



**TURUN  
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen  
tiedekunta

# **Suolistomikrobiomin merkitys aknen puhkeamisessa ja probioottien hoitopotentiali**

Julia Podkolina

Biologia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

16.6.2025

Turku

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

TURUN YLIOPISTO  
Biologian laitos  
Luonnontieteiden ja tekniikan tiedekunta

Julia Podkolina: Suolistomikrobiomin merkitys aknen puhkeamisessa ja probioottien hoitopotentiali

LuK-tutkielma, 21 s.  
Fysiologia ja genetiikka  
Kesäkuu 2025  
Ohjaaja: Manu Tamminen

---

Akne on yleinen tulehduksellinen ihosairaus, joka esiintyy niin nuorissa kuin aikuisissa. Aknen puhkeaminen on ilmiönä erittäin moniulotteinen, eikä sen etiologiaa tunneta vielä tarpeeksi hyvin. Fyysisten oireiden lisäksi, aknella on tutkitusti vaikutusta yksilön mielenterveyteen. Aknen vaikutukset ulottuvatkin laajasti yksilön eri elämänalueille. Aknen hoitomuodot vaihtelevat tämän vakavuuden ja luokituksen mukaan. Markkinoilla olevat hoitomuodot jaetaan paikallisesti annosteltaviin sekä sisäisesti nautittaviin valmisteisiin. Näitä ovat muun muassa hoitavat kosmeettiset valmisteet, antibiootit, hormonivalmisteet sekä aknelääkitys. Lääkinnällisellä interventiolla on tutkitusti hyvä hoitovaste, mutta valmisteiden potentiaalisia sivuvaikutuksia on syytä olla unohtamatta hoitosuunnitelmaa laatiessa.

Suoliston mikrobiomilla ja sen koostumuksen moninaisuudella on osoitettu olevan vaikutusta ihmisen kokonaisvaltaiseen terveyteen. Bakteerikannan moninaisuuden edistäminen, esimerkiksi probioottivalmisteiden tukemana, tarjoaa vaihtoehdoisen lähestymistavan yksilön terveyden tukemiselle. Lisääntynyt ymmärrys suoli-ihoakselin toiminnasta ja sen merkityksestä aknen puhkeamisessa on herättänyt kiinnostusta tutkijoiden keskuudessa. Vaikka ymmärrys suoli-ihoakselin välisistä viestintämekanismista sekä tutkimus probioottien hoitopotentialista ihosairauksien hoidossa on vielä vähäistä, ovat alustavat tulokset kuitenkin lupaavia.

Tämän tutkielman tavoitteena on syventää ymmärrystä suolistomikrobiomin yhteydestä ihon terveyteen, etenkin aknen kehityksessä, sekä tarkastella probioottien hoitopotentialia vaihtoehdoisena hoitomuotona. Tutkielmani aluksi käsittelen suoliston mikrobiomin tyypillistä koostumusta ja yhteyttä sairauksiin. Tämän jälkeen syvennyn suoli-ihoakselin ja siten suolistomikrobiomin ja ihon terveyden vuorovaikutukseen. Lopuksi käyn vielä läpi aknen hoitomuotojen nykytilannetta ja tarkastelen probioottien hoitopotentialia.

---

**Avainsanat:** mikrobiomi, suolistomikrobiomi, suoli-ihoakseli, akne, probiootit, probioottien hoitopotentiali

## SISÄLLYS

1	Johdanto .....	1
2	Suolistomikrobiomi.....	3
2.1	Suolistomikrobiomin kehitys .....	3
2.2	Suolistomikrobiomin tyypillinen koostumus .....	4
2.3	Geenien rooli suolistomikrobiomin koostumuksessa .....	5
2.4	Suolistomikrobiomin homeostaasiin vaikuttavat tekijät .....	6
2.5	Suolistomikrobiomin yhteys sairauksiin .....	8
3	Suolistomikrobiomi ja iho.....	10
3.1	Suolistomikrobiomin yhteys ihon terveyteen .....	10
3.2	Aknen puhkeamiseen johtavat syyt .....	10
3.3	Aknepotilaiden suolistomikrobiomi.....	11
3.4	Ihon mikrobiomi .....	12
3.5	Suoli-ihoakselin säätelymekanismit.....	12
4	Aknen hoitomuotojen nykytilanne ja probioottien hoitopotentiali .....	14
4.1	Hoitomuotojen nykytilanne .....	14
4.2	Probiootit aknen hoidossa .....	16
4.2.1	Probiootit lisäravinteina .....	17
4.2.2	Probiootit kosmetiikkatuotteissa .....	19
5	Yhteenveto .....	20
	Lähteet.....	22

# 1 JOHDANTO

Akne on yleinen ihosairaus, jonka kanssa joutuu elämänsä aikana kamppailemaan jopa 80 % yksilöistä. Akne on yleisintä murrosiässä olevilla nuorilla, mutta monilla tämä jatkuu tai puhkeaa uudestaan aikuisiällä. Aknen tyyppipaikkoja ovat kasvot, kaula, yläselkä sekä rintakehä. Aknelle ominaisia ihomuutoksia ovat komedot eli valko- ja mustapäät sekä erilaiset tulehdusmuutokset, kuten esimerkiksi märkänäppylät, kystat ja ontelot. Etenkin kystat ja ontelot voivat aiheuttaa merkittävää kipua. (Airola, 2020).

Aknen etiologia on moniulotteinen ja sen uskotaan olevan seurausta useiden eri tekijöiden välisestä vuorovaikutuksesta. Talin liikatuotanto, häiriintynyt ihon keratinisaatio, *Cutibacterium acnes* (entinen *Propionibacterium acnes*) bakteerin liikakasvu sekä tulehdusta säätelevät välittäjäaineet vaikuttavat kukin omalla tavallaan aknen syntyyn. (Gollnick, 2015). Niin perimällä kuin ympäristöllä on esitetty olevan merkitystä aknen puhkeamiseen (Heng & Chew, 2020). Etiologian monitekijäisen luonteen takia, on sairauden juurisyyn löytäminen usein haastavaa.

Suolistomikrobiomilla on tutkitusti vaikutusta ihmisen kokonaisvaltaiseen hyvinvointiin sekä kytköksiä erilaisten sairauksien puhkeamiseen. Suoliston mikrobiomin merkitys erilaisissa ihosairauksissa on viime vuosina herättänyt keskustelua ja kiinnostusta tutkimuksen saralla. Suolistomikrobiomin koostumuksella väitetään olevan vaikutusta niin aknen kuin muiden ihosairauksien puhkeamisessa, vaikka tarkkaa mekanismia ei vielä tunnetta. (Widhiati ym., 2022). Suolistomikrobiomin kehitys alkaa jo heti synnytyksen yhteydessä ja muuttuu yksilön elämän aikana esimerkiksi ruokavalion, lääkkeiden ja elintottumusten seurauksena (Rinninella ym., 2019). Näin ollen muutokset suolistomikrobiomin koostumukseen vaikuttavissa tekijöissä saattavat altistaa yksilöitä erilaisille ihosairauksille, kuten aknelle.

Fyysisten vaikutusten lisäksi aknella voi olla merkittäviäkin vaikutuksia yksilön mielenterveyteen. Aknepotilaissa esiintyykin korrelaatiota masennuksen, sosiaalisen eristäytymisen ja jopa lisääntyneen itsemurhariskin kanssa. (Mallon ym., 1999). Tehokkaiden hoitomuotojen saatavuus on siten äärimmäisen tärkeää. Aknen puhkeamiseen johtavia tekijöitä on tutkittava monipuolisesti, jotta pystymme hoitamaan aknea mahdollisimman yksilöllisesti sekä hyvin tuloksin.

Aknen hoito vaihtelee yksilöstä toiseen ja määräytyy sairauden luokituksen ja vakavuuden mukaan. Hoitomuotoina voidaan käyttää muun muassa hoitavia kosmeettisia valmisteita, antibiootteja, hormonivalmisteita sekä aknelääkitystä. Vaikka lääkevalmisteilla on todettu hyviä hoitovasteita, saattaa näillä hoitomuodoilla olla, valmisteiden mukaan, vakaviakin sivuvaikutuksia. (Reynolds ym., 2024). Esimerkiksi antibiooteilla on huomattu olevan vaikutusta suoliston mikrobiomikoostumuksen köyhtymiseen, mikä tutkitusti altistaa erilaisille suolistosairauksille, kuten esimerkiksi krooniselle tulehdukselliselle suolistosairaudelle (engl. inflammatory bowel disease = IBD) (Becker ym., 2017). Suolistomikrobiomin merkityksen ymmärtäminen aknen puhkeamisessa mahdollistaa vaihtoehtoisten, elimistön homeostaasin tukemiseen keskittyvien, hoitotapojen käyttöönoton.

Tutkielmani käsittelee suolistomikrobiomin vaikutusta aknen puhkeamiseen sekä probioottien hoitopotentiaalia. Ensimmäisessä osiossa tarkastelen suolistomikrobiomin tyypillistä koostumusta ja sen homeostaasiin vaikuttavia tekijöitä sekä suoliston yhteyttä eri sairauksiin. Toisessa osiossa syvennyn suoli-ihoakseliin ja sen signalointireitteihin, suolistomikrobiomin ja aknen väliseen yhteyteen sekä aknepotilaille ominaiseen suolistomikrobiomiin. Lopuksi esittelen aknen hoitomuotojen nykytilannetta sekä probioottien mahdollista hoitopotentiaalia aknen kokonaisvaltaisessa hoidossa. Tutkielmani tavoitteena on lisätä ymmärrystä suoliston mikrobiomin vaikutuksesta ihosairauksien, erityisesti aknen, esiintymiseen, tarkastella probioottien hoitopotentiaalia vaihtoehtoisena hoitomuotona sekä korostaa elimistön kokonaisvaltaisen hyvinvoinnin tukemisen merkitystä.

## 2 SUOLISTOMIKROBIOMI

Ihmisen ruoansulatuskanava koostuu mikrobien, kuten bakteerien, virusten ja sienten, dynaamisesta yhteisöstä. Terveen ihmisen suolistomikrobiomi koostuu suhteellisen runsaasta ja monimuotoisesta mikrobiyhteisöstä, jonka kanssa ihminen elää tiiviissä vuorovaikutuksessa. Suolistossa esiintyvien mikrobien genomit koodaavat tuhansia entsyymejä ja aineenvaihduntatuotteita. Nämä yhdisteet ja metaboliset reitit edesauttavat ruoansulatusta, ravintoaineiden pilkkoutumista ja imeytymistä, sekä tukevat immuuni- ja hermojärjestelmän toimintaa. (Ruan ym., 2020). Näin ollen suolistomikrobiomi vaikuttaa merkittävästi yksilön kokonaisvaltaiseen hyvinvointiin.

### *2.1 Suolistomikrobiomin kehitys*

Suolistomikrobiomin kehitys alkaa sikiön ollessa vielä kohdussa. Aikoinaan kohdun on ajateltu olevan ympäristönä täysin steriili, mutta tutkimukset ovat osoittaneet, että myös lapsivedestä löytyy bakteereja, vaikka vain hyvin pienissä määrin (Jiménez ym., 2008).

Yksilön suolistomikrobiomin kehitys käynnistyy nopeasti heti syntymän yhteydessä. Synnytystavan on esitetty vaikuttavan merkittävästi lapsen kehittyvän mikrobiomin koostumukseen. Tutkimusten mukaan alateitse syntyneiden lasten mikrobiomi muistuttaa vahvasti äidin emättimen kaltaista mikrobistoa, kun taas keisarileikkauksella syntyneiden lasten mikrobiomi omaa ihon mikrobistolle tyypillisiä tunnuspiirteitä. (Dominguez-Bello ym., 2010).

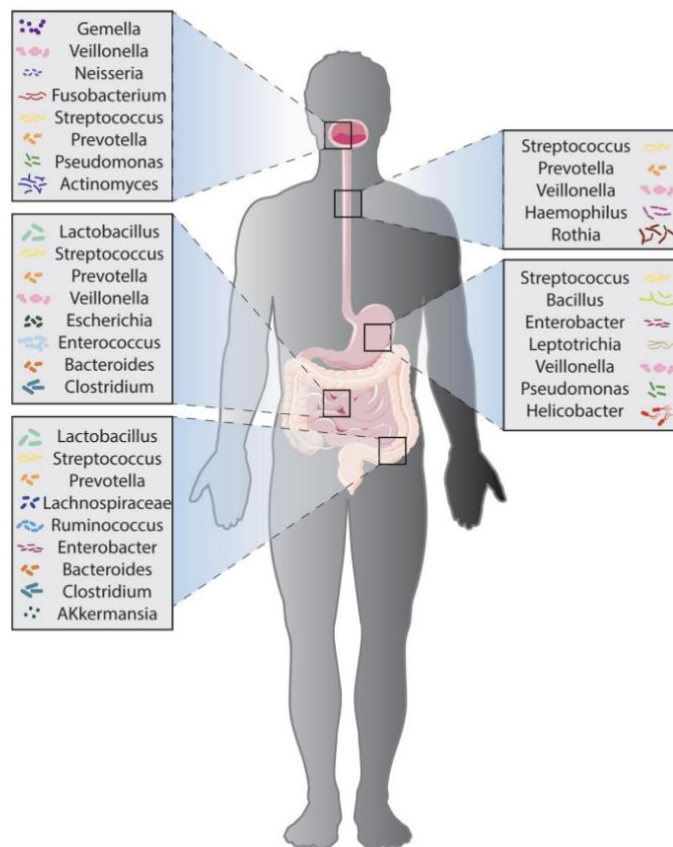
Myös äidinmaidolla on osoitettu olevan positiivista vaikutusta vastasyntyneen mikrobiomin koostumukseen. Äidinmaito muun muassa edistää hyvien mikrobien kolonisaatiota, mikä tukee tasapainoista sekä terveyttä edistävää suoliston mikrobiomia (Lyons ym., 2020). Vastasyntyneen mikrobiomi kehittyy ajan kanssa monipuolisemmaksi sekä koostumukseltaan vakaammaksi. On arvioitu, että lapsen suolistomikrobiomi muistuttaa aikuisen mikrobiomikoostumusta jo noin kolmen vuoden iässä (Yatsunenko ym., 2012).

Suolistomikrobiomi on täten erityisen herkkä muutoksille juuri yksilön varhaisen kehityksen aikana. Lähes steriilissä ympäristössä kehittynyt yksilö altistuu elämänsä

alkuvaiheessa laajasti ympäristönsä mikrobeille, jotka muodostavatkin perustan yksilöllisen mikrobiston kehittymiselle.

## 2.2 Suolistomikrobiomin tyypillinen koostumus

Mikrobiyhteisöjen koostumus sekä metabolinen aktiivisuus vaihtelee suuresti ruoansulatuskanavan sijainnin mukaan (kuva 1). Sijainnin lisäksi, monilla yksilöllisillä tekijöillä, kuten iällä ja ruokailutottumuksilla, on merkitystä mikrobiomin koostumukseen. Yksilöiden välillä voidaan havaita merkittäviäkin mikrobikasvuston eroja. Vaikka mikrobiomin tavanomaista koostumusta ei voida tarkkaan määrittellä, monimuotoisuus ja runsaus ovat terveen mikrobiomin tunnusmerkkejä. (Ruan ym., 2020).



Kuva 1. Mikrobiomin hallitsevien bakteerisukujen vaihtelu ruoansulatuskanavan sijainnin mukaisesti (Ruan ym. 2020, s.3)

Mikrobiomin koostumusta on tutkittu viime vuosina runsaasti. The Human Microbiome Project (HMP) ja Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) olivat ensimmäisiä suurikokoisia mikrobiomiprojekteja. Tutkimusten tavoitteena oli määrittellä terveen mikrobiomin koostumus ja toiminta sekä lisätä ymmärrystä mikrobiomin vaikutuksesta ihmisen normaalifysiologiaan ja sairauksien puhkeamiseen. (Turnbaugh ym., 2007; Qin ym., 2010).

Vaikka tyypillistä koostumusta ei voida tarkalleen määrittellä, terveen aikuisen ihmisen suolistomikrobiomi koostuu suurilta osin Firmicutes-, Bacteroides-, Actinobacteria- ja Proteobacteria -pääjaksoihin kuuluvista bakteereista. Firmicutes ja Bacteroides pääjaksosten välisessä tasapainossa esiintyy kuitenkin yksilöllistä vaihtelua. Vallitseva pääjakso vaihtelee niin tarkasteltavan lokaation kuin eri yksilöiden välillä. (Huttenhower ym., 2012). Metagenomiset tutkimukset ovat puolestaan osoittaneet, että eroista huolimatta, yksilöiden välisten mikrobiyhteisöjen funktionaalinen toiminta on kuitenkin varsin samankaltaista. Perinteisestä mikrobiokoostumuksen selvittämisestä poiketen, mikrobiyhteisöjen rakennetta ja koostumusta voidaankin tutkia mikrobien geneettisen materiaalin funktionaalista tasoa tarkastellen. (Burke ym., 2011).

On tärkeää ymmärtää, millaisista tekijöistä tasapainossa oleva suolistomikrobiomi koostuu, ottaen huomioon myös yksilöiden väliset eroavaisuudet. Tämä tieto muodostaa perustan mikrobiomipoikkeamiin liittyvien sairauksien tutkimiselle.

### *2.3 Geenien rooli suolistomikrobiomin koostumuksessa*

Useassa tutkimuksessa on hyödynnetty genomilaajuisia assosiaatiotutkimuksia (engl. genome-wide association studies = GWAS) selvittääkseen mikrobiomikoostumuksen geneettistä taustaa. Useita lokuksia on paikannettu, mutta tuloksia on ollut haastavaa toistaa. Geenien merkitystä tietynlaisen mikrobiomikoostumuksen esiintymiseen on siis ollut varsin haastavaa todeta. Tämän selittää muun muassa eri tutkimusten väliset erot, kuten näytteiden eroava käsittely ja riittämätön määrä sekä populaatiospesifit erot. Kansainvälinen konsortio MiBioGen perustettiin vastaamaan yllä mainittuihin haasteisiin.

Tutkimuksessaan Kurilshikov ym. (2021) suorittivat 16S ribosomaalisen RNA:n sekvensoinnin yli 18 000 näytteellä, 24:stä eri kohortista ympäri maailmaa (USA,

Kanada, Israel, Etelä-Korea, Saksa, Tanska, Alankomaat, Belgia, Suomi, Ruotsi ja Englanti). Populaatioiden välisiä mikrobiomikoostumuksia verrattiin toisiinsa ja dataa analysoitiin selvittääkseen mikrobiomin koostumukseen sekä mikrobien esiintyvyyteen vaikuttavia geenilokuksia. Kohorttien mikrobikoostumuksessa havaittiin suurta vaihtelua: vain 9 sukua 410:stä esiintyi yli 95%:ssa näytteistä. Näin ollen geenien roolin mikrobiston monimuotoisuudessa sekä periytyvyydessä todettiin olevan vähäinen.

Myös Rothschild ym. (2018) osoitti tutkimuksessaan, että geenit assosioituvat mikrobikoostumuksen kanssa vain hyvin heikosti. Geneettisiin tekijöihin verrattuna, ympäristötekijöillä todettiin olevan paljon suurempi vaikutus yksilön mikrobiomin koostumukseen. Tutkimuksessa havaittiin, että samassa kotitaloudessa asuvilla, toisilleen sukua olemattomilla henkilöillä, esiintyi merkittäviä samankaltaisuuksia suolistomikrobiomin koostumuksessa.

## *2.4 Suolistomikrobiomin homeostaasiin vaikuttavat tekijät*

Kuten aikaisemmin todettiin, yksilöiden suolistomikrobiomien välillä voi esiintyä merkittävää vaihtelua. Näin ollen myös mikrobiomin homeostaasi on hyvin yksilöllinen. Suolistomikrobiomin koostumukseen ja tasapainoon vaikuttavat monet ympäristötekijät, kuten ruokailutottumukset, elintavat ja lääkkeet (Rinninella ym., 2019). Mikrobiomin yksilöllinen tasapaino on täten alttiina muutoksille läpi kaikkien elämänvaiheiden.

Useat eri tutkimukset ovat osoittaneet, että yksilön ruokavaliolla on suurin vaikutus suolistomikrobiomin koostumukseen. Zhernakova ym. (2016) esittivät tutkimuksessaan korrelaatiota bakteerikasvuston koostumuksen ja energialähteen, kuten hiilihydraattien, proteiinien ja rasvojen, sekä tiettyjen elintarvikkeiden välillä. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävä ruokavalio korreloi bakteerikasvuston runsauden laskun kanssa, kun taas vähähiilihydraattisella ruokavaliolla oli päinvastainen vaikutus. Myös täysmaidon nauttiminen korreloi bakteerikasvuston runsauden laskun kanssa, kun taas piimällä osoittautui olevan positiivinen vaikutus runsauteen. Lisäksi alkoholipitoisilla tuotteilla, teellä, kahvilla ja sokeripitoisilla virvoitusjuomilla oli vaikutusta mikrobiomin koostumukseen. Punaviinillä, teellä ja kahvilla oli positiivinen vaikutus bakteerikasvuston runsauteen, kun taas sokeripitoisilla virvoitusjuomilla päinvastainen. (Zhernakova ym., 2016). Lisäksi runsaasti kuitua sisältävällä ruokavaliolla on osoitettu olevan korrelaatiota suoliston määrällisesti runsaampaan bakteerikantaan (Marques ym.,

2017). Näin ollen vähähiilihydraattinen ja kasvispainotteinen ruokavalio edistää suolistomikrobiomin runsautta, kun taas länsimaiset ruokailutottumukset usein johtavat suolistomikrobiomin köyhtymiseen.

Pitkäaikaisilla ruokailutottumuksilla on jo pitkään tiedetty olevan vaikutusta suoliston mikrobiomikoostumukseen (Wu ym., 2011). On kuitenkin huomionarvoista, että jo lyhytaikaisella altistumisella tietyille ravintoaineille on osoitettu olevan mikrobiomin koostumusta muokkaavia vaikutuksia (David ym., 2014).

Ruokavalion lisäksi elintavoilla, kuten fyysisellä aktiivisuudella, on esitetty olevan vaikutusta suolistomikrobiomin koostumukseen. Evans ym. (2014) osoittivat eläinmalleilla, että fyysinen aktiivisuus aiheuttaa muutoksia suolistomikrobiomin rakenteessa. Clarke ym. (2014) puolestaan havaitsivat ensimmäisten joukossa, että ilmiö esiintyy myös ihmisissä. Myös useat myöhemmät tutkimukset ovat tukeneet fyysisen aktiivisuuden ja suolistomikrobiomin koostumuksen välistä yhteyttä. (Estaki ym., 2016; Allen ym., 2018).

Myös lääkinällisillä valmisteilla näyttäisi olevan vaikutusta suolistomikrobiomin homeostaasiin. Tutkimuksessaan Anthony ym. (2022) tarkastelivat neljän yleisesti käytössä olevan antibiootin vaikutuksia terveiden aikuisten suolistomikrobiomiin. Antibioottihoito johti odotetusti suolistomikrobiomin köyhtymiseen ja mikrobiston palautuminen antibioottikäsittelyä edeltävään tilaan riippui pitkälti käytetystä valmisteesta. Mikrobiston normaalitila saavutettiin kaikissa käsittelyryhmissä vasta kahden kuukauden kuluttua valmisteen käytön loppumisesta.

Vaikka antibioottien vaikutuksista yksilön terveyteen on tiedetty jo suhteellisen pitkään, tieto monista vaikutuksista on vielä laajasti puutteellista. Esimerkiksi yksilökehityksen varhaisessa vaiheessa tapahtuneen lyhytaikaisen antibioottialtistuksen pitkäkestoisista vaikutuksista on vielä varsin vähän tietoa. Hong ym. (2024) pyrkivät vastaamaan tähän tutkien ilmiötä hiirillä. Tutkimuksessaan Hong tarkkaili antibioottia saaneita hiiriä 14 kuukautta kestävässä kokeessa, jossa selvisi, että jo lyhytaikainen altistus antibiooteille johti suuriin muutoksiin yksilöiden suolistomikrobiomin koostumuksessa. Vaikka mikrobiston moninaisuus lähti palautumaan antibiootin käytön loputtua, tutkimuskohteiden mikrobiomit eivät saavuttaneet antibioottikäsittelyä edeltävää tilaa edes 14 kuukauden kuluttua. Tähän näyttöön tukeutuen on perusteltua harkita entistä tarkemmin antibioottivalmisteiden käytön tarpeellisuutta, etenkin lasten sairauksien

hoidossa. Antibioottien lisäksi myös diabeteksen, korkean kolesterolin sekä refluksitautien hoitoon käytetyillä lääkkeillä on huomattu olevan vaikutusta suolistomikrobiomiin (Zhernakova ym., 2016).

Nykypäivänä elintottumukset ovat muuttumassa nopeasti suuntaan, jossa ruokavalio koostuu yhä enemmän suolistomikrobiomia heikentävistä ravintoaineista ja fyysisen aktiivisuuden merkitys arjessa sekä työelämässä on vähentynyt. Tämä muutos on erityisen selkeä länsimaissa. Kehityssuunta ei välttämättä tue bakteerikannan luonnollista dynaamista tasapainoa, mikä osaltaan altistaa dysbioosiin liittyville sairauksille. Näitä tarkastellaan kattavammin seuraavassa luvussa. Suolistomikrobiston herkkyys muutoksille on samanaikaisesti sekä huolestuttavaa että huojentavaa. Vaikka mikrobiomi reagoi nopeasti haitallisiin elintapoihin, positiivisia muutoksia voidaan saavuttaa varsin nopeasti, mikäli yksilö sitoutuu elintapamuutokseen.

## *2.5 Suolistomikrobiomin yhteys sairauksiin*

Suolistomikrobiomilla tiedetään olevan vaikutusta elimistön kokonaisvaltaiseen hyvinvointiin ja suolistomikrobiomiin viitataan ajoittain elimistömme ”unohdettuna elimenä” (engl. ”forgotten organ”) (O’Hara & Shanahan, 2006). Mikrobiomin rakenneosat – bakteerit, virukset ja sienet – vuorovaikuttavat keskenään sekä isännän immuunijärjestelmän kanssa tavalla, jolla on vaikutusta tautien patogeneesiin (Clemente ym., 2012).

Sairauksien kehitystä tarkasteleva lähestymistapa on ollut vahvasti kytköksissä ”yksi mikrobi – yksi sairaus” tyyliseen ajattelutapaan. Tämä lähestymistapa on kuitenkin osoittautunut liian yksinkertaiseksi. Ymmärrys mikrobiomin koostumuksen monipuolisuudesta ja vuorovaikutusten moniulotteisuudesta on vahvistanut käsitystä siitä, että tietyt sairaudet voivat puhjeta suolistomikrobiomin dysbioosin seurauksena ennemmin kuin yksittäisen, sairaudelle altistavan bakteerin vaikutuksesta. (Clemente ym., 2012).

Suolistomikrobiomin merkitys adaptiivisen immuunijärjestelmän toiminnassa sekä tulehdus- ja metaboliareittien säätelyssä on osoitettu merkittäväksi. Mikrobiomi aktivoi muun muassa immunoglobuliini A:n eritystä ja säätelee auttaja- ja regulatoristen T-solujen välistä homeostaasia. Lisäksi suolistomikrobiomin dysbioosiin liittyvä

lisääntynyt suolen seinämän läpäisevyys näyttäisi altistavan eri sairauksille. (Salem ym., 2018)

Suolistomikrobiomi osaltaan ohjaa suoliston immuunijärjestelmän toimintaa, jolloin sen monimuotoisuuden köyhyys saattaa altistaa yksilön erilaisille immuunijärjestelmän häiriöille, kuten esimerkiksi allergioille. (Round & Mazmanian, 2009). Tutkimuksessaan De Filippis ym. (2021) osoittivat, että dysbioosissa olevan suolistomikrobiomin aiheuttama tulehduksellisen vaste korreloi varhaisiän allergioiden kanssa. Tämä tukee ajatusta, siitä kuinka suolistomikrobiomin yhteys terveeseen ja sairaaseen fenotyyppiin alkaa jo heti syntymästä lähtien.

Suolistomikrobiomilla on odotetusti vaikutusta erilaisiin, paikallisesti esiintyviin, ruoansulatuskanavan sairauksiin. Mikrobiomin vaikutusta on selvitetty laajasti muun muassa yleisimmän ruoansulatuskanavan sairauden, ärtyvän suolen oireyhtymään (engl. inflammatory bowel syndrome = IBS), esiintymiseen (Liu ym., 2023). Lisäksi tulehduksellisen suolistosairauden, (engl. inflammatory bowel disease = IBD), on laajasti hyväksytty johtuvan suolistomikrobiomin ja suoliston immuunijärjestelmän välisten vuorovaikutusten muutoksista (Morgan ym., 2012; Imhann ym., 2017). Esimerkiksi Morgan ym. (2012) ja Imhann ym. (2017) ovat tutkimuksillaan osoittaneet, että IBD:tä sairastavien potilaiden suolistomikrobiomin koostumus eroaa terveistä kontrolliryhmistä.

Suolistoon keskittyneiden sairauksien lisäksi suolistomikrobiomin koostumuksella, etenkin dysbioosilla, on havaittu olevan yhteyksiä myös muihin sairauksiin. Näitä ovat esimerkiksi kardiovaskulaariset sairaudet (Jie ym., 2017), autoimmuunisairaudet (Xu ym., 2022) sekä erilaiset syövät (Schwabe & Jobin, 2013). Tämän lisäksi suolistomikrobiomin sekä aivojen välistä yhteyttä on selitetty suoli-aivo-akselin toiminnalla. Suoli-aivo-akselin vuorovaikutus on kaksisuuntaista, jolloin suolistomikrobit kommunikoivat aivojen kanssa ja aivot puolestaan säätelevät suoliston toimintaa ja mikrobiomin koostumusta. Tämä tarjoaa uuden lähestymistavan useiden sairauksien, kuten masennuksen, autismin, IBD:n ja Parkinsonin taudin, hoidossa. (Dinan & Cryan, 2017).

## 3 SUOLISTOMIKROBIOMI JA IHO

### 3.1 *Suolistomikrobiomin yhteys ihon terveyteen*

Suolistomikrobiomin vaikutuksia yksilön kokonaisvaltaiseen terveyteen on tutkittu ja kuten aikaisemmin mainittu, yhteyksiä on löytynyt laajasti eri sairauksiin. Oletus siitä, että suoliston terveydellä olisi myös jokin yhteys ihosairauksiin on siis jo ajatuksen tasolla varsin järkeenkäyvä.

Suolistomikrobiomin dysbioosia esiintyy erilaisissa tulehduksellisissa sairauksissa, johon myös monet ihosairaudet kategorisoidaan. On myös havaittu, että suolistosairauksista kärsivillä usein esiintyy myös erilaisia ihosairauksia. Esimerkiksi 7-11% IBD:tä sairastavilla on huomattu esiintyvän myös psoriaasia, eli ihon kroonista tulehdustautia (B. L. Huang ym., 2012). Psoriaasin lisäksi, mikrobiston dysbioosilla on huomattu olevan yhteyttä atooppisen dermatiitin sekä aknen puhkeamiseen (Salem ym., 2018). Ilmiöstä puhutaan usein termillä suoli-ihoakseli (eng. ”gut-skin axis”).

Suoliston ja ihon välinen yhteys näyttäisi olevan vahvasti kytköksissä yksilön immuunijärjestelmään signaalointiin (Salem ym., 2018). Sairauksien puhkeamiseen johtavat syyt ovat usein moninaiset ja itse säätelymekanismit taas hyvin monimutkaiset. Voi siis olla hyvin vaikeaa painottaa yhden tekijän tärkeyttä toisen edelle. Suolistomikrobiomin roolia kannattaa siis lähestyä näkökulmasta, joka hyväksyy monitekijäiset yhteisvaikutukset.

### 3.2 *Aknen puhkeamiseen johtavat syyt*

Myös aknen puhkeamiseen johtavat syyt ovat varsin monitekijäiset. Aknen patofysiologian ensisijaisiksi tekijöiksi on osoitettu talin liikatuotanto, ihohuokosten tukkeutuminen sekä *C. acnes* bakteerin aiheuttamat uudistuneet tulehdukset. Muun muassa ihon mikrobiomilla, hormoneilla, immuunivasteella ja ruokavaliolla on osoitettu olevan merkitystä. (Salem ym., 2018). Näistä tekijöistä rakentuva monimutkainen syy-seuraussuhde vaikeuttaa aknen puhkeamisen juurisyiden löytämistä.

Suoliston roolista aknen puhkeamisessa on puhuttu jo pitkään. John H. Stokes ja Donald M. Pillsbury esittivät jo 1930-luvulla suolistovälitteisen mekanismin, joka loi perustan

suoli-aivo-iho-akselin teorialle. Tästä on myöhemmin jalostettu suoli-ihoakselia käsittelevä teoria. Heidän hypoteesinsa mukaan erilaiset tunnetilat muokkaavat suolistomikrobiomin koostumusta ja siten lisäävät suoliston läpäisevyyttä, mikä taas lopulta johtaa niin elimistön paikalliseen kuin systeemiseen tulehdukseen. (Bowe & Logan, 2011).

### 3.3 Aknepotilaiden suolistomikrobiomi

Kuten aikaisemmin todettiin, yhtä terveyttä edistävää suolistomikrobiomikoostumusta ei ole. Terveellä suolistomikrobiomilla on kuitenkin tälle ominaisia markkereita. Täten on myös havaittu, että aknepotilaiden suolistomikrobiomi eroaa merkittävästi terveiden yksilöiden mikrobiomista.

Tutkimuksessaan Deng ym. (2018) osoitti aknesta kärsivän ryhmän suolistomikrobiomin koostumuksen olleen huomattavasti köyhempi kuin verrokkiryhmässä. Tutkimuksessa aknesta kärsivät jaettiin useampaan ryhmään, aknen vakavuuden mukaan. Aknesta kärsivien ryhmien välillä ei kuitenkaan nähty merkittäviä eroja suolistomikrobiomin monimuotoisuudessa. Verrattuna kontrolliryhmään, akneryhmissä esiintyi vähemmän *Firmicutes* pääjakson bakteereja ja runsaammin *Bacteroides* bakteereja. Vastaava *Firmicutes/Bacteroides* välinen suhde havaitaan myös länsimaista ruokavaliota noudattavilla henkilöillä. Tämän lisäksi aknesta kärsivien henkilöiden suolistomikrobiomissa merkittävimmät muutokset liittyivät *Clostridia*, *Clostridiales*, *Lachnospiraceae* ja *Ruminococcaceae* bakteerien köyhtymiseen.

*Firmicutes/Bacteroides* välisen suhteen merkittävyys vaihtelee hieman tutkimusten välillä. Vaihtoehtoisesti Yan ym. (2018) tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja potilas- ja kontrolliryhmän välillä, vaikka trendi olikin samankaltainen. Heidän tutkimuksessaan taas osoitettiin merkittäviä eroja *Proteobacteria* ja *Actinobacteria* bakteerien runsaudessa kohorttien välillä. Akneryhmässä nähtiin runsaampi määrä *Proteobacteria* bakteereja ja niukemmin *Actinobacteria* bakteereja verrattuna kontrolliryhmään. Tämän lisäksi aknepotilailta havaittiin vähemmän *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* ja *Allolabaculum* suvun bakteereja mikrobiomiprofilissa.

Puolestaan Y. Huang ym. (2021) osoitti tutkimuksessaan, että aknea sairastavien suolistomikrobiomin koostumuksessa esiintyvät erot ovat kytköksissä henkilön sukupuoleen. Tutkimuksella osoitettiin, että miehillä esiintyy suurempia mikrobikoostumuseroja terveeseen ja aknea sairastavan fenotyypin välillä, kun taas naisilla muutos oli lievempi. Sillä köyhtynyt mikrobiomi on kytköksissä tulehdukselliseen fenotyyppiin, voidaan miehillä yleisimmin esiintyvän vakavamman aknemuodon osaltaan selittää tällä muutoksella. (Szepietowska ym., 2023).

### *3.4 Ihon mikrobiomi*

Iholla esiintyy yli 200 eri sukuun kuuluvia bakteereja, joista suurin osa on vaikutuksiltaan kommensaaleja, eli eivät aiheuta isännälleen haittaa. Eri bakteerilajit ovat sopeutuneet kehon eri alueisiin, jolloin ihomikrobiomi voi vaihdella koostumukseltaan suurestikin riippuen siitä, onko kyseessä esimerkiksi kasvot tai jalkapohja. (Grice ym., 2009). Mikäli mikrobiomin potentiaalia ihosairauksien hoidossa halutaan hyödyntää, on tämä merkittävä ero myös huomioitava.

Kommensaalit bakteerit toimivat monipuolisen ja ihon terveyttä edistävän mikrobiomin perustana. Iholla esiintyvät mikrobit auttavat muun muassa ennaltaehkäisemään erilaisia sairauksia, kuten esimerkiksi aknen puhkeamista. Kyseiset bakteerit kilpailevat patogeenisten bakteerien kanssa samasta ekolokerosta ja näin vähentävät iholle epäedullisten bakteerin kolonisaatiota. Kommensaalit bakteerit erittävät myös antimikrobisia aineita sekä muokkaavat ihon immuunivastetta, jolloin puolustautuminen patogeenisiä bakteereja vastaan on tehokkaampaa. (Yu ym., 2020).

### *3.5 Suoli-ihoakselin säätelymekanismit*

Suolistomikrobiomin vaikutus ihon terveyteen on kerryttänyt vahvaa kiinnostusta ja ilmiötä onkin tutkittu varsin paljon viime vuosina. Vaikka näyttöä suoli-ihoakselin välisestä yhteydestä löytyy, on tarkka säätelymekanismi kuitenkin vielä pimennossa. Useita teorioita on kuitenkin esitetty ja alla tarkastelen vahvinta näyttöä omaavat mekanismit.

Suoliston ja ihon välinen kommunikaatio tapahtuu pitkälti immuunivälitteisesti, immuunijärjestelmän useiden eri komponenttien välittämänä. Suolistomikrobiomin dysbioosi johtaakin muutoksiin immuunivasteessa. Suolistossa esiintyvät kormensaalimikrobit ja näiden tuottamat metaboliitit, eli aineenvaihduntaan osallistuvat aineet, edistävät muun muassa lymfosyyttien toimintaa ja siten saavat aikaan anti-inflammatorista vastetta. Puolestaan suolistossa esiintyvät patogeeniset mikrobit saavat aikaan vaihtoehtoisen reaktion, näin tehostaen tulehdusta lisäävien T-solujen esiintymistä. Immuunivaste myös estyy mikrobien tuottamien metaboliittien, lyhyketjuisten rasvahappojen (engl. short chain fatty acids = SCFA), avustamana. Tässä erityisen merkittävänä toimii butyraatti, joka osallistuu niin immuunisolujen aktivointiin kuin apoptoosin, eli solukuoleman, säätelyyn. Tämän lisäksi butyraatti edesauttaa suolen seinämän eheyden ylläpitoa. (Salem ym., 2018). Butyraattia tuotetaan muun muassa *Clostridia* bakteerien toimesta. Kuten aikaisemmin todettiin, aknepotilaiden suolistomikrobiomi on köyhtynyt muun muassa *Clostridia* bakteerin osalta, mikä ainakin osaltaan voisi selittää aknepotilaissa esiintyvää suurentunutta tulehdusvastetta. (Consolandi ym., 2015).

Suolistomikrobiomi saattaa vaikuttaa ihon fysiologiaan ja patologiaan myös mikrobien sekä näiden metaboliittien suoralla kulkeutumisella iholle. Dysbioosissa oleva suolistomikrobiomi altistaa yksilöä patogeenisille mikrobeille, jotka saavat aikaan muutoksia suolen seinämän rakenteessa. Vaurioitunut suolen seinämä johtaa seinämän lisääntyneeseen läpäisevyyteen. Mikrobeita läpäisevää suolen seinämän tilaa tunnetaan myös termillä ”leaky gut”. Suolen seinämän läpäisseet mikrobit ja/tai metaboliitit päätyvät verenkierron kuljettamana iholle, jossa taas häiritsevät ihon omaa homeostaasia johtaen muutoksiin ihon normaalifloorassa. (O’Neill ym., 2016). Myös suolen seinämän läpäisevien mikrobien DNA:n on osoitettu johtavan systeemiseen immunologiseen reaktioon. Esimerkiksi psoria sairastavien potilaiden veren plasmasta on eristetty normaalisti suolesta löytyvien mikrobien DNA:ta. (Ramírez-Boscá ym., 2015). Nämä löydökset tukevat ajatusta siitä, että suolistomikrobien kulkeutuminen systeemisesti saattaa hetkauttaa ihon homeostaattista tilaa näin altistaen yksilöä tulehduksellisille ihosairauksille.

Homeostaasissa olleessaan iho kykenee suojaamaan sekä korjaamaan itseään tehokkaasti, ylläpitäen sen hyvinvointia. Ihon uloimman suojakerroksen, orvaskeden (engl. epidermis), jatkuva uusiutuminen on keskeistä ihon terveyden kannalta. Kun

uusiutumisprosessi etenee normaalisti, ihon suojamuuri estää tehokkaasti ärsykkeiltä, kuten vieraiden organismien ja aineiden, tunkeutumiselta. (Salem ym., 2018). Suolistosta peräisin olevat metaboliitit sekä mikrobien DNA puolestaan vaikuttavat keratinosyytteihin sekä ihon immuunijärjestelmään, kuten T-solujen toimintaan. Immuunijärjestelmän aktivoituminen sekä muutokset metabolisessa vasteessa lopulta vaikuttavat ihomikrobiomin koostumukseen ja siten elimistön ulkoisen suojamuurin tehoon. (Yoo ym., 2020).

## 4 AKNEN HOITOMUOTOJEN NYKYTILANNE JA PROBIOOTTIEN HOITOPOTENTIAALI

### *4.1 Hoitomuotojen nykytilanne*

Tällä hetkellä markkinoilta löytyy useita eri valmisteita aknen hoitoon, niin lääkärin määräämiä kuin reseptivapaita sekä paikallisia ja systeemisiä vaihtoehtoja. Tästä syystä sopivimman vaihtoehdon löytäminen voi olla haastavaa. Valmisteet kohdistuvat usein kyseisen vaivan patofysiologisiin mekanismeihin, jolloin valmisteiden ja hoitomuodon valinta määräytyy lähtökohtaisesti aknen tyypin ja vakavuuden mukaan. Myös kahden tai useamman eri valmisteiden samanaikaista käyttöä suositellaan, sillä tämä usein tuottaa parempia tuloksia. (Kraft & Freiman, 2011).

Aknen hoito ja lääkitys on pysynyt kutakuinkin samanlaisena jo pidempään. Vuonna 2004 julkaistussa katsausartikkelissa tarkasteltiin lähes 250 kpl aknen hoitoprotokollaa käsittelevää artikkelia, jotka oli julkaistu vuosien 1966–2004 aikana. Artikkelissa esitetyt havainnot ja tulokset ovat yhä linjassa hoitomuotojen nykytilanteen kanssa. Lievää ja keskivaikeaa aknea hoidetaan lähtökohtaisesti paikallisesti. Paikallisen hoidon kulmakiviä ovat retinoidit sekä antimikrobiset valmisteet, kuten bentsoyyliperoksidi ja paikalliset antibiootit. Puolestaan vaikea akne usein vaatii systeemistä hoitoa. Systeemisiä, sisäisesti nautittavia, valmisteita ovat muun muassa oraaliset antibiootit, hormonivalmisteet sekä aknelääkitys, kuten esimerkiksi Isotretinoiini. Paras hoitovaste nähdään, kun hoitomuoto valikoidaan kliinisen oirekuvan mukaan. (Haider & Shaw, 2004)

Komedoaknen hoidossa ensisijaisena hoitomuotona pidetään retinoidivalmisteita. Paikallisesti levitettäviä retinoideja hyödynnetään kuitenkin myös tulehduksellisen aknen hoidossa. Retinoidit muun muassa normalisoivat follikulaarista keratiinisaatiota, estäen ihon rauhasen tukkeutumista ja siten myös komedojen kehittymistä. Tämän lisäksi, retinoideilla on anti-inflammatorisia vaikutuksia, jolloin nämä vähentävät tulehdusvastetta tulehduksellisen aknen hoidossa. Retinoidit myös tehostavat muiden paikallisten valmisteiden läpäisykykyä. (Gollnick, 2015; Kolli ym., 2019).

Lievän ja keskivaikean tulehduksellisen aknen hoidossa taas suositetaan retinoidien lisäksi paikallisesti levitettäviä antimikrobisia aineita, kuten bentsoyyliperoksidia ja antibiootteja (Haider & Shaw, 2004). Bentsoyyliperoksidin teho perustuu laajalti kolmeen eri mekanismiin. Bentsoyyliperoksidi omaa bakterisidisen (bakteereja tappavan) vaikutuksen, joka kohdentuu aknea aiheuttavan *C. acnes* bakteerin hillitsemiseen. Bentsoyyliperoksidi myös lieventää komedojen kehittymistä sekä hillitsee iholla esiintyvää tulehdusta. Yksinomaan paikallisen antibiootin käyttö aknen hoidossa useasti johtaa antibioottiresistenssiin *C. acnes* bakteerissa. Tästä syystä suositellaankin, että paikallista antibioottihoitoa tuetaan esimerkiksi bentsoyyliperoksidivalmisteella. (Kraft & Freiman, 2011; Yang ym., 2020).

Vakavan tulehduksellisen aknen hoidossa parhaan hoitovasteen tarjoavat systeemiset antibiootit ja Isotretinoiini. Systeemisten antibioottien hoitoteho perustuu antimikrobisiin sekä tulehdusta vähentäviin vaikutuksiin. Antibioottivalmisteiden pitkittynyttä käyttöä on kuitenkin mahdollisuuksien mukaan vältettävä, jolloin voidaan hillitä näiden lisäämää antibioottiresistenssiriskiä. Myös systemaattisen antibioottihoiton tueksi on suositeltavaa ottaa käyttöön jokin paikallinen valmiste. Antibioottien lisäksi, A-vitamiinin johdannaisiin kuuluva Isotretinoiini tarjoaa helpotusta vakavasta aknemuodosta kärsiville, vaikka usein pysyvä hoitoteho vaatiikin toisen hoitosyklin. (Haider & Shaw, 2004).

Aknen hoidossa voidaan myös turvautua hormonivalmisteisiin, mikäli muut valmisteet eivät saavuta riittävää vastetta. Hormonivalmisteet lieventävät etenkin androgeeniylimäärästä kärsivien potilaiden aknen oireita. Hormonivalmisteilla on osoitettu hyviä tuloksia aknen hoidossa riippumatta yksilön hormonitasapainon tilasta, jolloin valmiste voikin tarjota oireiden lievitystä usealle. (Thiboutot & Chen, 2003). Etenkin estrogeeniä sisältävät ehkäisytabletit ovat tutkimusten mukaan tehokkaita aknen oireiden hoidossa. Puolestaan yksinomaan progesteronia sisältävät valmisteet saattavat

pahentaa aknea. Vaikka hormonivalmisteet saattavat lievittää aknea, saattaa tämä vaikutus olla vain hetkellinen ja oireet voivat uusiutua valmisteiden käytön lopettamisen jälkeen. (Kraft & Freiman, 2011).

Vaihtoehtoisista hoitomuodoista, kuten yrttivalmisteista, ja niiden hoitotehosta sekä turvallisuudesta on toistaiseksi vähän tieteellistä näyttöä. Kuitenkin erään tutkimuksen mukaan, paikallisesti levitettävä teepuuöljy sai aikaan tehokkaan, mutta perinteisten valmisteiden rinnalla hieman hitaamman, hoitovasteen. (Kraft & Freiman, 2011).

Vaikka yllä mainittujen valmisteiden hoitoteho on vakuuttava, aknea hoitavilla valmisteilla esiintyy lukuisia erilaisia sivuvaikutuksia, jotka vaihtelevat lievästä aina vakaviin. Esimerkiksi kohonneen antibioottiresistenssirisikin lisäksi, antibioottien pitkittynyt käyttö saattaa johtaa suoliston toimintahäiriöiden, kuten tulehduksellisen suolistosairauden puhkeamiseen (Becker ym., 2017). Isotretinoiini taas puolestaan tunnetaan sen vakavista sivuvaikutuksista, kuten limakalvojen kuivumisesta ja maksa-arvojen muutoksista, sekä myös valmisteiden käyttörajoitteista, kuten raskaudenaikaisesta käyttökiellosta. Yksilön terveydentilaa seurataankin hyvin tiheästi valmisteiden käytön aikana. (Reynolds ym., 2024). Täten valmisteiden mahdolliset sivuvaikutukset on aina otettava puheeksi valmistellessa potilaan hoitosuunnitelmaa.

## *4.2 Probiotit aknen hoidossa*

Probiotit voidaan määritellä eläviksi mikrobivalmisteiksi, jotka oikein annosteltuna tarjoavat käyttäjälleen terveydellisen hyödyn (Hill ym., 2014). Probiotien hoitovaste on herättänyt viime aikoina kiinnostusta monella eri alalla ja tutkimus probiotien potentiaalista ihonhoidossa sekä ihosairauksien lievittämisessä onkin lisääntynyt merkittävästi.

Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että suoliston mikrobiomilla on vaikutusta immuunijärjestelmään sekä lukuisiin ihon tulehduksellisiin tiloihin, kuten psoriasiksen, aknen ja atooppisen ihottuman kehittymiseen. Lisääntynyt ymmärrys suoliston ja ihon välisestä yhteydestä on herättänyt kiinnostusta probiotien hoitovasteen selvittämiseen. Tiedetään, että probiotit tukevat suoliston normaalia mikrobiomia lisäämällä hyvän bakteerikannan runsautta. Lisäksi probiooteilla on tutkitusti havaittu olevan anti-

inflammatorisia vaikutuksia, niin paikallisesti annosteltuna kuin systeemisellä tasolla (Hacini-Rachinel ym., 2009).

Vaikka jatkotutkimuksille onkin tarvetta, on probioottien hoitotehon alustava näyttö lupaavaa. Probioottien hyödyntäminen aknen ja muiden tulehduksellisten ihosairauksien hoidossa tarjoaa vaihtoehtoisen lähestymistavan perinteisten lääkinnällisten hoitomuotojen rinnalle. Pyrkimys mahdollisimman monipuoliseen hoitovalikoiman tarjoaa jokaiselle potilaalle mahdollisuuden yksilöllisempään hoitoon ja siten myös pitkällä aikavälillä sairauden tehokkaampaan hallintaan.

Kuten on jo aiemmin todettu, ympäristötekijöillä on tutkimusten mukaan suurempi vaikutus suolistomikrobiomin koostumukseen kuin yksilön geneettisellä taustalla. Tämän vuoksi mikrobiomin muokkaamisen kliininen hoitopotentiali voidaan nähdä sovellettavan laajasti, potilaan geneettisestä taustasta riippumatta. (Rothschild ym., 2018).

#### 4.2.1 Probiootit lisäravinteina

Suolistobakteeriston moninaisuutta on mahdollista tukea erilaisin keinoin. Ruoassa luontaisesti esiintyvien probioottien lisäksi, sisäisesti nautituilla probioottivalmisteilla voidaan melko vaivattomasti tukea suoliston bakteerikannan monipuolisuutta ja homeostaasia. Viime vuosina aiheesta on julkaistu useampi eri tutkimus ja näyttö onkin ollut lupaavaa.

Ruoassa esiintyvien probioottien määrää voidaan rikastaa ja siten myös hyödyntää terapeuttisessa tarkoituksessa. Kim ym. (2010) selvitti tutkimuksessaan laktoferriinillä rikastetun fermentoidun maidon vaikutuksia aknen esiintymiseen 18-30 vuotiaissa koehenkilöissä. Kaksitoista viikkoa kestäneen hoidon aikana 200 mg laktoferriiniä sisältävän maitovalmisteen havaittiin vähentävän tulehduksellisten akneleesioiden määrä 38.6% sekä kokonaisleesioiden määrää 23.1%, verrattuna kontrolliryhmään. Laktoferriini osoittautui vaikuttavan myös talintuotantoon, mikä väheni 31.1%, lumelääkettä saaneeseen kontrolliryhmään verrattuna.

Itse probioottivalmisteiden tehoa aknen hoidossa on tutkittu muun muassa Jung ym. (2013) toteuttamassa kliinisessä kokeessa, jossa probiootin sisältämät *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* (alalaji *bulgaricus*) sekä *Bifidobacterium bifidum*

kannat johtivat yhtä tehokkaaseen hoitovasteeseen kuin päivittäinen 100 mg annos minosykliiniä (aknen hoitoon käytettävä antibiootti). Positiivisia vaikutuksia huomattiin jo neljän viikon kohdalla. Tutkimusta jatkettiin aina 12 viikkoon asti, jolloin suurin teho saavutettiin probiootin ja minosykliinin yhdistelmähoitoryhmässä. Täten probiootit saattaisivat olla hyvä hoitolisä niin yksinään kuin muun valmisteiden ohella.

Puolestaan Fabbrocini ym. (2016) toteuttamassa pilottitutkimuksessa tutkittiin *Lactobacillus rhamnosus* SP1 bakteerikantaa sisältävän probioottivalmisteiden vaikutuksia aikuisaknen (kohortin keski-ikä 33.7v +/- 3.3v) esiintyvyyteen sekä insuliinireseptorin vastaavien geenien ilmentymiseen iholla. Niin koe- kuin kontrolliryhmään kuuluvien henkilöiden ihosta otettiin kudospalanäyte ennen ja jälkeen probiootikäsittelyn, josta muun muassa analysoitiin insuliinin kaltaisen kasvutekijän (engl. insulin-like growth factor = IGF1) esiintyvyyttä. Probiootikäsittelyä saaneissa koeryhmässä nähtiin merkittävää (32%) laskua selässä esiintyvien akneleesioiden määrässä sekä suurta (65%) kasvua IGF1:n geeniekspressiossa iholla. Vastaavia muutoksia ei havaittu kontrolliryhmässä.

Tämän lisäksi itiöpohjaisen probioottivalmisteiden tehoa aknen hoidossa selvittivät Rybak ym. (2023). Tutkimuksessa probioottia saaneissa ryhmässä havaittiin talintuotannon laskeneen 13%. Probiootikäsittelyn aikaansaama talintuotannon vähentyminen esiintyi ainoastaan aknea sairastavilla yksilöillä, terveillä yksilöillä ei vastaavaa muutosta havaittu. Kokonaisuudessaan probiootikäsittely näytti vähentävän ei-tulehduksellisten akneleesioiden määrää sekä lähentyvän merkittävyyttä tulehduksellisten leesioiden kohdalla ( $p = 0.054$ ). Leesioiden kokonaismäärä väheni 37% neljän viikon probiootikäsittelyn jälkeen.

Rybak ym. (2023) selvitti myös mahdollisia probiootikäsittelyn aikaansaamia muutoksia suoliston mikrobiomin koostumukseen. Terveiden ja aknea sairastavien potilaiden välillä ilmeni eroja mikrobiston muutoksissa. Terveillä potilailla probioottihoito lisäsi *Akkermansia*, *Lactococcus* ja *Prevotella* bakteerien runsautta suolistossa. Puolestaan aknea sairastavilla havaittiin *Lachnospiraceae* sekä *Ruminococcus gnavus* bakteerien lisääntynyttä kasvua sekä *Butyricoccus* bakteerin vähenemistä. *Lachnospiraceae* sekä *Ruminococcus gnavus* bakteerit tuottavat SCFA-yhdisteitä, joiden on havaittu vaikuttavan muun muassa immuunivasteeseen sekä suolen seinämän rakenteelliseen tasapainoon. Tämä voisi osaltaan selittää kokeessa havaitun akneleesioiden vähenemisen.

Terveellisen ja monipuolisen ruokavalion merkitystä ei missään nimessä kannata vähätellä, mutta tutkimusnäyttöön tukeutuen lisäravinneprobiooteilla on mahdollista tukea bakteerikannan monipuolisuutta ja näin palauttaa köyhtyneen mikrobiomin runsautta. Vaikka näyttö on toistaiseksi vähäistä, sisäisesti nautitut probioottivalmisteet voisivat potentiaalisesti toimia hyvänä lisänä aknen hoidossa.

#### 4.2.2 Probiotit kosmetiikkatuotteissa

Samalla kun ruoasta tai lisäravinneista saadut probiotit vaikuttavat systeemisesti koko elimistöön suoliston mikrobiomin välityksellä, probiooteilla rikastetut kosmeettiset tuotteet saattaisivat tarjota paikallista apua ihosairauksien hoidossa. Ulkoisesti käytetyt probioottivalmisteet mahdollistavat aknen lokalisoitua hoitoa vaikuttaen ihon mikrobiomin koostumukseen, muun muassa palauttaen mikrobiston tasapainon sekä vaikuttaen ihomikrobiomin immuunivasteeseen.

Probioottiset kosmetiikkatuotteet voisi karkeasti jakaa kahteen ryhmään: suoliston mikrobistoa tai vaihtoehtoisesti kasvojen iholla esiintyviä mikrobeja hyödyntäviin tuotteisiin. Suoliston normaalimikrobistoa hyödyntäviä valmisteita on tutkittu varsin vähän ja kliinistä näyttöä on hyvin rajoitetusti. Tästä huolimatta, tutkimustulokset ovat näyttäneet jokseenkin lupaavilta. Kang ym. (2009) tutkivat *Enterococcus faecalis* bakteerikantaa sisältävän voiteen vaikutusta märkänäppyläisen aknen hoidossa. Probioottivoidetta käyttävällä ryhmällä huomattiin jopa 60% vähemmän tulehduksellisia leesioita kahdeksan viikkoa kestävästä käsittelyn jälkeen. Sillä tässä lähestymistavassa valmisteissa käytetyt bakteerikannat eivät normaalisti esiinny kasvojen iholla, on perusteltua ajatella, että hoitoteho lakkaisi valmisteen lopettamisen yhteydessä.

Vaihtoehtoisen lähestymistavan tarjoavat ihon omaa mikrobistoa hyödyntävät valmisteet. Tutkimuksessaan Nodake ym. (2015) eristi *Staphylococcus epidermis* bakteeria jokaisen tutkimushenkilön kasvoilta, kasvatti tätä, jonka jälkeen bakteeria sisältävää geelivalmistetta levitettiin kasvoille kahdesti viikossa, neljän viikon ajan. Käsittely vaikutti positiivisesti ihomikrobiomin muutokseen, tehostamalla bakteerin kolonisaatiota. Kyseisen hoito myös lisäsi ihon rakenteessa esiintyviä lipidimääriä, siten tukien ihon kosteuden ylläpitoa. (Nodake ym., 2015). On myös huomattu, että *S.*

*epidermis* bakteerilla on *C. acnes* bakteerin kasvua inhiboivia vaikutuksia, jolloin tämä lähestymistapa saattaa tarjota uuden näkökulman aknen hoidossa (Wang ym., 2014).

Vaikka probioottivalmisteilla on havaittu olevan potentiaalia ihomikrobiomin koostumuksen muokkaamisessa, hoitomuodon kliininen vaste saattaa kuitenkin olla hyvin yksilöllistä. Probiootikkäsittelyn aikaansaama vaste onkin osoitettu olevan kytköksissä muun muassa annostellun bakteerimäärän sekä yksilön mikrobiomiprofiilin kanssa. (Paetzold ym., 2019).

Kuten jo todettu, ihon mikrobiomilla on oma roolinsa aknen puhkeamisessa. Tämän ansiosta ihon mikrobiomin tukeminen ja terveen koostumuksen kunnostaminen voi jatkossa toimia vielä enenevässä määrin aknen hoidon perustana tai tukena. Vaikka probioottihoito näyttää jokseenkin lupaavalta, on ymmärryksemme esimerkiksi hoitovasteeseen johtavista mekanismeista vielä varsin vähäistä. Lisäämällä perustutkimusta aiheen saralla, voimme tulevaisuudessa ymmärtää hieman paremmin kyseisen lähestymistavan hyödyt ja rajoitteet.

## 5 YHTEENVETO

Elimistön toiminta on hienosti virittynyt kokonaisuus ja yksilön kokonaisvaltainen hyvinvointi onkin monen tekijän summa. Suolistomikrobiomin dynaamisella tasapainolla on tutkitusti todettu yhteys terveen fenotyypin esiintymiseen ja dysbioosilla taas erilaisten tulehduksellisten sairauksien puhkeamiseen. Suolistomikrobiomi omaa niin paikallisen kuin systeemisen vaikutuksen yksilön terveydentilaan, jolloin sen vaikutus ihmisen terveyteen on varsin laaja.

Suoliston ja ihon välisen yhteyden epäillään selittyvän suolenseinämän läpäisevyydellä ja siten bakteerien systeemisellä kulkeutumisella sekä immuunireaktiota säätelevillä mekanismeilla. Vaikka tarkka mekanismi on yhä tuntematon, suolistomikrobiomin dysbioosin ja ihon terveyden välisestä yhteydestä löytyy vahvaa näyttöä.

Tulehduksellinen ihosairaus, tuttavallisemmin akne, on monen nuoren sekä aikuisen elämänlaatua heikentävä sairaus. Oireet voivat vaihdella fyysisistä psyykkisiin ja vaikuttaa sekä sosiaaliseen kanssakäymiseen että yksilön itsetuntoon. Aknen hoitoon

löytyy onneksi paljon erilaisia, ja tutkitusti tehokkaita, hoitomuotoja. Tässä on kuitenkin huomioitava valmisteiden potentiaaliset sivuoireet, jotka vaihtelevat lievästä vakaviin. Hoitomuodot myös usein keskittyvät oireiden hoitoon eivätkä juurisyyn korjaamiseen. Tällöin oireet usein palavat takaisin hoidon loputtua.

Ajatus siitä, että suoliston mikrobiomi voi osaltaan säädellä ihon kuntoa, tarjoaa uudenlaisen lähestymistavan aknen ehkäisyyn ja hoitoon. Aknen etiologia on tunnetusti monitekijäinen, mutta mikäli taustalta löytyy suoliston dysbioosi, voidaan hoitoa kohdentaa tehokkaammin. Syvällisempi ymmärrys aknen etiologiasta sekä vaihtoehtoisten hoitomuotojen kehitys mahdollistaa entistä yksilöllisemmän hoitosuunnitelman toteutumisen. Tämä voi puolestaan parantaa hoidon pitkäaikaista hoitotehoa sekä vähentää oireiden uusiutumisen riskiä.

Suoliston mikrobiomia moduloivien probioottien hoitoteho on ollut kiinnostuksen kohteena jo pidemmän aikaa. Vaikka kliinistä tutkimusta aiheesta on toistaiseksi rajallisesti, ovat alustavat tulokset lupaavia. Erityisesti probioottien käyttö muiden hoitomuotojen rinnalla on osoittautunut tehokkaaksi. Niin suolistomikrobiomin toiminnallista vaikutusta ihon terveyteen kuin myös probioottien hoitopotentiaalia on kuitenkin tutkittava tarkemmin.

Näkisin, että mikrobiomiin pohjautuvat hoitomuodot tulevat tulevaisuudessa yleistymään. Länsimaiseen elämäntyyliin liittyvät muutokset vaikuttavat haitallisesti yksilön suolistomikrobiomin koostumukseen ja siten lisäävät henkilön riskiä kehittää sairauksiin, kuten akneen, johtavaa tulehdustilaa. Tämän yhteyden ymmärtäminen mahdollistaa ennaltaehkäisevän lähestymistavan, jossa mikrobiomi nähdään keskeisenä osana yksilön hyvinvointia.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tarkastella suoli-ihoakselin toimintaa ja sen merkitystä erityisesti ihotautien kliinisessä asetelmassa. Vaikka moni asia vaatii vielä tarkempaa tutkimusta, nykyinen näyttö vahvistaa, että suoliston tasapaino on keskeinen osa terveen ihon ylläpitoa ja siten myös ihotautien hoidon tulevaisuutta.

## LÄHTEET

- Airola, K. (2020). Akne. *Lääkärikirja Duodecim*. Viitattu 3.2.2024.  
<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00515>
- Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemi, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., Holscher, H. D., & Woods, J. A. (2018). Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine and science in sports and exercise*, 50(4), 747–757.  
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>
- Anthony, W. E., Wang, B., Sukhum, K. V., D’Souza, A. W., Hink, T., Cass, C., Seiler, S., Reske, K. A., Coon, C., Dubberke, E. R., Burnham, C. A. D., Dantas, G., & Kwon, J. H. (2022). Acute and persistent effects of commonly used antibiotics on the gut microbiome and resistome in healthy adults. *Cell reports*, 39(2), 110649.  
<https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2022.110649>
- Becker, E., Schmidt, T. S. B., Bengs, S., Poveda, L., Opitz, L., Atrott, K., Stanzel, C., Biedermann, L., Rehman, A., Jonas, D., von Mering, C., Rogler, G., & Frey-Wagner, I. (2017). Effects of oral antibiotics and isotretinoin on the murine gut microbiota. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(3), 342–351.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.017>
- Bowe, W. P., & Logan, A. C. (2011). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut pathogens*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>
- Burke, C., Steinberg, P., Rusch, D., Kjelleberg, S., & Thomas, T. (2011). Bacterial community assembly based on functional genes rather than species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(34), 14288–14293.  
[https://doi.org/10.1073/PNAS.1101591108/SUPPL\\_FILE/PNAS.201101591SI.PDF](https://doi.org/10.1073/PNAS.1101591108/SUPPL_FILE/PNAS.201101591SI.PDF)
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O’Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O’Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood-Martin, R., Kerins, D. M., Quigley, E., Ross, R. P., O’Toole, P. W., Molloy, M. G., Falvey, E., Shanahan, F., & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913–1920. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2013-306541/-/DC1>
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, 148(6), 1258.  
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.01.035>

- Consolandi, C., Turrone, S., Emmi, G., Severgnini, M., Fiori, J., Peano, C., Biagi, E., Grassi, A., Rampelli, S., Silvestri, E., Centanni, M., Cianchi, F., Gotti, R., Emmi, L., Brigidi, P., Bizzaro, N., De Bellis, G., Prisco, D., Candela, M., & D'Elia, M. (2015). Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmunity reviews*, *14*(4), 269–276. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2014.11.009>
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- De Filippis, F., Paparo, L., Nocerino, R., Della Gatta, G., Carucci, L., Russo, R., Pasolli, E., Ercolini, D., & Berni Canani, R. (2021). Specific gut microbiome signatures and the associated pro-inflammatory functions are linked to pediatric allergy and acquisition of immune tolerance. *Nature Communications* *2021 12:1*, *12*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26266-z>
- Deng, Y., Wang, H., Zhou, J., Mou, Y., Wang, G., & Xiong, X. (2018). Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Dermato-Venereologica*, *98*(8), 783–790. <https://doi.org/10.2340/00015555-2968>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *46*(1), 77–89. <https://doi.org/10.1016/J.GTC.2016.09.007>
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1002601107>
- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J. P., Gill, S. K., Ghosh, S., Ahmadi-Vand, Z., Marsden, K. R., & Gibson, D. L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, *4*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S40168-016-0189-7/FIGURES/7>
- Evans, C. C., LePard, K. J., Kwak, J. W., Stancukas, M. C., Laskowski, S., Dougherty, J., Moulton, L., Glawe, A., Wang, Y., Leone, V., Antonopoulos, D. A., Smith, D., Chang, E. B., & Ciancio, M. J. (2014). Exercise Prevents Weight Gain and Alters the Gut Microbiota in a Mouse Model of High Fat Diet-Induced Obesity. *PLOS ONE*, *9*(3), e92193. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0092193>
- Fabbrocini, G., Bertona, M., Picazo, Pareja-Galeano, H., Monfrecola, G., & Emanuele, E. (2016). Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin

- expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Beneficial microbes*, 7(5), 625–630. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0089>
- Gollnick, H. P. M. (2015). From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 29 Suppl 5(S5), 1–7. <https://doi.org/10.1111/JDV.13186>
- Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., Bouffard, G. G., Blakesley, R. W., Murray, P. R., Green, E. D., Turner, M. L., & Segre, J. A. (2009). Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5931), 1190. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1171700>
- Hacini-Rachinel, F., Gheit, H., Le Luduec, J., Dif, F., Nancey, S., & Kaiserlian D. (2009). Oral Probiotic Control Skin Inflammation by Acting on Both Effector and Regulatory T Cells. *Oral Probiotic Control Skin Inflammation by Acting on Both Effector and Regulatory T Cells. PLoS ONE*, 4(3), 4903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004903>
- Haider, A., & Shaw, J. C. (2004). Treatment of Acne Vulgaris. *Teoksessa JAMA (Vsk. 292, Numero 6)*. [www.jama.com](http://www.jama.com)
- Heng, A. H. S., & Chew, F. T. (2020). Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2014.66>
- Hong, Y., Li, H., Chen, L., Su, H., Zhang, B., Luo, Y., Li, C., Zhao, Z., Shao, Y., & Guo, L. (2024). Short-term exposure to antibiotics begets long-term disturbance in gut microbial metabolism and molecular ecological networks. *Microbiome*, 12(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/S40168-024-01795-Z/FIGURES/8>
- Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in physiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2012.00013>
- Huang, Y., Liu, L., Chen, L., Zhou, L., Xiong, X., & Deng, Y. (2021). Gender-Specific Differences in Gut Microbiota Composition Associated with Microbial Metabolites for Patients with Acne Vulgaris. *Annals of Dermatology*, 33(6), 531–540. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.6.531>
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., Fitzgerald, M. G., Fulton, R. S., Giglio, M. G.,

- Hallsworth-Pepin, K., Lobos, E. A., Madupu, R., Magrini, V., Martin, J. C., Mitreva, M., Muzny, D. M., Sodergren, E. J., ... White, O. (2012). Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature*, *486*(7402), 207. <https://doi.org/10.1038/NATURE11234>
- Imhann, F., Vich Vila, A., Jan Bonder, M., Fu, J., Gevers, D., Visschedijk, M. C., Spekhorst, L. M., Alberts, R., Franke, L., van Dullemen, H. M., F Ter Steege, R. W., Huttenhower, C., Dijkstra, G., Xavier, R. J., M Festen, E. A., Wijmenga, C., Zhernakova, A., & Weersma, R. K. (2017). Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*, *67*(1), 108–119. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312135>
- Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., Zhong, H., Liu, Z., Gao, Y., Zhao, H., Zhang, D., Su, Z., Fang, Z., Lan, Z., Li, J., Xiao, L., Li, J., Li, R., Li, X., ... Kristiansen, K. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications 2017 8:1*, *8*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/S41467-017-00900-1>
- Jiménez, E., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Olivares, M., Xaus, J., Fernández, L., & Rodríguez, J. M. (2008). *Is meconium from healthy newborns actually sterile?* <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>
- Jung, W., Tse, J.E., Guiha, I., & Rao, J. (2013). Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, *17*(2), 114–122. <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12026>
- Kang, B. S., Seo, J. G., Lee, G. S., Kim, J. H., Kim, S. Y., Han, Y. W., Kang, H., Kim, H. O., Rhee, J. H., Chung, M. J., & Park, Y. M. (2009). Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*, *47*(1), 101–109. <https://doi.org/10.1007/S12275-008-0179-Y>
- Kim, J., Ko, Y., Park, Y. K., Kim, N. I., Ha, W. K., & Cho, Y. (2010). Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*, *26*(9), 902–909. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2010.05.011>
- Kolli, S. S., Pecone, D., Pona, A., Cline, A., & Feldman, S. R. (2019). Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *American journal of clinical dermatology*, *20*(3), 345–365. <https://doi.org/10.1007/S40257-019-00423-Z>
- Kraft, J., & Freiman, A. (2011). Management of acne. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *183*(7), E430. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.090374>
- Kurilshikov, A., Medina-Gomez, C., Bacigalupe, R., Radjabzadeh, D., Wang, J., Demirkan, A., Le Roy, C. I., Raygoza Garay, J. A., Finnicum, C. T., Liu, X.,

- Zhernakova, D. V., Bonder, M. J., Hansen, T. H., Frost, F., Rühlemann, M. C., Turpin, W., Moon, J. Y., Kim, H. N., Lüll, K., ... Zhernakova, A. (2021). Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nature Genetics* 2021 53:2, 53(2), 156–165. <https://doi.org/10.1038/S41588-020-00763-1>
- Liu, B., Ye, D., Yang, H., Song, J., Sun, X., He, Z., Mao, Y., & Hao, G. (2023). Assessing the relationship between gut microbiota and irritable bowel syndrome: a two-sample Mendelian randomization analysis. *BMC gastroenterology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12876-023-02791-7>
- Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*, 12(4), 1039. <https://doi.org/10.3390/NU12041039>
- Mallon, E., Newton, J. N., Klassen, A., Stewart-Brown, S. L., Ryan, T. J., & Finlay, A. Y. (1999). The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *The British journal of dermatology*, 140(4), 672–676. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2133.1999.02768.X>
- Marques, F. Z., Nelson, E., Chu, P. Y., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J. K., Kuruppu, S., Rajapakse, N. W., El-Osta, A., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2017). High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*, 135(10), 964–977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545/-/DC1>
- Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. V., Reyes, J. A., Shah, S. A., Leleiko, N., Snapper, S. B., Bousvaros, A., Korzenik, J., Sands, B. E., Xavier, R. J., & Huttenhower, C. (2012). *Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment*. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
- Nodake, Y., Matsumoto, S., Miura, R., Honda, H., Ishibashi, G., Matsumoto, S., Dekio, I., & Sakakibara, R. (2015). Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe--A blinded randomized clinical trial. *Journal of dermatological science*, 79(2), 119–126. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2015.05.001>
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, 7(7), 688. <https://doi.org/10.1038/SJ.EMBOR.7400731>
- O'Neill, C. A., Monteleone, G., McLaughlin, J. T., & Paus, R. (2016). The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*, 38(11), 1167–1176. <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>

- Paetzold, B., Willis, J. R., Pereira De Lima, J., Knödlseeder, N., Brüggemann, H., Quist, S. R., Gabaldón, T., & Güell, M. (2019). Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0709-3>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Zoetendal, E. (2010). A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59. <https://doi.org/10.1038/NATURE08821>
- Ramírez-Boscá, A., Navarro-López, V., Martínez-Andrés, A., Such, J., Francés, R., De La Parte, J., & Asín-Llorca, M. (2015). Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA dermatology*, 151(6), 670–671. <https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2014.5585>
- Reynolds, R. V., Yeung, H., Cheng, C. E., Cook-Bolden, F., Desai, S. R., Druby, K. M., Freeman, E. E., Keri, J. E., Stein Gold, L. F., Tan, J. K. L., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Wu, P. A., Zaenglein, A. L., Han, J. M., & Barbieri, J. S. (2024). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2023.12.017>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7010014>
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., Costea, P. I., Godneva, A., Kalka, I. N., Bar, N., Shilo, S., Lador, D., Vila, A. V., Zmora, N., Pevsner-Fischer, M., Israeli, D., Kosower, N., Malka, G., Wolf, B. C., ... Segal, E. (2018). Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 555(7695), 210–215. <https://doi.org/10.1038/NATURE25973>
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 9(5), 313–323. <https://doi.org/10.1038/NRI2515>
- Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., & Versalovic, J. (2020). Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(3), 695–705. <https://doi.org/10.1007/S10620-020-06118-4/FIGURES/2>
- Rybak, I., Haas, K. N., Dhaliwal, S. K., Burney, W. A., Pourang, A., Sandhu, S. S., Maloh, J., Newman, J. W., Crawford, R., & Sivamani, R. K. (2023). Prospective Placebo-Controlled Assessment of Spore-Based Probiotic Supplementation on Sebum Production, Skin Barrier Function, and Acne. *Journal of clinical medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/JCM12030895>

- Salem, I., Ramser, A., Isham, N., & Ghannoum, M. A. (2018). The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Frontiers in Microbiology*, 9(JUL), 382698. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.01459/BIBTEX>
- Schwabe, R. F., & Jobin, C. (2013). *The microbiome and cancer*. <https://doi.org/10.1038/nrc3610>
- Szepietowska, M., Stefaniak, A. A., Krajewski, P. K., & Matusiak, L. (2023). Females May Have Less Severe Acne, but They Suffer More: A Prospective Cross-Sectional Study on Psychosocial Consequences in 104 Consecutive Polish Acne Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1), 4. <https://doi.org/10.3390/JCM13010004>
- Thiboutot, D., & Chen, W. C. (2003). Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 206(1), 57–67. <https://doi.org/10.1159/000067823>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature* 2007 449:7164, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Wang, Y., Kuo, S., Shu, M., Yu, J., Huang, S., Dai, A., Two, A., Gallo, R. L., & Huang, C. M. (2014). Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Applied microbiology and biotechnology*, 98(1), 411–424. <https://doi.org/10.1007/S00253-013-5394-8>
- Widhiati, S., Purnomosari, D., Wibawa, T., & Soebono, H. (2022). The role of gut microbiome in inflammatory skin disorders: A systematic review. *Dermatology reports*, 14(1), 9188. <https://doi.org/10.4081/dr.2022.9188>
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science (New York, N.y.)*, 334(6052), 105. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1208344>
- Xu, Q., Ni, J. J., Han, B. X., Yan, S. S., Wei, X. T., Feng, G. J., Zhang, H., Zhang, L., Li, B., & Pei, Y. F. (2022). Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.746998>
- Yan, H. M., Zhao, H. J., Guo, D. Y., Zhu, P. Q., Zhang, C. L., & Jiang, W. (2018). Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *Journal of Dermatology*, 45(10), 1166–1171. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14586>

- Yang, Z., Zhang, Y., Lazic Mosler, E., Hu, J., Li, H., Zhang, Y., Liu, J., & Zhang, Q. (2020). Topical benzoyl peroxide for acne. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011154.PUB2>
- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227. <https://doi.org/10.1038/NATURE11053>
- Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8101587>
- Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., & Alikhan, A. (2020). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182(1), 39–46. <https://doi.org/10.1111/bjd.18088>
- Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., Mujagic, Z., Vila, A. V., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Imhann, F., Brandsma, E., Jankipersadsing, S. A., Joossens, M., Cenit, M. C., Deelen, P., Swertz, M. A., Weersma, R. K., ... Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 352(6285), 565–569. [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAD3369/SUPPL\\_FILE/ZHERNAKOVA\\_TABLES\\_S1\\_TO\\_S19.XLSX](https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAD3369/SUPPL_FILE/ZHERNAKOVA_TABLES_S1_TO_S19.XLSX)