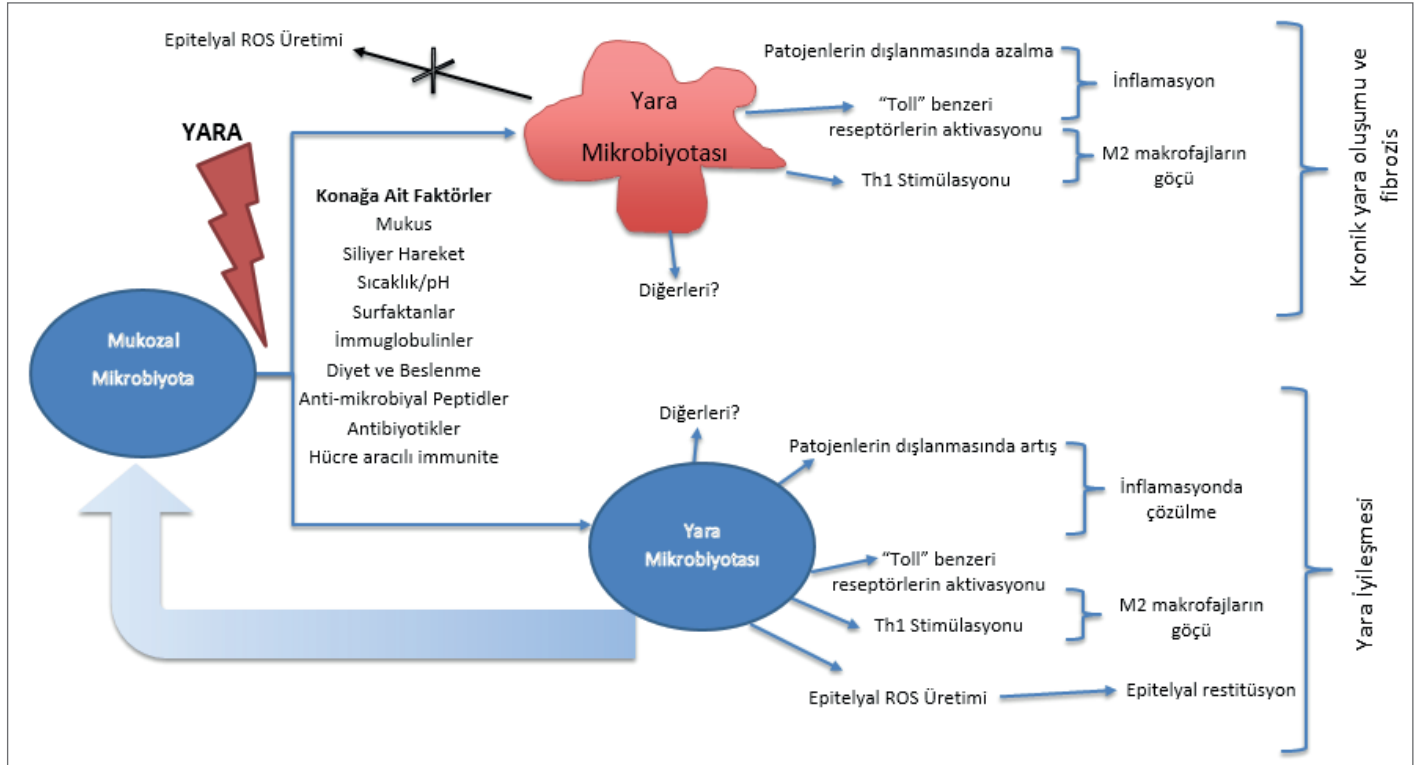
Günümüzde probiyotik olarak tanımlanan organizmalar şu şekildedir: *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. crispatus*, *L.gasseri*, *L. reuteri*, *L. Bulgaricus*), *Propionibacterium* (*P. jensenii*, *P. freudenreichii*), *Peptostreptococcus* (*P. productus*), *Bacillus* (*B. coagulans*, *B. subtilis*, *B. laterosporus*), *Lactococcus* (*L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. curvatus*, *L. plantarum*), *Enterococcus* (*E. faecium*), *Pediococcus* (*P. acidilactici*,

P. pentosaceus), *Streptococcus* (*S. sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. thermophilus*, *S. salivarius*), *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. catenulatum*, *B. breve*, *B. animalis*, *B. bifidum*), *Bacteroides* (*B. uniformis*), *Akkermansia* (*A. muciniphila*), *Saccharomyces* (*S. boulardii*) (3).

Probiyotiklerin canlı mikroflorasını zenginleştirdiği ve bu yolla bazı hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Probiyotikler immün sistemde ve irritabl bağırsak sendromu, obezite, alerji ve kanser gibi hastalıkların gelişiminde etkili olan inflamatuvar süreçler gibi birçok mekanizmada düzenleyici olarak rol oynamaktadır (3). Aynı zamanda, tip 1 diyabet, romatoid artrit, ateroskleroz, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişim basamaklarında etkili oldukları ve probiyotik desteğinin diyare ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi akut durumlarda da hastalığın görülme sıklığı ve süresini azaltabileceği belirtilmektedir (6). Probiyotiklerin gastrointestinal kolik, akut enfeksiyon diyare, inflamatuvar bağırsak sendromu, antibiyotik kullanımına ve seyahate bağlı diyare ile laktoz intoleransı gibi bağırsak hastalıklarında güvenli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmektedir (7). Aynı zamanda intestinal mikrobiyotanın bazı besin öğelerinin emilimi ve sentezinde rolü olduğu düşünülmektedir (8). Bu derleme makalenin amacı, çok sayıda farklı kullanım alanı olan probiyotik bakterilerin anjiyogenez ve yara iyileşmesi üzerine etkilerine güncel çalışmalara yer vermektir.

Anjiyogenez

Ameliyat öncesi dönemde sıklıkla görülen stres durumunun da mikrobiyota üzerinde etkili olabileceği söylenebilir. Stres durumunun kortikotropin, kortizol, noradrenalin, adrenalin ve dopamin gibi hormon düzeylerini etkilediği ve mikrobiyota dengesizliğine neden olduğu belirtilmektedir (2). Bu nedenle planlı cerrahi müdahale öncesi dönemlerde probiyotik desteğinin yara iyileşmesi, antibiyotik kullanımı ve hastanede kalış süresini azaltabileceği düşünülebilir. Probiyotiklerin yara iyileşme sürecine etkisi Şekil 1'de özetlenmiştir (5).



Şekil 1. Probiyotiklerin yara iyileşme sürecine etkisi: Konağa ait farklı etmenlerin varlığı, yara mikrobiyotası üzerinde olumlu veya olumsuz gösterdikleri etkiler ile kronik bir yara oluşumu veya yara iyileşmesine neden olabilmektedirler. ROS: Reaktif Oksijen Türleri, Th1: T helper 1 (5)

Yara iyileşmesinde probiyotik kullanımına ilişkin yan etkilerden en önemlisi probiyotiklerin GİS'te gaz oluşumuna neden olması ve bu nedenle batın yaralanması olan bireylerde kullanımının mümkün olmamasıdır (9).

Probiyotiklerin Anjiyogenez Üzerine Etkileri

Probiyotiklerin anjiyogenez üzerinde etki gösterdikleri ve bu yol üzerinden yara iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (10,11). Probiyotiklerin anjiyogenez üzerine potansiyel etki mekanizmaları şu şekildedir: (a) inflamatuvar sitokin profilini düzenlemek, (b) proinflamatuvar basamağın down-regülasyonu veya epitel bariyer işlev gelişimi ile viseral hipersensitiviteyi azaltmak, (c) spinal afferent iletimini sağlamak ve (d) stres yanıtı gibi durumlarda düzenleyici etki göstermek (3).

Gastrointestinal kanalda vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) reseptörü sinyalizasyonu ile inflamatuvar süreçte anjiyogenezin oluşumunda

etki gösterdiği belirtilmektedir (3). Anjiyogenez yolu ile VEGF yeni mikrovessel oluşumu ve granüle doku formasyonunu stimüle etmektedir. Anjiyogenezin stimülasyonu ise duodenal ve gastrik ülserlerde yara iyileşmesini sağlayıcı etki göstermektedir (11). Yapılan bir çalışmada, sekiz farklı bakteri karışımından oluşan probiyotik kültürün [*Lactobacilli (acidophilus, bulgaricus, casei, plantarum)*, *Bifidobacteria (breve, infantis, longum)* ve *Streptococcus*] VEGF yolu ile anjiyogenezi arttırdığı, gastrik ülserlerde yara iyileşmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (10). Gastrik onarım ve ülser iyileşmesinde ise EGF reseptörü yardımcı olmaktadır. Bunun dağılımı önemli bir proliferasyon alanı oluşturmakta, birleşik olduğu kapiller ile hem anjiyogenezi hem de hücre farklılaşmasını sağlamaktadır. Probiyotiklerin bu büyüme faktörlerinin ekspresyonlarını artırarak gastrik ülserlerin iyileşmesine yardımcı olduğu belirtilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada, *Saccharomyces boulardii*'nin hem *in vivo* hem de

in vitro ortamda epitel hücrelerde 2 1 integrin kollajen reseptörünü aktive ederek anjiyogenezi sağladığı bildirilmiştir (12). Lam ve arkadaşlarının (11) çalışmasında ise *L. rhamnosus* GG'nin hücre farklılaşması ve anjiyogenezi arttırdığı ve hücre apoptozisini azalttığı, bu yolla gastrik ülserlerde iyileşmeye yardımcı olduğu belirtilmiştir. Ek olarak iyileşme sürecinin bakteri sayısı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (11).

Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus acidophilus*'un iki farklı suşunun (ATCC 4356 ve 443121) topikal uygulamasının, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin ve interferon gibi diğer sitokinlerin üretimine ek olarak polimorfonükleer lökosit (PMN) ve makrofajların kemoatraksiyonu ve anjiyogenezi sağladığı belirtilmiştir (13). Bir başka çalışmada *L.brevis* ve *L.plantarum*'un yara iyileşmesi sürecine etkisi araştırılmış, 21 gün sonunda probiyotik uygulanan farelerde enfeksiyon görülmemiş ve yara iyileşme sürecinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu gözlenmiştir (14). Yanık hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise *L. plantarum*'un topikal uygulamasının, silver sulphadiazine tedavisine alternatif olabileceği belirtilmiştir (15). Yara iyileşmesinde çok farklı kimyasal ajanlar kullanılmakta ancak çoğunun yan etkileri bulunduğu da bildirilmektedir (14).

Probiyotiklerin Gastrik Ülserde Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Gastrik mukoza tek katlı epitel hücrelerden oluşmakta ve sadece kendi salgı ve enzimlerine maruz kalmamaktadır. Gastrik mukozanın duodenal safra, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), alkol ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla temas etmesi, mukozada hasara yol açmaktadır. İnsidansı oldukça yüksek olan gastrik ülserler, mide mukozasında yırtılma, kanama ve gastrik kanserle ilişkilendirilmektedir (16). Yapılan çalışmalarda probiyotik desteğinin gastrik ülserde yara iyileşmesi olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir (1,11). Hatta Singh ve Kaur (1) çalışmalarında *L. acidophilus*'un sinbiyotik bir ajanla birlikte kullanımının, gastrik ülserlerde terapötik etkisi olduğunu göstermiştir.

Gastrik ülserin probiyotikler ile iyileştirilebileceği ilk olarak 1998 yılında Elliott ve ekibi tarafından gösterilmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar *Lactobacillus* türü probiyotiklerin antibiyotik kullanımını azaltabileceğini ve özellikle antibiyotik direncinin olduğu durumlarda daha da etkili olabileceğini belirtilmişlerdir (7). Benzer şekilde yoğurt gibi fermente süt ürünleri tüketiminin gastrointestinal sistemde olumlu etkilerinin olduğu da bilinmektedir (16). Ayrıca ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ibuprofenin neden olduğu gastrik mukoza hasarının *Saccharomyces boulardi* tarafından tedavi edildiği bildirilmiştir (17).

Gastrik ülserlerde yara iyileşmesi epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1, trefoil faktörleri, siklooksigenaz 2'den üretilmiş prostoglandin ve bazı sitokinlerin denetiminde gerçekleşmektedir. Yara iyileşmesini aynı zamanda hipoksi, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve anjiyopoetininden neden olduğu anjiyogeneze de ihtiyacı bulunmaktadır (16). Probiyotiklerin mide duvarı hücrelerinde protein ekspresyonunu etkilediği, yeni damar oluşumunu desteklediği ve bu yolla ülserin iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak probiyotiklerin, kolonda kısa zincirli yağ asidi üretimine katkıda bulunarak gastrointestinal duvarın kanlanmasını ve mukozal hücrelere besin ögesi ulaşımını sağladığı da vurgulanmıştır (18).

Probiyotiklerin Cilt Yaralarının İyileşmesi Üzerine Etkileri

Ciltte kalıcı ve geçici türde birçok mikrobiyal tür bulunmaktadır. *Propionibacteria* (*P. acnes*, *P. avidum* ve *P. granulosum*), *Koagülaz negatif Staphylococci* (*Staphylococcus epidermidis*), *Micrococci*, *Corynebacteria* ve *Acinetobacteria* ciltteki kalıcı tür mikrobiyal bakterilere örnektir. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus* türleri ise geçici tür mikrobiyal türlerdir. Sağlıklı bir cilt işlevi için koruyucu mikrofloranın önemli olduğu bilinmektedir (8). Cilt, vücudun ilk immün bariyeri olarak görev almakta ve cilt bütünlüğünün büyük ölçüde bozulması, ciltte

yaralanmalara neden olmakta hastalıkların başlangıcında olduğu gibi iyileşme mekanizmalarının devreye girmesine neden olmaktadır. Akut yaralanmalarda iyileşmenin desteklenmesi, kronik yaralarda ise enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi, tedavide temel amaç olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

Yara iyileşmesi doğal fizyolojik bir süreçtir ve mikroflora bu süreci hem olumsuz hem de olumlu yönde etkileyebilecek önemli etmenlerden birisidir (19). Yara ya da yanık durumunda cilt bariyerindeki bozulmalar nedeniyle bakteriyel kolonizasyon oluşmakta ve enfeksiyona açık bir durum ortaya çıkmaktadır (9). Yara, stres yaratan bir durumdur ve kortizol, epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, katestatin, substant P ve α -melanotropin gibi nöroendokrin ve stres araçlarının salgılanmasına neden olmaktadır. Bu moleküller enfeksiyon riskini arttırmakta ve yara iyileşmesini zorlaştırmaktadır. Yara iyileşmesi,

homeostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma süreçlerini içermektedir. İlk basamak olan homeostazda plateletler aktive edilmekte, büyüme faktörleri, sitokinler ve plateletlerde bulunan maddeler salgılanmaktadır. Bu moleküller kemotaksis, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, ekstraselüler matriks birikimi ve yeniden doku yapılanması gibi mekanizmaları aktive etmektedir (20).

Yara iyileşmesinde ornitin dekarboksilaz (ODC), VEGF, B-hücre lenfoma 2 (Bcl-2) ve epidermal büyüme faktör reseptörü (EGF reseptör) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunun etkili olduğu belirtilmektedir (11). Probiyotiklerin bu mekanizmaları etkileyerek yara iyileşmesinde etkili olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda, bakteriyel aktivitenin ciltte pH ve osmotik dengeyi etkileyebileceği bildirilmektedir (8). Yara iyileşmesi sürecinde etkili olan bakteri isimleri Tablo 1'de verilmiştir (5).

Tablo 1. Yara iyileşmesi ile ilgili bakteriler ve olası ilişkileri

Yara iyileşmesi ile ilgili bakteriler	Olası ilişkiler
<i>Streptococcus spp.</i>	Kronik diyabetik yaralarda iyileşme insidansı yüksektir.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir. Kolonizasyon yara iyileşmesi sürecine zarar verebilir. Yaradan kolayca kültüre olabilir.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir.
<i>Enterococcus spp.</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir.
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir.
<i>Bacteroides spp.</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir.
<i>Prevotella spp.</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kronik diyabetik yaralarda insidansı yüksektir. Germ-free fare yarasına aşılınması ile yara iyileşmesi hızlanmıştır (reepitelizasyon, epitel hücre farklılaşması ve neo-vaskülerizasyon). Yaradan kolayca kültüre olabilir.
<i>Lactobacillus spp.</i>	GI kanalda, yara iyileşmesi sürecinde hücre göçü ve epitelyal restitüsyonun düzenleyebilen, ekstraselüler sinyal regüle edici kinazların fosforilasyonunu indükler.
<i>Lactobacillus reuteri strain RC-14</i>	Bakteri suşuna özgü davranış şeklinde diğer türlerin (örneğin, staphylococcus aureus) kolonizasyonunu engeller.
<i>Escherichia coli</i>	Gİ kanalda gelişen durum, epitelyal hasara bağlı olarak artan inflamasyon ortamında oluşabilir. Yaradan kolayca kültüre olabilir.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gİ kanalda gelişen durum, epitelyal hasara bağlı olarak artan inflamasyon ortamında oluşabilir. Farelerde bulaşıcı spontan kolitin indüklenmesinde önemlidir.
<i>Proteus mirabilis</i>	Farelerde bulaşıcı spontan kolitin indüklenmesinde önemlidir.
<i>Corynebacteria spp.</i>	Yaradan kültürlenebilir.
<i>Propionibacteria spp.</i>	Yaradan kültürlenebilir. Ancak sağlıklı ciltte bulunduğundan daha düşük düzeyde bulunur.
<i>Neisseria spp.</i>	Çoğunlukla yarada bulunan zor gelişen ve anaerobik bakteri
<i>Campylobacteria spp.</i>	Çoğunlukla yarada bulunan zor gelişen ve anaerobik bakteri
<i>Clostridiaceae</i>	Çoğunlukla yarada bulunan zor gelişen ve anaerobik bakteri

GI: Gastrointestinal

Yara enfekte olduğunda antimikrobiyal ajanlar kullanılmakta, bazı durumlarda bu ajanlar etkili olamamaktadır (19). Probiyotik desteğinin enfeksiyon sıklığını ve hastanede kalış süresini azalttığı ve bu tedavilere eklenebileceği bildirilmiştir. Pediatrik termal yanıklar üzerinde yapılan bir çalışmada, probiyotik desteğinin immünoglobülin A ve toplam lenfosit sayısını arttırdığı, C reaktif protein (CRP) düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (9). Probiyotiklerin dolaylı yoldan yara iyileşmesini etkilediği de belirtilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, oral mikrofloranın besin kaynaklı nitratları

(NO₃⁻) içerdiği ve dolaylı yoldan kan basıncını düşürerek yara iyileşmesi sürecini uzattığı, mikroflora temizliği yapıldığında ise tam tersi mekanizma ile yara iyileşmesi sürecini kısalttığı belirtilmiştir (21).

Yukarıda anlatılanlara ek olarak, bilindiği gibi obezite, hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerinde yara iyileşmesi oldukça zor olmaktadır (20). Bu grup hastalarda yapılacak olan çalışmaların hastaların yaşam kalitesini de arttıracakları düşünülmektedir. Şu an ülkemizde satışı olan probiyotik ürünlerin içerdikleri aşağıda verilmiştir (22-24).

Tablo 2. Ülkemizde satışı olan probiyotik ürünler ve içerikleri

Ticari ürün adı	İçermiş olduğu probiyotik bakteri isimleri
NBL (Probiotic ATP)	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>
NBL Probiotic Optima	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i>
NBL Probiotic Gold	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i>
NBL Gynobiotic	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Solgar Advanced Multi-Billion Dophilus	<i>Acidophilus LA-5</i> <i>B Laktis, BB-12</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Phamnosus GG,LGG</i>
Solgar Advanced 40+ Acidophilus	<i>Acidophilus LA-5</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>B laktis, BB-12</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
Solgar Advanced Acidophilus Plus	<i>Acidophilus LA-5</i> <i>B laktis, BB-12</i>
Bactovis	<i>Lactobacillus acidophilus- LA-5</i> <i>Bifidobacterium- BB-12</i> <i>Streptococcus thermophilus- STY-31™</i> <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus- LBY-27™</i>

SONUÇ VE ÖNERİLER

Probiyotiklerin yara iyileşmesindeki kullanımının, anjiyogenez üzerine olası etkileri ile iyileşme sürecini hızlandırabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da, VEGF ekspresyonunu arttırdığı mekanizmanın hala belirsizliğini koruduğu ve bu konuda daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda obezite, hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerinde

de yara iyileşmesi oldukça zor gerçekleşmektedir. Bu grup hastalarda yapılacak olan çalışmaların da yatan hastalar için hastanede kalış süresini azaltabileceği ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaya olan katkıları ile önemli olacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: *Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Singh PK, Kaur IP. Synbiotic (probiotic and ginger extract) loaded floating beads: a novel therapeutic option in an experimental paradigm of gastric ulcer. *J Pharm Pharmacol* 2012;64(2):207-17.
2. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Front Physiol* 2016;7:51.
3. Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H-S, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. *J Food Drug Anal* 2018.
4. Caramia G, Atzei A, Fanos V. Probiotics and the skin. *Clin Dermatol* 2008;26(1):4-11.
5. Scales BS, Huffnagle GB. The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. *J Pathol* 2013;229(2):323-31.
6. Counsell K. How diet, exercise, and probiotics influence diversity in gut microbiota. *Big Sky Undergrad J* 2015;3(1):8.
7. Elliott SN, Buret A, McKnight W, Miller MJ, Wallace JL. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;275(3):G425-G32.
8. Krutmann J. Pre-and probiotics for human skin. *Clin Plast Surg* 2012;39(1):59-64.
9. El-Ghazely M, Mahmoud W, Atia M, Eldip E. Effect of probiotic administration in the therapy of pediatric thermal burn. *Ann Burns Fire Disasters* 2016;29(4):268.
10. 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.
11. 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.
12. Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, et al. Interactions between innate immunity, microbiota, and probiotics. *J Immunol Res* 2015;2015:501361.
13. Halper J, Leshin L, Lewis S, Li W. Wound healing and angiogenic properties of supernatants from *Lactobacillus* cultures. *Exp Biol Med* 2003;228(11):1329-37.
14. Nasrabadi H, Ebrahimi T. Comparison of the effects of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* on cutaneous wound healing in rats. *Afr J Microbiol Res* 2011;5(24):4226-33.
15. Peral MC, Huaman Martinez MA, Valdez JC. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int Wound J* 2009;6(1):73-81.
16. Khoder G, Al-Menhali AA, Al-Yassir F, Karam SM. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer. *Exp Ther Med* 2016;12(1):3-17.
17. Girard P, Coppé MC, Pansart Y, Gillardin JM. Gastroprotective effect of *Saccharomyces boulardii* in a rat model of ibuprofen-induced gastric ulcer. *Pharmacol* 2010;85(3):188-93.
18. Singh PK, Deol PK, Kaur IP. Entrapment of *Lactobacillus acidophilus* into alginate beads for the effective treatment of cold restraint stress induced gastric ulcer. *Food Funct* 2012;3(1):83-90.
19. Tsiouris CG, Kelesi M, Vasilopoulos G, Kalemikerakis I, Papageorgiou EG. The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: Meta-analysis of animal studies. *Eur J Pharm Sci* 2017;104:230-9.
20. Tsiouris CG, Tsiouri MG. Human microflora, probiotics and wound healing. *Wound Med* 2017;19:33-8.
21. Kapil V, Haydar SM, Pearl V, Lundberg JO, Weitzberg E, Ahluwalia A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med* 2013;55:93-100.

22. Ürün bilgisi. Erişim Adresi: <https://www.nblprobiotic.com/>. Erişim Tarihi: 30.07.2018.

23. Ürün bilgisi. Erişim Adresi: <https://www.solgar.com.tr/>.

Erişim Tarihi: 30.07.2018.

24. Ürün bilgisi. Erişim Adresi: <https://www.anti.com.tr/urunler/bactovis-probiyotik>. Erişim Tarihi: 30.07.2018.