

Hygieniahypoteesi ja allergiset sairaudet –  
kirjallisuuskatsaus

Toni Andersson  
Syventävien opintojen opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos / kliininen mikrobiologia  
Marraskuu 2018

ITÄ -SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

ANDERSSON, TONI SEBASTIAN: Hygieniahypoteesi ja allergiset sairaudet - kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetutkielma, 34 sivua

Opinnäytetyön ohjaajat: Tuomas Virtanen LKT, dosentti; Tuure Kinnunen LT, dosentti

Marraskuu 2018

---

Avainsanat: hygieniahypoteesi, allergia, ympäristötekijät, mikrobit

Hygieniahypoteesi pyrkii selittämään erityisesti kehittyneissä maissa tapahtunutta allergisten sairauksien nopeaa lisääntymistä parantuneilla hygieniaolosuhteilla ja vähentyneillä lapsuusiän infektioilla. Alun perin David Strachanin (1989) esittämä hypoteesi on ehtinyt olemassaolonsa aikana muuttua ja omaksua uusia ulottuvuuksia selittämään nykyistä allergiaepidemiaa. Uudempia suuntauksia edustaa esimerkiksi suoliston mikrobiflooran korostaminen immuunijärjestelmän kehityksessä ja allergioiden synnyssä. Allergiat itsessään ovat oireineen usein elämää rajoittavia ja elämänlaatua heikentäviä tekijöitä, joiden syntymekanismi on yhä pääosin epäselvä. Perinnöllisten tekijöiden lisäksi tiedetään kuitenkin ympäristötekijöillä olevan myös osansa niiden synnyssä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin ja kerättiin tietoa hygieniahypoteesin nykyisestä asemasta allergioiden lisääntymisen selittävänä tekijänä. Tarkoituksena oli selvittää, onko hygieniahypoteesi yhä pätevä hypoteesi selittämään allergioiden yleistymisen, sekä kerätä ajankohtaista tietoa hygieniahypoteesin sisällöstä. Aineistona toimivat useat aiheesta kertovat alkuperäis- ja katusausartikkelit, joista suurin osa on 2010-luvulta.

Tutkimuksessa havaittiin, että hygieniahypoteesin puolesta löytyy runsaasti niin epidemiologista kuin kokeellistakin tutkimusnäyttöä hypoteesin useilta eri osa-alueilta. Puhtaassa ja antigeeniköyhässä elinympäristössä kasvamiseen lapsuudessa liittyy alkuperäisen hypoteesin mukaisesti lisääntynyt allergiariski. Edelleen oleellisia ovat myös vähentyneet lapsuusiän infektiot. Tärkeäksi tekijäksi on noussut myös suoliston mikrobiflooran koostumus ja sen muotoutumisessa tapahtuvat häiriöt. Tällaisia häiriötekijöitä ovat mm. antibiootit, keisarileikkauksella syntyminen ja ruokinta äidinmaidon korvikkeella.

Uudet oivallukset allergioiden kehittymisen alalla voivat mahdollistaa uusia keinoja ennaltaehkäistä allergioiden puhkeamista vaikuttamalla lapsuuden kasvuympäristöön, sekä hoitaa jo olemassa olevien allergioiden aiheuttamia oireita. Erilaisista mahdollisista terapiamenetelmistä löytyy jo jonkin verran tutkimuksia, joissa on saatu vaihtelevia tuloksia. Lisätutkimuksia kuitenkin selvästi tarvitaan.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

ANDERSSON, TONI SEBASTIAN: Hygiene hypothesis and allergic diseases - a review

Thesis, 34 pages

Tutors: Tuomas Virtanen MD, PhD, Docent; Tuure Kinnunen MD, PhD, Docent

November 2018

---

Keywords: hygiene hypothesis, allergy, environmental factors, microbes

Hygiene hypothesis attempts to explain the rapid increase in allergic diseases especially in developed countries with enhanced environmental hygiene and reduced childhood infections. During its existence the hypothesis originally proposed by David Strachan (1989) has changed and acquired new dimensions in order to explain the current allergy epidemic. Newer aspects include for example emphasizing the role of the microflora in the development of the immune system and allergies. Allergies together with their symptoms are usually factors that hinder normal life and reduce life quality, while the mechanisms of allergies remain mainly unclear. In addition to the genetic factors, it is known that environmental factors contribute to the rise of allergies.

In this review we revisited the current state of hygiene hypothesis as the explaining factor in the increasing number of allergies. The main goal was to evaluate if the hygiene hypothesis still is a valid hypothesis to explain the rise of allergies, and to collect current information on the contents of the hygiene hypothesis. The material of this review is based on several original and review articles on hygiene hypothesis, most of which are from the 2010's.

In this study, it was observed that there is plenty of epidemiological and experimental evidence for the various aspects of hygiene hypothesis. According to the original hypothesis growing up in a clean and antigen-poor environment is related to higher risk of allergy. Reduced infections in childhood are also still relevant to the hypothesis. The composition of gut microflora and the perturbations during its formation have also become important subjects. These factors include antibiotics, cesarean delivery and feeding the newborn with infant formula.

New insights on allergy development can enable new ways to prevent allergies by affecting the growing-up environment and treat the symptoms caused by already existing allergies. There are already some studies of different possible therapy methods. The results of these have been varying. However, plenty of additional studies are needed.

# Sisällysluettelo

<b>1. Johdanto</b> .....	5
<b>2. Taustaa</b> .....	6
2.1. Immuunijärjestelmä .....	6
2.1.1. Imukudokset .....	6
2.1.2. Tärkeät solupopulaatiot .....	6
2.1.3. Immuunivaste .....	7
2.2. Allergia.....	8
2.2.1. Allergeenit.....	8
2.2.2. Allerginen immuunivaste.....	9
2.2.3. Välitön allerginen reaktio .....	9
<b>3. Hygieniahypoteesi</b> .....	10
3.1. Historiaa.....	10
3.1.1. Hygieniahypoteesi .....	10
3.1.2. Vanhat ystävät–hypoteesi .....	11
3.1.3. Mikrobifloora ja sen monimuotoisuus .....	11
3.2. Ympäristön hygienia .....	12
3.2.1. Ravinnon puhtaus.....	12
3.2.2. Asumisolosuhteet .....	13
3.2.3. Infektiot .....	14
3.2.4. Antibiootit.....	15
3.2.5. Rokotukset.....	16
3.2.6. Keisarileikkaus ja imetys .....	16
3.3. Suoliston mikrobiomi.....	17
3.3.1. Bakteerit .....	18
3.3.2. Loiset ja suolistomadot.....	20
3.4. Muu mikrobifloora.....	21
3.4.1. Hengitystiet .....	21
3.4.2. Iho.....	22
<b>4. Vaihtoehtoiset hypoteesit</b> .....	23
4.1. D-vitamiinin merkitys .....	23
4.2. Ympäristön saasteet .....	24
<b>5. Pohdinta</b> .....	25
<b>6. Lähteet</b> .....	27

# 1. Johdanto

Erilaiset allergiset sairaudet ovat viime vuosisadan aikana lisääntyneet huomattavasti varsinkin teollistuneissa maissa. Maailmanlaajuisesti 10–30 % populaatiosta kärsii allergisesta nuhasta ja jopa 40 % ihmisistä on herkistynyt erilaisia ympäristön proteiineja kohtaan.<sup>1</sup> Ei ole vielä täysin selvää, minkä takia jotkin ihmiset saavat allergioita, kun taas toiset eivät. Itse allergioiden kulusta tiedetään kuitenkin jo enemmän, mutta allergisen herkistymisen käynnistyminen terveessä ihmisessä on vielä tutkimuksen alla. Taustalla tiedetään olevan omalta osaltaan vaikuttamassa sekä perimä että ympäristö.<sup>2</sup>

Samaan aikaan kuin allergiset sairaudet ovat yleistyneet, länsimaiden elintaso on noussut ja samalla ihmiset asuvat yhä puhtaammissa elinympäristöissä, joissa erityisesti lapsuudessa sairastetut infektiot ovat myös vähentyneet.<sup>3</sup> Tämä periaate, joka pyrkii selittämään allergioiden nopean lisääntymisen ympäristön puhtaudessa tapahtuvien muutosten avulla, tunnetaan nimellä hygieniahypoteesi. Tällä hetkellä melkein jo 30 vuotta kypsytynyt hypoteesi on paljon tutkittu ja yleisesti hyväksytty kelpona mallina selittämään nykyistä ”allergiaepidemiaa”.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kerätä ajankohtaista tietoa hygieniahypoteesista ja lisäksi arvioida hygieniahypoteesin asemaa allergisten sairauksien yleistymisen selittävänä tekijänä. Tutkimuksen tieteellinen merkitys on saada hygieniahypoteesiin liittyvä tieto paremmin jäseneltyä. Koska allergiset sairaudet todennäköisesti jatkavat yleistymistään, myös oireisiin tauteihinsa apua tarvitsevien ihmisten määrä lisääntyy. Näin ollen syyn selvittäminen ja siihen liittyvien mekaniismien tunteminen ovat tärkeitä päämääriä, mikäli allergioiden oireenmukaisen hoidon rinnalle halutaan kehittää uusia ennaltaehkäiseviä hoitomuotoja. Vaikka allergiat eivät läheskään aina ole hengenvaarallisia yksilölle, ovat ne silti usein merkittäviä rajoitteita ja elämänlaatua heikentäviä tekijöitä.

Tässä katsauksessa käsitellään pääasiassa hygieniahypoteesin nykytilaa ja sen osien suhdetta allergioiden yleistymiseen sekä lyhyesti hygieniahypoteesin historiaa ja kehitystä. Klassisiin hygieniahypoteesin näkökulmiin voidaan katsoa kuuluvan lapsuusiässä sairastetut infektiot ja niitä vähentävät tekijät (esim. rokotteet) sekä elinympäristön hygienia, johon lukeutuvat sekä ravinnon että asuolosuhteiden puhtaus. Uudempina suuntauksina tarkastellaan mikrobiflooran kokonaisvaltaista vaikutusta immuunijärjestelmän kypsymiseen ja sitä kautta allergioiden syntyyn. Tähän sisältyy niin mikrobien monimuotoisuuden ja oikeanlaisen koostumuksen merkitys, sekä näihin vaikuttavat tekijät kuten antibioottien käyttö, synnytystapa ja imetys. Erityisesti suoliston bakteerien ja loisten merkitystä pidetään tärkeänä. Lisäksi katsauksessa tuodaan esille joitakin vaihtoehtoisia hypoteeseja hygieniahypoteesille.

Katsauksen aineistona toimivat lähinnä erilaiset alkuperäis- ja review-artikkelit, jotka on kerätty PubMed-tietokantaa hyväksi käyttäen. Immunologian oppikirjamateriaalia on myös käytetty jonkin verran erityisesti taustoitukseen. Tietoa on pyritty keräämään mahdollisimman uusista artikkeleista ja suurin osa aineistosta on peräisin 2010-luvulta, joskin keskeisiä vanhempia artikkeleita on myös hyödynnetty.

## 2. Taustaa

### 2.1. Immuunijärjestelmä

#### 2.1.1. Imukudokset

Ihmisen immuunivasteelle tärkeät lymfosyytit syntyvät ja kehittyvät lymfaattisissa kudoksissa eli imukudoksissa, minkä jälkeen ne kiertävät veren mukana ympäri kehoa ja oleskelevat runsaslukuisina imukudoksissa. Imukudokset koostuvat lymfosyyttikertymistä sekä niitä rajaavista sidekudosseinästä, ja kehon imukudokset voidaan jakaa sentraalisiin eli primaarisiin, ja perifeerisiin eli sekundaarisiin imukudoksiin.<sup>4</sup>

Primaarisiin imukudoksiin kuuluvat luuydin ja kateenkorva, ja näiden tehtävänä on tuottaa leukosyyttien kantasoluista kypsiä B- ja T-soluja. Sekä B- että T-solujen kehitys saa alkunsa luuytimessä. B-solujen erilaistuminen jatkuu edelleen luuytimessä (bone marrow), kun taas T-solut siirtyvät kypsymään kateenkorvaan (thymus). Tämän jälkeen molemmat kypsät naiivit solutyypit, eli solut, jotka eivät ole kohdanneet omaa spesifistä antigeneaan, siirtyvät verenkiertoon ja kiertävät jatkuvasti perifeeristen imukudosten läpi.<sup>4</sup>

Sekundaarisiin imukudoksiin luetaan kuuluviksi imusolmukkeet, perna, suoliston alueen imukudokset (GALT, gut-associated lymphoid tissues) sekä nenän, ilma- ja virtsateiden limakalvojen imukudokset (MALT, mucosa-associated lymphoid tissues).<sup>2</sup> Suoliston alueen imukudoksiin sisältyy nielurisat, kitarisat, umpilisäke ja Peyerin laikut. Sekundaaristen imukudosten pääasiallinen tehtävä on saattaa antigeenit, antigeeneja esittelevät solut sekä lymfosyytit yhteen, jolloin adaptiivinen (hankittu) immuunivaste pääsee käynnistymään.<sup>2,4</sup>

#### 2.1.2. Tärkeät solupopulaatiot

Immuunijärjestelmän toiminnasta vastaavat useat eri solupopulaatiot, joilla kaikilla on omat tärkeät tehtävänsä. Immuunijärjestelmän solut voidaan jakaa alkuperänsä suhteen kahteen isompaan ryhmään: myeloidisen ja lymfaattisen linjan soluihin.<sup>2,4</sup>

Myeloidisesta kantasolusta saavat alkunsa monosyytit, jotka kudoksiin siirtyessään erilaistuvat fagosytoiviksi makrofageiksi, sekä granulosyytit, syöttösolut ja synnynnäisen immunitietin (myeloidiset) dendriittisolut.<sup>4</sup> Granulosyytteihin kuuluvat fagosytoivat neutrofiilit, jotka ovat tärkeimpiä ja lukumäärältään runsaimpia synnynnäisen immuunijärjestelmän soluja, sekä eosinofiilit ja basofiilit, jotka puolestaan ovat tärkeitä loisinfektioissa erittämiensä entsyymien ja toksisten proteiinien vuoksi.<sup>2</sup> Syöttösolut eli mastosyytit sijaitsevat erityisesti ihossa, suolistossa sekä ilmäteiden limakalvossa ja vapauttavat granuloistaan useita eri tulehduksen välittäjäaineita, kuten histamiinia, ja proteaaseja, jotka ovat tärkeitä elimistön limakalvojen suojaamiselta patogeeneilta.<sup>4</sup> Dendriittisolujen tehtävänä taas on kerätä ääreiskudoksista patogeeneja, prosessoida ja esitellä ne T-soluille.

Myeloidisten dendriittisolujen antigeenin esittely aktivoi T-soluja suoraan, kun taas plasmasytoidit dendriittisolut (lymfaattisen linjan dendriittisolut) osallistuvat T-solujen aktivaatioon interferoneja tuottamalla.<sup>2,4</sup> Näistä solutyypeistä tärkeimmät allergisessa reaktioissa ovat eosinofiilit, basofiilit sekä syöttösolut.<sup>4</sup>

Lymfaattisesta kantasolusta kehittyvistä solutyypeistä tärkeimmät ovat T- ja B-lymfosyytit, joiden kehityksestä on kerrottu jo aikaisemmin. T-solut jaetaan sytotoksiin tappaja-T-soluihin (CD8+), muita soluja aktivoiviin auttaja-T-soluihin (CD4+) ja muita lymfosittejä hillitseviin regulatorisiin T-soluihin. B-solut puolestaan alkavat tuottaa spesifisen antigeeninsa kohdatessaan vasta-aineita ja muuttuvat plasmasoluiksi. Lisäksi lymfaattiseen solulinjaan kuuluvat plasmasytoidit dendriittisolut, luonnolliset tappajasolut (NK-solut) sekä synnynnäiset lymfoidisolut (ILC), joista erityisesti ILC2-soluilla katsotaan olevan merkitystä myös allergisissa tulehdusreaktioissa.<sup>2,4</sup>

### 2.1.3. Immuunivaste

Immuunivaste vaatii käynnistyäkseen tulehdusreaktion (inflammaatio), joka on elimistön normaali reaktio mikrobeille, kudonvaurioille ja monille elimistön ulkopuolisille sekä omille aineille. Tulehduksen merkkejä ovat punoitus, kuumotus, turvotus, kipu ja alentunut toimintakyky.<sup>2</sup> Tulehdusreaktio saa alkunsa, kun antigeeniin reagoineet komplementin komponentit lisäävät verisuonten läpäisevyyttä sekä saavat kemotaktisina aineina houkutelua paikalle leukosyyttejä. Lisäksi komplementin osat aktivoivat limakalvonalaista syöttösolua, jotka puolestaan vapauttavat inflammatorisia molekyylejä kuten histamiinia ja TNF- $\alpha$ :a.<sup>5</sup> Tärkeitä tulehdusreaktion synnylle ovat myös makrofagien, neutrofiilien ja dendriittisolujen pinnoilla ilmenevät reseptorit (pattern recognition receptors, PRR), jotka tunnistavat useita isäntäeliössä esiintymättömiä säännöllisiä, monille mikrobeille tyypillisiä molekyylirakenteita.<sup>2,5</sup>

Synnynnäisen immuunijärjestelmän syöjäsolut, pääasiassa makrofagit ja granulosyytit, vastaavat mikrobien ensilinjan eliminaatiosta fagosytoosin avulla<sup>2</sup>. Tulehduspaikalle kertyvät ensimmäisinä neutrofiilit, jonka jälkeen monosyytit saapuvat ja muuttuvat makrofageiksi. Makrofagit erittävät itsekin proinflammatorisia molekyylejä ja kemokiinejä, mitkä edelleen edistävät tulehdusta ja immuunijärjestelmän toimintaa. Tämän jälkeen paikalle kerääntyy muita leukosyyttityyppejä (mm. eosinofiilit, basofiilit) riippuen kemokiineistä ja adaptiivinen immuunijärjestelmä alkaa toimia.<sup>6</sup>

Adaptiivinen immuunivaste perustuu spesifiseen antigeenin tunnistukseen ja patogeenien tuhoamiseen joko vasta-ainevälitteisesti (B-solut) tai soluvälitteisesti (T-solut)<sup>2</sup>. T-soluvälitteinen immuunivaste käynnistyy naiivien T-solujen kohdatessaan, yleensä dendriittisolujen esittelemänä, oman spesifisen antigeeninsa. Tätä kutsutaan virittymiseksi (priming), ja se saa aikaan T-solujen klonaalisen ekspansioon eli aktivoituneiden antigeenispesifisten lymfositteiden proliferaation.<sup>7</sup> CD8-positiiviset T-solut erilaistuvat sytotoksisiksi T-soluiksi, jotka vastaavat infektoituneiden solujen tunnistamisesta ja tappamisesta. CD4-tyypin T-solut voivat puolestaan erilaistua edelleen erilaisiksi auttaja T-soluiksi (Th1, Th2, Th17 ja Tfh (ks. seuraava kappale)), jotka aktivoivat muita soluja eri kudoksissa. Th1-solut aktivoivat mm. makrofageja IFN- $\gamma$ -välitteisesti, Th2-solut pääasiassa eosinofiilejä, syöttösolua sekä basofiilejä, ja Th17-solut houkuttelevat infektoialueelle epäsuorasti neutrofiilejä.<sup>7</sup>

Toinen erilaistumistie on regulatoriseksi T-soluksi (Treg), jotka puolestaan hillitsevät adaptiivisen immuunijärjestelmän reaktioita. Osa Treg-soluista syntyy myös jo kateenkorvassa.<sup>7</sup>

Vasta-ainvälitteinen immuunivaste huolehtii solunulkoisten patogeeneiden eliminoinnista B-solujen tuottamien vasta-aineiden avulla (neutralointi, opsonisaatio ja komplementin aktivointi)<sup>8</sup>. Naiivien B-solujen kypsyminen erilaistuneiksi plasmasoluiksi ja muistisoluiksi vaatii yleensä antigeenin lisäksi follikulaaristen T-auttajasolujen (Tfh) apua. Tietynlaiset mikrobialiset antigeenit pystyvät kuitenkin saamaan aikaan B-solujen aktivoitumisen ilman T-solujen apua.<sup>8</sup> B-solujen aktivoituminen saa myös aikaan B-solujen muodostamassa follikkelissa ns. itukeskusreaktion, jossa aktivoituneen B-solun tyttärsolut jakautuvat kiivaasti, mistä seuraa suuri joukko samankaltaisia B-soluja, joiden affiniteetti antigeeniin kuitenkin lisääntyy. Tämän mahdollistaa jakautumisen yhteydessä tapahtuva somaattinen hypermutaatio ja sen seurauksena tapahtuva affiniteettimaturaatio, joka valitsee parhaiten antigeeniin sitoutuvat B-solut.<sup>8</sup> Plasmasolut tuottavat aluksi pelkästään IgM-vasta-aineita, mutta T-auttajasolujen aktivoimana ne alkavat tuottamaan muitakin vasta-aineluokkia (IgG, IgA, IgE), joilla on omat toimialueet ja funktiot.<sup>2,8</sup>

## 2.2. Allergia

Allergialla tarkoitetaan haitallista immunologista reaktiota ympäristön tavallisesti harmitonta antigeeniä eli allergeeniä kohtaan. Allergisen reaktion syntyyyn kuuluvat allerginen herkistyminen, allerginen reaktio ja allerginen tulehdus.<sup>2,9</sup> Seuraavissa kappaleissa käydään lyhyesti läpi allergeenien ominaisuuksia, allergisen immuunivasteen tyypillisiä piirteitä sekä allergialle tunnusomaisen välittömän reaktion mekanismeja.

### 2.2.1. Allergeenit

Allergeenit, ts. allergiaa aiheuttavat antigeenit, voivat olla proteiineja tai glykoproteiineja<sup>2</sup>, ja useimmat ilmasteitse hiukkasten mukana kulkeutuvat allergeenit ovat varsin pieniä, hyvin liukoisia ja kestäviä molekyyliä. Tämä edistää niiden kulkeutumista erilaisten kuivien partikkelien (esim. siitepölyn ja pölypunkkien ulosteen) mukana elimistön limakalvoille ja sieltä dendriittisolujen avulla aiheuttamaan allergisen herkistymisen. Tyypillistä allergeenille on, että se pystyy saamaan aikaan allergisen herkistymisen hyvinkin pieninä määrinä jouduttuaan elimistöön, mutta suuremmatkin ainemäärät ovat mahdollisia varsinkin iholla (ampiaisien pisto, lääkeaineet) ja suolistossa (ruoka-aineet).<sup>2,9</sup>

Ei ole onnistuttu osoittamaan mitään selkeää yhteistä ominaisuutta, joka voisi erottaa allergeenit muista antigeeneista. Näin ollen vaikuttaa siltä, että mikä tahansa antigeeni voi aikaansaada allergisen reaktion sopivassa isännässä. On kuitenkin huomattu, että useat kliinisesti merkittävät allergeenit ovat proteaaseja.<sup>9</sup>



### 2.2.2. Allergeeninen immuunivaste

Allergisessa herkistymisessä yksilö alkaa tuottamaan IgE-tyypin vasta-aineita allergeeneja kohtaan, mikä altistaa allergiselle reaktiolle. Tärkeänä IgE-tuotantoon johtavana tekijänä toimii allergeenispesifien Th2-solujen kehittyminen.<sup>2</sup> Th2-soluiksi erilaistuminen vaatii naiivien T-solujen altistumista pääasiassa IL-4-sytokiineille, kun taas IFN- $\gamma$  ja IL-12 suosivat Th1-painoitteista erilaistumista. Th2-immuunivaste on tyyppillinen tavallisesti ihon kautta tapahtuvien loistartuntojen yhteydessä sekä myös hengitysteiden ja GI-kanavan limakalvoilla, missä kuitenkin Treg-solut hillitsevät immuunivastetta sietämään ympäristön harmittomia antigeneja.<sup>2,9</sup>

IL-4 yhdessä Th2-solujen kanssa saavat aikaan B-solujen vasta-aineiden luokanvaihdon IgE-tuottoon. Lisäksi syöttösolut ja basofiilit pystyvät vapauttamaan IL-4:ä, kun niihin sitoutuneeseen IgE-molekyylisiin kiinnittyy allergeeni. Tämä mahdollistaa IgE-tuotannon tehostamisen lähellä allergisen reaktion syntypaikkaa, kun normaalisti luokanvaihto tapahtuu sekundaarisissa ja tertiäärisissä imukudoksissa.<sup>9</sup>

Perintötekijöillä on ympäristön lisäksi vaikutusta allergisten sairauksien kehittymiseen. Perinnöllistä alttiutta muodostaa IgE-tyypin vasta-aineita useita ympäristön allergeeneja kohtaan kutsutaan atooppiseksi, ja tällaisille henkilöille kehittyy usein kaksi tai useampaa allergista sairautta.<sup>9</sup> Näillä henkilöillä tämä voi tapahtua ajan mittaan alkaen atooppisena ihottumana, josta myöhemmin kehittyy lisäksi allerginen riniitti sekä lopulta jopa astma. Tästä ilmiöstä käytetään nimitystä ”atooppinen marssi”. Atooppisten vanhempien lapsilla on myös suurempi todennäköisyys kehittää IgE-välitteinen allergia kuin ei-atooppisten vanhempien lapsilla.<sup>9</sup>

IgE-välitteisen allergian tyyppisimpiä ilmenemismuotoja ovat heinänuha (allerginen riniitti), silmien vuotaminen (allerginen konjunktiviitti), allerginen astma, atooppinen ihottuma ja erilaiset ruoka-ai-neallergiat.<sup>9</sup> Allergiset reaktiot ilmenevät yleensä niissä kudoksissa, jotka altistuvat allergeenille, mutta myös systeemisiä reaktioita voi esiintyä allergeenin päästessä verenkiertoon. Vakavin systeeminen reaktio on anafylaksia, johon kuuluu yleensä verenpaineen romahtaminen (anafylaktinen sokki) ja hengitysteiden äkillinen turpoaminen.<sup>9</sup> Näiden lisäksi on olemassa IgE:stä riippumattomia yliherkkyysoireita, joihin kuuluvat mm. tietyt lääkeainereaktiot (esim. hemolyytinen anemia), seerumisairaus, allerginen kontaktidermatiitti ja keliakia.<sup>9</sup>

### 2.2.3. Välitön allerginen reaktio

Allergeenille herkistyneen yksilön tullessa kontaktiin allergeenin kanssa tapahtuu välitön allerginen reaktio, jossa voidaan havaita tyyppiset oireet<sup>2</sup>. Välitön reaktio ilmenee sekuntien tai minuuttien kuluessa ja saa alkunsa allergeenin sitoutuessa syöttösoluun kiinnittyneisiin IgE-molekyyleihin, mikä aiheuttaa syöttösolun degranulaation ja erilaisten tulehdusvälittäjäaineiden vapautumisen ympäröiviin kudoksiin.<sup>2,9</sup> Vapautuneisiin välittäjäaineisiin kuuluvat mm. histamiini, erilaiset prostaglandiinit ja leukotrieenit. Nämä saavat aikaan mm. verisuonten läpäisevyyden kasvun, mistä seuraa turvotusta ja punoitusta, ja ilmasteiden ahtautumisen, joka johtuu puolestaan limakalvojen

turpoamisesta ja sileän lihaksen supistumisesta. Histamiini saa hermojen reseptoreja aktivoimalla myös aikaan allergialle tyypillistä kutinaa ja aivastelua.<sup>9</sup>

Allergisesta sairaudesta ja allergeenin määrästä riippuen välitöntä reaktiota seuraa yleensä myöhäisvaiheen allerginen reaktio, joka saa alkunsa muiden leukosyyttien saapumisesta tulehduspaikalle syöttösolujen vapauttamien välittäjäaineiden houkuttelemana tuntien kuluessa välittömästä vaiheesta. Paikalle kertyviin soluihin kuuluu sekä Th2-soluja että eosinofiilejä ja basofiilejä, jotka pitävät yllä pitkäaikaisempaa allergista tulehdusta. Tällä on merkitystä esimerkiksi astman kroonistumisessa.<sup>9</sup>

## 3. Hygieniahypoteesi

### 3.1. Historiaa

Hygieniahypoteesi on käsitteenä ehtinyt käydä läpi muutoksia ja kehittynyt suuresti viimeisten kolmenkymmenen vuoden aikana. Hygieniahypoteesin määritelmän alle on liitetty paljon uutta tietoa ja uudenlaisia hypoteeseja, jotka korostavat kukin eri asioita. Useat hypoteesit sisältävät kuitenkin paljon samoja oletuksia ja teemoja, kuten esimerkiksi mikrobiflooran merkitys immuunijärjestelmän kehityksessä, joten niitä voi olla vaikea täysin erottaa toisistaan. Nämä erilaiset hypoteesit yleensä laajentavatkin alkuperäistä hygieniahypoteesia. Seuraavaksi on esitelty kolme oleellisinta hygieniahypoteesin kehityksen vaihetta ja muotoa sekä niiden painotukset.<sup>10</sup>

#### 3.1.1. Hygieniahypoteesi

Itse ajatus alhaisen hygienia- ja vähäisten allergioiden ja autoimmuunisairauksien esiintyvyyden välisestä yhteydestä on vanhempaa perua, esim. Greenwoodin (1968) tutkimus nigerialaisten autoimmuunisairauksien esiintyvyydestä ja hygienia- ja yhteydestä<sup>11,12</sup>. Alkuperäisen hygieniahypoteesin käsitteen toi esille kuitenkin David Strachan vuonna 1989 ilmestyneessä artikkelissaan, jossa hän esitti teollistuneiden maiden lisääntyneiden allergia- ja astmatapausten selittäväksi tekijäksi kohentuneen hygienia<sup>10,13</sup>. Strachan havaitsi, että heinänuhan ja tutkittavien henkilöiden sisarusten lukumäärällä vallitsi käänteinen riippuvuus, eli mitä enemmän vanhempia sisarusia henkilöllä oli, sitä pienemmällä todennäköisyydellä kyseisellä yksilöllä kehittyi allergioita<sup>14</sup>.

Perusteluksi tälle yhteydelle Strachan esitti suuremmissa perheissä tapahtuvia väistämättömiä epähygieenisia kontakteja, mikrobialtistumisia ja infektioita sisarusten välillä, sekä ennen syntymää tapahtuvia äidin infektioita. Tutkimus perustui lähinnä epidemiologiseen dataan kuten potilastietoihin ja perheiden sukutaustaan sekä lisäksi allergiaihopistotesteihin.<sup>13</sup> Myöhemmin suoritetuilla epidemiologisilla tutkimuksilla on hygieniahypoteesiin saatu liitettyä ja varmistettua vähentynyt allergiainen herkistyminen lemmikkieläimille altistumisen, päiväkotien ja vanhempien sisarusten suuremman määrän kanssa.<sup>15</sup>

Immunologiseksi mekanismiksi hypoteesille on alun perin esitetty vauvaiässä tapahtuvaa altistumista mikrobipatogeeneille ja eläimille, mikä johtaa lisääntyneeseen Th1-painotteiseen sytokiinivasteeseen ja muokattuun Th2-immuunivasteeseen. Tämän on ajateltu vähentävän atopian ilmentymistä nuorilla lapsilla.<sup>9</sup> Tämän on kuitenkin nykyään katsottu olevan liian yksinkertainen mekanismi selittämään allergioiden syntyä, ja uusia hypoteeseja onkin esitetty myöhemmin.<sup>9,10</sup>

### 3.1.2. Vanhat ystävät–hypoteesi

Vanhat ystävät ('Old Friends')-hypoteesi on hygieniahypoteesin osa, joka korostaa ihmisen kanssa kehittyneiden mikrobien ja suoliston loismatojen merkitystä allergisilta sairauksilta suojaavina tekijöinä<sup>15</sup>. Alun perin Graham Rookin (2003) esittämä hypoteesi ehdottaa, että ihmisen immuunijärjestelmän oli pakko sietää ympäristön mikro-organismeja (mm. kommensaalit mykobakteerit ja laktobasillit), sillä ne olivat harmittomia ja läsnä suurina määrinä ruoassa ja juomavedessä<sup>16</sup>. Suoliston loismatoja tuli myös sietää samalla tavalla, vaikka ne eivät aina olleetkaan harmittomia. Tämä johtuu siitä, että isäntään asettumisen jälkeen immuunijärjestelmän yritykset tuhota loiset olisi aiheuttanut todennäköisesti kudonvaurioita isännän elimistössä.<sup>17</sup>

Hypoteesin immunologiseen perustaan kuuluu kaksi oleellista tulehdusreaktiota hillitsevää mekanismia. Ensimmäisenä on näiden 'vanhojen ystävien' jatkuvan läsnäolon aiheuttama dendriittisolujen ja kyseessä oleville mikrobeille spesifisten Treg-solujen aktivaatio, joka johtaa jatkuvaan tulehdusvasteiden vaimentumiseen erittyvien regulatoristen sytokiinien ansiosta.<sup>17</sup> Toiseksi, regulatoriset dendriittisolut tulevat väistämättä kosketuksiin kehon omien antigeenien, suolen sisällön ja ympäristön allergeenien kanssa, ja tällä tavalla indusoivat Treg-soluja, jotka ovat spesifisiä juuri kroonisten tulehdussairauksien antigeeneille.<sup>17</sup>

### 3.1.3. Mikrobifloora ja sen monimuotoisuus

Ihmisen kehon mikrobiflooran merkityksestä immuunijärjestelmän kehityksessä on tehty lukuisia tutkimuksia viimeisen kymmenen vuoden aikana ja itse aihe on ollut kiinnostuksen kohteena jo jonkin aikaa hygieniahypoteesin laajenuksena<sup>18</sup>. Mikrobifloorahypoteesi pyrkii selittämään allergisten ja muiden kroonisten tulehdusellisten sairauksien lisääntymisen ihmisen suoliston mikrobiflooran häiriintymisellä mm. antibioottien, infektioiden ja ruokavalion kautta.<sup>15</sup> Mikrobifloorassa tapahtuvat muutokset aiheuttaisivat näin häiriöitä immuunijärjestelmän toleranssia edistäviin mikrobivälitteisiin mekanismeihin, mistä seuraa lopulta immuunijärjestelmän poikkeava tila. Nykyinen tutkimus tähtääkin näiden suoliston mikrobiflooran immuunijärjestelmän kehitystä ohjaavien mekanismien selvittämiseen.<sup>15</sup>

Limakalvojen mikrobiflooran biodiversiteetin on esitetty jo 1990-luvun loppupuolelta alkaen olevan tärkeä atopian ja atooppisten sairauksien ehkäisyssä tarjoamalla tarvittavaa jatkuvaa immuunijärjestelmän stimulaatiota. Mikrobiflooran monimuotoisuus -hypoteesin varsinaisena perustajana on pidetty Matricardia (2010) ja ominaisena piirteenä onkin tietynlaisten mikrobien vakaan kolonisatiion sijasta korostettu mikrobiflooran suurta vaihtumista ja oikeanlaisten mikrobien monimuotoisuutta.<sup>18,19</sup> Hypoteesiin liittyen on esitetty mm. vastasyntyneen ensimmäisen viikon ulosteen

vähentyneen mikrobialisen monimuotoisuuden olevan mahdollisesti vastuussa atooppisen ekseeman ilmentymisestä 18 ensimmäisen elinkuukauden aikana.<sup>19</sup>

Mikrobien monimuotoisuuden vähentymisen on katsottu vaikuttavan allergioiden kehittymiseen pelkän kehon mikrobiflooran lisäksi myös ympäristön mikrobien monimuotoisuuden kautta.<sup>20</sup> Hypoteesin laajentamisesta tälle tasolle on vastannut Leena von Hertzen (2011), joka esitti mikrobien ja niiden vaihtelevuuden merkityksen yleisesti ympäristössä olevan yhtä tärkeitä kuin mikrobien merkityksen kotiolosuhteissa, ruoassa, juomavedessä ja kotieläimissä klassisen hygieniahypoteesin mukaisesti.<sup>20</sup>

## 3.2. Ympäristön hygienia

David Strachanin esittämän alkuperäisen hygieniahypoteesin pääajatuksena pidetään lapsuuden elinympäristön hygieniatason ja sairastettujen infektioiden yhteyttä allergisien sairauksien ilmentymiseen.<sup>13</sup> Seuraavassa osiossa keskitytään hygienian parantumiseen eri aihealueilla, ja mikrobialtistuksen vähentymiseen muiden seikkojen, kuten antibioottien ja rokotusten, avulla.

### 3.2.1. Ravinnon puhtaus

Ympäristön antigeeneista suuri osa pääsee kosketuksiin immuunijärjestelmän kanssa ihon ja hengityselimistöön lisäksi myös GI-kanavan kautta.<sup>11</sup> Täten ravinnon kautta ihmiseen kulkeutuvien mikrobien merkitystä hygieniahypoteesissa voidaan pitää erityisen tärkeänä. Ihmisten ravinnon laadussa ja puhtaudessa onkin tapahtunut paljon muutoksia ihmiskunnan historian aikana. Oleellimmat muutokset ravinnossa hygieniahypoteesin kannalta ovat tapahtuneet ruoan prosessoinnissa ja ihmisten, erityisesti lasten ja nuorten, ruokailutottumuksissa.<sup>11</sup>

Ruoan prosessoinnin voidaan katsoa alkaneen varhaisten ihmisten huomatessa ruoan kypsentämisen tulen avulla olevan hyödyllistä. Tämän jälkeen on käytetty useita muita erilaisia ruoan säilöntätekniikoita kuten hedelmien, vihannesten, kalan ja lihan kuivaamista sekä ruoka-aineiden suolaamista, sokeroimista, säilömistä etikkaliemeen ja savustamista.<sup>21</sup> 1800- ja 1900-luvuilta alkaen yleistyi ruoka-aineiden säilyttäminen kylmässä ja pakastaminen. Myös ruokien purkittaminen ja kuumentaminen (pastörinti, kokonaan sterilointi) tulivat osaksi arkea. Varsinkin 1900-luvulta eteenpäin aina nykyaikaan asti teollistuneissa maissa on käytetty lisäksi elintarvikkeiden säteilyttämistä, tyhjiöpakkaamista sekä keinotekoisien säilyvyyttä parantavia lisäaineita.<sup>21</sup> Näiden kaikkien säilöntätapojen teho perustuu mikrobien tappamiseen sekä mikrobien ja ravinnon välisen kontaktin estämiseen, mikä ilmenee ravinnon köyhtymisenä kaikenlaisista mikrobeista ja suun kautta saatavien antigeenien merkittävänä vähentymisenä.<sup>11</sup>

Nuorempien sukupolvien ruokatottumukset ja -mieltymykset ovat myös siirtyneet kohti ns. pikaruokaa, joka on usein varsin pitkälle prosessoitua, paljon energiaa sisältävää ja köyhää muista ravintoaineista sekä ympäristön antigeeneista.<sup>11</sup> Käyttämämme ravinnon antigeenialtistukseen vaikuttavat myös erilaiset ruoka-aineiden kuljetukseen liittyvät säännökset, joilla pyritään pitämään

elintarvikkeet puhtaina tietyistä molekyyleistä ja taudinaiheuttajista (esim. *E. coli*, *Cl. botulinum* ja *Salmonella*-lajit).<sup>22</sup>

Toisaalta tiettyjen käymisreaktion avulla valmistettujen maitotuotteiden katsotaan olevan hyväksi immuunijärjestelmän toiminnalle.<sup>11</sup> Eräiden maitotuotteiden käytön on todettu auttavan tietynlaisiin tulehdusreaktioihin hillitsevästi, kun taas käymisellä valmistettujen elintarvikkeiden puute on yhdistetty haitallisiin immunologisiin vaikutuksiin.<sup>23</sup> Useat tutkimukset ovat puoltaneet maitotuotteista saatavien *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium*-maitohappobakteerien olevan hyödyllisiä immuunijärjestelmän oikeanlaisen toiminnan kannalta.<sup>24</sup>

### 3.2.2. Asumisolosuhteet

Strachanin esittämän alkuperäisen hygieniahypoteesin tärkeimpänä tekijänä pidetään nuoruusiässä saatujen infektioiden vähenemistä johtuen puuttuvista sisarusten välisistä epähygieenisistä kontakteista sekä liian hygieenisistä asumisolosuhteista.<sup>13</sup> Aiheesta on sittemmin tehty lukuisia tutkimuksia, joista on saatu lisää tietoa kohentuneen hygienian vaikutuksesta allergisten sairauksien kehitykseen.

Perheen koon on havaittu olevan käänteisesti yhteydessä atopiataipumukseen, mikä on selvinnyt käyttämällä markkereina ihopistotestituloksia, IgE-tasoa sekä heinänuhaa<sup>25</sup>. Vanhempien sisarusten läsnäolon katsotaan yleisesti suojaavan allergioilta ja astmalta, joskin eri tutkimuksissa on saatu jonkin verran poikkeavia tuloksia, joissa suojaavan vaikutuksen syy ja myös itse suojaavan vaikutuksen laajuus vaihtelevat.<sup>26</sup> Syntymäjärjestyksellä katsotaan olevan myös vaikutusta allergisten sairauksien riskiin erilaisen mikrobiomin kautta. Esikoisten mikrobiflooran koostumuksen on havaittu selkeästi poikkeavan saman perheen myöhemmin syntyneiden lasten mikrobifloorasta ja muistut-tavan keisarileikkauksella syntyneiden bakteerikoostumusta<sup>27</sup>. Esikoiset kolonisoituvat enemmän *C. difficilellä* ja muilla clostridium-ryhmän bakteereilla, mutta vähemmän lactobacilleilla, bifidobakteereilla, bacteroides- ja *E. coli*-bakteereilla kuin nuoremmat sisarukset.<sup>28</sup> Vanhempien sisarusten läsnäolon on havaittu myös olevan yhteydessä monimuotoisempaan mikrobiflooraan varhaislapsuudessa<sup>28,29</sup>, mikä on yhdistetty joissakin tutkimuksissa pienentyneeseen atooppisen ihottuman riskiin<sup>28</sup>.

Kontaktit lemmikkien ja kotieläinten kanssa altistavat elimistön ympäristön mikrobeille, ja tällaiset kontaktit raskauden aikana ja varhaislapsuudessa on yhdistetty vaihtelevasti pienentyneeseen allergisten sairauksien riskiin.<sup>30</sup> Erilaisten syntymäkohorttitutkimusten meta-analyysin mukaan atooppisen ihottuman riski pienenee noin 25 % koirille ja muille lemmikeille altistuneilla lapsilla, joskin kissoilla ei ole havaittu samanlaista vaikutusta.<sup>30</sup> Lemmikeille altistuneilla lapsilla mikrobifloora on monimuotoisempaa kuin lapsilla, jotka ovat kasvaneet ilman lemmikkieläinten läsnäoloa<sup>31</sup>. Eroja mikrobifloorassa on mm. bifidobakteeri-koostumuksessa<sup>32</sup> sekä *C. difficilen* esiintyvyydessä, jota löytyy enemmän lemmikkien kanssa asuvilta kuin pelkästään sisarusten kanssa asuvilta lapsilta<sup>31</sup>.

Ihmiskunnan historian aikana on tehty suuria edistysaskelia elinympäristön hygienian ja sanitaation alueilla. Näiden keksintöjen kumulatiivinen vaikutus on kuitenkin tullut näkyviin vasta viime vuosisatojen aikana, sillä esimerkiksi puhtaan vesijohtoveden saanti yleistyi väestön käyttöön vasta hiljattain.<sup>11</sup> Kotiympäristön hygieniatasolla on merkitystä immuunijärjestelmän muokkautumisessa ensimmäisten elinvuosien aikana, ja antigeeneille altistuminen kotiympäristössä voidaan jakaa viiteen tyyppiin: primitiiviseen, esimoderniin, varhaiseen moderniin, moderniin ja ultramoderniin tasoon<sup>33</sup>. Kaikkia tyyppejä tavataan nykymaailmassa vaihtelevasti, ja kun hygieniaolosuhteet parantuvat siirryttäessä järjestyksessä tasolta tasolle huomataan mm. loistartuntojen väheneminen (mato-ohjelmat Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa) samalla, kun allergisten sairauksien todennäköisyys ja vakavuus lisääntyvät.<sup>11</sup> Nykyaikaiseen ultramoderniin ympäristöön liitetyt kemiallisesti käsitelty, steriili juomavesi ja vähentynyt altistuminen maaperän bakteereille on liitetty lisääntyneisiin allergioihin, mikä voidaan huomata varsinkin kaikista rikkaimmissa ja kehittyneimmissä maissa.<sup>33</sup>

Maaseudulla asuminen on puolestaan liitetty pienempään allergisten sairauksien ilmenemiseen. Atopialta suojaava vaikutus on kuitenkin liitetty myöhemmin nimenomaan maatilaympäristöön, erityisesti karjatalouteen, pelkän maaseudun sijaan.<sup>26</sup> Useissa tutkimuksissa onkin havaittu maanviljelijöiden lasten keskuudessa heinänuhan ja muiden allergioiden ilmaantuvuuksien olevan pienempiä kuin pelkästään maaseudulla asuvilla.<sup>26,34</sup> Maatilalla asumiseen kuuluu usein kotieläinten jatkuva läsnäolo, jolloin erilaiset loiset ja bakteerit pääsevät läheiseen kontaktiin ihmisten kanssa<sup>11</sup>. Muita suojaavia elementtejä nuoruusiässä eläinten läheisen kontaktin lisäksi ovat erityisesti talleille altistuminen ennen vuoden ikää sekä maatilalla tuotetun maidon (oletettavasti pastöroimattoman) nauttiminen. Tarkkana suojaavana tekijänä tutkitaan bakteerien endotoksiineja.<sup>26</sup> Lisäksi on havaittu, ettei maatilalla asuminen vaikuta astmaan sairastumisen riskiin<sup>35</sup>. Epidemiologisten todisteiden mukaan myös maatilalla asumisen suojaavat vaikutukset liittyvät nimenomaan nuoruusiällä tapahtuvaan altistumiseen, ja aikuisella vastaavat altisteet voivat saada aikaan ammatillista allergiaa sekä haitata keuhkojen toimintaa.<sup>26</sup>

### 3.2.3 Infektiot

Hygieniahypoteesin mukaan sekä patogeenisten että harmittomien mikrobien aiheuttamat infektiot lapsuudessa suojaavat allergisilta sairauksilta. Useiden tutkimusten mukaan kohdussa ja ensimmäisten elinvuosien aikana koetut infektiot ovat tärkeimpiä immuunivasteiden kehityksen ollessa kriittisintä tähän aikaan<sup>36</sup>. Korionamnioniitin tiedetään kuitenkin myös voivan altistaa astman kehittymiselle sikiön keuhkojen mahdollisesti vahingoittuessa ja hengitysteiden tullessa näin yliherkiksi<sup>37</sup>.

Yksi tunnetuimmista patogeeneistä, jonka on havaittu liittyvän käänteisesti atopian ilmentymiseen, on hepatiitti-A-virus (HAV), joka on yleinen isommissa perheissä ja alhaisissa sosioekonomisissa oloissa<sup>26</sup>. Muita infektioita, jotka on yhdistetty vähentyneeseen allergiseen herkistymiseen ovat vesirokko, tuberkuloosi, tuhkarokko, enterovirukset, *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori*, *Herpes simplex-virus 1* (HSV-1) sekä sytomegalovirus (CMV)<sup>26,36-39</sup>. Vesirokon eli *Varicella zoster*-infektion sairastamisen on havaittu estävän atooppista ihottumaa, kun taas lapsuudessa sairastetun tuberkuloosin on ajateltu estävän atopian kehittymistä voimistamalla Th1-vastetta<sup>40</sup>.

Respiratorisilla viruksilla puolestaan vaikuttaa useiden tutkimusten mukaan olevan päinvastainen vaikutus astman kehittymiseen kuin aiemmin mainituilla<sup>26,37,41</sup>. Respiratory syncytial-virus (RSV) ja ihmisen rinovirus (HRV) on molemmat yhdistetty astman ilmaantumiseen lapsella, jolla on jo perinnöllinen atopiataipumus<sup>37,41</sup>. RSV:n roolista elinikäisen astman indusoijana on väitelty, kun taas HRV:n on havaittu useissa prospektiivisissä tutkimuksissa voivan aiheuttaa elinikäisen astman<sup>42</sup>. Mekanismeiksi tälle on esitetty rinoviruksen aikaansaamaa ilmasteiden uudelleenmuotoutumista, monosyyttisen tulehdusvasteen tehostamista sekä limanerityksen lisääntymistä.<sup>37,42</sup> Klamydiainfektioiden on havaittu myös suurentavan ilmasteiden yliherkkyyden kehittymisen riskiä lapsuudessa käyttäen apuna hiirimalleja<sup>41</sup>. Mikrobin aiheuttamia oireettomia infektioita ja kolonisaatiota käydään läpi tarkemmin myöhemmin katsauksessa.

### 3.2.4. Antibiootit

Ajatus varhaislapsuuden antibioottien käytön roolista allergisten sairauksien lisääntymisessä syntyi tutkijoiden huomattua 1980- ja 1990-luvuilla lisääntyneen nuorten lasten antibioottikuurien korreloivan viime vuosikymmenten lisääntyneiden allergiatapausten kanssa.<sup>43</sup> Hygieniahypoteesin mukaan on loogista olettaa, että varhaislapsuudessa tapahtuva antibioottialtistus vähentäisi myös immuunijärjestelmän kehitykselle tärkeitä mikrobeille tapahtuvaa altistusta ja tehostaisi Th2-painotteista, allergioille tyypillistä vastetta.<sup>44</sup>

Antibioottien käyttö saa aikaan sekä primaaristen bakteeripopulaatioiden että näistä riippuvien sekundaaristen populaatioiden häviämisen. Tällä tavalla antibiootit aiheuttavat suurempia häiriöitä paikallisessa mikrobifloorassa ja sen diversiteetissä.<sup>44,45</sup> Näiden häiriöiden pysyvyys ja alttiiden bakteeripopulaatioiden sijainti riippuvat vastaavasti käytetystä antibioottiluokasta sekä annosteluvasta.<sup>45</sup> Laajakirjoisten antibioottien on oletettu, ja myös myöhemmin todistetusti havaittu olevan tehokkaampia suoliston mikrobialtistuksen vähentäjinä<sup>46</sup>. Yleisesti ottaen mikrobifloora kykenee palautumaan hyvin ennalleen, mutta joitakin pysyvämpiä vaikutuksia on varsinkin lapsuusajan antibioottikuureilla. On esitetty, että mikrobiflooran häiriintyminen altistaisi sieni-infektioille, jotka puolestaan edistäisivät herkistymistä erilaisille antigeeneille ja näin myös allergioiden syntyä.<sup>45</sup> Hiirillä ja myös ihmislapsilla on havaittu laajakirjoisten antibioottiyhdistelmien heikentäneen immunitettia virusinfektioita kohtaan, jotka on yhdistetty ihmisillä lisääntyneeseen astma-alttiuteen<sup>45,47</sup>. Lisäksi joillakin antibiooteilla on viime vuosikymmeninä havaittu olevan anti-inflammatorisia ominaisuuksia, joiden on ajateltu heikentävän Th1-vastetta ja tehostavan allergioille tyypillistä Th2-painotteista vastetta.<sup>48</sup> Toinen mahdollinen Th1-vastetta heikentävä tekijä on antibioottien aikaansaama infektioiden luonnollisen keston lyhentäminen, sillä kuumeiden ja infektiopisodien on havaittu olevan käänteisesti verrannollisia atopian prevalenssiin ja keuhkoputkien yliherkkyyteen.<sup>44,49</sup>

Antibioottien lopullisesta vaikutuksesta allergioiden kehittymiseen on useita yhteneviä ja joitakin eriäviä tutkimustuloksia. Osassa tutkimuksista on todettu lapsuudessa tapahtuvan antibioottialtistuksen korreloivan allergioiden kehittymisen kanssa, mutta vain lapsilla, joilla ei ole suvussa tavattu aiemmin atopiaa tai astmaa<sup>44,45</sup>. Nämä tutkimukset tukevat hypoteesia, jonka mukaan vain terveiden yksilöiden (taustalla ei atopiaa) mikrobiflooran häiriintyminen altistaa allergisten sairauksien kehittymiselle antibioottien käytön yhteydessä<sup>45</sup>. Toisaalta joissakin tutkimuksissa on havaittu

atooppisen ihottuman puhkeamistodennäköisyyden lapsella olevan yhteydessä atooppisen äidin raskauden aikana käyttämiin antibiootteihin, mikäli niitä käytetään kaikkien kolmanneksien aikana.<sup>50</sup> Yhteys on myös voimakkaampi keisarileikkauksella syntyneillä lapsilla, ja kyseistä yhteyttä ei havaittu ei-atooppisten äitien antibioottikäytön välillä eikä mikäli antibiootteja oli käytetty vain 1.- ja 2. kolmanneksen tai 3. kolmanneksen aikana.<sup>50</sup>

### 3.2.5. Rokotukset

Rokotusten on haitallisia infektioita estäessään esitetty tällä tavalla lisäävän allergioiden kehittymisen riskiä. Tämän on ajateltu johtuvan tietynlaisten rokotteiden ja adjuvanttien aiheuttamasta immunologisten reaktioiden siirtymisestä Th2-painotteisiksi heikentämällä Th1-vastetta.<sup>51,52</sup> Lisäksi uudempien rokotteiden (mm. MPR, DPT ja BCG) käyttöönotto ajoittuu samoihin aikoihin kuin allergiasairauksien yleistymisen 1960-luvulta eteenpäin<sup>51</sup>. Toisaalta on myös esitetty, että tietyillä, varsinkin eläviä viruksia sisältävillä, rokotteilla olisi atopialta suojaavia ominaisuuksia<sup>52</sup>.

Rokotusten roolista allergisten sairauksien riskitekijänä ei löytynyt moniakaan laadukkaita tutkimuksia viimeisen kymmenen vuoden ajalta. Suurin osa tutkimuksista 2000-luvulta kuitenkin toteaa, että rokotusten ja allergisten sairauksien välillä ei ole merkittävää yhteyttä<sup>51-54</sup>. Poikkeavia tuloksia löytyy kuitenkin MPR-rokotteiden ja atooppisen ihottuman ilmentymisen välillä. Kyseinen yhteys ilmenee suurentuneena atooppisen dermatiitin ilmentymisenä MPR-rokotteiden jälkeen verrattuna altistumattomiin ja tuhkarokon sairastaneisiin lapsiin.<sup>55</sup>

### 3.2.6. Keisarileikkaus ja imetys

Keisarileikkaus on tehokas tapa pelastaa äidin ja lapsen henki, kun alatiesynnytys ei tule kysymykseen, ja suoritettavien keisarileikkausten määrä on lisääntynyt maailmanlaajuisesti, 10–15% synnytyksistä ollessa ideaalitaso<sup>56</sup>. Vaginaalisesti ja keisarileikkauksen avulla syntyneiden lasten mikrobifloorat eroavat toisistaan varhaiselta kehitykseltään ja koostumukseltaan<sup>57,58</sup>, mikä on kiinnostava seikka hygieniahypoteesin kannalta, sillä syntyneet alkuperäiset bakteeriyhteisöt voivat toimia suoraan suojaavien tai patogeenisten bakteerien lähteenä varhaisessa elämässä<sup>57</sup>. Vaginaalisesti syntyneet kolonisoituvat pääasiassa *Lactobacillus*-bakteereilla, kun taas keisarileikkauksella syntyneet kolonisoituvat sekoituksella erilaisia potentiaalisesti patogeenisiä bakteereita (kuten stafylokokit ja akinetobakteerit), joita esiintyy iholla ja sairaalaympäristössä.<sup>59</sup> Tutkimuksissa on myös havaittu, että keisarileikkauksella syntyneiden mikrobifloora voi pysyä häiriintyneenä jopa 6 kuukauden ikään asti, ja toisten tutkimusten mukaan erot alateitse syntyneisiin olivat näkyvissä vielä 7 vuoden jälkeen.<sup>57</sup>

Keisarileikkauksella syntyneillä on havaittu epidemiologisissa sisarustutkimuksissa olevan suurempi riski sairastua astmaan kuin vaginaalisesti syntyneillä.<sup>60</sup> Samoissa tutkimuksissa huomattiin myös astma-alttiuden olevan sidoksissa vain hätätapauksissa suoritettuihin sektioihin.<sup>60</sup> Useat muut tutkimukset ovat paljastaneet sekä astman että muiden atooppisten sairauksien (esim. allerginen riniitti, herkistyminen erilaisille allergeeneille) riskin olevan suurempi keisarileikkauksella syntyneiden keskuudessa<sup>58</sup>. On myös mahdollista, että allergisten sairauksien suurentunut riski selittyisi itse



keisarileikkauksen sijasta keisarileikkaukseen johtaneiden lääketieteellisten syiden avulla, ja tällaiseen uudempaan hypoteesiin on päädytty useassa tutkimuksessa ja katsauksessa<sup>57,58,60</sup>.

On pitkään luultu, että ihmisen rintamaito on steriiliä, mutta nykyään tiedetään sen sisältävän oman mikrobiflooransa maidon ravintoaineiden ja muiden mikrobien kasvua edistävien aineiden (prebioottien) ohella.<sup>61</sup> Lisäksi rintamaidossa olevat yhdisteet kuten oligosakkaridit auttavat muokkaamaan tietynlaisten bakteerien (probioottien) kasvua useiden erilaisten vasta-aineiden kanssa<sup>62</sup>. Näiden bakteerien lopullista merkitystä immuunijärjestelmän kehityksessä ei vielä tunneta.<sup>63</sup> Yhdessä tutkimuksessa selvisi, että rintamaidon mikrobikoostumukseen ei vaikuttanut synnytystapa, mutta toisessa puolestaan havaittiin kuukauden jälkeen synnytyksestä eroja mikrobifloorassa synnytystavasta riippuen.<sup>64</sup>

On havaittu merkkejä siitä, että äidin antama imetys suojaisi lasta astmalta ja jonkin verran myös ekseemalta ja allergiselta riniitiltä verratessa äidin rintamaitoa ja korviketta saaneita lapsia keskenään.<sup>65</sup> Hygieniahypoteesin mukaan suurempi mikrobien monimuotoisuus vähentäisi atopian ja muiden allergisten sairauksien kehittymistä, mutta rintamaidon mukana lapsi saa vain muutamia bakteerilajeja kehoonsa (etenkin bifidobakteereja), joita ei ole kuitenkaan äidinmaidonkorvikkeessa. Tästä voidaan päätellä, ettei tässä tapauksessa mikrobien monimuotoisuus itsessään ole tärkeintä, vaan oikeanlainen bakteeriflooran koostumus.<sup>66</sup> Muitakin eroja on tunnistettu rintaruokittujen ja äidinmaidonkorviketta saaneiden lasten välillä. Rintamaidossa esiintyy useita erityisesti synnytyksen immuunijärjestelmän Toll-reseptorien (TLR, Toll-like receptors) kautta immuunivasteisiin vaikuttavista aineista (vasta-aineita, nukleotideja, oligosakkarideja ja antimikrobisia aineita).<sup>67</sup> Tällaisista TLR-signaloitimiin vaikuttavista mikrobiperäisistä komponenteista käytetään myös nimitystä pathogen-associated molecular patterns (PAMP). TLR7-välitteisen IL-10-tuotannon vähentymisen on esitetty voivan tehostaa lapsen immunitettia virustartunnoille, kun taas TLR4-välitteisen IL-10-tuotannon tehostuminen voi edistää vastasyntyneen toleranssia bakteerien kolonisaatiolle vähentämällä haitallisia immuunivasteita harmittomia mikrobeja kohtaan.<sup>68</sup> Toisaalta ei ole havaittu mitään eroa näiden ryhmien välillä allergioiden muodostumisessa ruoka-aineille kuten maidolle, soijalle tai kananmunalle<sup>69</sup>.

### 3.3. Suoliston mikrobiomi

Ihmisen suoliston mikrobiflooran koostumuksella on nykyisten tietojen perusteella vaikutuksia useisiin elimistön fysiologisiin toimintoihin, kuten metaboliaan ja kognitiiviseen kehitykseen, sekä erilaisiin tautiprosesseihin.<sup>70</sup> Lisäksi kehon immuunivasteet ja niiden muotoutuminen näyttävät olevan vahvasti sidoksissa mikrobiflooran koostumukseen, ja varsinkin nuoruusiässä tapahtuvilla bakteeriflooran häiriöillä voi olla pitkäkestoisia vaikutuksia aikuiselämän fysiologiaan.<sup>70</sup> Seuraavissa osioissa käsitellään suoliston bakteerien ja loisten roolia allergisten sairauksien synnyssä.

### 3.3.1. Bakteerit

Ihmisen suolistossa elää yli 500 erilaista bakteerilajia, ja yksittäisten bakteerien lukumäärä suoliston alueella lähestyy sataa biljoonaa, ja näistä suurin osa sijaitsee paksusuolella.<sup>71</sup> Vaikka suoliston bakteerifloora pysyy varsin vakaana koko elämän, eri ihmispopulaatioiden välillä voi olla suuriakin eroja. Selkeitä eroja voidaan nähdä teollisuusmaiden ja kehitysmaiden asukkaiden mikrobiflooran koostumuksessa ja monimuotoisuudessa.<sup>72</sup> Suoliston bakteeriflooran monimuotoisuuden on katsottu olevan oleellinen tekijä immuunijärjestelmän kehityksessä. Imeväisiässä ilmenevän vähentyneen monimuotoisuuden onkin havaittu olevan yhteydessä suurentuneeseen atopian, astman ja muiden allergisten sairauksien ilmaantumisiin.<sup>58,73</sup> Runsaan monimuotoisen mikrobiomin on puolestaan osoitettu olevan eduksi terveydelle<sup>58</sup>. Dysbioosista puhuttaessa tarkoitetaan ”normaalin” bakteeriflooran koostumuksen tai määrän häiriintymistä, millä voi olla vaikutusta monien tulehdussairauksien kehittymiseen ja etenemiseen<sup>74</sup>.

Suoliston mikrobiflooran kehittymiseen vaikuttavia seikkoja on tunnistettu useita. Tällaisia tekijöitä ovat synnytystapa (vaginaalinen vs. keisarileikkaus), rintaruokinta ja antibioottien käyttö vastasyntyneellä. Oleellista näille tekijöille on, että ne saavat aikaan muutokset ensimmäisen elinkuukauden aikana, jota pidetään kriittisenä ikkunana bakteeriflooran häiriöille.<sup>72</sup> Ensimmäiseksi ilmaantuvat bakteerilajit määrittävät suolen ekosysteemin, millä voi olla merkitystä muiden mikrobien kolonisaatiolle ja tuottavuudelle. Vastasyntyneen suoliston kolonisoituminen invasiivisilla, elämän varhaisvaiheelle epätyypillisillä bakteereilla voi siis johtaa terveillä todettujen kommensaalien bakteerien kolonisoitumisen estymiseen.<sup>75</sup> Synnytystavan ja rintaruokinnan vaikutuksia on käyty aiemmin tarkemmin läpi (3.2.6. Keisarileikkaus ja imetys) ja antibioottien laajemmasta roolista allergioiden synnyssä samoin (3.2.4. Antibiootit).

Tärkeimpiä muutoksia keisarileikkauksessa ovat vähäisemmät määrät *Bifidobacterium*- ja *Bacteroides*-lajeja, ja lisääntynyt *C. difficilen*, stafylokokkien ja streptokokkien määrä. Rintamaitoa saaneilla lapsilla puolestaan oleellisena näkyy *Bifidobacterium*-lajien runsaus ja *C. difficilen* kolonisoitumisen vähentyminen.<sup>72,75</sup> *C. difficilen* kolonisoitumisen kuukauden ikäisellä on yhdistetty lisääntyneeseen astman riskiin 6-7 vuoden iässä, ekseemaan ja ruoka-aineallergioihin<sup>76</sup>. Antibioottien käytön varhaisimeväisikäisillä tiedetään taas saavan aikaan merkittäviä muutoksia suoliston mikrobifloorassa ja altistaen näin mahdollisesti patogeenisten bakteerien esiinnousun<sup>77</sup>. Lisäksi kontaktit vanhempien sisarusten ja lemmikkieläinten kanssa vaikuttavat vastasyntyneen mikrobiflooran koostumukseen ja monimuotoisuuteen<sup>76</sup>.

Suolistobakteerien tärkeimmät mekanismit, joilla ne pystyvät hillitsemään allergista herkistymistä ja säätelemään immuunijärjestelmän toimintaa, ovat ilmeisesti niiden tuottamat metaboliitit. Näihin lukeutuvat erityisesti lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA, short-chain fatty acid) kuten butyraatti, asetaatti ja propionaatti, joilla on todettu anti-inflammatorisia ominaisuuksia.<sup>75</sup> Näiden rasvahappojen vaikutukset suoliston Treg-soluille välittyvät niille spesifien reseptorien kautta (GPR43/FFAR2). Suoliston mikrobit tuottavat lyhytketjuisia rasvahappoja fermentoimalla ravinnon pitkäketjuisia hiilihydraatteja, ja hiirikokeissa onkin osoitettu runsaskuituisen ruokavalion laskevan runsaasti sytokiinitasoa.<sup>78</sup> Ravinnon kuitupitoisuuden on myös osoitettu eläinkokeissa vaikuttavan

suoliston bakteeriflooran koostumukseen runsaskuituisen ruokavalion suosiessa *Bacteroidaceae*- ja *Bifidobacteriaceae*-lajeja, kun taas vähän kuituja sisältävän ruokavalion seurauksena suolistossa rikastuivat *Erysipelatrichaceae*-lajit.<sup>75</sup>

Vaikka itse bakteerit esiintyvät suolistossa, niiden tuottamat metaboliitit voivat vaikuttaa myös perifeerisissä kudoksissa.<sup>70,75</sup> Hiirikokeissa, joissa hiirille syötettiin ravintokuituja, havaittiin lyhytketjuisten rasvahappojen lisääntynyt määrä verenkierrossa. Tämä puolestaan suojaasi hiiriä allergiselta tulehdukselta.<sup>78</sup> Näiden rasvahappojen kulkeutuminen verenkierron mukana ympäri kehoa vaikuttaa myös luuytimeistä johdettuihin antigeeneja esittelevien solujen esiasteisiin, mikä osoittaa, että tällaisilla bakteerimetaboliiteilla voi olla kyky muokata nisäkkäiden immuunijärjestelmän toimintaa.<sup>78</sup>

Uusien tietojen perusteella myös suoliston mikrobiflooralla ja ilmäteiden reaktiivisuuden välillä näyttää olevan yhteys<sup>75</sup>. GI-kanavan mikrobiomin häiriöt voivat horjuttaa hengitysteiden limakalvojen toleranssia ja lisätä herkistymistä astmalle<sup>73,74</sup>. Tätä olettamusta tukee mm. suomalaistutkimus, jossa makrolidien käytön aikaansaaman dysbioosin ja lisääntyneen astmariskin välillä havaittiin yhteys<sup>79</sup>. Myös vankomysiinille altistetuilla hiirillä on havaittu samanlaisia tuloksia<sup>80</sup>. Hiirien suoliston mikrobiflooran ollessa häiriintynyt havaittiin myös lisääntynyttä eosinofiilien esiintymistä hengitysteissä, seerumin IgE-pitoisuuksien nousua ja hengitysteiden yliherkkyyttä verrattuna kontrolliryhmään.<sup>74</sup> Lisäksi hengitysteiden kautta tapahtuva herkistyminen pölypunkeille voi mahdollisesti saada aikaan muutoksia suoliston bakteeriflooran koostumuksessa. Tämä ilmeisesti tapahtuu Th17-solujen aktivoitumisen kautta. Nämä seikat viittaavat siis suoliston ja hengitysteiden mikrobifloorien väliseen vuorovaikutukseen.<sup>74</sup>

Muita immuunijärjestelmän toimintaa sääteleviä mekanismeja, joita on tunnistettu, on mm. *Lactobacillus rhamnosus* GG- ja *Lactococcus casei* W58-bakteereista johdettu D-tryptofaani (D-Trp). D-Trp:n suun kautta annostelun on hiirimalleissa huomattu vaimentavan Th2-tyypin immuunivasteita, ja on esitetty myös tryptofaanin bakteerimetaboliittien voivan vaikuttaa immuunivasteisiin.<sup>58</sup> TLR-välitteinen signaali voi uusien todisteiden valossa myös pelkkien tulehdusta edistävien signaalien lisäksi indusoida toleranteja immuunivasteita. Ohutsuolessa TLR-signaali saa aikaan IgA:n ja kemokiinien tuotannon lisääntymistä. Mikrobivapaissa hiirissä IgA-positiivisten plasmakalvojen määrä on selvästi vähentynyt, joten voidaan päätellä, että normaali IgA-tuotanto tarvitsee mikrobialisia signaaleja toimiakseen normaalisti.<sup>72</sup> Pienentyneet IgA-tasot on liitetty allergiaan ja astmaan varhaisessa elämässä.<sup>81</sup>

Potentiaaliset terapiamuodot allergioihin voisivat hyödyntää TLR-agonisteja, jotka saisivat aikaan enemmän toleranteja signaaleja ja vaimentaisivat proinflammatorisia signaaleja. Tällä hetkellä tutkitaankin laajasti TLR4-agonisteja tähän tarkoitukseen.<sup>82</sup> Samoin prebiootteihin, probiootteihin ja symbiootteihin pohjautuvia terapiamuotojen käyttöä pohditaan niiden tarjoaman oireiden lievityksen takia.<sup>72</sup> On kuitenkin epätodennäköistä, että pelkästään yhdellä bakteerilajikkeella saataisiin aikaiseksi vastustuskyky atopiiaa vastaan. Tällaisia monien bakteerilajien siirtoa sairaaseen isäntään käytetään nyt jo hyväksi mm. ulosteensiirron muodossa *C. difficile*n aiheuttaman koliitin hoidossa.<sup>72</sup>

### 3.3.2. Loiset ja suolistomadot

Allergisten sairauksien ilmaantuvuuden kasvua on havaittu nimenomaan alueilla, joissa erityisesti erilaisten loiseläinten aiheuttamat infektiot ovat vähentyneet ja useissa epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu loisten jättävän oman jälkensä immuunivasteiden kehitykseen.<sup>83</sup> Varsinkin monet suolistomadot ovat kehittäneet koevoluution aikana erilaisia immunoregulatorisia molekyylejä, joiden avulla nämä loiset ovat voineet elää ihmisen suolistossa aiheuttamatta suurempia immunologisia reaktioita<sup>70</sup>.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa Gabonissa, jossa skistosomiaasin prevalenssi on suuri, on onnistuttu osoittamaan skistosomiaasia sairastavilla koululaisilla olevan vähäisempää allergista reaktiivisuutta kuin terveillä luokkatovereilla.<sup>84</sup> Samanlaisia tutkimuksia on tehty myöhemmin myös Ecuadorissa ja Brasiliassa, ja nämä ovat tarjonneet tukevaa todistusaineistoa sille, että loisinfektiot vaimentavat allergista tulehdusta.<sup>70,83,85</sup> Vastaavasti lääkehoidolla suoritettu suolimatojen häätö lisäsi Gabonin lapsilla reaktiivisuutta allergeeneja kohtaan, mikä tarjoaa lisää kausaliteettia tukevaa näyttöä<sup>86</sup>.

Loisinfektiot saavat aikaan ihmisessä Th2-tyyppisen immuunivasteen (ks. 2.2.2. Allerginen immuunivaste), joka on tyypillinen myös allergisessa tulehduksessa<sup>70,83</sup>. Loisten aikaansaama immuunivaste eroaa kuitenkin tästä jonkin verran. Allergisesta tulehduksesta poiketen sytokiinivaste siirtyy pois päin tulehduksesta edistävistä välittäjäaineista, kuten IFN- $\gamma$ :sta, korostaen regulatorista vastetta IL-10:n kautta. Tämän seurauksena proinflammatoriset Th1- ja Th17-solupopulaatiot vaimentuvat.<sup>85</sup> Osa Th2-vasteesta pysyy muuttumattomana (mm. IL-4-tasot), mutta immuunivaste alkaa muistutamaan niin kutsuttua modifioitua Th2-vastetta, jollainen on havaittavissa allergian siedätys-hoidon kokeneilla potilailla.<sup>87</sup> Merkittävin ero immunologisessa profiilissa allergiseen immuunivasteeseen verrattuna lienee kuitenkin Treg-solujen lisääntynyt aktiivisuus, mikä lisää immuunijärjestelmän toleranssia ympäristön harmittomille antigeeneille ja samalla vähentää autoimmuunireaktioita.<sup>88</sup> Selvästi erona allergioihin ovat myös IL-10:n indusoimat suuret IgG4-tasot sekä matalat IgE-pitoisuudet.<sup>85</sup>

Varhaisessa vaiheessa elämää tapahtuvilla loisinfektioilla on todettu olevan suuri vaikutus allergiseen herkistymiseen, ja erityisesti jo raskaana olevan äidin sairastamilla loisinfektioilla on havaittu olevan käänteisesti riippuvainen suhde allergisen ekseeman kehittymiseen<sup>89</sup>. Raskaana ollessaan *Wuchereria bancrofti* -infektion sairastaneiden äitien lapsilla on huomattu aikuisiällä olevan immunologinen toleranssi kyseiselle parasiitille, mikä osoittaa raskausajan infektioiden voivan muokata jälkeläisten immuunijärjestelmää näinkin varhain.<sup>90</sup> Viime aikoina on huomattu myös laajempi vaikutus, jossa raskaana olevan suolistomatoinfektio näyttää suojaavan vastasyntyntä lapsuuden allergiselta ekseemalta.<sup>83</sup>

Loisten käyttöä aikuisten jo hankittujen immuunihäiriöiden hoidossa on myös tutkittu jonkin verran. Eräessä argentiinalaistutkimuksessa seurattiin 12 multippelliskleroosia (MS) sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet satunnaistetusti erilaisia suolistomatoinfektioita. Kaikki säilyivät remissiossa 4 vuotta, ja näillä potilailla havaittiin proinflammatoristen sytokiinien määrän vähentyminen, IL-10:n ja TGF- $\beta$ :n lisääntynyt tuotto sekä regulatoristen B-solujen lisääntynyt määrä<sup>70,85,91</sup>. *Trichuris suis* -

koukkumadon vaikutuksia Crohnin tautiin ja ulseratiiviseen koliittiin on myös tutkittu vaihtelevin tuloksin; joissain tutkimuksissa havaittiin hoitovaste, kun taas toisissa ei.<sup>85</sup> TSO:n (*Trichuris suis* ova) käyttöä on tutkittu myös allergisen riniitin hoidossa Tanskassa, mutta terapeuttista vastetta ei ole saatu aikaiseksi.<sup>92</sup>

### 3.4. Muu mikrobifloora

Suoliston lisäksi myös muiden elimien mikrobiflooran koostumuksen yhteyttä allergisten sairauksien ilmenemiseen on tutkittu. Näistä tutkimustietoa on erityisesti keuhkojen sekä keuhkoputkien bakteeriflooran ja astman välisestä yhteydestä. Ihon mikrobiomin merkityksestä allergisten sairauksien kehitymisessä on selvästi vähemmän tutkimustietoa, ja se painottuu enemmän bakteerien vaikutuksiin atooppisen ihottuman syntymekanismeihin.

#### 3.4.1. Hengitystiet

Hengitysteiden normaalin mikrobiflooran dysbioosin on ajateltu olevan osallisena useiden erilaisten keuhkosairauksien kuten astman patogeneesissä, mutta syntymekanismi voi selittyä myös spesifisten ei-patogeenisten mikrobien esiintymisellä hengitysteiden normaalifloorassa<sup>74,93</sup>. Dysbioosi voi altistaa erilaisille hengitystieinfektioille, jotka puolestaan voivat edistää astman kehittymistä.<sup>94</sup> Hengitysteiden bakteeriflooran yhteydestä atopian kehittymiseen on myös jonkinasteista näyttöä.<sup>93</sup> On kuitenkin vaikea varmuudella todeta, ovatko mikrobiomin muutokset sairauksien takana vai johtuvatko muutokset itse sairauksista<sup>74</sup>.

Suurin merkitys näyttää olevan hengitysteiden normaaliflooran monimuotoisuuden määrällä ja erityisesti spesifien bakteerilajien varhaisella kolonisaatiolla. Aikuisilta astmaatikoilta otetuissa yskösnäytteissä bakteeridiversiteetti oli suurempi kuin ei-astmaatikoilla ja proteobakteereita oli lisääntynyt määrä<sup>95</sup>. Astman vaikeusasteiden välillä on myös havaittu eroja keuhkoputkien bakteeriflooran koostumuksessa. Vaikeasta astmasta kärsivillä on aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettu erilaisen aktinobakteereiden ja *Klebsiella*-suvun lajien rikastumista verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tosin lievempää astmaa sairastaviin verrattuna näillä potilailla oli proteobakteereita vähemmän.<sup>94</sup>

Nuorilla lapsilla tehdyissä tutkimuksissa on huomattu puolestaan *Streptococcus*-lajien varhaisen asymptomaattisen kolonisaation ylähengitysteihin olevan yhteydessä hengityksen krooniseen hengityksen vinkumiseen 5-10 vuoden iässä<sup>96</sup>. Riskiä lapsuuden astmalle nostaa kuukauden ikäisillä lapsilla alahengitysteiden kolonisoituminen *Moraxella catarrhalis*-, *Haemophilus influenzae*- ja *Streptococcus pneumoniae*-bakteerilajeilla<sup>97</sup>. Astmaatikoilla on myös yskösnäytteiden perusteella tietynlaisia sienilajeja enemmän kuin ei-astmaatikoilla. Näihin lukeutuu *Aspergillus*- ja *Penicillium*-sukujen sieniä.<sup>93,98</sup>

### 3.4.2. Iho

Ihon bakteeriflooran merkityksestä hygieniahypoteesissa löytyy selvästi vähemmän tutkimuksia kuin suoliston tai hengitysteiden mikrobiomien vastaavasta merkityksestä. Ihmisen iholla elää yhteensä noin 10 miljardia bakteeria, ja ihon bakteereilla onkin havaittu olevan oma roolinsa immuunijärjestelmän kehityksen muovaamisessa paikallisesti iholla sekä mahdollisesti systeemisesti.<sup>99</sup> Ihon pinta on selkeästi köyhempi kasvualusta verrattuna suolistoon, ja sen ominaisuudet vaihtelevat suuresti eri puolilla kehoa. Kasvuympäristöinä iho voidaan jakaa karkeasti kuiviin, kosteisiin ja rasvaisiin alueisiin.<sup>100</sup> Rasvaisilla alueilla viihtyvät erityisesti *Propionibacteria*-lajit ja stafylokokit, kosteilla alueilla *Corynebacteria*-lajit ja stafylokokit, kun taas kuivilla alueilla pääasiassa elää sekapopulaatioita, joista eniten on  $\beta$ -*Proteobacteria*- ja *Flavobacteriale*-lajien edustajia.<sup>99,100</sup>

Ihon bakteeriflooralla vaikuttaa olevan suurempaa vaihtuvuutta ajan kuluessa verrattuna suoliston mikrobiflooraan, ja se muuttuukin iän mukana suuresti; vastasyntyneellä runsaina esiintyvät normaalisti erilaiset maitohappobakteerit, kun taas murrosiän jälkeen yleistyvät lipofiiliset propionibakteerit ja korynebakteerit.<sup>101</sup> Vastasyntyneen ihon bakteerifloora riippuu paljolti synnytystavasta (ks. 3.2.6. Keisarileikkaus ja imetys): vaginaalisesti syntyneiden saadessa äidin emättimen bakteereita, kun keisarileikkauksella syntyneet saavat bakteereita äidin iholta<sup>102</sup>. Vastasyntyneen kehittyvään ihon mikrobiflooraan vaikuttavat postnataalisesti muun asuinympäristön lisäksi myös kontaktit erilaisten pesuaineiden ja hygieniatuotteiden, saippuoiden, rasvojen ja kosmetiikkatuotteiden kanssa.<sup>103</sup> Myös suoraan suoliston bakteeriflooraa muokkaavat tekijät (esim. antibiootit) saattavat vaikuttaa ihon mikrobikoostumukseen etenkin nuoruudessa. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia siitä, miten ihon bakteerifloora alkaa stabiloitumaan ensimmäisten elinvuosien aikana.<sup>103</sup>

Ihon synnynnäisiin puolustusmekanismeihin kuuluu antimikrobiaalisten peptidien (AMP), kuten katelesiidiini LL37:n ja beeta-defensiinien erittäminen, mikä estää haitallisten mikrobien infektoita iholla<sup>104</sup>. On havaittu myös ihon kommensaalien bakteerien kykenevän erittämään näitä peptidejä ja lisäämään keratinosyyttien AMP-eritystä. Tällainen bakteeri on *Staphylococcus epidermidis*, joka muodostaa yli 90 % ihon aerobisesta bakteerifloorasta. *S. epidermidis* estää tehokkaasti erityisesti *S. aureuksen* kasvun, joka on vahvasti läsnä erityisesti atooppisen ihottuman pahenemisvaiheessa. *S. aureuksen* lisääntyminen iholla ei todennäköisesti kuitenkaan ole syy, vaan seuraus ihon kuivumisesta.<sup>99,102</sup>

Hygieniahypoteesin puolesta puhuu vastasyntyneen ihon mikrobiomin koostumuksen olevan todennäköisesti tärkeä tekijä hankitun immuunijärjestelmän vasteiden kehittymiseen muita kommensaaleja bakteereita kohtaan.<sup>105</sup> Näin ollen varhainen dysbioosi ja monimuotoisuuden vähyys iholla voivat vaikuttaa tulehduksellisten ihotautien syntyyn. On myös todistusaineistoa siitä, että ihon mikrobiomin muutokset tapahtuisivatkin ennen itse atooppisen ihottuman kehittymistä, mikä tukee ajatusta joidenkin kommensaalien bakteerien suojaavasta vaikutuksesta.<sup>106</sup>

## 4. Vaihtoehtoiset hypoteesit

### 4.1. D-vitamiinin merkitys

D-vitamiinilla on elimistössä useita tärkeitä toimintoja, joista tämän katsauksen kannalta tärkeimpiä ovat immuunijärjestelmän toiminnan säätely ja muovaaminen elämän alkupuolella sekä sen vaikutukset suoliston mikrobiflooraan<sup>107</sup>. D-vitamiinin puutteellinen saanti on yhdistetty jo itsessään yhdeksi immuunihäiriöiden ja allergisten sairauksien riskitekijäksi. Tätä tukee D-vitamiinin tunnettujen vaikutusten lisäksi mm. maailmanlaajuisesti todettu ihmisten D-vitamiinitasojen lasku, joka osuu ajallisesti myös useiden allergisten sairauksien yleistymiseen maailmalla.<sup>107,108</sup>

Suurin osa D-vitamiinista saadaan tuottamalla sitä ihossa auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta ja muokkaamalla se sitten biologisesti aktiiviseen muotoon maksassa ja munuaisissa<sup>107</sup>. Biologisesti aktiivisen D-vitamiinin eli 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiinin vaikutukset välittyvät kohdekudoksiin oman reseptorinsa (VDR) kautta. Näitä reseptoreja löytyy immuunijärjestelmän soluista ainakin B- ja T-solujen, makrofagien ja dendriittisolujen pinnalta.<sup>109</sup> D-vitamiinilla on havaittu mm. kyky inhiboida sekä Th1- ja Th2-tyypin vasteita vaimentamalla IFN- $\gamma$ -, IL4- ja IL13-tuotantoa, millä voi merkitystä allergisten prosessien kehityksessä. D-vitamiini voi indusoida myös Treg-solujen ilmentymistä, hilliten myös näin immuunivasteita.<sup>107,109</sup> Lisäksi D-vitamiini osallistuu synnynnäisen immuunijärjestelmän toimintaan lisäämällä antimikrobisten peptidien katelisidiinin ja  $\beta$ -defensiinin tuotantoa.<sup>107</sup> Sikiönkehityksessä D-vitamiinilla on useiden tutkimusten mukaan myös vaikutusta etenkin keuhkojen kehityksessä, ja puutostilat voivat vaikuttaa sikiön astmariskiin.<sup>108–110</sup>

Arviolta miljardi ihmistä kärsii D-vitamiinipuutoksesta, kun viitearvojen alarajana käytetään arvoa 20 ng/ml. Erityisesti länsimaissa yleisen D-vitamiinipuutoksen merkittäväksi tekijäksi on esitetty vähentyntä altistumista auringonvalolle ihmisten viettäessä yhä enemmän aikaa sisätiloissa. Lisääntynyt oleskelu sisätiloissa on myös hygieniahypoteesissa oleellinen tekijä selittämään vähentyntä antigeenialtistusta, ja D-vitamiinipuutoksen merkitys onkin todennäköisesti osana selittämässä lisääntyneitä immuunijärjestelmän häiriötiloja.<sup>110</sup> Iholla syntetisoitavan D-vitamiinin saantiin vaikuttaa lisäksi leveyspiiri, korkeammilla leveyspiireillä saannin ollessa vähempää. Muita synteisiin vaikuttavia tekijöitä ovat vuodenaika, päivän aika, ilmansaasteet, aurinkorasvan käyttö ja ihon pigmenttaatio.<sup>107,110</sup>

D-vitamiinin suoraa vaikutusta suoliston bakteereihin on tutkittu jonkin verran autoimmuunisairauksista kärsivillä potilailla. Tulehduksellisissa suolistosairauksissa korkeampi seerumin D-vitamiinipitoisuus on yhdistetty merkittävästi vähentyneeseen *C. difficile* -infektion esiintyvyyteen<sup>111</sup>. MS-potilailla D-vitamiinilisän nauttiminen 90 päivän ajan puolestaan lisäsi immuunitoleranssia edistävien bakteerien runsautta<sup>112</sup>. Eläinmalleissa on myös osoitettu D-vitamiinin ja suoliston bakteeriflooran välistä vuorovaikutusta. Eräässä tutkimuksessa runsaasti D-vitamiinipitoista ravintoa saaneilla hiirillä oli paljon monimuotoisempi suolistofloora kuin D-vitamiiniköyhää ravintoa saaneilla verrokeilla<sup>113</sup>. D-vitamiinipuutteilla hiirillä oli myös havaittavissa suoliston mikrobiomin muutoksia, lisääntynyttä paksusuolen hyperplasiaa ja suoliston limakalvon läpäisevyyttä<sup>114</sup>. Muissa

tutkimuksissa on myös huomattu D-vitamiinilisiä saaneiden rottien ulostemassan ja lyhytketjuisten rasvahappojen tuotannon lisääntymistä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että D-vitamiini pystyy muokkaamaan suoliston mikrobiomia ja sen metaboliatuotteita terveellisempään suuntaan.<sup>110</sup>

## 4.2. Ympäristön saasteet

Toinen enemmän tutkittu hypoteesi, joka voisi selittää teollistuneissa maissa tapahtunutta allergisten sairauksien ilmaantuvuuden nopeaa kasvua, on ympäristön saasteiden merkitys. Urbanisaatio ja lisääntynyt energiankulutus maailmanlaajuisesti ovat myös altistaneet ihmiset aiempaa suuremmalle määrälle ja valikoimalle erilaisia saasteita<sup>115</sup>. Monissa kehittyneissä maissa on havaittu allergioiden prevalenssien suhteen tasannevaihe, kun taas useissa kehittyvissä maissa on kuvattu uusia allergiaepidemiaita, minkä syyksi on epäilty nimenomaan muuttuneita ympäristöolosuhteita. Keskeiseksi muutoksiksi on katsottu erityisesti liikenteeseen liittyvien ilmansaasteiden lisääntymistä.<sup>116</sup>

Nykyään löytyy jo paljon todisteita sille, että ilmansaasteille altistumisella ja hengitysteihin vaikuttavien sairauksien, kuten astman, pahenemisvaiheiden välillä on yhteys<sup>115-117</sup>. Sen sijaan astman ja allergioiden kehittymisen ja ilmansaasteiden välisestä suhteesta on paljon vähemmän näyttöä, ja joitakin negatiivisia tuloksiakin on. Uusimpien tutkimusten ja katsausten mukaan lapsuudessa tapahtuva ilmansaasteille altistuminen kuitenkin lisää allergista herkistymistä erityisesti ruoka-aineille ja siitepölylle sekä riskiä astmalle. On silti epäselvää, onko kyseessä ollut allerginen vai ei-allerginen astma.<sup>116-118</sup> Useissa kohorttitutkimuksissa ei kuitenkaan ole löydetty yhteyttä ilmansaasteiden ja ekseemaan välillä, joskin atooppisen ihottuman oireiden on havaittu vähenevän sisäilman ollessa puhtaampaa<sup>115</sup>.

Ilmansaasteiden vaikutuksista immuunijärjestelmän ja keuhkojen toimintaan on löytynyt useita erilaisia mekanismeja. Tutkimusten mukaan dieselin päästöhiukkaset (DEP, diesel exhaust particles) voivat saada aikaan IgE-vasteita vaikuttamalla B-solujen sytokiinituotantoon<sup>118</sup> DEPit voivat myös vaikuttaa astman ilmaantumiseen tehostamalla Th17-soluvastetta<sup>117</sup>. Sisäilman saasteista tärkein on tupakansavu, jonka on havaittu lisäävän astman ilmaantuvuutta lapsilla vanhempien tupakoinnin yhteydessä<sup>119</sup>. Tämä tapahtuu ilmeisimmin Th1-solujen toiminnan vähentymisen kautta, jolloin myös vaste respiratorisille infektioille heikentyy. Useilla sisäilman saasteilla kuten orgaanisilla liuottimilla on huomattu yhteys hengitysvaivoihin ja immuunijärjestelmän vasteiden suuntautumiseen Th2-painotteisiksi<sup>115</sup>. Samanlaisia tuloksia on osoitettu liittyvän myös kasvi- ja hyönteismyrkkyyhin<sup>115</sup>.



## 5. Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta voidaan todeta hygieniahypoteesin olevan vielä melkein kolmenkymmenen vuoden jälkeen eniten tutkittu hypoteesi, joka selittäisi allergioiden nopean lisääntymisen teollistuneissa maissa. Hygieniahypoteesi ei suinkaan ole pysynyt muuttumattomana nykypäiviin saakka, vaan on vuosikymmenten aikana kehittynyt ja omaksunut uusia näkökulmia laajentaen näin itse hygieniahypoteesin käsitettä. Epidemiologisten todisteiden rinnalle on kertynyt runsaasti kokeellista tietoa ja solutason mekanismeihin keskittyvää tutkimusta. Tänä päivänä hypoteesia pidetäänkin yhä todennäköisimpänä selittävän tekijänä allergisten sairauksien lisääntymiselle, ja tätä tukevat lukuisat aiheesta tehdyt alkuperäistutkimukset ja katsaukset.

Vähentyneet varhaislapsuuden infektiot ja elinympäristön puhtaus ovat hygieniahypoteesin alkupe räisiä näkökulmia, joiden osalta löytyy runsaasti tutkimusnäyttöä. Elintarvikkeiden tuotannossa ja säilytyksessä on tehty suuria edistysaskeleita, jotka parantavat niiden säilyvyyttä samalla kuitenkin vähentämällä ihmisten altistumista mikrobien antigeeneille. Samoin erityisesti länsimaissa ihmiset elävät pienemmissä talouksissa kuin ennen sekä ultramodernissa, urbaanissa ympäristössä, jossa kontaktit lapsuudessa erilaisiin eläimiin ja mikrobeihin ovat vähentyneet.

Useiden eri taudinaiheuttajien infektioiden on havaittu suojaavan allergioilta, mikä tukee suoraan hygieniahypoteesia. Tällaisia patogeeneja ovat mm. hepatiitti A-virus, tuhka- ja vesirokko sekä tuberkuloosi. Monilta tämän tyyppisiltä patogeeneilta pystytään suojautumaan rokotteiden avulla, jolloin altistuminen näille mikrobeille jää rajalliseksi. Rokotusten mahdollisesti allergioita lisäävästä vaikutuksesta on kuitenkin yllättävän vähän tutkimusnäyttöä muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta. Respiratoriset virukset voivat taas päinvastoin lisätä astman riskiä.

Hygieniahypoteesin uudempana kiinnostuksen kohteena on ollut erityisesti suoliston bakteeriflooran ja erilaisten loisten merkitys allergioiden kehityksessä. Bakteeripopulaatioiden ja loisten vaikutus ilmenee immuunijärjestelmän kypsymisen kautta dysbioosin ja loistartuntojen puuttumisen altistaessa allergisten sairauksien kehittymiselle. Immuunijärjestelmän kehityksen kannalta suotuisiksi bakteereiksi on tunnistettu joitakin yksittäisiä lajeja kuten *Bifidobacterium*- ja *Bacteroides*- lajit, kun taas *C. difficilen* katsotaan olevan haitallinen. Myös ihon ja hengitysteiden bakteeriflooria on tutkittu, ja näistä on tunnistettu omia lajeja, joiden läsnäololla on vaikutuksia erilaisten sairauksien (mm. astman ja atooppisen ihottuman) kehityksessä.

Varhaislapsuudessa tapahtuva bakteeripopulaatioiden kolonisaatio on altis monille ulkoisille tekijöille. Antibioottien käyttö erityisesti lapsuudessa tai raskauden aikana voi aiheuttaa pysyviäkin muutoksia bakteeriflooran koostumukseen sekä joissain tapauksissa vaikuttaa suoraan allergioiden syntyyn. Tärkeä tekijä on myös synnytystapa keisarileikkauksen altistaessa lapsen erilaiselle ympäristön bakteeriflooralle, sekä imetyksessä saadut probioottiset bakteerit ja probioottien kasvua tukevat yhdisteet, mitkä molemmat puuttuvat rintamaidon korvikkeesta.

Hygieniahypoteesin pitäessä paikkansa seuraavassa vaiheessa lienee syytä miettiä, millä tavoin voimme käyttää tätä tietoa hyväksi ja puuttua allergioiden yleistymiseen. Ravinnon osalta ei liene mielekästä ryhtyä lisäämään elintarvikkeisiin mahdollisesti infektoivia aiheuttavia mikrobeja tai luopua saavutetusta korkeasta hygieniatasosta. Sen sijaan järkevää voisi olla suosia jo varhaislapsuudesta alkaen ruokia, jotka sisältävät probiootteja ja prebioottisia aineita, kuten maitotuotteita ja käymisellä tuotettuja elintarvikkeita. Näihin sisältyy myös vastasyntyneen riittävä imetys aidolla rintamaidolla, mikäli se tilanteesta riippuen on mahdollista. Lisäksi ottaen huomioon suolistobakteerien mekanismit, joilla ne vaikuttavat tulehdusta hillitsevästi metaboliittensa avulla, voidaan runsaskuituista ruokavaliota suositella sen muiden hyötyjen lisäksi<sup>75</sup>.

Oikeanlaisen bakteeriflooran ylläpitämiseksi ja dysbioosin välttämiseksi tulisi antibiootteja käyttää vastuullisesti ja harkiten erityisesti nuorilla sekä raskaana olevilla potilailla. Optimaalista olisi välttää laajakirjoisia antibiootteja niiden ollessa voimakkaampia bakteeridiversiteetin vähentäjiä ja suosia taudinaiheuttajalle spesifejä antibiootteja<sup>45</sup>. Vaikka antibioottien käytöllä on myös jonkin verran riskiä lisätä allergiataipumusta muillakin mekanismeilla kuin bakteeriflooraa häiritsemällä, ei antibiooteista luopumista voida ajatellakaan niiden käytön tuomien hyötyjen ollessa paljon suurempia kuin mahdolliset riskit.

Synnytystavasta riippuen vastasyntynyt altistuu täysin erilaiselle bakteeriflooralle, alatiesynnytyksen tarjotessa luonnollisen ja ”terveen” bakteeriflooran. Vaginaalinen synnytys ei kuitenkaan aina ole mahdollinen, jolloin joudutaan turvautumaan keisarileikkaukseen. Näissä tapauksissa vastasyntynyt siis altistuu äidin ihon ja ympäristön bakteereille, minkä ajatellaan lisäävän allergisten sairauksien riskiä. Yhtenä mahdollisuutena voisi olla lapsen bakteeriflooran keinotekoinen rikastaminen äidin emättimen bakteereilla esimerkiksi saattamalla lapsi sektion yhteydessä kosketuksiin äidin emättimen limakalvojen kanssa.

Monet nuoruudessa sairastetut bakteeri-, virus- ja loisinfektiot suojaavat monilta allergisilta sairauksilta, mutta uusia terapiamenetelmiä miettiessä tulee pitää mielessä näiden patogeenien haitalliset vaikutukset. Monet aiemmin mainituista taudinaiheuttajista aiheuttavat oireisen taudinkuvan, jolla voi olla selvä elämänlaatua heikentävä vaikutus sekä väliaikaisesti että taudin mahdollisesti kroonistuessa tai aiheuttaessa pysyviä haittoja (esim. vyöruusu vesirokon sairastamisen jälkeen). Asia vaatiikin pohdintaa, jotta välttyttäisiin aiheuttamasta enemmän haittaa kuin hyötyä, hyödyn ollessa puolestaan mahdollinen allergiavapaa elämä. Samoin harva tuskin olisi valmis luopumaan rokotteista niiden epävarman allergioita lisäävän riskin vuoksi ottaen huomioon, että allergioiden tilalle tulisi paljon vaarallisempia tauteja kuten tuhkarokko. Astman kehittymisen estämisessä ylimääräisten respiratoristen virusinfektioiden välttäminen lienee toimiva, joskin vaikeasti toteutettava tapa.

Erilaisten loisten käyttöä allergisten sairauksien ehkäisyssä on alettu tutkimaan entistä enemmän viime aikoina. Lisäksi monia autoimmunisairauksia (esim. Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti ja MS-tauti) on jo yritetty parantaa ja niiden oirekuvia lieventää loisterapian avulla. Allergioiden osalta tutkimustyö on vielä alkuvaiheessa, ja enemmän aikaa vaaditaan ennen kuin loisterapian tehosta tiedetään enemmän. Loisten ja suolistomatojen molekyyli-tason vaikutuksista ihmisen immuunijärjestelmään tiedetään vielä varsin vähän ja tältäkin osa-alueelta vaaditaan enemmän tutkimusta.<sup>120</sup>

Loisten käytön pitkäaikaisvaikutuksista ei myöskään tiedetä vielä tarpeeksi, ja immuunijärjestelmän muokkaamisen seurauksena riskinä voi olla immuunivasteen heikentyminen muille patogeeneille ja syöville sekä loisten aikaansaama krooninen tulehdus. Yhtenä turvallisempuna vaihtoehtona loisterapialle voisi olla loisperäisten molekyylien käyttö.<sup>120</sup>

Hygieniahypoteesi ei ole kuitenkaan ainoa allergioiden lisääntymistä selittävä hypoteesi. Tässä katsauksessa on keskitytty vaihtoehtoisista hypoteeseista D-vitamiinin merkitystä ja ympäristön saasteita korostaviin hypoteeseihin, mutta monia muitakin suuntauksia on olemassa. D-vitamiinihypoteesi on uudempi tulokas, jota on vasta viime vuosien aikana alettu tutkimaan kunnolla. D-vitamiinin merkitystä suoliston bakteereihin on myös selvitetty, ja tältä osa-alueelta hypoteesi kytkeytyy osittain myös hygieniahypoteesiin. Yhtenä tulevaisuuden terapiamuotona voikin hyvin olla riittävän D-vitamiinin saannin turvaaminen ja puutosten korjaaminen D-vitamiinilisillä<sup>109</sup>.

Loppujen lopuksi allergioiden lisääntymiselle tuskin voidaan nimetä vain yhtä aiheuttajaa, vaan syy onkin todennäköisesti monitekijäinen. Sekä hygieniahypoteesille että monille muille vaihtoehtoisille hypoteeseille löytyy todistusaineistoa, joten todennäköisesti nämä eri hypoteesit kuvaavat yhtä laajempaa kokonaisuutta vain eri näkökulmista. Hygieniahypoteesi on kulkenut pitkän matkan aina tähän päivään saakka; epidemiologisen näytön rinnalle on noussut tietoa mahdollisista selittävästä mekanismeista, ja fokus on siirtynyt yksittäisistä sairastetuista infektioista ihmisen mikrobiomiin ja sen koostumuksen vaikutuksiin immuunijärjestelmän kypsymisessä. Monia asioita tiedetään jo, kuten tässä katsauksessa on käynyt ilmi, mutta vielä on rutkasti tarvetta lisätutkimuksille.

## 6. Lähteet

1. Allergy Statistics | AAAAI. <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>. Accessed July 30, 2018.
2. Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M. *Immunologia*. Helsinki: Duodecim; 2011.
3. Platts-Mills TAE. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):3-13. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.048.
4. Murphy K, Casey W. Basic Concepts in Immunology. In: *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017:1-36.
5. Murphy K, Casey W. Innate Immunity: The First Lines of Defense. In: *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017:37-76.
6. Murphy K, Casey W. The Induced Responses of Innate Immunity. In: *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017:77-137.
7. Murphy K, Casey W. T-cell-Mediated Immunity. In: *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017:345-398.
8. Murphy K, Casey W. The Humoral Immune Response. In: *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017:399-444.

9. Murphy K, Casey W. Allergy and Allergic Diseases. In: *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017:601-641.
10. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):390-396. doi:10.1097/ACI.000000000000101.
11. Allaerts W, Chang TW. Skewed Exposure to Environmental Antigens Complements Hygiene Hypothesis in Explaining the Rise of Allergy. *Acta Biotheor*. 2017;65(2):117-134. doi:10.1007/s10441-017-9306-7.
12. Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet (London, England)*. 1968;2(7564):380-382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4174413>. Accessed July 11, 2018.
13. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-1260. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2513902>. Accessed May 26, 2018.
14. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis ? The epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007;212(6):433-439. doi:10.1016/j.imbio.2007.03.002.
15. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther*. 2015;4:143-157. doi:10.2147/ITT.S61528.
16. Rook GAW, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(5):337-342. doi:10.1097/01.all.0000092602.76804.ad.
17. Rook GAW. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology*. 2009;126(1):3-11. doi:10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x.
18. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of Allergic Disease. In: *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*. Vol 635. New York, NY: Springer New York; 2008:113-134. doi:10.1007/978-0-387-09550-9\_10.
19. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the "hygiene hypothesis". *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):98-105. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04130.x.
20. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep*. 2011;12(11):1089-1093. doi:10.1038/embor.2011.195.
21. Nummer BA. Historical Origins of Food Preservation. [https://nchfp.uga.edu/publications/nchfp/factsheets/food\\_pres\\_hist.html](https://nchfp.uga.edu/publications/nchfp/factsheets/food_pres_hist.html). Published 2002. Accessed July 12, 2018.
22. Scott-Thomas C. FDA issues draft guidance on acidified and fermented foods. <https://www.foodnavigator-usa.com/Article/2010/10/05/FDA-issues-draft-guidance-on-acidified-and-fermented-foods>. Published 2010. Accessed July 12, 2018.
23. Hosoya T, Ogawa A, Sakai F, Kadooka Y. A cheese-containing diet modulates immune responses and alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *J Dairy Sci*. 2012;95(6):2810-2818. doi:10.3168/jds.2011-4763.
24. Legrand D, Mazurier J. A critical review of the roles of host lactoferrin in immunity. *Biomaterials*. 2010;23(3):365-376. doi:10.1007/s10534-010-9297-1.
25. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(3):240-245.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9088649>. Accessed July 12, 2018.

26. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(4):402-425. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02463.x.
27. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601-607.e8. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.043.
28. Penders J, Gerhold K, Thijs C, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2014;5(2):239-244. doi:10.4161/gmic.27905.
29. Laursen MF, Zachariassen G, Bahl MI, et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol*. 2015;15:154. doi:10.1186/s12866-015-0477-6.
30. Pelucchi C, Galeone C, Bach J-F, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):616-622.e7. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.009.
31. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):15. doi:10.1186/1710-1492-9-15.
32. Nermes M, Niinivirta K, Nylund L, et al. Perinatal pet exposure, faecal microbiota, and wheezy bronchitis: is there a connection? *ISRN Allergy*. 2013;2013:827934. doi:10.1155/2013/827934.
33. Chang TW. Changing patterns of antigen exposure and their impact on the prevalence of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):733-739. doi:10.1111/pai.12297.
34. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9288):1129-1133. doi:10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
35. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, et al. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1829-1834. doi:10.1164/ajrccm.164.10.2103137.
36. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS*. 2013;121(6):478-493. doi:10.1111/apm.12023.
37. Fishbein AB, Fuleihan RL. The hygiene hypothesis revisited. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):98-102. doi:10.1097/MOP.0b013e32834ee57c.
38. Scott-Jupp R. Enterovirus and the hygiene hypothesis. *Arch Dis Child*. 2013;98(10):780-780. doi:10.1136/archdischild-2013-304967.
39. Lee SP, Lee S-Y, Kim JH, et al. Correlation Between Helicobacter pylori Infection, IgE Hypersensitivity, and Allergic Disease in Korean Adults. *Helicobacter*. 2015;20(1):49-55. doi:10.1111/hel.12173.
40. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 1997;275(5296):77-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8974396>. Accessed July 13, 2018.
41. Webley WC, Aldridge KL. Infectious asthma triggers: time to revise the hygiene hypothesis? *Trends Microbiol*. 2015;23(7):389-391. doi:10.1016/j.tim.2015.05.006.

42. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert T V. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):34-44. doi:10.1164/rccm.201405-0901PP.
43. Sharland M, SACAR Paediatric Subgroup. The use of antibacterials in children: a report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60 Suppl 1(suppl\_1):i15-26. doi:10.1093/jac/dkm153.
44. Kuo C-H, Kuo H-F, Huang C-H, Yang S-N, Lee M-S, Hung C-H. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: An update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(5):320-329. doi:10.1016/j.jmii.2013.04.005.
45. Reynolds LA, Finlay BB. A case for antibiotic perturbation of the microbiota leading to allergy development. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(11):1019-1030. doi:10.1586/1744666X.2013.851603.
46. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;131(6):1753-1759. doi:10.1378/chest.06-3008.
47. Crane J, Wickens K. Antibiotics and asthma: a tricky tributary of the hygiene hypothesis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):595-597. doi:10.1016/S2213-2600(14)70109-2.
48. Buret AG. Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Can J Vet Res*. 2010;74(1):1-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357951>. Accessed July 13, 2018.
49. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J*. 1999;14(1):4-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10489821>. Accessed July 13, 2018.
50. Timm S, Schlünssen V, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Prenatal antibiotics and atopic dermatitis among 18-month-old children in the Danish National Birth Cohort. *Clin Exp Allergy*. March 2017. doi:10.1111/cea.12916.
51. Koppen S, de Groot R, Neijens H., Nagelkerke N, van Eden W, Rümke H. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine*. 2004;22(25-26):3375-3385. doi:10.1016/j.vaccine.2004.02.033.
52. Mullooly JP, Schuler R, Barrett M, Maher JE. Vaccines, antibiotics, and atopy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):275-288. doi:10.1002/pds.1272.
53. Bufford JD, Gern JE. The Hygiene Hypothesis Revisited. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(2):247-262. doi:10.1016/j.iac.2005.03.005.
54. Omiadze K, Telia A, Khechinashvili G. Efforts of identifying the place of tb infection and bcg vaccination in the hygiene hypothesis of allergy. *Georgian Med News*. 2006;(136):61-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16905848>. Accessed July 13, 2017.
55. Olesen AB, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic Dermatitis Is Increased Following Vaccination for Measles, Mumps and Rubella or Measles Infection. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(6):445-450. doi:10.1080/00015550310014997.
56. World Health Organization Human Reproduction Programme 10 April 2015. WHO Statement on caesarean section rates. *Reprod Health Matters*. 2015;23(45):149-150. doi:10.1016/j.rhm.2015.07.007.
57. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):321-331. doi:10.1016/j.clp.2011.03.008.

58. Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schloter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma and host microbiota. *Allergy*. June 2017. doi:10.1111/all.13220.
59. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107.
60. Almqvist C, Cnattingius S, Lichtenstein P, Lundholm C. The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases--a sibling study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(9):1369-1376. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04021.x.
61. Jeurink P V, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4(1):17-30. doi:10.3920/BM2012.0040.
62. Jeurink P V, van Esch BCAM, Rijnierse A, Garssen J, Knippels LMJ. Mechanisms underlying immune effects of dietary oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):572S-75S. doi:10.3945/ajcn.112.038596.
63. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res*. 2017;179:60-70. doi:10.1016/j.trsl.2016.06.010.
64. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016;4(1):1. doi:10.1186/s40168-015-0145-y.
65. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):38-53. doi:10.1111/apa.13132.
66. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187-1191. doi:10.1038/nm.4176.
67. Peroni DG, Pescolliderung L, Piacentini GL, et al. Immune regulatory cytokines in the milk of lactating women from farming and urban environments. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(6):977-982. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.00995.x.
68. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(1):65-74. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01230.x.
69. Du Toit G, Foong R-XM, Lack G. Prevention of food allergy ? Early dietary interventions. *Allergol Int*. 2016;65(4):370-377. doi:10.1016/j.alit.2016.08.001.
70. Loke P, Lim YAL. Helminths and the microbiota: parts of the hygiene hypothesis. *Parasite Immunol*. 2015;37(6):314-323. doi:10.1111/pim.12193.
71. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904. doi:10.1152/physrev.00045.2009.
72. Brown EM, Arrieta M-C, Finlay BB. A fresh look at the hygiene hypothesis: How intestinal microbial exposure drives immune effector responses in atopic disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):378-387. doi:10.1016/j.smim.2013.09.003.
73. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):842-850. doi:10.1111/cea.12253.
74. Shukla SD, Budden KF, Neal R, Hansbro PM. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunol*. 2017;6(3):e133. doi:10.1038/cti.2017.6.
75. Lynch S V. Gut Microbiota and Allergic Disease. New Insights. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13

Suppl 1(Suppl 1):S51-4. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-451MG.

76. Bendiks M, Kopp MV. The Relationship Between Advances in Understanding the Microbiome and the Maturing Hygiene Hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):487-494. doi:10.1007/s11882-013-0382-8.
77. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56(1):80-87. doi:10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x.
78. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-166. doi:10.1038/nm.3444.
79. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 2016;7:10410. doi:10.1038/ncomms10410.
80. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 2012;13(5):440-447. doi:10.1038/embor.2012.32.
81. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133(1):78-85. doi:10.1016/j.clim.2009.05.014.
82. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med.* 2007;13(5):552-559. doi:10.1038/nm1589.
83. Maizels RM, McSorley HJ, Smyth DJ. Helminths in the hygiene hypothesis: sooner or later? *Clin Exp Immunol.* 2014;177(1):38-46. doi:10.1111/cei.12353.
84. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet (London, England).* 2000;356(9243):1723-1727. doi:10.1016/S0140-6736(00)03206-2.
85. Maizels RM. Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(6):481-486. doi:10.1016/j.cmi.2016.04.024.
86. van den Biggelaar AHJ, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis.* 2004;189(5):892-900. doi:10.1086/381767.
87. Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Erwin EA, Aalberse R. Mechanisms of tolerance to inhalant allergens: the relevance of a modified Th2 response to allergens from domestic animals. *Springer Semin Immunopathol.* 2004;25(3-4):271-279. doi:10.1007/s00281-003-0149-8.
88. Wammes LJ, Hamid F, Wiria AE, et al. Regulatory T cells in human lymphatic filariasis: stronger functional activity in microfilaremics. Davies SJ, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1655. doi:10.1371/journal.pntd.0001655.
89. Elliott AM, Mpairwe H, Quigley MA, et al. Helminth Infection During Pregnancy and Development of Infantile Eczema. *JAMA.* 2005;294(16):2028. doi:10.1001/jama.294.16.2032-c.
90. Steel C, Guinea A, McCarthy JS, Ottesen EA. Long-term effect of prenatal exposure to maternal microfilaraemia on immune responsiveness to filarial parasite antigens. *Lancet (London, England).* 1994;343(8902):890-893. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908359>. Accessed July 15, 2018.



91. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(2):97-108. doi:10.1002/ana.21067.
92. Bager P, Arved J, Rønberg S, et al. Trichuris suis ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):123-30.e1-3. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.006.
93. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:3. doi:10.1186/s13223-016-0173-6.
94. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):874-884. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.044.
95. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):346-52.e1-3. doi:10.1016/j.jaci.2012.11.013.
96. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):704-715. doi:10.1016/j.chom.2015.03.008.
97. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1487-1495. doi:10.1056/NEJMoa052632.
98. Agbetile J, Fairs A, Desai D, et al. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):782-791. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.03987.x.
99. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science (80- )*. 2014;346(6212):954-959. doi:10.1126/science.1260144.
100. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190-1192. doi:10.1126/science.1171700.
101. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med*. 2012;4(10):77. doi:10.1186/gm378.
102. Baviera G, Leoni MC, Capra L, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int*. 2014;2014:436921. doi:10.1155/2014/436921.
103. Prescott SL, Larcombe D-L, Logan AC, et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):29. doi:10.1186/s40413-017-0160-5.
104. Gallo RL, Hooper L V. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(7):503-516. doi:10.1038/nri3228.
105. Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong H-A, et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity*. 2015;43(5):1011-1021. doi:10.1016/j.immuni.2015.10.016.
106. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166-172. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.029.
107. Suaini NHA, Zhang Y, Vuillermin PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune Modulation by Vitamin D and Its Relevance to Food Allergy. *Nutrients*. 2015;7(8):6088-6108. doi:10.3390/nu7085271.
108. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D, the gut microbiome, and the hygiene hypothesis. How

- does asthma begin? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):492-493. doi:10.1164/rccm.201501-0117ED.
109. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):114-125. doi:10.1111/cea.12430.
  110. Clark A, Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front Immunol*. 2016;7:627. doi:10.3389/fimmu.2016.00627.
  111. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1136-1142. doi:10.1111/apt.12706.
  112. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015;63(5):729-734. doi:10.1097/JIM.000000000000192.
  113. Lagishetty V, Misharin A V, Liu NQ, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology*. 2010;151(6):2423-2432. doi:10.1210/en.2010-0089.
  114. Assa A, Vong L, Pinnell LJ, Avitzur N, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. *J Infect Dis*. 2014;210(8):1296-1305. doi:10.1093/infdis/jiu235.
  115. Lee S-Y, Chang Y-S, Cho S-H. Allergic diseases and air pollution. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(3):145-154. doi:10.5415/apallergy.2013.3.3.145.
  116. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-256. doi:10.1111/all.12561.
  117. Brandt EB, Myers JMB, Ryan PH, Hershey GKK. Air pollution and allergic diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(6):724-735. doi:10.1097/MOP.000000000000286.
  118. Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):455-461. doi:10.1097/ACI.0b013e328357cc55.
  119. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect*. 2006;114(4):627-633. doi:10.1289/EHP.8380.
  120. Versini M, Jeandel P-Y, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med*. 2015;13:81. doi:10.1186/s12916-015-0306-7.