

Henrika Aaltonen

EMÄTTIMEN NORMAALIN MIKROBISTON KOOSTUMUS, SIIHEN
VAIKUTTAVAT TEKIJÄT JA MIKROBISTON MUUTOSTEN ROOLI
GYNEKOLOGISTEN SAIRAUKSIEN TAUSTALLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Henrika Aaltonen

EMÄTTIMEN NORMAALIN MIKROBISTON KOOSTUMUS, SIIHEN
VAIKUTTAVAT TEKIJÄT JA MIKROBISTON MUUTOSTEN ROOLI
GYNEKOLOGISTEN SAIRAUKSIEN TAUSTALLA

Lääketieteellinen tiedekunta, kliininen laitos

Naistentautien oppiala

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilöt: Katja Kero, Jaana Rautava

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

AALTONEN, HENRIKA: Emättimen normaalin mikrobiston koostumus, siihen vaikuttavat tekijät ja mikrobiston muutosten rooli gynekologisten sairauksien taustalla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 34 s.

Naistentaudit

Maaliskuu 2021

Monien tekijöiden tiedetään vaikuttavan emättimen mikrobiston normaaliin koostumukseen ja mikrobiston muutokset vaikuttavat useiden gynekologisten sairauksien taustalla. Muun muassa naisen ikä ja sen mukanaan tuomat hormonaaliset muutokset, etnisyyden ja elintavat muokkaavat mikrobistoa. Erilaiset ulkoiset ja sisäiset riskitekijät voivat aiheuttaa mikrobiston tasapainon järkkymistä ja johtaa erilaisiin tautiprosesseihin kuten gynekologisiin infektioihin, epäsuotuisiin raskaustuloksiin ja kohdunkaulan syöpään. Bakterivaginoosia on luonnehdittu emättimen dysbioosina, jossa laktobasilluslajien määrä vähenee ja anaerobisten bakteerien määrä kasvaa. Hiivasienitulehduksen taustalta vastaavanlaista selvää mikrobistoprofiilia ei ole pystytty osoittamaan. Assosiaatioita mikrobiston muutosten ja emättimen atrofian välillä on myös tutkittu ja tulosten mukaan vähäinen laktobasilluslajien määrä, sekä mikrobiston monimuotoisuus lisäävät kuivuuden vaikeusastetta. Lisäksi mikrobiston muutosten on todettu vaikuttavan vulvodynian vaikeusasteeseen ja vaikea tautimuoto on tutkimuksissa assosioitunut emättimen kohonneeseen pH-arvoon ja aerobiseen vaginiittiin. Yhteyksiä kohdunkaulan syövän, HPV-infektion ja emättimen mikrobiston välillä on myös useissa tutkimuksissa raportoitu. HPV-infektion yhteydessä on todettu mikrobiston monimuotoisuuden lisääntymistä, ja useita HPV-infektioon assosioituvia bakteerilajeja on tunnistettu. Mikrobiston muutosten on todettu vaikuttavan myös HPV-infektion paranemisnopeuteen. Kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden yhteydessä on todettu lajiston monimuotoisuuden lisääntymistä ja anaerobisten lajien määrän kasvua. Tulevaisuudessa tarkasti määritetyt muutokset eri tautien taustalla voivat johtaa parempaan tautien ehkäisyyn, tarkempaan diagnostiikkaan ja tehoavampiin hoitomuotoihin.

Asiasanat: emättimen mikrobisto

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	1
2.1 EMÄTTIMEN NORMAALI MIKROBISTO	1
2.2 EMÄTINTÄ SUOJAAVAT MEKANISMIT	3
2.2.1 Maitohappotuotanto	3
2.2.2 Muut mekanismit	4
2.3 EMÄTTIMEN MIKROBISTOON VAIKUTTAVAT TEKIJÄT	5
2.3.1 Ikä	5
2.3.2 Kuukautiskierto	7
2.3.3 Raskaus ja ehkäisymenetelmät	7
2.3.4 Muut tekijät	8
2.4 EMÄTTIMEN MIKROBISTON HÄIRIÖT JA NIIHIN LIITETYT TEKIJÄT	9
2.4.1 Gynekologiset infektiot	10
2.4.1.1 Bakterivaginoosi	11
2.4.1.2 Aerobinen vaginiitti	15
2.4.1.3 Hiivasienitulehdus	16
2.4.1.4 Krooninen servisiitti	18
2.4.4 Vulvodynia	19
2.4.5 Kuivuus ja atrofia	21
2.5 HPV JA EMÄTTIMEN MIKROBISTO	21
2.5.1 Ihmisen papilloomavirus	21
2.5.2 Mikrobiston muutokset	22
2.6 KOHDUNKAULAN SYÖPÄ JA EMÄTTIMEN MIKROBISTO	23
2.6.1 Kohdunkaulan syövän diagnostiikka	23
2.6.2 Riskitekijät	24
2.6.3 Mikrobiston muutokset	24
2.6.4 Teoria mikrobiston muutoksista kohdunkaulan syövän taustalla	26
2.6.5 Mikrobiston merkitys muissa gynekologisissa syövässä	27
3 POHDINTA	27
4 LÄHTEET	29

1 Johdanto

Tämä kirjallisuuskatsaus on tehty osana EMMI-tutkimusta (Emättimen mikrobisto -tutkimus), joka suoritetaan Turun yliopistollisessa keskussairaalassa naistenlinikassa sekä iho- ja sukupuolitautilien klinikoilla yhteistyössä Turun yliopiston Biopankin ja Hammaslääketieteen laitoksen kanssa. EMMI-tutkimuksen tarkoituksena on selvittää suomalaisten naisten emättimen mikrobiston (bakteerit, sienet, virukset) koostumus ja sen yhteys genitaalialueen sairauksiin ja oireisiin, sekä yhteys HPV DNA:n toteamiseen ja emättimen pahanlaatuisiin solumuutoksiin tai niiden esiasteisiin. Vertailukohteena tutkimuksessa käytetään toisena mikrobirikkaana anatomisena alueena suuta, jossa HPV-infektiolla on merkitystä syövän kehitymisessä. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on perehtyä syvemmin emättimen normaalin mikrobiston koostumukseen ja siihen vaikuttaviin tekijöihin, sekä siinä tapahtuvien muutosten rooliin erilaisten gynekologisten sairauksien taustalla.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Emättimen normaali mikrobisto

Emättimen mikrobisto on dynaaminen ekosysteemi, jossa isäntäsolujen ja normaalin mikrobiston väliset hyödylliset interaktiot ylläpitävät tasapainoa (Rosca ym. 2020). Terveen mikrobiston tärkeimmät tehtävät ovat suojata emätintä patogeenien aiheuttamilta infektioilta, erilaisilta tulehduksellisilta prosesseilta (Champer ym. 2018), ja dysbioosin kehitymiseltä, sekä epäedullisilta raskaustuloksilta (Mendling 2016). Suoliston ja ihon mikrobistoihin verrattuna terveen emättimen mikrobisto on hyvin yksinkertainen, ja siinä esiintyy kerrallaan vain noin 10-20 eri bakteerisukua (Kervinen ym. 2017). Terveistä naisista noin kahdella kolmasosalla emättimen mikrobistoa dominoi jokin laktobasilluslaji ja yhdellä kolmasosalla mikrobisto on ei-laktobasillusvaltainen (Tortelli ym. 2020).

Yhteydet emättimen mikrobiston koostumuksen ja siihen vaikuttavien tekijöiden, sekä erilaisten gynekologisten sairauksien synnyn välillä ovat monimutkaiset (Virtanen ym. 2019). Mikrobiston normaalin koostumuksen selvittäminen on ollut tärkeä tutkimuskohde, jotta näitä yhteyksiä voitaisiin ymmärtää paremmin. Ravel ja kumppanit pyrkivät kohorttitutkimuksessaan selvittämään emättimen normaalin mikrobiston koostumusta. Tutkimukseen osallistui 369 tervettä, oireetonta pohjoisamerikkalaista naista, jotka edustivat neljää eri etnistä ryhmää (valkoihoiset, tummaihoiset, latinalaisamerikkalaiset ja aasialaiset). Tutkimukseen osallistuneilta kerättiin kaksi emätinnäytettä, toinen gramvärjäystä ja toinen pyrosekvenssointia varten. Tuloksien perusteella tutkimukseen osallistuneiden naisten mikrobistot pystyttiin jakamaan viiteen eri pääryhmään, neljään laktobasillusvaltaiseen ja yhteen ei-laktobasillusvaltaiseen ryhmään (ryhmät 1-5). Kaikista tutkimukseen osallistuneista naisista 73 %:lla mikrobistoa hallitsi yksi tai useampi laktobasilluslaji. Ryhmässä 1 hallitseva laji oli *L. crispatus* ja ryhmään kuului 26,2 % tutkimukseen osallistuneista. Ryhmissä 2, 3 ja 5 hallitsevat lajit olivat *L. gasseri*, *L. iners* ja *L. jensenii*. Ei-laktobasillusvaltaisessa ryhmässä 4 havaittiin suurempi anaerobisten lajien, kuten *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginalis* ja *Prevotella*, määrä ja se oli lajistoltaan muutenkin monimuotoisempi kuin laktobasillusvaltaiset ryhmät. Ryhmässä 4 yleisimmin esiintyvät laktobasilluslajit olivat *L. gasseri* ja *L. iners*. (Ravel ym. 2011) Useassa emättimen mikrobistoa koskevassa julkaisussa viitataan näihin Ravelin ja kumppaneiden tutkimuksessaan määrittelemiin viiteen pääryhmään, kun kuvaillaan normaalin ja terveen mikrobiston koostumusta.

Muissakin emättimen normaalia mikrobistoa selvittäneissä tutkimuksissa on päädytty Ravelin ja kumppaneiden tutkimusta vastaaviin tuloksiin. Muun muassa Virtasen ja kumppaneiden suomalaiseseen tutkimukseen osallistui 50 naista, joista 82 %:lla todettiin laktobasillusvaltainen mikrobisto. Yleisin laktobasilluslaji oli *L. iners*, joka todettiin 38 %:lla tutkimukseen osallistuneista. Seuraavaksi yleisin oli *L. crispatus*, joka todettiin 34 %:lla. Muita tutkimuksessa todettuja dominoivia laktobasilluslajeja olivat *L. jensenii* 4 %:lla, *L. gasseri* 4 %:lla ja *L. acidophilus* 2 %:lla. Ei-laktobasillusvaltainen mikrobisto todettiin 18 %:lla. (Virtanen ym. 2019)

2.2 Emätintä suojaavat mekanismit

Laktobasillusvaltainen mikrobisto assosioituu vahvasti terveeseen emättimeen. On kuitenkin huomattava, että kolmasosalla terveistä, oireettomista naisista emättimen mikrobisto on ei-laktobasillusvaltainen. Lisäksi viimeaikaisissa tutkimuksissa on todettu myös eroavaisuuksia eri laktobasilluslajien kyvyssä ylläpitää emättimen homeostaasia. *L. crispatus* on liitetty vahvasti stabiiliin terveeseen emättimeen, kun taas *L. iners* on liitetty sekä terveeseen, että dysbioottiseen emättimeen ja gynekologisiin sairauksiin. Lisäksi *L. iners* -lajin dominoinnin on todettu lisäävän riskiä mikrobiston muuntumiselle ei-laktobasillusvaltaiseksi. (Virtanen ym. 2019)

Laktobasilluslajien on ajateltu suojaavan emätintä useiden eri mekanismien, kuten kilpailevan kiinnittymisen, emättimen pH:n alentamisen, bioaktiivisten yhdisteiden tuottamisen, sekä ravinteista kilpailun avulla (Valenti ym. 2018). Tutkimuksissa on pyritty ymmärtämään niitä tekijöitä, jotka voisivat selittää eri laktobasilluslajien puolustustehossa esiintyviä eroavaisuuksia.

2.2.1 Maitohappotuotanto

Emättimen pH-arvo vaihtelee sen mukaan, millaiset mikrobit siellä vallitsevat. Laktobasillukset tuottavat maitohappoa glykokeenin fermentoimisen sivutuotteena ja alentavat näin tehokkaasti emättimen pH:ta (Kovachev 2018). Terveessä emättimessä pH-arvon on ajateltu olevan 4.5 tai matalampi, kun taas yli 4.5 pH-arvo on liitetty erilaisiin gynekologisiin ongelmiin (Noyes ym. 2018). Matala pH luo epäsuotuisan kasvuympäristön useille patogeeneille, kuten esimerkiksi *Trichomonas vaginaliselle* ja *Candida* -lajeille, sekä useille bakteerivaginoosiin assosioituville lajeille. Lisäksi vapaa maitohappo suojaa emätintä penetroitumalla patogeenien sisälle ja madaltamalla niiden intrasellulaarista pH arvoa ja näin ollen suppressoimalla kasvulle välttämättömiä metabolisia prosesseja. (Kovachev 2018) Laktobasillusvaltaisessa mikrobistossa pH-arvo on yleensä alle 4.5 ja laktobasilluslajit sietävät hyvin näin hapanta ympäristöä. Ei-laktobasillusvaltaisessa mikrobistossa pH-arvo on yleensä korkeampi. (Champer ym. 2018)

Laktobasilluslajien tehokasta kykyä laskea emättimen pH-arvoa todistaa muun muassa Ravelin ja kumppaneiden tutkimuksessaan toteama pH-arvon vaihtelu eri pääryhmien välillä. *L. crispatus*-lajin dominoimassa mikrobistossa emättimen pH-arvo oli matala (ryhmä 1, pH mediaani 4.0), verrattuna ei-laktobasillusvaltaiseen mikrobistoon (ryhmä 4, pH mediaani 5.3). Toisaalta kuitenkin myös ryhmässä 4 esiintyi maitohappoa tuottavia bakteerisukuja, kuten *Atopobiu* -, *Megasphaera*- ja *Streptococcus* -suvut, mutta niiden vaikutus emättimen pH-arvoon ei kuitenkaan tutkimustulosten perusteella ollut yhtä tehokas kuin laktobasilluslajien vaikutus. (Ravel ym. 2011)

Tutkimuksissa on todettu, että maitohapon kahdella eri isoformilla, D- ja L-muodolla, on keskenään erilaiset mikrobiaaliset vaikutukset. D-maitohapon määrän on todettu olevan kääntäen verrannollinen HI-viruksen kykyyn läpäistä vaginan limakalvoa, mutta L-muodon määrällä vastaavaa yhteyttä ei ole todettu. Tutkimuksissa on osoitettu *L. crispatus*-lajin tuottavan sekä D-, että L-maitohappoa, kun taas *L. iners*-lajin tuottavat vain L-maitohappoa. (Norenhag ym. 2020) Tämä voi mahdollisesti olla yksi niistä tekijöistä, jotka selittävät miksi *L. iners*-laji assosioituu terveen vaginan lisäksi myös dysbioosiin ja gynekologisiin sairauksiin, toisin kuin *L. crispatus* -laji.

2.2.2 Muut mekanismit

Osa laktobasilluslajeista tuottaa maitohapon lisäksi myös vetyperoksidia, joka toimii mahdollisesti luonnollisena mikrobisidiseena aineena emättimen ekosysteemissä (Rosca ym. 2020). Vetyperoksidin ajatellaan inhiboivan ja tuhoavan etenkin sellaisia emättimessä esiintyviä bakteereja, jotka pystyvät tuottamaan vain rajallisen määrän vetyperoksidia heikentäviä entsyymejä, kuten katalaasia. Vetyperoksidia tuottavien laktobasilluslajien vähäinen määrä johtaa katalaasinegatiivisten organismien määrän kasvuun ja tämän on todettu assosioituvan muun muassa kohonneeseen bakteerivaginoosiin ja HIV:n riskiin. (Kovachev 2018) O'Hanlon ja kumppanit kuitenkin kuvasivat tutkimuksessaan, että vetyperoksidin fysiologinen konsentraatio ei merkittävästi estänyt bakteerivaginoosiin assosioituvien lajien kasvua niille optimaalisessa anaerobisessa kasvuympäristössä, toisin kuin maitohapon fysiologinen konsentraatio (O'Hanlon ym. 2011).

Tutkimusten mukaan sekä *L. crispatus*, että *L. jensenii*-lajit tuottavat vetyperoksidia, kun taas *L. iners* ja *L. gasseri*-lajit eivät (Kovachev 2018). Vetyperoksidituoton poikkeavuuksien on ajateltu ainakin osittain selittävän eroja eri laktobasilluslajien emätintä suojaavissa kyvyissä, mutta teoria on epävarma, sillä vetyperoksidin antimikrobiaalista roolia ei ole täysin pystytty todistamaan *in vivo*-tutkimuksissa (Norenhag ym. 2020).

Laktobasilluslajit tuottavat bakteriosiineja, eli proteiineja tai proteiinikomplekseja, jotka tappavat patogeeneja suppressoimalla DNA- ja proteiinisynteesiä. Nämä bakteriosiinit ovat tutkimusten mukaan tehokkaita useita yleisimpiä emättimen patogeeneja, kuten *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* ja *Candida albicans* lajeja, vastaan. Myrkyllisyyskokeet ovat osoittaneet, etteivät nämä laktobasillusten erittämät antibakteeriset peptidit ärsytä vaginan epiteelisoluja, eikä niillä ole vaikutusta emättimen laktobasillusten elinkykyyn. (Kovachev 2018)

Laktobasilluslajit pystyvät myös häiritsemään patogeenisten bakteereiden kiinnittymistä emättimen epiteelisoluihin. Tämä on tärkeä puolustusmekanismi siitä syystä, että yleensä patogeenin kiinnittyminen isäntäsoluun ja isäntäsolun kolonisoituminen ovat ensimmäisiä vaiheita infektion synnyssä. (Rosca ym. 2020)

2.3 Emättimen mikrobistoon vaikuttavat tekijät

Emättimen mikrobiston koostumus vaihtelee yksilöittäin ja muuttuu naisen elämän aikana (Kervinen ym. 2017). Emättimen mikrobiston koostumukseen vaikuttavat useat eri tekijät, kuten ikä, kuukautiskierto, etnisyys, valittu ehkäisymuoto, elintavat, sekä antibioottien ja probioottien käyttö (Virtanen ym. 2019).

2.3.1 Ikä

Naisen iällä, ja etenkin sen mukanaan tuomilla hormonaalisilla muutoksilla, on todettu olevan suuri merkitys emättimen normaalin mikrobiston koostumukseen. Lapsuudessa emättimen mikrobisto muodostuu pääasiassa anaerobeista, difterioideista,

koagulaasinegatiivisista stafylokokkeista ja *Escherichia coli*-bakteereista. (Smith 2017) Murrosiässä veren estrogeenipitoisuus suurenee kuukautiskierron käynnistyessä, ja emättimen limakalvon pintasolut alkavat tuottaa glykogeenia (Hickey ym. 2012). Glykogeenin vaikutus edistää laktobasillusvaltaisen mikrobiston muodostumista. Laktobasilluslajien määrän lisääntyessä emättimen pH-arvo laskee ja mikrobiston monimuotoisuus vähenee. Menopausin jälkeen elimistön estrogeenipitoisuudet jälleen pienenevät, mikä johtaa emättimen epiteelisolujen glykogeenituotannon heikentymiseen ja laktobasilluslajien määrän vähenemiseen. (Powell ym. 2015) Menopausin jälkeen emättimen mikrobisto alkaa jälleen muistuttamaan lapsuusajan mikrobistoa (Muhleisen ja Herbst-Kralovetz 2016).

Gajer ja kumppanit vertailivat tutkimuksessaan emättimen normaalia mikrobiston koostumusta pre-, peri- ja postmenopausaalisten naisten välillä. Tutkimuksessa todettiin, että postmenopausaaliset naiset jakautuivat suhteellisen tasaisesti kolmeen eri pääryhmään: 29 %:lla emättimen mikrobistoa dominoivat anaerobiset lajit, 25 %:lla *L. crispatus*-laji ja 18 %:lla *L. iners*-laji. Postmenopausaalisilla naisilla todettiin 7,8 kertaa korkeampi todennäköisyys kuulua ryhmään, jossa anaerobiset lajit dominoivat *L. crispatus* sijasta, verrattuna premenopausaalsiin naisiin. Perimenopausaalisilla naisilla puolestaan todettiin 42 kertaa korkeampi todennäköisyys kuulua *L. gasseri* tai *L. jensenii*-lajin dominoimaan ryhmään *L. crispatus* sijasta, kuin premenopausaalisilla naisilla. (Gajer ym. 2012) Virtanen ja kumppanit puolestaan totesivat tutkimuksessaan, että ne naiset, joilla mikrobistoa dominoi *L. crispatus*-laji, olivat keskimäärin nuorempia (keski-ikä 30,3 vuotta), kuin muihin mikrobisto-ryhmiin kuuluvat naiset (keski-ikä 35,2 vuotta)(Virtanen ym. 2019).

Näitä edeltäviä tutkimustuloksia tarkastellessa on kuitenkin otettava huomioon, ettei tähän mennessä ole pystytty tekemään tutkimusta, jossa verrattaisiin saman yksilön mikrobiston muutoksia siirryttäessä premenopausista menopausiin ja edelleen postmenopausiin. On kuitenkin selvää, että emättimen mikrobiston koostumus vaihtelee suuresti niin eri yksilöiden välillä kuin saman yksilönkin elämänkaaren aikana. (Powell ym. 2015)

2.3.2 Kuukautiskierto

Kuukautiskierron pituus on keskimäärin 28 vuorokautta ja hormonaalisesti normaali kierto päättyy kuukautisvuotoon. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toiminnalla on tärkeä rooli kuukautiskierron säätelyssä. (Tapanainen ja Heikinheimo, 2019)

Naisen mikrobiston koostumuksen on todettu vaihtelevan kuukautiskierron eri vaiheiden mukaan. Taustalla vaikuttavat mitä luultavimmin syklisesti muuttuvat estrogeeni- ja progesteronitasot. Emättimen mikrobiston on todettu olevan epästabiili ja lajistoltaan monimuotoisin kuukautisvuodon aikana, jolloin estrogeeni- ja progesteronitasot ovat matalat. Lisäksi kuukautisveri vaikuttaa emättimen kasvuympäristöön ja muokkaa mikrobiston koostumusta omalta osaltaan. Stabiileimmillaan emättimen mikrobiston on todettu olevan keskikierron estrogeenipiikin ja sitä seuraavan progesteronitason nousun aikana. (Mitra ym. 2016)

Kuukautisten alkamisiällä voi olla vaikutusta mikrobiston koostumukseen, esimerkiksi aikaisella kuukautisten alkamisiällä on todettu olevan heikko assosiaatio *Ureaplasman* esiintymiseen. *Ureaplasma*-lajin esiintyminen puolestaan on liitetty muun muassa huonompiin raskaustuloksiin. Myös kuukautissuojan valinnalla näyttää olevan vaikutusta emättimen mikrobistoon. Etnisyyden taas on todettu vaikuttavan kuukautissuojan valintaan. (Noyes ym. 2018)

2.3.3 Raskaus ja ehkäisy menetelmät

Raskauden aikana emättimen mikrobiston monimuotoisuus vähenee ja tämän on ajateltu johtuvan tasaisemmista hormonipitoisuuksista, kuukautisvuodon puuttumisesta ja mahdollisesti muuttuneesta seksuaalisesta aktiivisuudesta. Raskauden edetessä laktobasillusten määrä kasvaa suurentuneen estrogeenipitoisuuden seurauksena ja anaerobisten bakteerien määrä vähenee. (Romero ym. 2014) Loppuraskaudessa emättimen mikrobisto muuntuu muistuttamaan raskautta edeltävää tilaa ja tällä muutoksella on ajateltu olevan mahdollisesti vaikutusta synnytyksen käynnistymiseen (Aagaard ym. 2012). Synnytyksen jälkeen estrogeenitasot laskevat ja emättimen mikrobisto muuttuu lajistoltaan monimuotoisemmaksi ja anaerobivoittoiseksi (MacIntyre ym. 2015).

Eri raskaudenehkäisy menetelmien käytön on todettu muokkaavan emättimen mikrobistoa vaikuttamalla naisen hormonitasoihin, ja myös muodostamalla joko kemikaalisen tai fyysisen esteen emättimen ekosysteemiin (Noyes ym. 2018). Yhdistelmäehkäisy (estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden) käytön on todettu assosioituvan laktobasillusvaltaiseen mikrobistoon (Brooks ym. 2017). Erol ja kumppanit puolestaan totesivat tutkimuksessaan vuoden kuparikierukan käytön altistavan *Candida* ja *Mycoplasma*-lajien runsaammalle esiintymiselle (Erol ym. 2014). Kuparikierukan on todettu myös assosioituvan hormonikierukkaa enemmän aerobiseen vaginiittiin ja kohonneeseen emättimen pH-arvoon (Donders ym. 2017). Kondomin käyttö on liitetty vähäiseen *Lachnospiraceae*-bakteerin esiintymiseen ja *L. crispatus*-lajia on puolestaan todettu esiintyvän hieman enemmän niillä naisilla, jotka ovat joskus käyttäneet mitä tahansa ehkäisy menetelmää, verrattuna niihin naisiin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet mitään ehkäisyä. (Noyes ym. 2018)

Kuten edellä esitettiin, hormonaalisilla muutoksilla on todettu olevan vaikutusta mikrobiston koostumukseen. Iän, kuukautiskierron, raskauden ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön lisäksi myös edeltävien raskauksien on todettu aiheuttavan hormonaalisia muutoksia. Tutkimuksen mukaan edeltävät raskaudet vaikuttavat estrogeenitasoihin ja laskevat todennäköisyyttä *L. crispatus*-lajin esiintymiselle. Ikä ja etnisyys vaikuttavat siihen todennäköisyyteen, onko nainen joskus ollut raskaana. Aasialaisilla ja valkoihoisilla iän merkitys edeltäviin raskauksiin on tutkimusten mukaan merkittävämpi kuin latinalaisamerikkalaisilla ja tummaihoisilla. Yleisesti kuitenkin mitä vanhempi nainen kyseessä, sitä todennäköisemmin hän on ollut raskaana elämänsä aikana. (Noyes ym. 2018)

2.3.4 Muut tekijät

Etnisyyden on todettu vaikuttavan normaalin mikrobiston koostumukseen. Ravelin ja kumppaneiden tutkimuksessa mikrobistoltaan laktobasillusvaltaisiin ryhmiin (ryhmät 1, 2, 3 ja 5) kuului yli 80 % aasialaisista ja valkoihoisista naisista, mutta vain 60-80 % tummaihoisista ja latinalaisamerikkalaisista naisista. Tutkimuksessa todettiin myös, että tummaihoisilla ja latinalaisamerikkalaisilla naisilla emättimen pH oli hieman muita etnisiä ryhmiä korkeampi. (Ravel ym. 2011) Zhou ja kumppanit puolestaan vertailivat japanilaisten, kaukasialaisten ja

tummaihoisten naisten normaalien mikrobistojen eroavaisuuksia. Tutkimuksessa todettiin laktobasillusvaltaisen mikrobiston olevan yleisempi japanilaisilla ja valkoihoisilla naisilla, ja harvinaisempi tummaihoisilla naisilla. (Zhou ym. 2010) Molempien edellä mainittujen tutkimusten tulokset ovat keskenään samantapaiset. Näiden tutkimusten perusteella voidaan ajatella, että emättimen mikrobiston koostumuksen taustalla vaikuttavat mahdollisesti niin geenit kuin kulttuurierotkin (Kyeong ym. 2020).

Naisen elintavat ja etenkin seksuaalinen käyttäytyminen muokkaavat emättimen mikrobistoa. Muun muassa seksikumppaneiden määrällä, seksuaalisella aktiviteetilla, emätinhuuhteluilla ja tupakoinnilla on todettu olevan vaikutusta mikrobiston tasapainoon (Brotman ym. 2014). Tupakointi on yhdistetty lajiston monimuotoisuuden lisääntymiseen ja *L. crispatus* määrän vähenemiseen. Emätinhuuhtelut etenkin kuukautisten aikana puolestaan lisäävät riskiä bakteerivaginoosin kehittymiselle ja HPV infektiolle. (Mitra ym. 2016)

Tutkimuksissa on todettu myös mahdollinen korrelaatio koulutusasteen ja bakteerivaginoosin esiintymisen välillä, ja Virtanen ja kumppanit totesivat tutkimuksessaan laktobasillusvaltaisen mikrobiston olevan yleisempi korkeakoulutetuilla naisilla. Sosioekonomisten tekijöiden on ajateltu voivan vaikuttaa ihmisen mikrobistoon useamman eri tekijän, kuten ruokavalion ja sosiaalisten kontaktien, sekä stressin ja yleisen terveydentilan kautta. Lisäksi Virtanen ja kumppanit totesivat tutkimuksessaan vähäisen laktobasilluslajien määrän olevan yleisempää naimattomilla ja eronneilla naisilla, kuin avioliitossa asuvilla naisilla. (Virtanen ym. 2019)

2.4 Emättimen mikrobiston häiriöt ja niihin liitetyt tekijät

Viime vuosien aikana on tehty useita tutkimuksia, joissa on pyritty selvittämään emättimen mikrobiston muutosten roolia erilaisten gynekologisten sairauksien taustalla. Yleisimpiä tutkimuskohteita ovat olleet erilaiset gynekologiset tulehdukset ja infektiot, HPV ja kohdunkaulan syöpä, sekä raskausaikaan ja synnytyksiin liittyvät ongelmat.

Kuten jo edellä todettiin, useat arkipäiväisetkin tekijät, kuten kuukautiskierto, ikääntyminen, stressi, hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, raskaus, emätinpesut, seksuaalinen aktiivisuus, liukuvoiteiden käyttö, sekä antibioottikuurit muokkaavat emättimen mikrobiston koostumusta. Nämä sisäiset ja ulkoiset tekijät voivat johtaa lyhyisiin tai pidempiinkin ajanjaksoihin, jolloin mikrobiston kyky puolustaa emätintä patogeenien kolonisaatiolta on normaalia heikompi ja nainen on alttiimpi erilaisten tautitilojen kehittymiselle. (Rosca ym. 2020)

Tutkimukset ovat osoittaneet, että yleensä erilaisiin gynekologisiin sairauksiin johtavat emättimen laktobasilluslajien määrän väheneminen, anaerobisten lajien lisääntyminen ja lajiston monimuotoistuminen (Kyeong ym. 2020). Toisaalta nykyisten tutkimusten mukaan *L. iners*-lajin emätintä suojaava rooli on hieman epäselvä, sillä laji on yhdistetty terveeseen emättimen lisäksi myös dysbioottiseen emättimeen (Valenti ym. 2018) ja kohonneeseen klamydiainfektion ja bakteerivaginoosin riskiin (Tortelli ym. 2020).

2.4.1 Gynekologiset infektiot

Vulvovaginiitti, eli emätintulehdus on hyvin yleinen lisääntymiskäisten naisten sairaus. Vulvovaginiitin voi aiheuttaa bakteeri (bakteerivaginoosi, aerobinen vaginiitti) sieni (hiivasienitulehdus) tai alkueläin (trikomoniaasi) (Rosca ym. 2020). Tutkimuksissa on pyritty selvittämään assosiaatiota emättimen mikrobiston muutosten ja yleisimpien emätintulehdusta aiheuttavien patogeenien välillä.

Emättimen mikrobiston muutosten, ja etenkin bakteerivaginoosin on todettu altistavan naista sukupuoliteitse tarttuville taudeille. Tutkimusten mukaan ne naiset, joilla todetaan laktobasillus-köyhä mikrobisto, ovat herkempiä saamaan sukupuoliteitse tarttuvia tauteja, kuten *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ja *Trichomonas vaginalis*. Emättimen mikrobiston muutosten on todettu altistavan myös sukupuoliteitse tarttuville viruksille, kuten HIV, HSV, HPV ja cytomegalovirus. (Valenti ym. 2018)

Emätintulehdusten tyyppisiä oireita ovat emättimen kutina ja kirvely, alavatsakipu, sekä poikkeava valkovuoto. Valkovuotoa esiintyy naisella normaalistikin, ja sen määrä vaihtelee

yksilöittäin ja kuukautiskierron mukaan. Normaali valkovuoto muodostuu kohdunkaulan limasta, laktobasillusbakteereista ja epiteelisoluista. Poikkeavan valkovuodon piirteitä ovat muun muassa eritteen runsas määrä tai verinen erite, tympeä haju, kokkareinen tai kupliva rakenne, sekä eritteen poikkeava pH-arvo. (Kero ja Hieta, 2018) Poikkeavaa valkovuotoa voidaan käyttää hyväksi emätintulehdusten erotusdiagnostiikassa, sillä tyypillisesti eri mikrobit aiheuttavat omanlaisensa muutokset valkovuotoon. Esimerkiksi bakteerivaginoosissa valkovuoto on usein homogeenista ja kuplivaa, hiivasienitulehduksessa taas kokkareista, vaaleaa ja juoksevaa ja aerobisessa vaginiitissa vaaleaa ja runsasta. Emätineritettä, eli valkovuotoa, voidaan tutkia tarkemmin fluoronatiivivärjäyksellä, jota usein käytetäänkin hyväksi emätintulehduksen diagnostiikassa. (Jakobsson ja Nieminen, 2019)

2.4.1.1 Bakteerivaginoosi

Bakteerivaginoosi on hyvin yleinen lisääntymisikäisten naisten sairaus. Arviolta noin 30% koko väestöstä ja 50% afroamerikkalaisista saa bakteerivaginoosin jossain elämänsä vaiheessa (Rosca ym. 2020), ja useilla naisilla infektio uusiutuu (Bradshaw ym. 2006). Bakteerivaginoosi on myös useiden muiden gynekologisten sairauksien, kuten sisäsynnytintulehduksen ja epäsuotuisien raskaustuloksien riksitekijä. Osittain yleisyytensä ja osittain muihin gynekologisiin ongelmiin assosioitumisen vuoksi, sekä myös epäselvän etiologiansa vuoksi bakteerivaginoosia on tutkittu paljon.

2.4.1.1.1 Mikrobistotausta

Bakteerivaginoosi on emättimen mikrobiston häiriötila, jossa maitohappoa ja vetyperoksidia tuottavien laktobasilluslajien määrä vähenee ja anareobisten lajien määrä kasvaa (Powell ym. 2015). Bakteerivaginoosi ei siis ole yhden tietyn mikro-organismien aiheuttama tulehdus, vaan enemmänkin emättimen polymikrobinen tautitilanne. Vaikka bakteerivaginoosin etiologia ei ole täysin selvillä, on useita bakteerivaginoosiin assosioituvia bakteerilajeja tunnistettu.

Bakteerivaginoosin assosioituvia lajeja ovat muun muassa *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* (Valenti ym. 2018), sekä *Atopobium*, *Dialister* ja

Sneathia (Liu ym. 2013). Tutkimukset ovat osoittaneet erityisesti *Gardnerella vaginalis*in yhteyden bakteerivaginoosiin assosioituihin biofilmeihin. Nykyinen hypoteesi onkin se, että *Gardnerella*-lajit mahdollisesti toimivat ensimmäisinä emätintä kolonisoivina bakteereina, ja mahdollistavat muiden bakteerivaginoosiin assosioituvien lajien biofilmimuodostuksen ja siten bakteerivaginoosin kehittymisen. Lisäksi bakteerivaginoosin yhteydessä on todettu usein myös *L. inersin*-lajin esiintymistä, ja viime aikoina on esitetty, että *L. iners*-lajin hallitsema mikrobisto voisi olla siirtymävaihe terveen emättimen ja bakteerivaginoosin kehittymisen välillä. (Rosca ym. 2020)

Noin kolmasosa bakteerivaginoosin saaneista naisista sairastaa sen uudelleen kolmen kuukauden kuluessa ja noin puolet kuuden kuukauden kuluessa. Bakteerivaginoosin uusiutumisen tausta ei ole täysin selvä, mutta on ajateltu, että kyseessä voisi olla joko kokonaan uusi infektio, persistoiva infektio tai hoitoresistenssi infektio. (Bradshaw ym. 2006) Tutkimusten mukaan uusituvasta bakteerivaginoosista kärsivillä naisilla on todettu *L. iners*-lajin dominoima mikrobisto BV-episodien välissä, sekä normaalia korkeampi mikrobiston diversiteetti, ja korkeat *Atopobium vaginea* ja *Gardnerella vaginalis* määrät (Powell ym. 2015).

2.4.1.1.2 Riskitekijät

Monien tekijöiden on todettu lisäävän riskiä bakteerivaginoosin kehittymiselle. Näitä ovat muun muassa emätinpesut ja kuukautisvuoto, sekä tupakointi, jonka tiedetään lisäävän riskiä myös muulle dysbioosille. (Noyes ym. 2018) Lisäksi useita seksuaaliseen käyttäytymiseen liittyviä riskitekijöitä on tunnistettu. Tutkimusten mukaan runsas seksikumppaneiden määrä, uudet seksikumppanit, tiheät yhdynät, sekä suun kautta käytettävä hormonaalinen ehkäisy kondomin sijasta altistavat bakteerivaginoosin kehittymiselle (Rosca ym. 2020).

Myös yksilön sisäsyntyiset tekijät saattavat vaikuttaa häiriötilan kehittymiselle, sillä bakteerivaginoosin yleisyyden on todettu vaihtelevan eri etnisten ryhmien välillä. Etenkin tummaihoisella väestöllä sitä esiintyy muita enemmän. Koko väestöstä bakteerivaginoosin saa noin 30 %, kun afroamerikkalaisista naisista sen saa jopa 50 % (Rosca ym. 2020).

Johtopäätöstä toisaalta monimutkaistaa se, että eri etnisten ryhmien välillä on todettu olevan vaihtelua geenien lisäksi myös useissa elintavoissa (Noyes ym. 2018).

2.4.1.1.3 Oireet ja diagnostiikka

Bakteerivaginoosin tyypillisiä oireita ovat kutina, kipu ja polttelu, sekä runsas ja pahanhajuinen valkovuoto (Noyes ym. 2018). Bakteerivaginoosin diagnoosi perustuu kliinisten oireiden lisäksi fluornatiivinäytteen mikroskopointiin, kaliumhydroksiditestiin ja emätineritteen happamuuden mittaamiseen. (Jakobsson ja Nieminen, 2019). Bakteerivaginoosin diagnostiikassa voidaan käyttää hyväksi myös Amselin kriteerejä. Kriteereistä tulee täyttyä kolme neljästä ja kriteerit ovat seuraavat: homogeeninen vaginaerite, vaginaeritteen mikroskopoinnissa nähtävät clue-soluja, positiivinen kaliumhydroksiditesti ja vaginaeritteen pH yli 4,5. (Rosca ym. 2020) Emätineritteen pH-arvon käyttö bakteerivaginoosin diagnostiikassa ei kuitenkaan nykytietämyksen mukaan ole kovin luotettava, sillä kuten aikaisemmin todettu, osalla terveistä naisista emättimen pH-arvo on normaalistikin korkea siellä vallitsevien lajien heikon maitohappotuotannon vuoksi. Tutkimustyössä yleinen tapa diagnosoida bakteerivaginoosi, on määrittää niin sanottu "Nugent score", joka perustuu gram-värjäykseen (määritetään morfologioiden avulla laktobasillusten, *Gardnerella vaginalis* ja *Mobiluncus* lajien määrät). Korkean "Nugent score"-arvon ajatellaan olevan diagnostinen bakteerivaginoosille. (Noyes ym. 2018)

2.4.1.1.4 Bakteerivaginoosiin assosioituvat gynekologiset ongelmat

Bakteerivaginoosi assosioituu vahvasti useisiin muihin gynekologisiin sairauksiin. Sen on todettu lisäävän riskiä muun muassa postoperatiivisiin infektiioihin, virtsatietulehduksiin ja infertiliteettiin (Rosca ym. 2020). Bakteerivaginoosin on todettu assosioituvan vahvasti myös sisäsynnytintulehduksen kehittymiselle (Norenhag ym. 2020). Lisäksi bakteerivaginoosin tiedetään olevan itsenäinen riskitekijä myöhäiselle keskenmenolle ja ennenaikaiselle synnytykselle (Valenti ym. 2018) ja tutkimustulosten perusteella onkin ajateltu, että laktobasillusten runsas määrä mikrobistossa voisi vähentää riskiä ennenaikaiselle synnytykselle (Champer ym. 2018). BV:n on todettu assosioituvan myös alhaiseen syntymäpainoon ja lisääntyneisiin neonataalikuolemiin (Rosca ym. 2020).

Lisäksi bakteerivaginoosin on todettu altistavan sukupuolitautilien, kuten ihmisen papilloomaviruksen (HPV), tippurin ja klamydian tarttumiselle (Noyes ym. 2018). Bakteerivaginoosiin assosioituvien patogeenien ajatellaan tuottavan musiinia hajottavia entsyymejä, jotka heikentävät kohdunkaulan epiteeliä suojaavaa geelimäistä pintaa ja aiheuttavat epiteelisolujen mikroaurioita, mikä altistaa emätintä sukupuoliteitse tarttuvien tautien kolonisaatiolle (Rosca ym. 2020). Tämä tutkimuksissa todettu vahva yhteys bakteerivaginoosin ja sukupuoliteitse tarttuvien tautien välillä tuo esille normaalin vaginan mikrobiston merkityksen seksitautien ehkäisyssä.

2.4.1.1.5 Bakteerivaginoosin monimuotoisuus

Bakteerivaginoosia on kirjallisuudessa luonnehdittu useilla eri termeillä, kuten infektiona, tulehduksena, tautitilana, häiriönä, mikrobiston epätasapainona ja dysbioosina. Osa tutkijoista onkin esittänyt, ettei bakteerivaginoosi mahdollisesti olisikaan yksittäinen sairaus, vaan pikemminkin se käsittäisi useita erilaisia kliinisiä tautitiloja (Rosca ym. 2020). Mielenkiintoinen näkökulma on ollut myös bakteerivaginoosin mahdollinen luokittelu yhdeksi sukupuoliteitse tarttuvista taudeista. Tutkimuksista löytyy kyseistä ajatusta tukevia ja vastustavia tuloksia.

Väitettä tukevana argumenttina on esitetty muun muassa bakteerivaginoosin vahva assosioituminen seksuaaliseen käyttäytymiseen. Osassa tutkimuksista on myös todettu naisten välisen seksin aiheuttavan muita seksimuotoja korkeamman riskin bakteerivaginoosin kehittymiselle, mikä osaltaan tukisi väitettä, että bakteerivaginoosi voisi mahdollisesti tarttua sukupuoliteitse (Bradshaw ym. 2014). Lisäksi on ajateltu, että mieskumppanien rooli oireettomina patogeenien kantajina voisi aiheuttaa bakteerivaginoosin tarttumisen miehistä naisiin. Teoriassa miehillä voisi siis esiintyä bakteerivaginoosiin assosioituvia bakteerilajeja esinahassa ja distaalisessa virtsaputkessa, josta ne voisivat yhdynnän aikana siirtyä naiseen. Lisäksi suojaamattoman seksin tiedetään olevan bakteerivaginoosin riskitekijä ja kondomin käytön voisi ajatella estävän BV:hen assosioituvien mikro-organismien tarttumista yhdynnän aikana. (Rosca ym. 2020)

Toisaalta, vaikka bakteerivaginoosi assosioituukin vahvasti seksuaaliseen käyttäytymiseen, on teoriaa vastaan myös paljon vastustusta. Esimerkiksi bakteerivaginoosiin assosioituvaa *Gardnerellaa* on todettu myös niiltä aikuisilta naisilta, jotka eivät ole seksuaalisesti aktiivisia Bump ja Buesching, 1988). Lisäksi toistuvaa bakteerivaginoosia on raportoitu esiintyvän myös virgoilla (Papanikolaou ym. 2002). Suojaamattoman seksin aiheuttaman riskin taas on ajateltu liittyvän siemennesteen alkalisuuteen, joka mahdollisesti nostaa emättimen pH-arvoa ja tekee emättimestä siten epäsuotuisamman kasvuympäristön laktobasille antaen tilaa bakteerivaginoosiin assosioituvien lajien kasvuille (Boskey ym. 1999). Tämän hetken konsensus asiaan on se, että bakteerivaginoosia voidaan pitää tiiviisti seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyvänä tautitilana enemmän kuin varsinaisena seksitautina (Rosca ym. 2020)

2.4.1.2 Aerobinen vaginiitti

Aerobinen vaginiitti (AV), ja sen hankalin muoto, deskvammoiva inflammatorinen vaginiitti (DIV), syntyvät aerobisten bakteerien aiheuttaman inflammatorisen reaktion seurauksena (Reichman ja Sobel 2014). Aerobisen vaginiitin tarkka etiologia ei ole selvillä, mutta on todettu, että näissä tapauksissa emättimen mikrobistoa hallitsevat aerobiset lajit, kuten *Streptococcus agalactiae* (GBS) ja *Escherichia coli* (Mendling 2016). Emättimen pH-arvo on usein yli 4.5 johtuen mikrobistossa vallitsevista bakteerilajeista. Lievä aerobinen vaginiitti on usein oireeton ja sen löydöksenä on kellertävä valkovouto. Deskvammoivassa inflammatorisessa vaginiitissa löydöksenä on usein runsas, harmaankellertävä emätinerite ja emättimen limakalvon punoittavat läiskät. AV:n diagnosoimiseksi ei ole olemassa spesifistä testiä, mutta diagnostiikassa voidaan käyttää hyväksi papa-koetta, ja lisäksi emätineritteen fluoronatiivivärjäystä, jossa nähdään tyypillisesti runsas leukosyyttien määrä ja huomattavasti vähentynyt laktobasillulajien määrä tai niiden puuttuminen kokonaan. (Jakobsson ja Nieminen, 2019) AV hoidetaan paikallisella klindamysiinivoiteella tai dekvaliniumkloridiemätinpuikoilla. DIV:n hoitoa voidaan tehostaa lisäämällä klindamysiinin ohkeen 10-prosenttinen hydrokortisonivoide. AV:lla, ja erityisesti DIV:lla, on voimakas taipumus uusiutua ja osa potilaista tarvitsee ylläpitohoitoa. Ylläpitohoitona käytettävät klindamysiini ja hydrokortisoni kuitenkin lisäävät hiivatulehduksen riskiä, ja välillä hoitoon joudutaan yhdistetämään hiivasieneen tehoava flukonatsoli. (Kero ja Hieta, 2018)

2.4.1.3 Hiivasienitulehdus

Candida (usein *C.albicans*) on usein osa emättimen normaalia mikrobistoa ja sitä esiintyy noin 30 %:lla naisista. Emättimen *Candida*-kolonisaatio saattaa johtaa vulvovaginiittiin, eli emättimen hiivasienitulehdukseen, jossa naisen elimistö reagoi vahvasti *Candida*-lajien liikakasvua vastaan. (Tortelli ym. 2020) Oireettomalla naisella esiintyvä emättimen hiivakolonisaatio ei siis tarkoita samaa asiaa kuin hiivasienitulehdus, mutta kolonisaatio suurentaa oireisen vulvovaginiitin riskiä (Jakobsson ja Nieminen, 2019).

Vaikka hiivasienitulehdus onkin erittäin yleinen, on yhteys emättimen bakteerien ja hiivasienten välillä yhä epäselvä. Yleisesti tiedetään, että hiivasienitulehduksen ilmaantuminen on yleistä antibiooteilla hoidetun bakteerivaginoosin jälkeen, mikä viittaisi siihen, että emättimen mikrobiston ja *Candida*-kolonisaation välillä on yhteys (Liu ym. 2013). Tortellin ja kumppaneiden tutkimuksen tavoitteena oli selvittää yhteyttä emättimen bakteerien, etenkin laktobasilluslajien, ja *Candida*-kolonisaation välillä. Tutkimuksessa selvitettiin kahden yleisimmän laktobasilluslajin (*L. crispatus* ja *L. iners*) kykyä ja keinoja heikentää *Candidan* kasvua emättimessä. Tutkimukseen osallistui 299 naista, ja he jakautuivat mikrobistoiltaan seuraavasti: *L. iners* dominoi 39 %:lla, *L. crispatus* 20 %:lla ja monimuotoinen mikrobisto todettiin 38 %:lla. 16 %:lla kaikista tutkimukseen osallistuneista todettiin *Candida*-kolonisaatio. Tutkimustulosten mukaan *Candida*-kolonisaatiota esiintyi todennäköisemmin *L. iners*-valtaisessa mikrobistossa kuin *L. crispatus*-valtaisessa mikrobistossa. (Tortelli ym. 2020)

Eroavaisuuksia pyrittiin selvittämään *in vitro*-kokeilla, joiden perusteella maitohappo pystyi estämään *C.albicansin* kasvua riittävästi ja lisäksi *in vitro*-kokeissa todettiin *L. crispatus* tuottavan suurempia määriä maitohappoa kuin *L. inersin* (Tortelli ym. 2020). Nämä tutkimustulokset *L. iners*-lajin assosiaatiosta *Candida*-kolonisaatioon, sekä *in vitro*-tulokset heikommasta maitohappotuotannosta ovat linjassa aikaisempien tutkimusten ja päätelmien kanssa. Mielenkiintoinen löydös oli, että *Candida*-kolonisaatiota löydettiin lähes saman verran *L. crispatus*-valtaisesta mikrobistosta kuin monimuotoisesta mikrobistosta.

Monimuotoisessa mikrobistossa maitohappoa tuottavien bakteerien määrän on todettu olevan vähäisempi, joten tällaisissa mikrobistoissa *Candidan* kasvua estää jokin muu mekanismi. (Tortelli ym. 2020)

Mikrobiston koostumuksen lisäksi Tortellin ja kumppaneiden tutkimuksessa todettiin myös muita *Candida*-kolonisaatioon assosioituvia tekijöitä, kuten etninen tausta ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö. Tulosten perusteella tummaihoisilla naisilla oli suurempi todennäköisyys *Candida*-kolonisaatioon verrattuna valkoihoisiin naisiin. Toisaalta tummaihoisilla naisilla todettiin myös suurempi todennäköisyys *L. iners*-lajin dominointiin, kuin valkoihoisilla. Hormonaalista ehkäisyä käyttävillä naisilla tavattiin enemmän *Candida*-kolonisaatiota verrattuna niihin naisiin, jotka käyttivät muita kuin hormonaalisia ehkäisykeinoja, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Sosioekonominen asema ei vaikuttanut *Candida*-kolonisaation todennäköisyyteen. (Tortelli ym. 2020) Tutkimuksessa ei selvitetty niitä tekijöitä, jotka saattaisivat johtaa kliinisen hiivatulehduksen kehittymiseen naisilla, joilla *Candida*-kolonisaatio todettiin.

Liu ja kumppanit vertasivat tutkimuksessaan mikrobiston muutoksia erilaisissa emätintulehduksissa. Tutkimukseen osallistui 95 naista, joista terveitä oli 30, hiivasienitulehduksesta kärsiviä 39 ja bakteerivaginoosista kärsiviä 10. Lopuilla kuudellatoista todettiin samanaikaisesti sekä hiivasienitulehduksen, että bakteerivaginoosin piirteitä (sekamuotoinen ryhmä). Tutkimustulosten mukaan hiivasieniryhmään kuuluvilla emättimen mikrobistoprofiili ei ollut yhtä selkeä kuin terveillä tai bakteerivaginoosiryhmään kuuluvilla. (Liu ym. 2013)

Hiivasieniryhmään kuuluvilla todettiin korkeampi mikrobiston diversiteetti kuin terveillä, mutta matalampi kuin bakteerivaginoosiryhmään kuuluvilla. 54 %:lla hiivasieniryhmään kuuluvista mikrobisto muistutti paljon normaalia mikrobistoa, jossa laktobasilluslajit vallitsevat, ja 18 %:lla mikrobistossa taas todettiin laktobasilluslajien määrän laskua ja *Gardnerella*-lajin määrän kasvua bakteerivaginoosia muistuttavalla tavalla. Loput hiivasieniryhmään kuuluvista sijoituivat näiden kahden ääripään välille. Näiden tutkimustulosten mukaan hiivasienitulehdukseen liittyvää mikrobistoprofiilia ei voida kuvata yksiselitteisesti. On mahdollista, että variaatio johtuu infektion eri vaiheista. Eri

mikrobistoprofiileilla, joita tutkimuksessa löydettiin, ei ollut yhteyttä emättimen pH-arvoon. (Liu ym. 2013)

Tutkimuksessa niillä naisilla, joilla todettiin sekä hiivasienitulehduksen, että bakteerivaginoosin piirteitä, oli laktobasilluslajien määrä mikrobistossa keskimäärin 46 %. Määrä on pienempi kuin terveillä, mutta suurempi kuin bakteerivaginoosissa. Vaikka tässä sekamuotoisessa ryhmässä laktobasillusten määrä olikin suurempi kuin bakteerivaginoosiryhmässä, todettiin mikrobistossa kuitenkin lisäksi myös bakteerivaginoosiin assosioituvia bakteereja, kuten *Gardnerella*, *Atopobium*, *Dialister* ja *Prevotella*-lajeja. Tulosten mukaan *Prevotella*-lajin määrä oli suurin sekamuotoisessa ryhmässä. (Liu ym. 2013)

2.4.1.4 Krooninen servisiitti

Kohdunkaulan tulehdus, eli servisiitti, voidaan jakaa akuuttiin ja krooniseen muotoon. Akuutin servisiitin aiheuttaa yleensä infektio ja tyypillisimmin jokin sukupuoliteitse tarttuvista taudeista. Noin puolessa tapauksista aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis* tai *Neisseria gonorrhoeae*, ja lopuissa aiheuttaja jää usein epäselväksi. Kroonisen servisiitin aiheuttaa usein mekaaninen tai kemiallinen ärsytys, kuten suihkuttelut tai hoitamaton akuutti servisiitti. Emättimen normaalin mikrobiston bakteerit ovat harvoin vastuussa kohdunkaulan tulehduksesta. (Hester ym. 2019)

Kohdunkaulan tulehdus on usein oireeton, eikä kliinisessä tutkimuksessa ole löydöksiä. Joskus servisiittiin voi kuitenkin liittyä poikkeavaa valkovuotoa, virtsaamisen yhteydessä esiintyvää kirvelyä, tihentynyttä virtsaamistarvetta ja yhdynnänjälkeistä veristä vuotoa. Kliinisiä löydöksiä tällöin ovat kellertävä ja samea kohdunkaulan limaerite, tulehtunut ja turvonnut kohdunnapukan lieriösolualue, sekä napukan verenvuotoherkkyys. (Hiltunen-Back ym. 2019)

Hester ja kumppanit käsittelevät julkaisussaan potilastapausta, jossa normaaliinkin mikrobistoon kuuluva *Streptococcus agalactiae* (GBS) aiheutti kroonisen, oireisen servisiitin nuorelle naiselle. Potilastapauksessa 22-vuotias nainen oli kärsinyt servisiitin oireista 21

kuukauden ajan ja kaikki testatut patogeenit olivat osoittautuneet negatiivisia. Tilannetta oli koitettu hoitaa useilla eri antibiooteilla tuloksetta. Lopulta hoito oli päätetty kohdentaa B-ryhmän streptokokkia (GBS) vastaan ja hoidon päätyttyä potilaan oireet olivat helpottaneet ja kliinisessä tutkimuksessa ei enää todettu tulehduslöydöksiä. Noin kolmasosalla GBS kuuluu emättimen normaaliin mikrobistoon, mutta aiheuttaa vain harvoin minkäänlaista haittaa terveille naisille. Kirjallisuuden mukaan GBS on potentiaalinen patogeeni lähinnä raskaana oleville, vastasyntyneille, vanhemmalla väestölle ja immunosuppressoiduille henkilöille, mutta muutamia tapauksia on tunnistettu, joissa GBS on aiheuttanut oireisen infektion terveelle naiselle. (Hester ym. 2019)

Julkaisussa esitetty potilastapaus herättää kysymyksen siitä, miksi normaalisti ei-patogeeninen bakteeri voi joissain tapauksissa tietyillä yksilöillä aiheuttaa klinisen taudin. On ajateltu, että kyseessä voisi olla mahdollinen ”asiayhteys-riippuvainen patogeenisuus”, johon yksilön geenit ja ympäristötekijät vaikuttavat. Tällaisia ympäristötekijöitä, jotka muuttavat mikro-organismien patogeenisuutta, voisivat olla jo edellä mainitut raskaus ja immunosuppressio, tai vaihtoehtoisesti esimerkiksi emättimen ympäristön muuntuminen kemikaalin tai muun yksilön käyttämän tuotteen seurauksena. Tärkeintä on kuitenkin huomioida, että vaikka tietyt bakteerit usein esiintyisivätkin osana naisen normaali mikrobistoa, tulee niiden mahdollista patogeenisuutta arvioida, kun yksilö kärsii kroonisesta infektiosta tai tilasta jolle ei löydy aiheuttajaa tavanomaisten patogeeneiden joukosta. (Hester ym. 2019)

2.4.4 Vulvodynia

Vulvodynialla tarkoitetaan yli kolme kuukautta kestänyttä ulkosynnyttimien kiputilaa, jolle ei löydy muuta selittävää taustatekijää. Vulvodynian esiintyvyys on tutkimusten mukaan noin 15-18 % ja suurin osa potilaista on 20-50-vuotiaita. Vulvodynia voidaan jakaa kahteen alatyypin, eli vestibulodyniaan, jota esiintyy yleensä nuorilla naisilla, sekä hermoperäiseen essentiaaliseen vulvodyniaan, joka on yleisempi vanhemmilla naisilla. (Kero ja Väisälä, 2019)

Vulvodynian synty on vielä toistaiseksi epäselvä. Taustalla on ajateltu olevan jokin ärsytystilaan ja kudosten epätarkoituksenmukaiseen toimintaan johtava laukaiseva tekijä,

kuten pitkittynyt emättimen hiivatulehdus, allergia, kudonvamma, synnytys tai yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö. (Kero ja Väisälä, 2019) Viimeaikoina on pyritty selvittämään emättimen mikrobiston vaikutusta vulvodynian synnyssä ja taudin komplisoitumisessa.

Donders ja kumppanit pyrkivät tutkimuksessaan selvittämään mahdollisia assosiaatioita vulvodynian vaikeusasteen ja emättimen mikrobiston muutosten, kuten bakteerivaginoosin, aerobisen vaginiitin ja *Candida*-kolonisaation välillä. Tutkimukseen osallistui 231 potilasta, joilta kerättiin emätinnäytteet ja heille tehtiin gynekologinen tutkimus, jossa ulkosynnyttimien kiputuntemusta testattiin pumpulipuikolla useammasta eri kohdasta. Tutkimukseen osallistuneita pyydettiin arvioimaan pumpulipuikon aiheuttama kipu jokaisessa kodassa asteikolla 1-10 (1 = ei kipua, 10 = pahin mahdollinen kipu). Samoista testikodista arvioitiin myös ulkosynnyttimien punoitus asteikolla 0-3 (0 = ei punaisuutta, 3 = maksimaalinen punoitus). Yhdyntäen aikaista kipua arvioitiin kyselykaavakkeella asteikolla 0-10 (0 = ei kipua, 10 = pahin mahdollinen kipu).

Tutkimustuloksia arvioitaessa vulvodynian vaikeusaste jaettiin vaikeaan ja lievään muotoon. Vaikea tautimuoto jaettiin vielä kahteen alaryhmään, 2- ja 4-fokaaliseen muotoon, joista 4-fokaalinen oli vaikeampi. Tutkimustulosten mukaan vaikeimmasta vulvodyniamuodosta kärsivillä potilailla todettiin monimuotoisempi ja vaikeammin häiriintynyt emättimen mikrobisto, sekä selvästi korkeampi emättimen pH, kuin kahdesta lievemmästä muodosta kärsivillä. Vaikeinta tautimuotoa sairastavilla todettiin myös 3-4 kertaa suurempi todennäköisyys anaerobisen vaginiitin esiintymiselle, kuin lievempiä muotoja sairastavilla. Lievimmästä muodosta kärsivillä taas todettiin hieman enemmän bakteerivaginoosia ja *Candida*-kolonisaatiota, kuin vaikeammista tautimuodoista kärsivillä. Niillä tutkimukseen osallistuneilla naisilla, jotka raportoivat heikompaa kiputuntemusta yhdyntäen aikana (tulos 0-6), todettiin useammin bakteerivaginoosi, kuin niillä naisilla, jotka raportoivat voimakkaampaa yhdyntäkipua (tulos 7-10).

Tulosten perusteella vaikealla tautimuodolla todettiin siis olevan vahva yhteys emättimen kohonneeseen pH-arvoon ja aerobiseen vaginiittiin. Lisäksi tulosten perusteella voidaan

päätellä vulvodynian vaikeusasteen olevan kääntäen verrannollinen bakteerivaginoosin ja Candida-kolonisaation esiintymiselle. (Donders ym. 2018)

2.4.5 Kuivuus ja atrofia

Menopausin jälkeen naisen estrogeenitasot laskevat ja tämä seurauksena esiintyy usein vaihdevuosisoireita, kuten hikoilua, kuumia aaltoja ja unihäiriöitä. Lisäksi estrogeenitasojen lasku aiheuttaa osteoporoosia, sekä ihon ja limakalvojen ohenemista. (Mikkola 2019) Estrogeenitasojen laskiessa emättimen limakalvon glykokeenirikas pintakerros häviää, mikä johtaa laktobasilluslajien määrän vähenemiseen ja emättimen pH-arvon nousuun (Powell ym. 2015). Emättimen limakalvojen atrofioituminen aiheuttaa emättimen ja alempien virtsateiden kuivuutusta, kirvelyä ja kutinaa, sekä altistaa virtsatietulehduksille. (Mikkola 2019). Estrogeenitasojen laskun aiheuttamien mikrobiston muutoksien on todettu assosioituvan emättimen limakalvo-oireiden ja atrofian vaikeusasteeseen.

Gajer ja kumppanit totesivat tutkimuksessaan, että vaikeusasteeltaan hankalimmasta emättimen atrofiasta kärsivät ne postmenopausaaliset naiset, joilla emättimen mikrobistoa dominoivat anaerobiset lajit (Gajer ym. 2012). Myös Hummelen ja kumppanit ovat tutkineet postmenopausaalisten naisten mikrobiston yhteyttä emättimen kuivuuteen ja atrofiaan. Tutkimuksessa todettiin emättimen mikrobiston diversiteetin olevan suoran verrannollinen emättimen kuivuuden vaikeusasteeseen ja toisaalta laktobasilluslajien määrän olevan kääntäen verrannollinen emättimen kuivuuteen. Toisin sanoen mitä vähäisempi laktobasilluslajien määrä, ja mitä monimuotoisempi mikrobisto, sen vaikeampi emättimen kuivuusaste. (Hummelen ym. 2011)

2.5 HPV ja emättimen mikrobisto

2.5.1 Ihmisen papilloomavirus

Ihmisen papilloomavirus (HPV) on yleisin pääosin sukupuoliteitse tarttuva virustauti, jonka yli 80 % ihmisistä saa elämänsä aikana (Nieminen ym. 2019) Suurin osa HPV-infektioista on ohimeneviä, ja arviolta noin 90 % paranee 6-18 kuukauden kuluessa (Mitra ym. 2016), mutta

onkogeenisten HPV-tyyppien aiheuttamat tulehdukset voivat pitkittyä ja johtaa kohdunkaulan syövän kehittymiseen (Pakarinen ym. 2019).

HPV-tyyppejä tunnetaan yli 200, ja osa näistä aiheuttaa ihon, ja osa limakalvojen papilloomavirustulehduksia (Nieminen ym. 2019). Genitaalialueella esiintyy noin 40 eri HPV-tyyppiä, jotka jaetaan suuren ja pienen riskin tyyppeihin sen mukaan, kuinka vahva yhteys niillä on kohdunkaulan syöpään. Esimerkkeinä pienen riskin tyypeistä ovat HPV 6 ja 11, jotka aiheuttavat noin 90 % hyvänlaatuisista kondyloomista (Pakarinen ym. 2019). Suuren riskin tyypeistä erityisen onkogeenisia ovat HPV 16 ja 18, jotka esiintyvät 70 %:ssa kohdunkaulan syövästä (Mitra ym. 2016).

2.5.2 Mikrobiston muutokset

HPV infektion tunnettu rooli kohdunkaulan syövän taustalla ja toisaalta tieto emättimen dysbioosin yhteyksistä useisiin gynekologisiin sairauksiin on johtanut tutkimuksiin, joissa on pyritty selvittämään HPV:n ja emättimen mikrobiston välisiä assosiaatioita. Yleisesti HPV-infektion on osoitettu assosioituvan mikrobiston lisääntyneeseen monimuotoisuuteen ja laktobasillusten määrän vähenemiseen (Chen ym. 2020).

Norenhagin ja kumppaneiden meta-analyysin perusteella ei-laktobasillusvaltaisessa mikrobistossa, sekä *L. iners*-lajin dominoimassa mikrobistossa HPV:n esiintyminen on todennäköisempää kuin *L. crispatus*-lajin dominoimassa mikrobistossa (Norenhag ym. 2020). Myös Brotman ja kumppanit totesivat tutkimuksessaan HPV-infektion assosioituvan *L. iners* -lajin dominioimaan mikrobistoon, sekä ei-laktobasillusvaltaiseen mikrobistoon (Brotman ym. 2014). Näitä tutkimustuloksia tukee eräässä tutkimuksessa todettu 10 % pienempi HPV-infektion todennäköisyys naisilla, joilla emättimen pH on alle 5.0 verrattuna naisiin, joilla pH on >5.0 (Norenhag ym. 2020), sillä matalan laktobasilluslajien määrän tiedetään aiheuttavan emättimen pH-arvon kohoamista.

HPV-infektiolla on todettu olevan yhteys mikrobiston monimuotoisuuden lisääntymiseen ja lisäksi useita HPV-infektioon assosioituvia bakteerilajeja on tunnistettu. Gao ja kumppanit totesivat tutkimuksessaan mikrobiston monimuotoisuuden lisääntymistä ja korkeammat *L.*

L. gasseri ja *Gardenerella vaginalis* määrät HPV-positiivisilla naisilla verrattuna HPV-negatiivisiin naisiin (Gao ym. 2013). *Gardenerellan* assosiaatioon HPV:n kanssa tulee kuitenkin suhtautua varauksella, sillä on myös tutkimuksia, joissa *Gardenerellan* määrän on todettu olevan HPV-positiivisilla naisilla terveitä naisia vähäisempi (Chen ym. 2020). Tutkimusten perusteella myös erityisesti *Sneathia*-lajilla on todettu olevan vahva korrelaatio HPV-infektion kanssa (Champer ym. 2018). Lisäksi muun muassa *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* ja *Proteobacteria* määrien on todettu olevan korkeampia HPV-positiivilla naisilla kuin HPV-negatiivisilla. Myös *Prevotella*, *Bacillus*, *Anaerococcus*, *Megasphaera* ja *Streptococcus*-lajien suhteellisten määrien on todettu kasvavan HPV-infektion yhteydessä (Chen ym. 2020). On myös esitetty, että *Chlamydia trachomatis*-infektio voisi altistaa HPV-infektioille (Champer ym. 2018).

Emättimen mikrobistolla tuntuisi olevan vaikutusta myös HPV-infektion paranemisnopeuteen. Aiemmissä tutkimuksissa bakteerivaginoosi on yhdistetty korkeamman HPV:n esiintymisen lisäksi myös kasvaneeseen HPV-infektion pitkittymisen riskiin (Mitra ym. 2016). Lisäksi HPV-infektion persistointiin on liitetty erityisesti ne mikrobistot, joissa anaerobiset bakteerit, kuten *Prevotella*, *Atopobium* ja *Gardnerella* dominoivat (Norenhag ym. 2020), ja joissa laktobasilluslajien määrät ovat vähäiset (Champer ym. 2018). HPV-infektion nopeaan paranemiseen puolestaan on yhdistetty mikrobistot, joissa *L. gasseri* ja *L. iners* määrät ovat korkeat. Mielenkiintoista tosin on, että *L. gasseri* on yhdistetty sekä suurempaan HPV-infektion todennäköisyyteen, että infektion nopeampaan paranemiseen. (Champer ym. 2018)

2.6 Kohdunkaulan syöpä ja emättimen mikrobisto

2.6.1 Kohdunkaulan syövän diagnostiikka

Kohdunkaulan syöpä voi olla täysin oireeton, jolloin se jää kiinni seulonnassa otettavassa papa-testissä (irtosolunäyte), HPV-testissä, sekä jatkotutkimuksena tehtävässä kolposkopiassa. Mahdollisia kohdunkaulan syövän oireita ovat verinen tai pahanhajuinen valkovuoto, sekä yhdyntäkivut, tai yhdynnän jälkeinen verinen vuoto. (Pakarinen ym. 2019)

Kohdunkaulan levyepiteelisolukon muutokset jaetaan infektiivisiin HPV-muutoksiin, eli lieviin histologisiin muutoksiin (low-grade intraepithelial lesion, LSIL) ja esiastemuutoksiin eli vahvoihin histologisiin muutoksiin (high-grade intraepithelial lesion, HSIL). Jaottelusysteemi on muuttunut vuonna 2014, ja useat aihetta koskevat tutkimukset on tehty vanhan systeemin mukaan, jossa LSIL muutosta vastaa CIN 1 muutos ja HSIL muutosta CIN 2 ja CIN 3 muutokset. (Pakarinen ym. 2019)

Mielenkiintoisena tilastollisena löydöksenä etnisyyden on huomattu vaikuttavan papatestauksen volyymiin. Aasialaisten naisten keskuudessa on tutkimusten mukaan huomattavasti suurempi todennäköisyys siihen, ettei heiltä ole koskaan otettu papanäytettä, verrattuna latinalaisamerikkalaisiin, valko- ja tummaihoisiin naisiin (Noyes ym. 2018).

2.6.2 Riskitekijät

Kohdunkaulan syövän tärkein etiologinen tekijä on korkean riskin HPV-tyypin aiheuttama persistoiva infektio, mutta lisäksi on tunnistettu myös muita riskitekijöitä, kuten tupakointi, ehkäisytablettien käyttö, runsas seksikumppanien määrä, nuorella iällä alkaneet yhdynät ja samanaikainen muun mikro-organismien kuin HPV:n aiheuttama infektio. Muun mikro-organismien aiheuttama infektio mahdollisesti modifioi HPV:n replikaatiota ja transkriptiota lisäten HPV:n aiheuttaman karsinogeneesin riskiä, ja lisäksi aiheuttaa emättimessä inflammaation, joka vaurioittaa epiteeliä ja siten heikentäen emättimen kykyä suojautua HPV-infektiota vastaan. (Kyeong ym. 2020) Myös immunosuppression, kuten esimerkiksi HIV-infektion on todettu lisäävän kohdunkaulan syövän riskiä (Norenhag ym. 2020). Myös ravitsemuksen on esitetty muokkaavan emättimen mikrobiston koostumusta ja länsimaalaista ruokavaliota noudattavilla naisilla on todettu vaikeusasteeltaan korkeampi CIN-luokka, kuin naisilla, joiden ruokavalio sisältää runsaasti kalaa ja kasviksia (Champer ym. 2018).

2.6.3 Mikrobiston muutokset

Useissa kohdunkaulan syöpää ja mikrobiston muutoksia koskevissa tutkimuksissa on otettu huomioon myös HPV-infektion esiintyminen, sillä sen rooli karsinogeneesissa on osoitettu

kiistattomasti. On ajateltu, että emättimen mikrobistossa tapahtuvat muutokset voivat voimistaa ja kiihdyttää kohdunkaulan syövän kehittymistä, mutta toisaalta on huomioitava, että mikrobistossa tapahtuvat muutokset voivat olla myös seurausta kohdunkaulan syövän kehitymisestä (Kovachev 2018).

Kyeongin ja kumppaneiden tutkimuksessa kerättiin emätinnäytteet viideltäkymmeneltä 20-50 vuotiaalta naiselta. Tutkimukseen osallistuneista 40 osoittautuivat hrHPV positiiviksi ja heiltä otettiin biopsiat kolposkopiassa. Biopsiatulokset olivat seuraavat: 10 normaalia löydöstä, 10 CIN 1 löydöstä, 10 CIN 2 tai 3 löydöstä ja 10 invasiivista karsinoomaa. Loput 10 tutkimukseen osallistuneista naisista olivat hrHPV negatiivisia. Tutkimuksessa osoitettiin 2-3 kertaa korkeampi riski CIN muutoksen tai karsinooman esiintymiselle niillä naisilla, joilla emättimen mikrobisto oli ei-laktobasillusvaltainen verrattuna naisiin, joilla *L. crispatus* dominoi mikrobistoa. *L. iners*-lajilla vastaavaa suojaavaa vaikutusta ei todettu. (Kyeong ym. 2020) Vastaavasti myös Norenhag ja kumppanit osoittivat meta-analyysissään ei-laktobasillusvaltaisten ja *L. iners*-valtaisten mikrobistojen assosioituvan vahvimmin SIL muutokseen ja karsinoomaan verrattuna *L. crispatus*-valtaisiin mikrobistoihin. Ei-laktobasillusvaltaisissa mikrobistoissa oli korkein riski CIN muutoksen tai karsinooman esiintymiselle. (Norenhag ym. 2020)

Kyeong ja kumppanit osoittivat tutkimuksessaan myös lajiston monimuotoisuuden lisääntyvän CIN muutosten ja karsinooman yhteydessä (Kyeong ym. 2020). Chen ja kumppanit suorittivat vastaavanlaisen tutkimuksensa kiinalaisella väestöllä, ottaakseen huomioon etnisyyden vaikutuksen mikrobiston koostumukseen. He totesivat tutkimuksessaan HPV-infektion kasvattavan emättimen mikrobiston monimuotoisuutta ja totesivat lajiston monimuotoisuuden lisääntyvän edelleen niillä naisilla, joilla todettiin kohdunkaulan syöpä. Engberts ja kumppanit puolestaan keräsivät tutkimuksessaan irtosolunäytteet 100,605 naiselta ja osoittivat, että LSIL tai HSIL muutos löytyi useammin niiltä naisilta, joilla todettiin vaginan dysbakterioosi kuin niiltä, joilla todettiin terve mikrobisto (Engberts ym. 2007). Vastaavanlaiseen tulokseen päätyivät myös Sodhani ja kumppanit tutkimuksessaan, jossa pre-neoplastinen muutos löydettiin useammin niiltä naisilta, joilla todettiin emättimen anaerobinen dysbakterioosi kuin niiltä, joilla todettiin normaali terveen emättimen mikrobisto (Sodhani ym. 2017).

Sodhanin ja kumppaneiden tutkimustuloksia tukien myös Kyeongin ja kumppaneiden tutkimuksessa osoitettiin anaerobisten lajien määrän lisääntyvän naisilla, joilla todettiin CIN muutos tai karsinoma. Erityisesti *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus anaerobius* ja *Porphyromonas uenonis*-lajien määrät lisääntyivät CIN -muutosten ja karsinooman yhteydessä, verrattuna terveisiin naisiin. Tutkimuksessa löydettiin myös muita CIN -muutoksiin ja karsinoomaan assosioituvia bakteereita, kuten *Atopobium vaginae*. (Kyeong ym. 2020) Mielenkiintoista on, että *Atopobium vaginae* ja *Gardnerella* assosioituvat molemmat vahvasti myös bakteerivaginoosiin.

2.6.4 Teoria mikrobiston muutoksista kohdunkaulan syövän taustalla

Tutkimustulosten perusteella emättimen mikrobiston muutokset assosioituvat syövän esiastemuutoksiin ja invasiiviseen karsinoomaan. Lajiston monimuotoisuuden lisääntyminen, anaerobisten lajien määrän lisääntyminen ja laktobasillulajien määrän väheneminen, sekä *L. iners*-lajin esiintyminen näyttäisivät olevan tyypillisiä karsinogeneesiin assosioituvia muutoksia. Vaikkei tutkimuksissa ole pystytty tieteellisin keinoin osoittamaan aiheuttaako kohdunkaulan syövän kehittyminen muutoksia mikrobistossa, vai johtavatko mikrobiston muutokset syövän kehittymiseen, on asiasta esitetty teorioita.

Aikaisemmissa ruuansulatuskanavaan kohdistetuissa tutkimuksissa on osoitettu kommensaalisten bakteerien pystyvän sekä edistämään että estämään karsinogeneesiä, ja on hyvin todennäköistä, että tilanne on vastaava myös emättimen mikrobiston ja gynekologisten syöpien kehittymisen välillä (Champer ym. 2018). Teoriat mikrobiston muutoksista gynekologisten syöpien kehittymisen taustalla ovat loogisia. Mikrobiston tasapainon häiriintymisen tiedetään johtavan laktobasillulajien määrän vähenemiseen ja anaerobisten bakteerien määrän kasvuun. On esitetty, että anaerobiset bakteerit pystyvät vapauttamaan amiineja, joista osa muuttuu karsinogeenisiksi nitrosamiineiksi, jotka pystyvät aiheuttamaan DNA-vaurioita ja näin edistämään karsinogeneesiä. Lisäksi laktobasillulajien määrän vähenemisen tiedetään johtavan vetyperoksidin määrän vähenemiseen ja siten inflammatorisen sytokiiniprofiilin muuntumiseen, jolla voisi myös olla oma osansa syövän kehittymisen taustalla. (Kovachev 2018)

2.6.5 Mikrobiston merkitys muissa gynekologisissa syövässä

Suoraa yhteyttä emättimen mikrobiston muutosten, ja muiden gynekologisten syöpien, kuin kohdunkaulan syövän välillä ei ole todettu. Mikrobiston merkitystä on kuitenkin pohdittu esimerkiksi kohdun limakalvon, eli endometriumin syövän kehittämisessä. Endometriumin syövän patogeneesi on tyypillisesti yhdistetty estrogeenin runsauteen, mutta tutkimuksissa on myös esitetty mahdollinen yhteys sisäsynnytintulehduksen (PID) ja endometriumsyövän välillä. Bakteerivaginoosi, jota yleisesti kuvataan emättimen mikrobiston häiriötilana, on puolestaan tunnettu riskitekijä sisäsynnytintulehduksen kehittymiselle. Näiden väittämien perusteella voitaisiin emättimen mikrobiston häiriintymistä pitää epäsuorana riskitekijänä endometrium syövän kehittämiselle. (Champer ym. 2018)

3 Pohdinta

Mikrobistossa tapahtuvien muutosten rooli erilaisten gynekologisten sairauksien synnyssä on osoitettu useissa tutkimuksissa. Tutkimustulosten tarkentuessa tulevaisuudessa, on mahdollista, että spesifisiä mikrobiston poikkeavuuksia voidaan käyttää hyväksi niin sairauksien ehkäisyssä, diagnosoinnissa kuin hoidoissakin. Etenkin ajatus siitä, että löydettäisiin keinoja emättimen terveen mikrobiston ylläpitämiseen tai palauttamiseen on herättänyt mielenkiintoa.

Ongelmana on erottaa, mitkä mikrobiston muutokset ovat normaalia vaihtelua, ja mitkä taas assosioituvat spesifisesti tiettyihin tauteihin. Kuten edellä todetaan, monet tekijät muokkaavat naisen mikrobistoa ilman, että muutokset välttämättä johtavat suoraan sairauteen. Yksilön kohdalla jo pelkästään kuukautiskierto muokkaa mikrobiston koostumusta jatkuvasti, ja lisäksi erilaiset mikrobilääkekuurit, ehkäisymenetelmät, hygieniatottumukset, seksuaalinen käytös ja monet muut päivittäiset tekijät vaikuttavat mikrobistoon. ”Normaali mikrobisto” on siis käsitteenä erittäin haastava, sillä se vaihtelee yksilöllä ajan mukaan ja lisäksi vaihtelua on runsaasti myös eri yksilöiden välillä riippuen esimerkiksi etnisyydestä ja iästä. Mikrobiston normaali vaihtelu hankaloittaa huomattavasti tutkimustulosten analysointia, vaikka suuret suuntalinjat ovatkin selvillä. Tällä hetkellä

suurimmassa osassa tutkimuksista on pystytty esittämään vain muutostrendejä eri sairauksien taustalla, mutta spesifisempiä muutoksia ei ole pystytty osoittamaan.

Haasteena asian ymmärtämiselle on tutkimuskohteiden runsaus. Yhtä tautia koskevia tutkimuksia on verrattain vähän ja johtopäätösten vetäminen tutkimustuloksista ei ole siten luotettavaa. Esimerkiksi HPV:n ja mikrobiston välisiä yhteyksiä selvittäneissä tutkimuksissa on todettu sekä *Gardenerella vaginalis* määrän lisääntymistä, että myös vähenemistä, eikä näitä ristiriitaisuuksia ole pystytty näissä tutkimuksissa selittämään. Mikäli tulevaisuudessa useammassa tutkimuksessa todetaan esimerkiksi *Gardenerella vaginaliksen* määrän lisääntyvän HPV-infektion yhteydessä, voidaan tätä kyseistä trendiä pitää suhteellisen luotettavana, vaikka yksittäisiä ristiriitaisia tutkimustuloksia aiheesta olisikin olemassa.

Gynekologisten sairauksien taustalla esiintyvien bakteerilajien roolin selvittäessä, tiedolla pystytään kehittämään tarkempaa diagnostiikkaa. Tulevaisuudessa esimerkiksi kohdunkaulan syövän riskiä lisäävien mikrobiston muutosten tunnistaminen voisi johtaa siihen, että ne henkilöt, joilla kyseisiä muutoksia havaitaan, otettaisiin tiheämpään seurantaan. Toisaalta näissä samaisissa tapauksissa voitaisiin pyrkiä hoitokeinoin myös palauttaa terveen mikrobiston tasapaino ja siten ehkäistä syövän kehittyminen kokonaan. Tulevaisuudessa kohdunkaulan syövän esiintymistä saattavat alentaa HPV-rokotekattavuuden kasvattamisen ja joukkoseulontojen lisäksi myös emättimen dysbioosin ehkäiseminen ja hoito.

Mikrobiston roolia emättimen terveyden ylläpitäjänä voidaan mahdollisesti hyödyntää sairauksien ehkäisyssä. Yksi esimerkki tästä ovat probiootit. Probiooteilla tarkoitetaan ravinnossa tai lääkevalmisteissa olevia bakteereja, jolla pyritään vaikuttamaan suotuisasti elimistön toimintaan ja parantamaan suoliston, ihon tai emättimen mikrobistoa. Prebiootit puolestaan ovat ravinnon sulamattomia komponentteja, jotka tukevat elimistön, ja erityisesti suoliston, normaalin mikrobiston tasapainoa ja lisääntymistä, ja siten edistävät teveyttä. Probioottien merkitys terveen mikrobiston palauttajana ja ylläpitäjänä on ollut tutkijoiden kiinnostuksen kohteena. Oraalisten probioottien käytön on todettu olevan tehokasta muun muassa monien ruuansulatuskanavansairauksien hoidossa, ja viimeaikoina niiden käyttöä on tutkittu myös gynekologisissa sairauksissa. (Champer ym. 2018)

Bakteerivaginoosin hoitoon yhdistettyjen oraalisten probioottien on todettu pidentävän bakteerivaginoosin uusiutumiseen kuluvaan aikaan (Heczko ym. 2015). Suorien vaginaalisten, laktobasillus-lajeja sisältävien probioottien käytön on puolestaan ajateltu mahdollisesti voivan vähentää ennenaikaisen synnytyksen riskiä bakteerivaginoosia ehkäisemällä. Probioottien käyttö voisi mahdollisesti ehkäistä myös HPV-infektion esiintymistä, nopeuttaa HPV:n häviämistä ja siten ehkäistä kohdunkaulan syövän kehittymistä. (Champer ym. 2018)

Tulevaisuudessa on tärkeää panostaa tutkimuksiin, joissa normaalin mikrobiston koostumusta ja siinä tapahtuvaa normaalia vaihtelua pyritään selvittämään vielä tarkemmin. Kun tietämys siitä, mikä on normaalia tarkentuu, on helpompi löytää niitä merkityksellisiä muutoksia, jotka saattavat johtaa sairauksiin. Erilaisten spesifisten ”biologisten tuntomerkkien” tunnistaminen eri sairauksien taustalla tulevat parantamaan niin sairauksien ehkäisyä, diagnostiikkaa kuin hoitoakin.

Mikrobiston tasapainon järkkymisen on osoitettu johtavan ja myötävaikuttavan useiden gynekologisten sairauksien kehittymiseen. Dysbioosin rooli esimerkiksi emätintulehdusten yhteydessä on osoitettu useissa tutkimuksissa. Emätintulehdukset, ja niiden aiheuttamat oireet, ovat erittäin yleinen syy hakeutua lääkärin vastaanotolle, ja niiden hoito kuormittaa terveydenhuoltoa. Tukemalla emättimen normaalia mikrobistoa ja ehkäisemällä dysbioosin kehittymistä, voitaisiin mahdollisesti laskea emätintulehdusten esiintyvyyttä ja vähentää niiden aiheuttamia käyntejä terveydenhuollossa. On siis tärkeää ja kustannustehokasta pyrkiä selvittämään niitä keinoja, joilla terveen mikrobiston tasapainoa voidaan ylläpitää tehokkaasti, ja millä keinoilla taas järkkyneen mikrobiston tasapaino pystytään palauttamaan.

4 Lähteet

Aagaard, K ym. 2012: A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PloS one* (7) 6.

Boskey, E ym. 1999: Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infection and immunity* (67) 10.

Bradshaw, C ym. 2006: High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *The journal of infectious diseases* (193) 11.

Bradshaw, C ym. 2014: The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study. *The journal of infectious diseases* (209) 10.

Brooks, J ym. 2017: Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception* (95) 4.

Brotman, R ym. 2014: Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC infectious diseases* (14).

Brotman, R ym. 2014: Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *The journal of infectious diseases* (210) 11.

Brusselsaers, N ym. 2019: Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* (221) 1: 9–188.

Buchta, V 2018: Vaginal microbiome. *Ceska gynekologie* (83) 5.

Bump, R ja Buesching, W 1988: Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. *American journal of obstetrics and gynecology* (158) 4.

Champer, M ym. 2018: The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* (125) 3.

Chen, Y ym. 2020: Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC infectious diseases* (20) 1.

Donders, G ym. 2017: Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* (36) 1.

Donders, G ym. 2018: Abnormal vaginal microbioma is associated with severity of localized provoked vulvodynia. Role of aerobic vaginitis and *Candida* in the pathogenesis of vulvodynia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* (37) 9.

Engberts, M ym. 2007: *Candida* and dysbacteriosis: a cytologic, population-based study of 100,605 asymptomatic women concerning cervical carcinogenesis. *Cancer* (111) 5.

Erol, O ym. 2014: The impact of copper-containing and levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptives on cervicovaginal cytology and microbiological flora: a prospective study. *The European journal of contraception & reproductive health care* (19) 3.

Gajer, P ym. 2012: Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science translational medicine* (4) 132.

Gao, W ym. 2013: Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases* (13).

Green, K ym. 2015: Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertility and sterility* (104) 6.

Heczko, P ym. 2015: Supplementation of Standard Antibiotic Therapy with Oral Probiotics for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *BMC women's health* (15).

Hester, E ja Middleman, A 2019: A Clinical Conundrum: Chronic Cervicitis. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 32 (3).

Hickey, R ym. 2012: Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* (160) 4: 267–282.

- Hummelen, R ym. 2011: Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PloS one* (6) 11.
- Jakobsson, M ym. 2019: Gynekologiset infektiot. Teoksessa J.Tapanainen, O.Heikinheimo, K. Mäkikallio (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. S 233-256. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Kero, K ja Väisälä, L 2019: *Seksologiaa*. Teoksessa J.Tapanainen, O.Heikinheimo, K. Mäkikallio (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. S 218-228. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Kero, K ja Hieta, N 2018: Poikkeava valkovuoto. *Suomen Lääkärilehti* (73) 49: 2945-2948.
- Kervinen, K ym. 2017: Emättimen mikrobiomi terveyden ylläpitäjänä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* (133) 20: 1887-94.
- Kovachev, S 2018: Defence factors of vaginal lactobacilli. *Critical reviews in microbiology* (44) 1.
- Kovachev, S 2020: Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Archives of microbiology* (202) 2.
- Kremleva, E ja Sgibnev, A 2016: Proinflammatory Cytokines as Regulators of Vaginal Microbiota. *Bulletin of experimental biology and medicine* (162) 1.
- Liu, M ym. 2013: Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PloS one* (8) 11.
- MacIntyre, D ym. 2015: The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Scientific reports* (5).
- Mendling, W 2016: Vaginal Microbiota. *Advances in experimental medicine and biology* (902).
- Mikkola, T 2019: Vaihdevuodet. Teoksessa J.Tapanainen, O.Heikinheimo, K. Mäkikallio (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. S 175-183. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Mitra, A ym. 2016: The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* (4) 1.

Muhleisen, A ja Herbst-Kralovetz, M 2016: Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* (91).

Mäenpää J, ym. 2019: Ulkosynnyttimien, emättimen ja kohdunkaulan kasvaimet. Teoksessa J.Tapanainen, O.Heikinheimo, K. Mäkikallio (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. S 269-284. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Norenhag, J ym. 2020: The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* (127) 2.

Noyes, N ym. 2018: Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis. *PloS one* (13) 1.

O'Hanlon, D ym. 2011: In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC infectious diseases* (11).

Papanikolaou, E ym. 2002: Recurrent bacterial vaginosis in a virgin adolescent: a new method of treatment. *Infection* (30) 6.

Plummer, E ym. 2018: Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples - A pilot study. *PloS one* (13) 1.

Powell, A ja Nyirjesy, P 2015: New Perspectives on the Normal Vagina and Noninfectious Causes of Discharge. *Clinical obstetrics and gynecology* (58) 3.

Ravel, J ym. 2011: Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (1).

- Reichman, O ja Sobel, J. 2014: Desquamative inflammatory vaginitis. *Baillière's best practice and research in clinical obstetrics and gynaecology* (28) 7.
- Romero, R ym. 2014: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* (2) 1.
- Rosca, A ym. 2020: Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. *FEMS microbiology reviews* (44) 1.
- Smith, S ja Ravel, J 2017: The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The journal of physiology* (595) 2.
- So, K ym. 2020: Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PloS one* (15) 9.
- Sodhani, P ym. 2017: Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Is there an Association or is Co-Existence Incidental? *Asian Pacific journal of cancer prevention* (18) 5.
- Tapanainen J, ja Heikinheimo, O 2019: Kuukautiskierron hormonaalinen säätely. Teoksessa J.Tapanainen, O.Heikinheimo, K. Mäkikallio (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. S 23-43. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Tortelli, B ym. 2020: Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. *American journal of obstetrics and gynecology* (222) 5.
- Valenti, P ym. 2018: Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. *Frontiers in immunology* (9).
- Virtanen, S ym. 2019: Vaginal Microbiota Composition Correlates Between Pap Smear Microscopy and Next Generation Sequencing and Associates to Socioeconomic Status. *Scientific reports* (9) 1.
- Zhou, X ym. 2010: The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups. *FEMS immunology and medical microbiology* (58) 2.