


Nedime GÜNDÜZ¹, Dr. Reyhan İRKİN²

Probiyotiklerin Akne Vulgaris'e Etkisi / Effects of Probiotics on Acne Vulgaris

1. İzmir Demokrasi Üniversitesi, nedimegndz@gmail.com 

2. İzmir Demokrasi Üniversitesi, reyhan.irkın@idu.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Received: 19.03.2021, Kabul Tarihi | Accepted: 28.09.2021, Yayın Tarihi | Date of Issue: 1.08.2022, DOI: 10.25279/sak.899794

Atıf | Reference: "GÜNDÜZ, N; İRKİN, R. (2022). Probiyotiklerin Akne Vulgaris'e Etkisi. *Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK)*, 7 (2), s.364 - 382"

Öz

Akne vulgaris, pilosebace ünitinin yaygın bir kronik inflamatuvar hastalıdır. Patofizyolojisi, kıl köklerinde *Cutibacterium acnes* kolonizasyonunun artmasını, foliküler hiperkeratinizasyonu, aşırı sebum üretimini ve immünolojik ve inflamatuvar süreçleri içermektedir. *C. acnes*'in birkaç suşunun akne de rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte akne yaygın olarak mikrobiyal disbiyozisle ilişkilidir. Çalışmalar; probiyotiklerin, mikrobiyal çeşitliliği sağlayarak, *C. acnes* suşlarının büyümesini kontrol ederek ve sebum ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak akne tedavisinde etkileri olabileceğini göstermektedir. Probiyotiklerin ayrıca, sistemik inflamasyonu, oksidatif stresi, doku lipid içeriğini ve hatta ruh halini etkileme potansiyelinin de, akne de etkileri olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların çoğunluğu *in vitro* olduğundan, probiyotiklerin gerçek etkinlik ve güvenliğini kanıtlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, güncel literatür bilgileriyle probiyotiklerin akne vulgaris gelişimi üzerine etkilerine değinilmesi düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Probiyotikler, Mikrobiota

Abstract

Acne vulgaris is a common chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Its pathophysiology includes increased colonization of *Cutibacterium acnes* in hair follicles, follicular hyperkeratinization, excessive sebum production, and immunological and inflammatory processes. It has been reported that several strains of *C. acnes* may play role in acne. However, acne is commonly associated with microbial dysbiosis. Studies show that probiotics can have effects on treating acne by providing microbial diversity, controlling the growth of *C. acnes* strains, and reducing the production of sebum and inflammatory cytokines. Probiotics have also been reported to have potential effects on systemic inflammation, oxidative-stress, tissue lipid content, and even mood. However, since the majority of studies in this area are *in vitro*, further studies are needed to prove the true efficacy and safety of probiotics. In this study, current literature information is thought to address the effects of probiotics on the development of acne vulgaris.

Keywords: Acne Vulgaris, Probiotics, Microbiota

1. Giriş

Ergenlerin %80-90'ını, yetişkinlerin ise yaklaşık yarısını etkileyen akne vulgaris, bireyin yaşam kalitesi üzerinde yıkıcı etkilere sahip, pilosebase ünitenin yaygın bir kronik inflamatuvar hastalığıdır (Chernyshov vd., 2018; Tuchayi vd., 2015). Aknenin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin, koroner arter hastalıkları ve diyabet gibi bazı kronik hastalıkların etkilerine benzer olduğu ve aknenin şiddetli biçimlerinin yara izi ve şekil bozukluklarına sebep olarak, düşük benlik saygısına ve sosyal etkileşimde güçlükler neden olabildiği bildirilmiştir (Cresce vd., 2014; Lee vd., 2019a). Aknenin psikolojik etkilerinin; uykusuzluk, depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu risklerindeki artışlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğu da belirtilmektedir (Silverberg ve Silverberg, 2014). Uluslararası Küresel Hastalık Yüklü çalışması'nda akne vulgaris, dünya çapında en yaygın 10 hastalık arasında yer almıştır (Hay vd., 2014). Akne, patojenik bakterilerin aşırı çoğalmasıyla ilişkili bir patoloji olduğundan, tedavinin temel basamağını genellikle antibiyotikler oluşturmaktadır (Al-Ghazzewi ve Tester, 2010; Bateni vd., 2013; Lolou ve Panayiotidis, 2019). Bununla birlikte, sistemik antibiyotik kullanımında, bağırsak ve deri mikrobiyomunda kalitatif ve kantitatif değişiklikler olduğuyla ilgili veriler de bulunmaktadır (de Gunzburg vd., 2018; Leyden vd., 1986). Ayrıca antibiyotik tedavilerinin çoğunun, gebe kadınlarda teratojen riski oluşturması ve emziren kadınlara verdiği zarar da tedavide kesintilere neden olabilmektedir (Awan ve Lu, 2017; Nast vd., 2016). Bu sebeple, daha az komplikasyon içeren modern ve güvenli tedavi seçenekleri, hastaların sağlık durumu ve yaşam kalitesi açısından özellikle ön plana çıkmaktadır (Layton vd., 2015). Akne tedavisini geliştirme konusunda; topikal ve oral antibiyotiklerin, monoterapi veya çoklu terapi olarak tek başına kullanımlarıyla ilişkili tartışmalar bulunmaktadır. Buna bağlı olarak da birinci basamak tedavide, antibiyotiklerin, benzoil peroksit veya azelaik asit gibi bir topikal ajanla kombine kullanımı önerilebilmektedir (Cong vd., 2019; Gollnick vd., 2016; Nast vd., 2016; Prevention, 2013; Williams vd., 2012).

Akne tedavisi genel olarak incelendiğinde, zor ve yoğun bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi sırasında probiyotik kullanımı şeklindeki, tedaviyi destekleyici uygulama ve takviyelerin doktor kontrolünde olması, hastalar açısından faydalı olabilecektir. Bu çalışmada, probiyotiklerin akne vulgarise olan etkileri ile ilgili, son yıllarda yapılmış klinik düzeylerdeki literatür çalışmalarına yer verilmiştir.

2. Akne Patofizyolojisi ve *C. acnes*

Kesin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da akne patofizyolojisi; aşırı sebum üretimini, anormal foliküler hiperkeratinizasyonu, immünolojik ve inflamatuvar süreçleri ve kıl köklerinde *Cutibacterium acnes* kolonizasyonunun artmasını içermektedir (yakın zamanda *Propionibacterium acnes*'in yeniden sınıflandırılmasıyla bakteri adında isimlendirme değişikliği olmuştur) (Bhate ve Williams, 2013; Scholz ve Kilian, 2016; Burris vd., 2018; Dréno, 2017; Suh ve Kwon, 2015; Zaenglein vd., 2016). *C. acnes*, kafa derisi, yüz, göğüs ve sırt gibi sebum açısından zengin bölgelerdeki mikrobiyotanın %90 kadarına hakim olan kommensal bir bakteridir (Grice vd., 2009). Sağlıklı bir ciltte *C. acnes*, pilosebasöz ünitenin mikrobiyotasında kısa zincirli yağ asidi üreterek düşük cilt pH'nın korunmasına yardımcı olmakta ve patojenlerin deride kolonileşmesini engellemektedir (Christensen ve Brüggemann, 2014; Tax vd., 2016). Sebum trigliseritlerini hidrolize ederek ve propiyonik asit salgılayarak, cilt homeostazının sürdürülmesine yardımcı olmaktadır (Grice ve Segre, 2011; Wang vd., 2014). Sağlıklı cilt florasındaki *C. acnes*'in normal dağılımına karşılık; araştırmalar, kontrole kıyasla akneli hastaların cildinde *C. acnes*'in niceliksel bir farkının olmadığını göstermiştir (Dréno vd., 2018; Fitz-Gibbon vd., 2013). Metagenomik çalışmalar ise bu

bakterinin suş düzeyindeki farklılık ve dengesine göre, bir patojen veya kommensal olarak davrandığını göstermektedir (Barnard vd., 2016; Fitz-Gibbon vd., 2013). Aknedeki patofizyolojisi ise farklı *C. acnes* suşları ile ilişkilendirilmekte ve bu suşların çeşitliliğinin azalmasına bağlı akne olduğu öne sürülmektedir (Dagnelie vd., 2018; Platsidaki ve Dessinioti, 2018). Filotip IA1, akne ile en güçlü şekilde ilişkilendirilirken, IA2, IB ve II filotipleri akneli ciltte daha az saptanmıştır (McDowell vd., 2013). *C. acnes*'in filotip çeşitlilik kaybının, aknede doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktivasyonu ve kutanöz inflamasyon için tetikleyici bir görev üstlendiği gösterilmiştir (Dagnelie vd., 2019a). Ayrıca karşılaştırmalı genom analizi, akne ile ilişkili suşların, cilt sağlığında kommensal olarak işlev gören aynı filotipin suşlarına kıyasla, ekstra virülans genleri taşıdığını göstermektedir (Tomida vd., 2013). Akne ile ilişkili suşlar, reaktif oksijen türleri oluşturmakta ve keranositlerde inflamasyonu indükleyen porfirin üretimini arttırmaktadır (Johnson vd., 2016). Ayrıca B12 vitamini takviyesinin de porfirin üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Kang vd., 2015). Yani akne, yaygın olarak mikrobiyal disbiyozisle ilişkili ve akneli bireyler kontrollerden farklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olarak görünmektedir (Claudel vd., 2019).

3. Akne Patofizyolojisi ve Disbiyozis

İnsan mikrobiyomunun dengesi veya dengesizliği, deri gibi farklı vücut organlarında etkiler yaratabilmektedir. Genellikle inflamatuvar faktörlerin dahil olduğu dermatolojik hastalıklar, önemli ölçüde bağırsak mikrobiyotasının dengesizliğine yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (Kalil vd., 2020). Yapılan çeşitli çalışmalar, cilt ve bağırsaklar arasında bir bağlantı olduğunu göstermekte ve bağırsak sağlığı ile cilt homeostazını ilişkilendirmektedir (Levkovich vd., 2013; O'Neill vd., 2016; Samuelson vd., 2015). Bağırsak mikrobiyotası ayrıca, konakçı bağışıklık sistemini düzenleyerek, çevresel antijenlere toleransı ve potansiyel patojenlere karşı savunmayı güçlendirmektedir (Laborel-Préneron vd., 2015; Naik vd., 2015; Salem vd., 2018). Mikrobiyota, hastalık oluşturucu genleri baskılamak ve kommensalizmle ilişkili genleri desteklemek için ağ benzeri bir etkileşim içinde hareket etmektedir (Belkaid ve Tamoutounour, 2016). Bağırsak bariyeri bozulduğunda, bağırsak mikrobiyotasındaki patojenler ve metabolitleri hızla kan dolaşımına karışmakta ve ciltte birikip, cilt dengesini bozabilmektedir (O'Neill vd., 2016). Bağırsak florasının, mTOR yolu ile etkileşerek aknede rol oynadığı düşünülmektedir (Jung vd., 2016; Sommer vd., 2014). Bağırsak mikrobiyotasından gelen metabolitler, mTOR yolu aracılığı ile hücre genişlemesini, yağ metabolizmasını ve diğer metabolik fonksiyonları yapısal olarak kontrol edebilmekte ve mTOR yolunun kendisi de bağırsak bariyerinin geçirgenliğini artırarak mikrobiyotayı etkileyebilmektedir (Feng vd., 2012; Kimura vd., 2013). Bağırsak mikrobiyomunun sağlık açısından önemi, özellikle son 10 yılda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve mikrobiyal dengenin bozulmasının, önemli sonuçlar doğurabileceği gösterilmiştir (Barrett vd., 2013; Szántó vd., 2019). Mikrobiyotadaki disbiyozis veya bağırsaktaki spesifik bakterilere maruz kalmak, merkezi ve periferik sinir sistemini uyarabilmekte ve beyin fonksiyonunda değişikliklere neden olabilmektedir. Bu durum aynı zamanda, bağırsak-beyin bağlantısını da açıklamaktadır (Bienenstock vd., 2015; Heijtz vd., 2011; Mayer vd., 2015). Bunun yanında, duygusal durumların, normal bağırsak mikroflorasını değiştirebileceği, bağırsak geçirgenliğini arttırabileceği ve sistemik inflamasyona katkıda bulunabileceği de bağırsak-beyin-deri bağlantısı teorisini birçok yönüyle doğrulamaktadır (Bowe ve Logan, 2011; Stokes ve Pillsbury, 1930). Çünkü stres gibi duyu durum değişiklikleri de bakteriyel artışı teşvik etmekte ve bağırsak bariyer geçirgenliğini etkilemektedir (Bowe vd., 2014; Bowe ve Logan, 2011). İnsan derisi, cilt sağlığını korumada veya hastalığı şiddetlendirmede işlev gören çok çeşitli mikroorganizmalarla kolonize durumdadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyal

disbiyozisin, atopik dermatit, sedef hastalığı, gül hastalığı ve akne vulgaris gibi yaygın deri hastalıklarına yol açtığını desteklemektedir (Bowe ve Logan, 2011; Hidalgo-Cantabrana vd., 2019; Kim vd., 2014; Nam vd., 2018; Rather vd., 2016; Tan vd., 2018).

4. Akne Patofizyolojisi ve Diğer Mikroorganizmalar

C. acnes, lipogenezi arttırması, komedon oluşumundaki rolü ve konakçıda oluşturduğu inflamasyon dahil birçok mekanizma ile akne seyrini şiddetlendirse de beraberinde başka mikroorganizmalar da bu süreçte rol oynamaktadır (Christensen vd., 2016; Coates vd., 2014; Xu ve Li, 2019). *Staphylococcus epidermidis*'in aknedeki rolü, özellikle vurgulanmaya başlanmıştır (Christensen vd., 2016; Coates vd., 2014). *S. epidermidis* ve *C. acnes*'in etkileşime girdiği ve cilt homeostazının düzenlenmesinde kritik rol oynadıkları gösterilmiştir (Dreno vd., 2017; Skabytska ve Biedermann, 2016). *S. epidermidis*, ciltte *C. acnes* büyümesini ve *C. acnes* ile indüklenen inflamasyonu inhibe edebilmektedir (Byrd vd., 2018; Dreno vd., 2017; Skabytska ve Biedermann, 2016; Wang vd., 2014). *S. epidermidis*, cilt tarafından doğal olarak üretilen gliserolün fermentasyonunu destekleyerek ve bir yağ asidi fermentasyon ürünü olan süksinik asidi serbest bırakarak, *C. acnes*'in çoğalmasını kontrol etmektedir (Claudel vd., 2019; Wang vd., 2014). Yapılan çalışmalarda, *C. acnes* ve *S. epidermidis*'in, akneli bireylerde kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu ve *S. epidermidis*'in antimikrobiyal aktivitesi ile *C. acnes* büyümesini inhibe ettiği bulunmuştur (Christensen vd., 2016; Rajiv vd., 2013). Ciltte en sık görülen mantar türü olan *Malassezia*'nın da aknede rol oynayabileceği düşünülmektedir. Olası mekanizması ise monosit ve keranositlerden proinflamatuvar sitokin salınımını teşvik etmesi olarak belirtilmiştir (Akaza vd., 2016; Lee vd., 2019a).

5. Akne Patofizyolojisi ve Beslenme

Beslenme düzeni, egzersiz, ilaçlar, cerrahi prosedürler, fiziksel ve zihinsel stres dahil olmak üzere çok fazla faktör, bağırsak mikrobiyomu üzerinde bireysel dalgalanmalara yol açabilmektedir (Foster vd., 2017; Haak vd., 2017; Sonnenburg ve Bäckhed, 2016). Günümüzde genetik yapı ve hormonal sistemden sonra, bireylerin beslenme alışkanlıklarının da akne gelişiminde önemli etkileri olduğu ortaya çıkmıştır. Besinlerin ve dolayısıyla da diyetin, derideki sebum salgısının içeriğini ve miktarını değiştirebileceği bildirilmiştir (Yel ve Güneş, 2018). Akne vulgaris sıklıkla, modern uygarlığın bir hastalığı veya yüksek miktarda şeker, tatlı, rafine tahıl, protein, şeker içerikli içecekler ve yüksek yağlı süt ürünleri ile karakterize edilen, tipik Batı diyetinin bir sonucu olarak gösterilmektedir (Melnik, 2018). Gelişmiş ülkelerde, akne görülme sıklığının gözle görülür derecede yüksek olmasının, batı tarzı beslenmenin bir sonucu olduğuna inanılmaktadır (Melnik, 2013; Szabó ve Kemény, 2011). Batı diyetlerinin yüksek glisemik indeks ve yük içeriğinin, akne ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü yüksek glisemik indeks ve yük ile indüklenen hiperinsülinemi, androjen sentezini arttırmakta, buna bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve IGF-1 bağlayıcı protein-3'te artış meydana gelmekte ve bu durum, akne oluşumuna yol açabilmektedir (Melnik ve Schmitz, 2009). IGF-1'in, akne gelişiminde anahtar rol oynayan sebosit proliferasyonu, keranosit proliferasyonu ve lipogenezi gibi faktörleri stimüle ettiği bildirilmektedir (Danby, 2010). Süt ve süt ürünlerinin bileşimindeki serum proteinlerinin ayrıca, hücre proliferasyonunu indükleyerek androjen hormonların sekresyonunu arttırdığı, mTORC1 aracılığıyla ve sebace bezlerde lipogenezi uyarmasıyla, akne gelişiminde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (Agamia vd., 2016). Yüksek yağlı beslenme ise bağırsakta lipopolisakkarit konsantrasyonunu arttırarak, kolon epitel bütünlüğünü bozmakta ve sistemik inflamasyona neden olmaktadır (Deng vd., 2018). Düşük lif, yüksek yağ içerikli Batı tarzı

beslenmenin, bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olarak da akne patofizyolojinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Bowe vd., 2014).

6. Probiyotikler

Probiyotikler, sağlıklı bağırsak florasının sürekliliği için önemli mikroorganizmalardır (Caputi ve Giron, 2018). 2001 yılında, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü tarafından düzenlenen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen uzman panelinde "yeterli miktarda alındığında, konakçı sağlığı üzerinde sağlık etkisi yaratan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmışlardır (FAO/WHO, 2001). 2013 yılında Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği, düzenlediği panelde, orijinal 2001 tanımına modifikasyon önermiştir. Bu tanımın, kommensal mikroorganizmalar ve probiyotikler arasında ayırım yapmasının önemli olduğunu ve probiyotiklerin, genellikle bağırsak kommensallerinden oluşsa da bu suşların kesin olarak tanımlanıp sağlık etkileri açıkça gösterilinceye dek "probiyotik" olarak adlandırılmayacağını belirtmiştir. Kanıtlanmış etkilerin yokluğunda, terimin yanlış kullanılacağı de öne sürülmüş ve probiyotikler, "beslenme etkileriyle sınırlı olmayan, sağlık üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmak için yeterli miktarda alınması gereken canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlamıştır (Hill vd., 2014). En yaygın probiyotik türleri; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* familyalarına ait olarak belirlenmiştir (Gasbarrini vd., 2016). İlk olarak probiyotikler, sindirim sistemi hastalıkları üzerindeki rolleri açısından araştırılmıştır (Derwa vd., 2017; Ganji-Arjenaki ve Rafieian-Kopaei, 2018). Bununla birlikte metaanalizler, probiyotiklerin, enfeksiyon insidansını ve antibiyotik tedavisi ihtiyacını azaltma yeteneğini gösterirken, yara iyileşmesini, glikoz homeostazını, inflamasyon belirteçlerini ve kolesterol seviyelerini iyileştirme potansiyellerini de ortaya çıkarmıştır (Brial vd., 2018; Clemente vd., 2018; Marlicz vd., 2017; Mohseni vd., 2018; Skonieczna-Żydecka vd., 2018; Wu vd., 2018). Bu mikroorganizmaların doğal bağırsak florasında bulunmasıyla birlikte; probiyotik takviyelerin de atopik dermatit, gül hastalığı ve akne gibi çeşitli cilt hastalıkları üzerindeki olumlu etkileri geniş çapta araştırılmıştır (Fuchs-Tarlovsky vd., 2016; Knackstedt vd., 2020; Kong ve Segre, 2012; Lee vd., 2019b; Marcinkowska vd., 2018; Petersen vd., 2019).

7. Akne Vulgaris ve Probiyotikler

Yapılan araştırmalar doğrultusunda, bağırsak disbiyozisinin akne patogeneziyle ilişkisinden dolayı; akne tedavisinde, mikrobiyal çeşitliliği sağlamak amacıyla probiyotik bazlı tamamlayıcı bir tedavinin uygunluğu ön plana çıkmaktadır (Dagnelie vd., 2019b; Fabbrocini vd., 2016). *C. acnes* filotip çeşitliliğinin artışının, ciltteki inflamatuvar yanıtın azalmasına yol açtığı ortaya konulduğundan; *C. acnes* filotip çeşitliliğini korumak veya eski haline getirmek için; topikal probiyotiklerin kullanımı da umut verici olarak görünmektedir (Dagnelie vd., 2019a). Probiyotiklerin, akne üzerinde inflamasyonu baskılaması yoluyla potansiyel bir faydasının olduğu da belirtilmektedir (Muizzuddin vd., 2012). Ayrıca, sebum seviyesini azaltabilmekte ve bu da *C. acnes*'in foliküler kolonizasyonunun ve inflamasyonun azalmasına yol açmaktadır (Kim vd., 2010). Oral probiyotikler, sistemik ve beyin inflamasyonunu azaltan bağırsak-beyin-deri eksenini aracılığıyla cilt sağlığını iyileştirebilmektedir. Bu eksen, bağırsak bariyer sentezini destekleyen besin emilimini de arttırmaktadır (Bowe ve Logan, 2011). Probiyotik bakteriler, patojenlere benzer şekilde bağırsak yüzeyini işgal ederek patojenlerin kolonileşmesini önleyebilmektedir (Lai vd., 2010). Patojen bakterilere karşı işlev gösteren probiyotikler, bariyer fonksiyonunu desteklemenin yanı sıra doğal ve edinilmiş bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesine de katkıda bulunmaktadır (Fuchs-Tarlovsky vd., 2016; Kober ve Bowe, 2015). Akne, lipid peroksidasyonu yüksek olduğundan antioksidanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotiklerin sistemik oksidatif stresi de

sınırlama yeteneği göz önüne alındığında, önemli bir terapötik yol olabileceği düşünülmektedir (Bowe ve Logan, 2010; Fu vd., 2010).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* ve *Bifidobacterium bifidum* probiyotik bakterilerinin bir kombinasyonunun herhangi bir yan etki göstermeden akne ile ilişkili lezyon sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu kombinasyonun ayrıca, cilt bariyerinin işleyişinde iyileşmeye yol açtığı da belirtilmektedir (Knackstedt vd., 2020). *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ve *B. bifidum* ile yapılan bir başka çalışmada da probiyotik takviyesinden 12 hafta sonra lezyon sayısının %67 azaldığı ve daha az yan etki ile akne tedavisinde antibiyotik kadar etkili olduğu ifade edilmiştir (Jung vd., 2013). Muizzuddin ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada ise *Lactobacillus plantarum* içeren formülasyonun %5'lik konsantrasyonunun, hafif akne lezyonlarında iyileşme sağladığı ve cilt bariyerinin gelişmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (Muizzuddin vd., 2012). *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*'un 12 hafta boyunca tüketimiyle yapılan bir çalışmada, inflamatuvar lezyonlarda %30'luk bir azalma görülmüştür. Oral yolla probiyotik takviyesi alan hastaların cildinde, sebum içeriği ve serbest yağ asidi konsantrasyonunda %50 veya daha fazla oranda azalma olduğu belirlenmiştir (Kim vd., 2010). Yapılan bir başka çalışmada ise 8 haftalık topikal *Enterococcus faecalis* tedavisinin, plaseboya kıyasla inflamatuvar akne sayısında %50'lik bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Kang vd., 2009). İtalya'da yapılan bir çalışmada, akne tedavisine ek olarak *B. bifidum* ve *L. acidophilus* içeren oral probiyotik alan grubun akne lezyonlarının, kontrol grubuna kıyasla daha çok iyileşme gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca probiyotik alan grup, antibiyotikle tedaviye daha fazla uyum göstermiştir (Marchetti vd., 1987). *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* ve *L. plantarum* kombinasyonu kullanılarak yapılan bir başka çalışmada da probiyotiklerin, *C. acnes*'in ciltteki kolonizasyonunu azaltarak akne patofizyolojisini iyileştirdiği bulunmuştur (Bowe ve Logan, 2011).

Probiyotik türlerin, proinflamatuvar sitokinleri ve inflamasyonu azaltma özelliği ile ilişkili de literatürde çalışmalar bulunmaktadır (Cosseau vd., 2008; Gueniche vd., 2014; Hemarajata ve Versalovic, 2013; Kober ve Bowe, 2015; Magistrelli vd., 2019). Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus reuteri*'nin oral olarak alınmasının, aknele foliküler inflamasyonu azalttığı bulunmuştur (Gueniche vd., 2014). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada ise probiyotik bakterilerden *Lactobacillus salivarius* LS01 ve *L. acidophilus*'un, proinflamatuvar sitokin üretimini önemli ölçüde baskılayıp antiinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir (Magistrelli vd., 2019). Topikal probiyotiklerin, keranositler ve epitel hücreleri üzerindeki immünomodülatör rolünü belirlemek üzere yapılan bir araştırmada da *Streptococcus salivarius* K12 suşu'nun bahsedilen hücreler üzerinde, interlökin-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği belirlenmiştir (Cosseau vd., 2008). Probiyotiklerin, interlökin-10 gibi düzenleyici sitokinlerin sentezini arttırarak, inflamatuvar akne üzerindeki olumlu etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Hemarajata ve Versalovic, 2013; Kober ve Bowe, 2015). Yakın zamanda yapılan bir faz IIb/III çalışmasında, *Nitrosomonas eutropha*'nın 12 hafta boyunca günde iki kez kullanımının, inflamatuvar akne lezyon sayısında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Therapeutics, 2017). Bununla birlikte, bu mikroorganizma türü ciltte doğal olarak oluşmadığından, tedavinin kesilmesinden sonra devam edecek olan koruyucu etkinin, ciltte doğal olarak bulunabilen bir mikroorganizmanın kullanımı kadar olası olmayacağı bildirilmiştir. Bu sebeple, *S. epidermidis* gibi bir cilt kommensalinin kullanımının, konakçı mikrobiyomunda daha kalıcı bir kolonizasyona yol açacağı da belirtilmiştir (Nodake vd., 2015; Wang vd., 2014).

IGF-1'in akne patofizyolojisine katıldığı düşünüldüğünden ve süt ürünlerinin IGF-1'i yükseltme potansiyeli bilindiğinden, *Lactobacillus*'un fermente süte eklenmesiyle gerçekleştirilen bir çalışmada, fermente edilmemiş yağsız süte kıyasla *Lactobacillus* eklenmiş süt, IGF-1'de 4 kat fazla azalmaya neden olmuştur. Böylece probiyotiklerin, IGF-1 seviyesini düzenleyerek akneyi iyileştirebileceği savunulmuştur (Quadros vd., 1994). Probiyotiklerin ayrıca, glisemik yükü düşürerek IGF-1 sinyalini azaltabileceği ve böylece akne oluşum faktörlerini inhibe edeceği düşünülen bir çalışmada da 12 hafta boyunca *Lactobacillus rhamnosus* SP1 tüketiminin, insülin sinyallenmesinde yer alan genlerin cilt ekspresyonunu normalleştirerek akne de iyileşmeye neden olduğu belirlenmiştir (Fabbrocini vd., 2016).

Probiyotik mikroorganizmalar, patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösteren organik asitler ve bakteriyosin adı verilen peptitler üretebilmektedir (Kang vd., 2012; Tejero-Sariñena vd., 2012). Oh ve arkadaşları tarafından yapılan *in vitro* bir çalışmada, *Lactococcus* sp. HY499 tarafından üretilen bir bakteriyosin, herhangi bir alerjik reaksiyona sebep olmadan *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *C. acnes* gibi ciltteki inflamatuvar ve patojenik bakteriler üzerinde inhibitör etki göstermiştir (Oh vd., 2006). 106 sağlıklı denek üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmada da *S. salivarius* BLIS suşunun, antimikrobiyal bir protein üreterek, *C. acnes*'in büyümesini inhibe ettiği belirlenmiş; buna bağlı olarak akne vulgarisin iyileştirilmesi için, BLIS veya BLIS üreten probiyotik bakterileri içeren topikal tedavinin önerilebileceği ifade edilmiştir (Bowe vd., 2006). *S. thermophilus* kullanılarak yapılan bir çalışmada da bakterinin, *C. acnes*'e karşı antimikrobiyal aktivite gösteren ve cilt bariyerini güçlendirmeye yardımcı olan seramid üretimini artırdığı hem *in vitro* hem *in vivo* olarak gösterilmiştir (Dimarzio vd., 2008; Pavicic vd., 2007). *E. faecalis* SL-5'ten üretilen bir enterosini içeren liyofilize tozun 8 hafta kullanıldığı bir çalışmada ise kontrole kıyasla akneli grubun inflamatuvar lezyonlarının %60 azaldığı belirlenmiştir (Kang vd., 2009).

Probiyotiklerle birlikte gündeme gelen ve bağırsak mikrobiyomu üzerine faydalı etkileri bulunan bir kavram da prebiyotiklerdir. Prebiyotikler, "bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından fermente edilebilen diyet bileşenleri ve bakterilerin büyümesini destekleyen sindirilemez besin ögeleri" olarak tanımlanmaktadır (Collins ve Reid, 2016). Düşük dozlardaki aktiviteleri, yan etkilerinin olmaması ve bağırsaktaki kalıcılıkları ile karakterizedirler (Pandey vd., 2015). En yaygın bilinen prebiyotikler; oligosakkaritler (örn. glikanlar), fruktanlar (örn. inülin), şeker alkoller ve kompleks polisakkaritlerdir (örn. selüloz, β -glukan) (Hutkins vd., 2016; Scholz-Ahrens vd., 2016). Prebiyotikler ve insan sağlığı üzerindeki etkileri ile ilgili mevcut literatür, probiyotiklere kıyasla sınırlıdır. Ancak, sindirilemeyen bileşikler olan prebiyotiklerin, türüne bağlı olarak değişen bifidojenik etkileri oldukça bilinmektedir (Scholz-Ahrens vd., 2016). Prebiyotiklerin, deri hastalıkları üzerindeki etkisine dair kısıtlı literatür bilgisine rağmen birkaç prebiyotiğin faydalı etkisi bulunmuştur. Konjak glukomannan hidrolizatlarının, laktobasiller dahil probiyotik mikroorganizmaların büyümesini uyararak ve *C. acnes*'in inhibisyonuna neden olarak, aknenin iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (Al-Ghazzewi ve Tester, 2010; Bateni vd., 2013; Lolou ve Panayiotidis, 2019).

8. Sonuç

Akne tedavisinde, hastanın yaş grubu, beslenme alışkanlıkları, sigara içme alışkanlığı ya da olası psikolojik durumu vb. göz önünde bulundurularak tedavi planlanması gerekmektedir. Akne ve diğer cilt hastalıklarının çoğunda, mikrofloranın dengesinde bozulmaların olduğu da göz önüne alındığında, tedavilerin kısa vadeli değil, uzun vadeli etkileri ile faydalı

mikrofloranın korunması önem taşımaktadır. Bu sebeple, akne tedavisinde destekleyici olarak yararlanılabilecek topikal veya oral probiyotiklerin; sistemik yan etkilere neden olmaksızın, akne lezyonlarını azaltmak için çoğalmasında istenen mikroflorayı destekleyeceği düşünülmektedir. Probiyotik tedavilerinde kullanılacak tür ve doza dair bir standardizasyon bulunmamakla birlikte, sağlıklı bağırsak florasını koruyabilecekleri ve metabolizmada olumlu sonuçlara neden olabileceklerini belirtmek mümkündür.

Kaynaklar

- Agamia, N., Abdallah, D., Sorour, O., Mourad, B., & Younan, D. (2016). Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *British Journal of Dermatology*, 174(6), 1299-1307.
- Akaza, N., Akamatsu, H., Numata, S., Yamada, S., Yagami, A., Nakata, S., & Matsunaga, K. (2016). Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *The Journal of Dermatology*, 43(8), 906-911.
- Al-Ghazzewi, F. H., & Tester, R. F. (2010). Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes* *in vitro*. *International Journal of Cosmetic Science*, 32(2), 139-142.
- Awan, S., & Lu, J. (2017). Management of severe acne during pregnancy: A case report and review of the literature. *International Journal of Women's Dermatology*, 3(3), 145-150.
- Barnard, E., Shi, B., Kang, D., Craft, N., & Li, H. (2016). The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Scientific Reports*, 6, 39491.
- Barrett, K., Ghishan, F., Merchant, J., Said, H., & Wood, J. (2013). *Physiology of the gastrointestinal tract*, vol. 1-2. In: Elsevier, Cambridge, MA.
- Bateni, E., Tester, R., Al-Ghazzewi, F., Bateni, S., Alvani, K., & Piggott, J. (2013). The use of konjac glucomannan hydrolysates (GMH) to improve the health of the skin and reduce acne vulgaris. *American Journal of Dermatology Venereology*, 2(2), 10-14.
- Belkaid, Y., & Tamoutounour, S. (2016). The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 353-366.
- Bhate, K., & Williams, H. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3), 474-485.
- Bienenstock, J., Kunze, W., & Forsythe, P. (2015). Microbiota and the gut-brain axis. *Nutrition Reviews*, 73(suppl_1), 28-31.
- Bowe, W., Patel, N., & Logan, A. (2014). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Beneficial Microbes*, 5(2), 185-199.

- Bowe, W. P., Filip, J. C., DiRienzo, J. M., Volgina, A., & Margolis, D. J. (2006). Inhibition of *Propionibacterium acnes* by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 5(9), 868.
- Bowe, W. P., & Logan, A. C. (2010). Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids in Health Disease*, 9(1), 141.
- Bowe, W. P., & Logan, A. C. (2011). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis-back to the future? *Gut pathogens*, 3(1), 1-11.
- Brial, F., Le Lay, A., Dumas, M.-E., & Gauguier, D. (2018). Implication of gut microbiota metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Cellular Molecular Life Sciences*, 75(21), 3977-3990.
- Burris, J., Shikany, J. M., Rietkerk, W., & Woolf, K. (2018). A low glycemic index and glycemic load diet decreases insulin-like growth factor-1 among adults with moderate and severe acne: A short-duration, 2-week randomized controlled trial. *Journal of the Academy of Nutrition Dietetics*, 118(10), 1874-1885.
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, 16(3), 143-155.
- Caputi, V., & Giron, M. C. (2018). Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1689.
- Chernyshov, P. V., Zouboulis, C. C., Tomas-Aragones, L., Jemec, G. B., Manolache, L., Tzellos, T., Sampogna, F., Evers, A. W. M., Dessinioti, C., Marron, S. E., Bettoli, V., van Cranenburgh, O. D., Svensson, A., Liakou, A. I., Poot, F., Szepietowski, J. C., Salek, M. S., & Finlay, A. Y. (2018). Quality of life measurement in acne. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on quality of life and patient oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology*, 32(2), 194-208.
- Christensen, G. J., Scholz, C. F. P., Enghild, J., Rohde, H., Kilian, M., Thürmer, A., Brzuszkiewicz, E., Lomholt, H. B., & Brüggemann, H. (2016). Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC genomics*, 17(1), 1-14.
- Christensen, G. J. M., & Brüggemann, H. (2014). Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Beneficial Microbes*, 5(2), 201-215.
- Claudel, J.-P., Auffret, N., Leccia, M.-T., Poli, F., Corvec, S., & Dréno, B. (2019). *Staphylococcus epidermidis*: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology*, 235(4), 287-294.
- Clemente, J. C., Manasson, J., & Scher, J. U. (2018). The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *Bmj*, 360.
- Coates, R., Moran, J., & Horsburgh, M. J. (2014). *Staphylococci*: colonizers and pathogens of human skin. *Future Microbiology*, 9(1), 75-91.

- Collins, S., & Reid, G. (2016). Distant site effects of ingested prebiotics. *Nutrients*, 8(9), 523.
- Cong, T.-X., Hao, D., Wen, X., Li, X.-H., He, G., & Jiang, X. (2019). From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research*, 1-13.
- Cosseau, C., Devine, D. A., Dullaghan, E., Gardy, J. L., Chikatamarla, A., Gellatly, S., Lorraine, L. Y., Pistolic, J., Falsafi, R., & Tagg, J. (2008). The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infection Immunity*, 76(9), 4163-4175.
- Cresce, N. D., Davis, S. A., Huang, W. W., & Feldman, S. R. (2014). The quality of life impact of acne and rosacea compared to other major medical conditions. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 13(6), 692.
- Dagnelie, M.-A., Corvec, S., Saint-Jean, M., Bourdès, V., Nguyen, J.-M., Khammari, A., & Dréno, B. (2018). Decrease in diversity of *Propionibacterium acnes* phylotypes in patients with severe acne on the back. *Acta dermato-venereologica*, 98(1-2), 262-267.
- Dagnelie, M. A., Corvec, S., Saint-Jean, M., Nguyen, J. M., Khammari, A., & Dréno, B. (2019a). *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*, 33(12), 2340-2348.
- Dagnelie, M. A., Montassier, E., Khammari, A., Mounier, C., Corvec, S., & Dréno, B. (2019b). Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Experimental Dermatology*, 28(8), 961-967.
- Danby, F. W. (2010). Nutrition and acne. *Clinics in Dermatology*, 28(6), 598-604.
- de Gunzburg, J., Ghozlane, A., Ducher, A., Le Chatelier, E., Duval, X., Ruppé, E., Armand-Lefevre, L., Sablier-Gallis, F., Burdet, C., & Alavoine, L. (2018). Protection of the human gut microbiome from antibiotics. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(4), 628-636.
- 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(7-8), 783-790.
- Derwa, Y., Gracie, D., Hamlin, P., & Ford, A. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 46(4), 389-400.
- Dimarzio, L., Cinque, B., Cupelli, F., De Simone, C., Cifone, M., & Giuliani, M. (2008). Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*. *International Journal of Immunopathology Pharmacology*, 21(1), 137-143.

- Dréno, B. (2017). What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*, 31, 8-12.
- Dreno, B., Martin, R., Moyal, D., Henley, J. B., Khammari, A., & Seité, S. (2017). Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Experimental Dermatology*, 26(9), 798-803.
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., & Roques, C. (2018). *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*, 32, 5-14.
- Fabbrocini, G., Bertona, M., Picazo, O., 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.
- FAO/WHO. (2001). Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. In (pp. 1-4). Report from FAO/WHO Expert Consultation.
- Feng, Y., Ralls, M. W., Xiao, W., Miyasaka, E., Herman, R. S., & Teitelbaum, D. H. (2012). Loss of enteral nutrition in a mouse model results in intestinal epithelial barrier dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258, 71.
- Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B.-H., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., Elashoff, D., Erfe, M. C., Loncaric, A., & Kim, J. (2013). *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(9), 2152-2160.
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7, 124-136.
- Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., Du Plessis, J., & Gerber, M. (2016). Treatment modalities for acne. *Molecules*, 21(8), 1063.
- Fu, Y. R., Yi, Z. J., Pei, J. I., & Guan, S. (2010). Effects of *Bifidobacterium bifidum* on adaptive immune senescence in aging mice. *Microbiology Immunology*, 54(10), 578-583.
- Fuchs-Tarlovsky, V., Marquez-Barba, M. F., & Sriram, K. (2016). Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition Reviews*, 32(3), 289-295.
- Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta analysis and systematic review. *Journal of Cellular Physiology*, 233(3), 2091-2103.
- Gasbarrini, G., Bonvicini, F., & Gramenzi, A. (2016). Probiotics history. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, 116-119.

- Gollnick, H., Bettoli, V., Lambert, J., Araviiskaia, E., Binic, I., Dessinioti, C., Galadari, I., Ganceviciene, R., Iltis, N., & Kaegi, M. (2016). A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*, 30(9), 1480-1490.
- 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. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 324(5931), 1190-1192.
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 244-253.
- Gueniche, A., Philippe, D., Bastien, P., Reuteler, G., Blum, S., Castiel-Higounenc, I., Breton, L., & Benyacoub, J. (2014). Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Beneficial Microbes*, 5(2), 137-145.
- Haak, B. W., Levi, M., & Wiersinga, W. J. (2017). Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care*, 23(2), 167-174.
- Hay, R. J., Johns, N. E., Williams, H. C., Bolliger, I. W., Dellavalle, R. P., Margolis, D. J., Marks, R., Naldi, L., Weinstock, M. A., & Wulf, S. K. (2014). The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *Journal of investigative dermatology*, 134(6), 1527-1534.
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3047-3052.
- Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 39-51.
- Hidalgo-Cantabrana, C., Gomez, J., Delgado, S., Requena-López, S., Queiro-Silva, R., Margolles, A., Coto, E., Sanchez, B., & Coto-Segura, P. (2019). Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 181(6), 1287-1295.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., & Salminen, S. (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 Hepatology*, 11(8), 506.
- Hutkins, R. W., Krumbeck, J. A., Bindels, L. B., Cani, P. D., Fahey Jr, G., Goh, Y. J., Hamaker, B., Martens, E. C., Mills, D. A., & Rastal, R. A. (2016). Prebiotics: why definitions matter. *Current Opinion in Biotechnology*, 37, 1-7.

- Johnson, T., Kang, D., Barnard, E., & Li, H. (2016). Strain-level differences in porphyrin production and regulation in *Propionibacterium acnes* elucidate disease associations. *Mosphere*, 1(1).
- Jung, G. 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 Surgery*, 17(2), 114-122.
- Jung, M.-J., Lee, J., Shin, N.-R., Kim, M.-S., Hyun, D.-W., Yun, J.-H., Kim, P. S., Whon, T. W., & Bae, J.-W. (2016). Chronic repression of mTOR complex 2 induces changes in the gut microbiota of diet-induced obese mice. *Scientific Reports*, 6(1), 1-10.
- Kalil, C. L. P. V., Chaves, C., De Vargas, A. S., Campos, V. B., Chagas, R. P., & de Vento, M. (2020). Use of probiotics in Dermatology-Review. *Surgical Cosmetic Dermatology*, 208.
- 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. (2009). Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *The Journal of Microbiology*, 47(1), 101-109.
- Kang, D., Shi, B., Erfe, M. C., Craft, N., & Li, H. (2015). Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Science Translational Medicine*, 7(293), 103.
- Kang, M.-S., Oh, J.-S., Lee, S.-W., Lim, H.-S., Choi, N.-K., & Kim, S.-M. (2012). Effect of *Lactobacillus reuteri* on the proliferation of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of Microbiology*, 50(1), 137-142.
- Kim, B.-J., Lee, S.-Y., Kim, H.-B., Lee, E., & Hong, S.-J. (2014). Environmental changes, microbiota, and allergic diseases. *Allergy, Asthma Immunology Research*, 6(5), 389-400.
- 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.
- Kimura, I., Ozawa, K., Inoue, D., Imamura, T., Kimura, K., Maeda, T., Terasawa, K., Kashihara, D., Hirano, K., & Tani, T. (2013). The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications*, 4(1), 1-12.
- Knackstedt, R., Knackstedt, T., & Gatherwright, J. (2020). The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Experimental Dermatology*, 29(1), 15-21.
- Kober, M.-M., & Bowe, W. P. (2015). The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *International Journal of Women's Dermatology*, 1(2), 85-89.

- Kong, H. H., & Segre, J. A. (2012). Skin microbiome: looking back to move forward. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), 933-939.
- Laborel-Préneron, E., Bianchi, P., Boralevi, F., Lehours, P., Fraysse, F., Morice-Picard, F., Sugai, M., Sato'o, Y., Badiou, C., & Lina, G. (2015). Effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PLoS One*, 10(10), e0141067.
- Lai, Y., Cogen, A. L., Radek, K. A., Park, H. J., MacLeod, D. T., Leichtle, A., Ryan, A. F., Di Nardo, A., & Gallo, R. L. (2010). Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(9), 2211-2221.
- Layton, A., Eady, E. A., Peat, M., Whitehouse, H., Levell, N., Ridd, M., Cowdell, F., Patel, M., Andrews, S., & Oxnard, C. (2015). Identifying acne treatment uncertainties via a James Lind Alliance priority setting partnership. *BMJ Open*, 5(7).
- Lee, G. R., Maarouf, M., Hendricks, A. K., Lee, D. E., & Shi, V. Y. (2019b). Current and emerging therapies for hand eczema. *Dermatologic Therapy*, 32(3), e12840.
- Lee, Y. B., Byun, E. J., & Kim, H. S. (2019a). Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 987.
- Levkovich, T., Poutahidis, T., Smillie, C., Varian, B. J., Ibrahim, Y. M., Lakritz, J. R., Alm, E. J., & Erdman, S. E. (2013). Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*, 8(1), e53867.
- Leyden, J. J., McGinley, K. J., & Foglia, A. N. (1986). Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *Journal of Investigative Dermatology*, 86(4), 390-393.
- Lolou, V., & Panayiotidis, M. I. (2019). Functional role of probiotics and prebiotics on skin health and disease. *Fermentation*, 5(2), 41.
- Magistrelli, L., Amoroso, A., Mogna, L., Graziano, T., Cantello, R., Pane, M., & Comi, C. (2019). Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: *In vitro* Evidence. *Frontiers in Immunology*, 10, 969.
- Marchetti, F., Capizzi, R., & Tulli, A. (1987). Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris. *La Clinica Terapeutica*, 122(5), 339.
- Marcinkowska, M., Zagórska, A., Fajkis, N., Kołaczowski, M., & Paško, P. (2018). A Review of Probiotic Supplementation and Feasibility of Topical Application for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(10), 827-838.
- Marlicz, W., Yung, D. E., Skonieczna-Żydecka, K., Loniewski, I., van Hemert, S., Loniewska, B., & Koulaouzidis, A. (2017). From clinical uncertainties to precision medicine: The

- emerging role of the gut barrier and microbiome in small bowel functional diseases. *Expert Review of Gastroenterology Hepatology*, 11(10), 961-978.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926-938.
- McDowell, A., Nagy, I., Magyari, M., Barnard, E., & Patrick, S. (2013). The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS One*, 8(9), e70897.
- Melnik, B. (2013). Acne and diet. *Der Hautarzt Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*, 64(4), 252, 254-258, 260.
- Melnik, B. C. (2018). Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 29-40.
- Melnik, B. C., & Schmitz, G. (2009). Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology*, 18(10), 833-841.
- Mohseni, S., Bayani, M., Bahmani, F., Tajabadi-Ebrahimi, M., Bayani, M. A., Jafari, P., & Asemi, Z. (2018). The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(3), e2970.
- Muizzuddin, N., Maher, W., Sullivan, M., Schnittger, S., & Mammone, T. (2012). Physiological effect of a probiotic on skin. *Journal of Cosmetic Science*, 63(6), 385-395.
- Naik, S., Bouladoux, N., Linehan, J. L., Han, S.-J., Harrison, O. J., Wilhelm, C., Conlan, S., Himmelfarb, S., Byrd, A. L., & Deming, C. (2015). Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*, 520(7545), 104-108.
- Nam, J. H., Yun, Y., Kim, H. S., Kim, H. N., Jung, H. J., Chang, Y., Ryu, S., Shin, H., Kim, H.L., & Kim, W. S. (2018). Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. *Experimental Dermatology*, 27(1), 37-42.
- Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Bukvic Mokos, Z., Degitz, K., Dressler, C., Finlay, A. Y., Haedersdal, M., Lambert, J., & Layton, A. (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne—update 2016—short version. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*, 30(8), 1261-1268.
- 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.

- 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.
- Oh, S., Kim, S.-H., Ko, Y., Sim, J.-H., Kim, K. S., Lee, S.-H., Park, S., & Kim, Y. J. (2006). Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. *Food Chemical Toxicology*, 44(4), 552-559.
- Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Journal of Food Science Technology*, 52(12), 7577-7587.
- Pavicic, T., Wollenweber, U., Farwick, M., & Korting, H. (2007). Anti-microbial and-inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an *in vitro* and *in vivo* study addressing acne vulgaris. *International Journal of Cosmetic Science*, 29(3), 181-190.
- Petersen, E., Skov, L., Thyssen, J., & Jensen, P. (2019). Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(1-2), 5-11.
- Platsidaki, E., & Dessinioti, C. (2018). Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *FRResearch*, 7.
- Quadros, E., Landzert, N. M., LeRoy, S., Gasparini, F., & Worosila, G. (1994). Colonic absorption of insulin-like growth factor I *in vitro*. *Pharmaceutical Research*, 11(2), 226-230.
- Rajiv, P., Nitesh, K., Raj, K., & Hemant, G. K. (2013). *Staphylococcus epidermidis* in Human Skin Microbiome associated with Acne: A Cause of Disease or Defence? *Research Journal of Biotechnology*, 8(12), 78-82.
- Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., & Park, Y.-H. (2016). Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Frontiers in Microbiology*, 7, 507.
- 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, 1459.
- Samuelson, D. R., Welsh, D. A., & Shellito, J. E. (2015). Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1085.
- Scholz-Ahrens, K. E., Adolphi, B., Rochat, F., Barclay, D. V., de Vrese, M., Açıllı, Y., & Schrezenmeir, J. (2016). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on mineral metabolism in ovariectomized rats-impact of bacterial mass, intestinal absorptive area and reduction of bone turn-over. *NFS Journal*, 3, 41-50.
- Scholz, C. F., & Kilian, M. (2016). The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology*, 66(11), 4422-4432.

- Silverberg, J. I., & Silverberg, N. (2014). Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a US population-based study. *British Journal of Dermatology*, 170(5), 1136-1142.
- Skabytska, Y., & Biedermann, T. (2016). *Staphylococcus epidermidis* sets things right again. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(3), 559-560.
- Skonieczna-Żydecka, K., Kaczmarczyk, M., Łoniewski, I., Lara, L. F., Koulaouzidis, A., Misera, A., Maciejewska, D., & Marlicz, W. (2018). A systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression evaluating the efficacy and mechanisms of action of Probiotics and synbiotics in the prevention of surgical site infections and surgery-related complications. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12), 556.
- Sommer, F., Adam, N., Johansson, M. E., Xia, L., Hansson, G. C., & Bäckhed, F. (2014). Altered mucus glycosylation in core 1 O-glycan-deficient mice affects microbiota composition and intestinal architecture. *PLoS One*, 9(1), e85254.
- Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535(7610), 56-64.
- Stokes, J. H., & Pillsbury, D. M. (1930). The effect on the skin of emotional and nervous states: ill. Theoretical and practical consideration of a gastro-intestinal mechanism. *Archives of Dermatology Syphilology*, 22(6), 962-993.
- Suh, D. H., & Kwon, H. (2015). What's new in the physiopathology of acne? *British Journal of Dermatology*, 172, 13-19.
- Szabó, K., & Kemény, L. (2011). Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Human Immunology*, 72(9), 766-773.
- Szántó, M., Dózsa, A., Antal, D., Szabó, K., Kemény, L., & Bai, P. (2019). Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management? *Experimental Dermatology*, 28(11), 1210-1218.
- Tan, L., Zhao, S., Zhu, W., Wu, L., Li, J., Shen, M., Lei, L., Chen, X., & Peng, C. (2018). The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Experimental Dermatology*, 27(2), 144-149.
- Tax, G., Urbán, E., Palotás, Z., Puskás, R., Kónya, Z., Bíró, T., Kemény, L., & Szabó, K. (2016). Propionic acid produced by *Propionibacterium acnes* strains contributes to their pathogenicity. *Acta Dermato-Venereologica*, 96(1), 43-49.
- Tejero-Sariñena, S., Barlow, J., Costabile, A., Gibson, G. R., & Rowland, I. (2012). *In vitro* evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: evidence for the effects of organic acids. *Anaerobe*, 18(5), 530-538.
- Therapeutics, A. (2017). AOBiome Therapeutics reports positive efficacy results from phase 2b clinical trial of ammonia oxidizing bacteria (AOB) for the treatment of acne vulgaris.

- Tomida, S., Nguyen, L., Chiu, B.-H., Liu, J., Sodergren, E., Weinstock, G. M., & Li, H. (2013). Pan-genome and comparative genome analyses of *Propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *MBIO*, 4(3).
- Tuchayi, S. M., Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., Dessinioti, C., Feldman, S. R., & Zouboulis, C. C. (2015). Acne vulgaris. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-20.
- US Department of Health and Human Services. "Antibiotic resistance threats in the United States, 2013." Centers for disease control and prevention (2013): 1-113.
- 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 Biotechnology*, 98(1), 411-424.
- Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *The Lancet*, 379(9813), 361-372.
- Wu, X.-D., Liu, M.-M., Liang, X., Hu, N., & Huang, W. (2018). Effects of perioperative supplementation with pro-/synbiotics on clinical outcomes in surgical patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 37(2), 505-515.
- Xu, H., & Li, H. (2019). Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20(3), 335-344.
- Yel, B. Ö., & Güneş, F. E. (2018). Akne Vulgaris ile Beslenme İlişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1), 46-59.
- Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., Bowe, W. P., Graber, E. M., Harper, J. C., & Kang, S. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945-973.

Extended Abstract

Acne vulgaris, which the vast majority of people suffer from throughout life, has devastating effects on the individual similar to the effects of some chronic diseases. Although its exact mechanism has not been fully elucidated, it is stated that many genetic and environmental factors play a role in this process. In general, it is stated that it occurs due to certain strains of *Cutibacterium acnes* and especially due to the decrease in the diversity of these strains. Because *C. acnes* is a commensal type of bacteria, it has many effects that help maintain skin homeostasis in a healthy skin. It was determined that the strain diversity decreased in individuals with acne. Namely, acne vulgaris is commonly associated with microbial dysbiosis and individuals with acne appear to have a different gut microbiota than controls. Imbalance in the microbiota is an important factor in skin diseases and acne vulgaris as in many other diseases. In addition to *C. acnes*, different types of bacteria and fungi such as *Staphylococcus epidermidis* and *Malassezia* can also play a role in this process. Too many factors can cause individual fluctuations in the gut microbiome, including diet, exercise,

physical and mental stress. Food and diet can change the content and amount of sebum secretion in the skin. In particular, it has been reported that the Western diet, high glycemic index and load, high fat, sugar and refined grain content may be associated with acne. Because diet has an important role in shaping the gut microbiota. Probiotics are important microorganisms for the continuity of healthy intestinal flora. It is defined as "living microorganisms that, when applied in sufficient amounts, create a health effect on host health". In line with the relationship of microbial dysbiosis with acne, the use of probiotics comes into prominence to provide microbial diversity in acne treatment. Probiotics also appear to be potentially beneficial in their inflammation-suppressing effects on acne. It can also reduce the sebum level and this can be effective in acne treatment by reducing the colonization of *C. acnes*. Probiotics prevent the colonization of pathogens by occupying the intestinal surface. It strengthens the intestinal barrier and also supports the development of immunity. It also shows antimicrobial activity against pathogenic bacteria thanks to the metabolites called "bacteriocin" it produces. The positive effect of probiotics and probiotic combinations on acne has been proven in various studies. However, it is thought to support the desired microflora to reduce acne lesions without the risk of complications and side effects.