



TINJAUAN PUSTAKA

PENGARUH PROBIOTIK TERHADAP AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA PADA PASIEN DENGAN ULKUS KAKI DIABETES

Muhammad Luthfi Adnan¹

ABSTRAK

Pendahuluan: Insiden penyakit diabetes semakin meningkat setiap tahunnya. Salah satu komplikasi terkait penyakit diabetes adalah ulkus kaki diabetes (UKD). Kejadian ulserasi pada UKD dapat diakibatkan oleh timbulnya infeksi bakteri pada luka. Probiotik merupakan mikroorganisme yang telah lama dimanfaatkan dalam produk makanan karena efek menyehatkannya. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk membahas peran probiotik dalam perbaikan kondisi pasien diabetes mellitus tipe 2 dan pengaruh probiotik dalam proses penyembuhan pada luka ulkus kaki diabetes.

Pembahasan: UKD dipengaruhi dari penyakit arteri perifer (PAP) dan neuropati pasien diabetes dengan infeksi bakteri yang terjadi pada luka pasien. Probiotik memiliki efek perbaikan kondisi metabolik pasien diabetes dan meningkatkan kemampuan penyembuhan pasien dengan UKD melalui modulasi pada sistem imun untuk meningkatkan kemampuan penyembuhan luka pasien.

Simpulan: Probiotik dapat meningkatkan kemampuan penyembuhan pasien UKD. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan efektivitas probiotik sebagai terapi penyembuhan pada pasien UKD di masa depan.

Kata Kunci: diabetes, probiotik, terapi, ulkus kaki diabetes

ABSTRACT

Introduction: The incidence of diabetes is increasing every year. One of the complications associated with diabetes is diabetic foot ulcers (DFU). The incidence of ulceration in DFU can be caused by bacterial infection in the wound. Probiotics are microorganisms that have long been used in food products because of their healthful effects. The aim of this review is to discuss the role of probiotics in improving the condition of patients with type 2 diabetes mellitus and the wound healing process in diabetic foot ulcers.

Discussion: DFU is affected by peripheral artery disease (PAD) and neuropathy of diabetic patients with bacterial infection that occurs in the patient's wound. Probiotics have the effect of improving the metabolic condition of diabetic patients and increasing the healing ability of patients with DFU through modulation of the immune system to increase the patient's wound healing ability.

Conclusion: Probiotics can improve the healing ability of DFU patients. Further research is needed to improve the effectiveness of probiotics as a healing therapy in DFU patients in the future.

Keywords: diabetes, diabetic foot ulcer, probiotic, therapy

PENDAHULUAN

Saat ini, peningkatan angka kejadian diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) terjadi di seluruh dunia, dengan perkiraan 415 juta penduduk dunia memiliki penyakit diabetes. Angka yang besar ini perlu menjadi perhatian karena akan menimbulkan jumlah penyakit akut dan kronis akibat diabetes dan komplikasinya yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien, beban ekonomi, dan kebutuhan perawatan kesehatan.^[1] Salah satu komplikasi yang timbul akibat diabetes adalah ulkus kaki diabetes (UKD), yang didefinisikan sebagai ulserasi pada kaki terkait dengan neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada pasien dengan diabetes.^[2] Kejadian UKD berkembang dari 25% insidens diabetes yang mana dapat meningkatkan risiko *mortality rate* mencapai 99,9 per 1000 orang per tahun pada pasien diabetes dengan UKD dibandingkan dengan 41,6 per 1000 orang per tahun dari populasi diabetes saja. Setiap tahunnya, manajemen kejadian UKD di seluruh dunia dapat menghabiskan biaya US\$44.200 karena pasien UKD menghabiskan lebih banyak perawatan dibandingkan dengan komplikasi diabetes lainnya.^[3]

Kejadian ulserasi pada UKD dapat diakibatkan oleh timbulnya infeksi bakteri pada luka. Patogen penyebab infeksi pada UKD mayoritas adalah bakteri aerobik gram positif, terutama oleh *Staphylococcus aureus*. Dalam beberapa tahun terakhir, UKD dapat disebabkan oleh organisme *multidrug resistant* seperti bakteri gram negatif penghasil beta laktamase spektrum luas dan *methicilin resistant*

Staphylococcus aureus (MRSA). Timbulnya resistensi antimikroba menjadi permasalahan pada manajemen UKD akibat penggunaan antibiotik jangka panjang. Infeksi bakteri dapat mengakibatkan nekrosis jaringan dan menimbulkan gangren, sehingga tindakan pembedahan amputasi diperlukan untuk memutuskan penyebaran infeksi.^[4] Penatalaksanaan UKD memerlukan pengobatan multidisiplin untuk mengurangi waktu penyembuhan, tingkat amputasi, dan keparahan dari amputasi.^[5]

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah cukup dapat memberikan efek menyehatkan bagi pengonsumsinya.^[6] Probiotik telah banyak dimanfaatkan dalam produk fermentasi makanan seperti yogurt dan kefir.^[7] Penggunaan probiotik telah banyak diteliti karena manfaat kesehatannya dalam memodulasi sistem imun untuk melawan infeksi patogen di sistem gastrointestinal, mencegah alergi makanan, dan antiinflamasi.^[8] Aktivitas antimikroba dari probiotik telah banyak diteliti karena interaksinya dalam menghambat aktivitas bakteri patogen, keamanannya pada populasi flora normal, dan menyeimbangkan lingkungan mikro pada saluran cerna sehingga menjadi salah satu alternatif terapi tambahan dalam menghadapi penyakit gastrointestinal.^[9] Selain itu, pengaruh dari konsumsi probiotik dapat memberikan efek menyehatkan pada pasien dengan penyakit tidak menular seperti menurunkan tekanan darah, memperbaiki profil lipid, menurunkan kadar glukosa darah, dan komplikasi

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Daerah Istimewa Yogyakarta

terkait penyakit tidak menular.^[10] Oleh karena itu, banyak potensi terapeutik dari pemanfaatan probiotik untuk meningkatkan kemampuan penyembuhan pasien, salah satunya pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) yang telah berkomplikasi dengan timbulnya UKD.

Tujuan dari tinjauan ini adalah membahas peran probiotik dalam perbaikan kondisi pasien diabetes mellitus tipe 2 dan pengaruh probiotik dalam proses penyembuhan luka ulkus kaki diabetes.

PEMBAHASAN

Patofisiologi dan Peran Infeksi Bakteri Pada Ulkus Kaki Diabetes

Patogenesis utama UKD terjadi karena diabetes neuropati dan iskemia pembuluh darah arteri perifer. UKD disebabkan neuropati berupa neuropati sensorik, motorik, dan otonom. Neuropati sensorik menyebabkan hilangnya sensasi nyeri dan suhu sehingga pada penderita terjadi penurunan kewaspadaan terhadap adanya trauma dan benda asing. Oleh karena itu, banyak luka yang tidak diketahui secara dini dan semakin memburuk karena terus menerus mengalami tekanan.^[11] Penyakit arteri perifer (PAP) merupakan faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan UKD. PAP terjadi akibat hiperglikemia kronis pada DM. Hiperglikemia menyebabkan disfungsi pada sel endotel dan otot pembuluh darah sehingga menyebabkan penurunan vasodilator yang diproduksi oleh endotel.^[12] Hiperglikemia pada DM juga meningkatkan *thromboxane A2* sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi plasma. Hal tersebut akan menyebabkan penyumbatan pada arteri yang nantinya akan menimbulkan kondisi iskemia pada ekstremitas bawah. Adanya iskemia menimbulkan terjadinya penurunan oksigenasi di daerah ulkus yang mempersulit penyembuhan. Selain itu PAP juga mempersulit pemberian antibiotik pada daerah infeksi dan meningkatkan risiko amputasi pada kejadian UKD.^[13]

Luka kronis UKD dapat berkembang menjadi lokasi infiltrasi bakteri patogen. Adanya invasi bakteri patogen sebagai akibat dari komplikasi diabetes yang memengaruhi respon sistem imun. Kondisi hiperglikemik jangka panjang mengaktifkan inflamasi kronis dan berdampak pada gangguan angiogenesis. Berkaitan dengan hal tersebut, terjadi pula penurunan aliran darah yang penting untuk menyalurkan leukosit, kemokin, fibroblast, dan sel progenitor endotelium sehingga luka sulit tertutup.^[14] Kerusakan fungsi sirkulasi mikrovaskular berdampak pada terlokalisasinya bakteri patogen karena sumber energi dari jaringan yang mengalami ulserasi. Bakteri akan menghasilkan suatu lapisan protektif berupa biofilm sebagai lapisan pelindung struktur sel dari sistem imun.^[15] Bakteri yang banyak ditemukan pada lokasi UKD adalah bakteri gram negatif dibandingkan bakteri gram positif seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, dan jenis bakteri *Staphylococcus aureus*. Banyak dari bakteri yang ditemukan tersebut memiliki kecenderungan untuk resisten antimikroba.^[16]

Pada pasien diabetes, jumlah mikroflora jauh berkurang sehingga memungkinkan bakteri patogen menginvasi perlukaan ketika luka terbentuk pada daerah kaki pasien diabetes.^[17] Adanya berbagai jenis bakteri, terutama bakteri anaerob dalam jumlah banyak pada daerah luka ulkus mengakibatkan kesulitan perbaikan jaringan dalam penyembuhan

luka. Patogen dapat bertahan hidup dalam jaringan luka akibat peradangan patologis yang timbul dari gangguan imun yang mengikuti kondisi diabetik pasien, kemudian patogen akan membentuk formasi biofilm sebagai bentuk bertahan hidup bakteri di lingkungan jaringan yang terinfeksi. Kondisi peradangan patologis yang timbul yang disertai dengan pembentukan biofilm oleh bakteri akan menyulitkan penyembuhan luka ulkus sehingga penyembuhan luka perlu waktu yang lama dan memengaruhi kondisi pasien.^[18]

Resistensi insulin yang berkembang dari DMT2 berdampak pada penghambatan penyembuhan luka, di mana aktivitas fungsi fibroblast mengalami penurunan akibat resistensi *insulin-growth factor-1* (IGF-1) diakibatkan oleh aktivitas *reactive oxygen species* (ROS) sehingga fungsi fibroblast untuk penyembuhan luka mengalami kecacatan.^[19] Aktivitas IGF-1 untuk mendeposisi kolagen dari fibroblast juga terganggu akibat adanya gangguan sintesis nitrit oksida (NO) karena inflamasi berkepanjangan yang biasa terjadi pada kondisi diabetes dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka.^[20] Kondisi diabetes akan mengganggu fungsi imunitas terkait inflamasi dari sel T efektor untuk menstimulasi produksi sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan *interferon-γ* (IFN-γ) sehingga menghambat re-epitelisasi terkait aktivitas fibroblast dan keratinosit.^[21]

Efek Probiotik Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Studi mengenai efek suplementasi probiotik bagi pasien DMT2 telah banyak diujikan terkait pengaruh probiotik pada metabolisme glukosa dan lipid serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin.^[22] Beberapa studi juga memperlihatkan efek asupan probiotik dapat memberikan efek perbaikan terhadap faktor risiko kesehatan terkait diabetes. *Intake* probiotik dalam jangka waktu tertentu dapat memengaruhi berat badan pasien obesitas dan menurunkan jumlah lemak visceral, yang mana meskipun sedikit, namun tetap berpengaruh signifikan pada perkembangan penyakit diabetes.^[23] Pengaruh ini terkait produksi sitokin proinflamasi yang timbul dari faktor terkait obesitas, yang mana kondisi obesitas menstimulasi produksi sitokin proinflamasi TNF-α, interleukin-6 (IL-6) dan IL-12, yang mana TNF-α dan IL-6 dapat mengurangi ekspresi *glucose transporter type 4* (GLUT4) yang penting bagi pengikatan insulin di *insulin-dependent tissues* sehingga menurunkan sensitivitas insulin pada jaringan.^[24]

Studi yang dilakukan oleh Firouzi *et al* (2017) juga menunjukkan adanya efek perbaikan kontrol glikemik dari pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) melalui konsumsi bakteri probiotik. Selama kurun waktu 12 minggu, pasien diabetes yang mengonsumsi probiotik menunjukkan perbaikan kadar hemoglobin A1C (HbA1c) dan insulin puasa.^[25] Studi lainnya yang dilakukan oleh Tonucci *et al* (2017) juga memperlihatkan pengaruh pemberian probiotik pada pasien DMT2 dapat menginduksi perubahan metabolik selain perubahan kontrol glukosa, termasuk penurunan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan resistin, yang juga berkorelasi dengan penurunan kadar stres oksidatif. Sehingga, probiotik dapat memediasi fungsi imun dengan menstimulasi aktivitas antiinflamasi untuk memperbaiki kontrol glukosa.^[26]

Aktivitas penurunan kadar sitokin proinflamasi mengarah pada penurunan kadar stres oksidatif yang terinduksi oleh sitokin proinflamasi. Pada studi oleh Asemi *et al* (2013), suplementasi probiotik selama delapan minggu menginduksi penurunan biomarker stres oksidatif, yang mengarah pada penurunan risiko komplikasi terkait seperti penyakit kardiovaskuler.^[27] Penelitian lainnya oleh Raygan *et al* (2018) juga menunjukkan adanya efek penurunan stres oksidatif setelah pemberian probiotik bagi pasien diabetes, yang mana kondisi stres oksidatif dapat memengaruhi perlambatan aktivitas penyembuhan luka pada pasien diabetes sehingga probiotik memiliki peran stimulasi penyembuhan luka.^[28]

Efek Probiotik Pada Penyembuhan Luka Pasien UKD

Efek pengontrolan glukosa, sindrom metabolik, dan perubahan kadar sitokin dalam tubuh oleh probiotik memengaruhi perbaikan kondisi pasien diabetes dengan komplikasi UKD. Mohseni *et al* (2018) menunjukkan pengaruh pemberian probiotik dengan adanya perbaikan glukosa puasa, konsentrasi serum insulin, sensitivitas insulin, dan HbA1C yang berkorelasi dengan perbaikan aktivitas penyembuhan luka ulkus pada pasien UKD. Pemberian probiotik juga berpengaruh pada peningkatan aktivitas antioksidan, yang mana hasil ini berdampak pada penurunan kadar malondialdehyde (MDA), penanda stress oksidatif pada sel akibat peradangan.^[29] Aktivitas anti peradangan pada pemberian probiotik distimulasi oleh produksi *short-chain fatty acids* (SCFAs) dari probiotik, di mana SCFAs tersebut akan menghambat produksi radikal bebas hidrogen peroksida yang dihasilkan dari peroksidasi lemak sehingga mengurangi stimulasi produksi sitokin proinflamasi.^[30]

Pengontrolan kadar glukosa dan beberapa faktor risiko diabetiknya seperti obesitas, lingkaran pinggang, dan dislipidemia dapat berpengaruh pada perbaikan kondisi pasien diabetes dan membantu aktivitas penyembuhan luka pada pasien dengan UKD.^[31,32] Studi yang dilakukan oleh Xiang *et al* (2019) menunjukkan pengontrolan kadar HbA1C antara 7-8% selama pengobatan ulkus dapat menurunkan risiko mortalitas pasien.^[33] Dari pengontrolan kadar glukosa oleh pemberian probiotik dalam penyembuhan luka ulkus, kualitas hidup pasien UKD dapat meningkat. Kondisi ini ditunjukkan studi Spanos *et al* (2017) yang menunjukkan semakin lama luka ulkus sembuh, pasien harus tinggal di rumah sakit dan penundaan rujukan yang lebih lama dan berkorelasi dengan penurunan kualitas hidup pasien. Dengan adanya pengobatan luka ulkus yang lebih baik, kualitas hidup pasien dapat semakin meningkat.^[34]

Selain pemberian melalui oral, bakteri probiotik dapat diberikan secara topikal. Penargetan mikrobioma telah menjadi target penyembuhan luka, terutama pada luka yang bersifat kronis seperti UKD, di mana jumlah mikroba yang banyak terdapat pada luka UKD seperti *S. aureus* dan bakteri patogen lainnya berpengaruh pada *outcome* kesembuhan pasien.^[35] Pengubahan lingkungan bakteri patogen dengan menggunakan probiotik dapat membantu pemulihan luka melalui aktivitas memacu proses penyembuhan dengan memodulasi respon inflamasi dan menghambat kolonisasi patogen.^[36] Pengaplikasian probiotik untuk penyembuhan luka, terutama dengan pemberian secara topikal, dapat

memaksimalkan kemampuan efek antiinflamasi dan antibakterial dari probiotik sehingga meningkatkan efektivitas aktivitas penutupan luka. Meski demikian, beberapa studi tersebut memiliki kompleksitas yang tinggi sehingga perlu studi lebih lanjut mengenai pemberian probiotik secara topikal untuk penyembuhan luka.^[37]

Mekanisme Probiotik dalam Penyembuhan Luka

Aktivitas bakteri probiotik dalam penyembuhan luka dapat bekerja baik melalui administrasi secara oral ataupun topikal.^[38] Dalam menginisiasi penyembuhan luka melalui pemberian secara oral, kemampuan modulasi probiotik diinisiasi melalui kemampuan produksi SCFAs dari bakteri probiotik untuk meregulasi sel T regulator di saluran cerna dan memodulasi perubahan mikrobioma kulit sehingga terjadi pengaturan imunitas pada kulit.^[39] Pengaturan sel T regulator oleh bakteri probiotik menginduksi diferensiasi sel T *helper-17* (Th-17) dalam kelenjar getah bening, yang berkontribusi pada proses antiinflamasi.^[38] Melalui interaksi probiotik dengan *antigen presenting cell* (APC) dari *Peyer's patch*, bakteri probiotik dapat memodulasi sistem imun secara sistemik melalui produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10 maupun sitokin proinflamasi seperti IL-6, serta menyeimbangkan respon imun sel Th1 atau sel Th2.^[40,41]

Pada pemberian probiotik secara topikal, bakteri probiotik dapat menstimulasi penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi dan menginduksi proses penyembuhan luka dengan mengakumulasi sel-sel inflamasi seperti limfosit, makrofag, dan polimorfonuklear di lokasi luka sehingga menghilangkan mikroba patogen dan meningkatkan aktivitas penyembuhan.^[42] Probiotik menginduksi peningkatan ekspresi *transforming growth factor-β* (TGF-β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF) dan kemokin CXCL2 yang menstimulasi migrasi, proliferasi, dan adhesi dari keratinosit.^[43] Aktivitas stimulasi penyembuhan luka dimulai setelah probiotik dapat mengeliminasi patogen kulit melalui aktivitas imunomodulator sehingga memungkinkan faktor pertumbuhan TGF-β mengaktifasi fibroblast dan menghasilkan kontraksi yang kuat untuk penutupan luka. Bakteri probiotik juga berperan pada pematangan epidermis melalui penekanan aktivitas TNF-α yang meningkatkan produksi matriks metalloprotease-9 (MMP-9). Melalui penghambatan TNF-α dan MMP-9, keratinosit dapat terbentuk dan menghasilkan re-epitelisasi penyembuhan luka.^[44]

SIMPULAN

Ulkus kaki diabetes (UKD) merupakan salah satu komplikasi dari penyakit diabetes mellitus tipe 2. UKD dipengaruhi dari kondisi neuropati dan iskemik pembuluh darah yang terkait dengan kondisi resistensi insulin dan infeksi bakteri yang terjadi pada daerah yang luka. Probiotik telah lama dimanfaatkan dalam produk fermentasi makanan dan banyak diteliti terkait manfaat kesehatannya. Probiotik berperan dalam proses penyembuhan luka pada UKD melalui peningkatan sensitivitas insulin dan menurunkan stres oksidatif yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Beberapa studi menunjukkan efek penyembuhan luka dari probiotik baik melalui pemberian secara oral maupun topikal pada luka. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efektivitas penyembuhan luka antara pemberian

bakteri probiotik pada luka UKD secara oral maupun topikal sehingga dapat menjadi terapi yang efektif alam penanganan UKD di masa depan

DAFTAR PUSTAKA

- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019;62(1):3–16.
- Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther* 2012;3(1):1–15.
- Hurlow JJ, Humphreys GJ, Bowling FL, McBain AJ. Diabetic foot infection: A critical complication. *Int Wound J* 2018;15(5):814–21.
- Uçkay I, Aragón-Sánchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: What have we learned in the last 30 years? *Int J Infect Dis* 2015;40:81–91.
- Estelle E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci* [Internet] 2018;1411(1):153–165. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793889/pdf/nihms919723.pdf>
- Shi H, Balakrishnan K, Thiagarajah K, Ismail N, Yin O. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res* 2016;27(2):73–90.
- Amara AA, Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharm J* [Internet] 2015;23(2):107–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.07.001>
- Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(1):1–15.
- Karimi S, Rashidian E, Birjandi M, Mahmoodnia L. Antagonistic effect of isolated probiotic bacteria from natural sources against intestinal *Escherichia coli* pathotypes. *Electron Physician* 2018;10(3):6534–9.
- Upadrasta A, Madempudi RS. Probiotics and blood pressure: Current insights. *Integr Blood Press Control* 2016;9:33–42.
- Moulaei K, Malek M, Sheikhtaheri A. Monitoring of external predisposing factors for Diabetic Foot: A literature review and physicians' perspectives. *Med J Islam Repub Iran* 2019;33:159.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376(24):2367–75.
- Chun D, Kim S, Kim J, Yang H-J, Kim JH, Cho J, et al. Epidemiology and Burden of Diabetic Foot Ulcer and Peripheral Arterial Disease in Korea. *J Clin Med* 2019;8(5):748.
- Pereira SG, Moura J, Carvalho E, Empadinhas N. Microbiota of chronic diabetic wounds: Ecology, impact, and potential for innovative treatment strategies. *Front Microbiol* 2017;8(SEP):1–12.
- Smith K, Collier A, Townsend EM, O'Donnell LE, Bal AM, Butcher J, et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers: Characterising the microbiome of ulcers. *BMC Microbiol* [Internet] 2016;16(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-016-0665-z>
- Shanmugam P, Jeya M, Linda SS. The bacteriology of diabetic foot ulcers, with a special reference to multidrug resistant strains. *J Clin Diagnostic Res* 2013;7(3):441–5.
- Gardiner M, Vicaretti M, Sparks J, Bansal S, Bush S, Liu M, et al. A longitudinal study of the diabetic skin and wound microbiome. *PeerJ* 2017;2017(7):3543.
- Verbanic S, Shen Y, Lee J, Deacon JM, Chen IA. Microbial predictors of healing and short-term effect of debridement on the microbiome of chronic wounds. *npj Biofilms Microbiomes* [Internet] 2020;6(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-020-0130-5>
- Bitar MS, Al-Mulla F. ROS constitute a convergence nexus in the development of IGF1 resistance and impaired wound healing in a rat model of type 2 diabetes. *DMM Dis Model Mech* 2012;5(3):375–88.
- Otranto M, Nascimento AP Do, Monte-Alto-Costa A. Insulin resistance impairs cutaneous wound healing in mice. *Wound Repair Regen* 2013;21(3):464–72.
- Moura J, Rodrigues J, Gonçalves M, Amaral C, Lima M, Carvalho E. Impaired T-cell differentiation in diabetic foot ulceration. *Cell Mol Immunol* 2017;14(9):758–69.
- Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit* 2017;23:3044–30453.
- Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeier J, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2019;9(3):1–12.
- Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* [Internet] 2019;92:71–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
- Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak MY. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2017;56(4):1535–50.
- Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr* [Internet] 2017;36(1):85–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>
- Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab* 2013;63(1–2):1–9.
- Raygan F, Rezavandi Z, Bahmani F, Ostadmohammadi V, Mansournia MA, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease IRCT2017082733941N5 IRCT. *Diabetol Metab Syndr* [Internet] 2018;10(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0353-2>

29. Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, Bayani MA, Jafari P, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(3).
30. Venegas DP, De La Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 2019;10(MAR).
31. Kesika P, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Do Probiotics Improve the Health Status of Individuals with Diabetes Mellitus? A Review on Outcomes of Clinical Trials. *Biomed Res Int* 2019;2019.
32. Khan MIH, Azhar U, Zubair F, Khan ZA. Can we link foot ulcer with risk factors in diabetics? A study in a tertiary care hospital. *Pakistan J Med Sci* 2018;34(6):1375–80.
33. Xiang J, Wang S, He Y, Xu L, Zhang S, Tang Z. Reasonable Glycemic Control Would Help Wound Healing During the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Ther* [Internet] 2019;10(1):95–105. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0536-8>
34. Spanos K, Saleptsis V, Athanasoulas A, Karathanos C, Bargiota A, Chan P, et al. Factors Associated with Ulcer Healing and Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *Angiology* 2017;68(3):242–50.
35. Kalan LR, Meisel JS, Loesche MA, Horwinski J, Soaita I, Chen X, et al. Strain and species level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. *Cell Host Microbe* 2019;25(5):641–55.
36. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol* 2020;182(1):39–46.
37. 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* [Internet] 2017;104:230–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.04.002>
38. Lukic J, Chen V, Strahinic I, Begovic J, Lev-Tov H, Davis SC, et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair Regen* 2017;25(6):912–22.
39. Catinean A, Neag MA, Mitre AO, Bocsan CI, Buzoianu AD. Microbiota and immune-mediated skin diseases—an overview. *Microorganisms* 2019;7(9):1–17.
40. Lazarenko LM, Babenko LP, Bubnov R V, Demchenko OM, Zotsenko VM, Boyko N V. Immunobiotics are the novel biotech drugs with antibacterial and immunomodulatory properties. *Mikrobiol Zh* 2017;7(1):66–75.
41. Villena J, Chiba E, Vizoso-Pinto MG, Tomosada Y, Takahashi T, Ishizuka T, et al. Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial and antigen presenting cells. *BMC Microbiol* 2014;14(1):1–14.
42. Sonal Sekhar M, Unnikrishnan MK, Vijayanarayana K, Rodrigues GS, Mukhopadhyay C. Topical application/formulation of probiotics: Will it be a novel treatment approach for diabetic foot ulcer? *Med Hypotheses* [Internet] 2014;82(1):86–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.013>
43. Mohammedsaeed W, Cruickshank S, McBain AJ, O'Neill CA. *Lactobacillus rhamnosus* GG Lysate Increases Re-Epithelialization of Keratinocyte Scratch Assays by Promoting Migration. *Sci Rep* [Internet] 2015;5(November):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep16147>
44. Ong JS, Taylor TD, Yong CC, Khoo BY, Sasidharan S, Choi SB, et al. *Lactobacillus plantarum* USM8613 Aids in Wound Healing and Suppresses *Staphylococcus aureus* Infection at Wound Sites. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2020;12(1):125–37.