

VARHAISEN ANTIBIOOTTIHOIDON VAIKUTUS LAPSUUSIÄN AL- LERGISEN HERKISTYMISEN KEHITTYMISEEN

Elina Mäkinen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Kliinisen lääketieteen yksikkö, Naistentaudit ja synnytykset ja

Kansanterveystieteen laitos, Ympäristöterveydenhuolto

Elokuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen laitos ja Kliinisen lääketieteen yksikkö
Lääketieteen koulutusohjelma
MÄKINEN, ELINA T.: Varhaisen antibiootihoidon vaikutus lapsuusiän allergisen herkistymisen kehittymiseen
Opinnäytetutkielma, 35 sivua
Tutkielman ohjaaja: dosentti Leea Keski-Nisula
Elokuu 2014

Asiasanat: allergia, atopia, antibiootit, varhaislapsuus, vasta-aineet

Allergisia sairauksia ovat allerginen astma, allerginen nuha, allerginen ihottuma, nokkosihottumat, allerginen sidekalvotulehdus, ruokayliherkkyys ja anafylaksia. Suurimmalla osalla allergiaa sairastavista henkilöistä taustalla on atooppinen taipumus. Atoopikon elimistö reagoi epätarkoituksenmukaisesti ja tavanomaisesta poikkeavan voimakkaasti ympäristön eri allergiaa aiheuttaville aineille. Allergisessa oireilussa välittäjäaineena toimii immunoglobuliini E (IgE), jota elimistön vasta-ainevälitteisen immuunijärjestelmän solut tuottavat.

Antibioottien käytöllä on todettu olevan vaikutusta varhaisen immuunijärjestelmän kehittymiseen. Antibioottiliikenne muokkaa suoliston mikrobikasvustoa, ja varhainen antibioottialtistus saattaa vaikuttaa lapsen immuunijärjestelmän kypsymiseen ja näin lisätä allergisten sairauksien riskiä. Lapsi voi altistua antibiooteille monella tapaa ja jo hyvin varhaisessa vaiheessa: raskauden aikana äidin saadessa antibiootteja, synnytyksen aikana, suorana lääkehoitona varhaisessa eliniässä tai epäsuorasti rintaruokinnan kautta.

Varhaisen antibiootihoidon vaikutusta lapsuusiän allergisen herkistymisen kehittymiseen on tutkittu suhteellisen vähän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten varhainen antibioottiliikenne vaikuttaa yhden vuoden iässä ilmenevään allergiseen herkistymiseen. Tutkimuksessa seurattiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa, Iisalmen aluesairaalassa sekä Keski-Suomen ja Pohjois-Karjalan keskussairaaloissa vuosina 2002–2005 täysiaikaisen yksisikiöisen raskauden jälkeen synnyttäneitä 388 naista ja heidän syntyneitä lapsiaan. Äideiltä kerättiin kyselylomakkeet loppuraskauden ajalta sekä lapsen ollessa kahden ja 12 kuukauden ikäinen. Lomakkeilla selvitettiin äidin ja lapsen antibioottialtistusta. Lisäksi synnytystä hoitanut kätilö tallensi tiedot syntymähetkestä. Yhden vuoden iässä lapsilta otettiin verinäytteet, joista analysoitiin allergeenispesifisen IgE:n pitoisuudet tavallisille hengitystie- ja ruoka-aineallergeeneille.

Kaikkiaan antibiooteille altistui IgE-testatuista lapsista seuranta-aikana 299 (77,1 %), ja eniten altistumista tapahtui ensimmäisen elinvuoden aikana suoraan saadun lääkityksen kautta (215; 55,4 %). Lapsen allergisen herkistymisen riski oli voimakkainta, mikäli hän oli altistunut antibioottiliikenteelle raskausaikana tai ensimmäisen elinviikon aikana. Antibioottiliikenteen määrä ei kuitenkaan lisännyt herkistymisen riskiä. Yksi antibioottijakso lisäsi ruoka-aineille herkistymistä yli kaksinkertaiseksi. Tuloksista huomataan, että antibiooteille altistuminen jo varhaisessa iässä on varsin yleistä. Valitettavasti varmasta synnytyksenaikaisesta antibioottialtistuksesta oli usealla naisella puutteelliset tiedot, joten etenkin synnytyksenaikaisen antibioottialtistuksen vaikutuksesta lapsen allergiseen herkistymiseen ja sairastavuuteen kaivataan lisää tutkimustietoa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Public Health and Institute of Clinical Medicine

MÄKINEN, ELINA T.: The effects of early antibiotic treatment on the development of allergic sensitization in childhood

Thesis, 35 pages

Tutor: docent Leea Keski-Nisula

August 2014

Keywords: allergy, atopy, antibiotics, antibodies, early childhood

Allergic diseases include allergic asthma, allergic rhinitis, allergic eczema, urticaria, allergic conjunctivitis, food hypersensitivity and anaphylaxis. Most allergic people suffer from atopic allergy. An atopic person reacts impractically and stronger than normally to different allergens in the surrounding environment. Immunoglobulin E (IgE), produced by the cells of the humoral immune system, is the transmitting molecule in most allergic sensitization.

It has been shown that antibiotics have an effect on the development of the early immune system. Antibiotic treatment modifies gut microbiota and early antibiotic treatment may have an impact on the development of a child's immune system and eventually increase the risk to allergic diseases. A child can be exposed to antibiotics already in early age in several ways. These include antibiotic treatment of the mother during pregnancy, delivery or breast feeding as well as direct antibiotic treatment given to the child.

The effects of early antibiotic treatment on the development of early allergic sensitization hasn't yet been studied that much. The aim of this study was to examine the effects of early antibiotic treatment on a child's allergic sensitization in the age of one year. The study population consisted of 388 pregnant women and their newborn offspring who were delivered and followed in Kuopio University Hospital, Iisalmi Hospital, Central Finland Central Hospital and North Karelia Central Hospital between 2002-2005. The women filled in questionnaires considering the late gestational period and again when the child was 2 and 12 months old. The questionnaires included questions about the antibiotic treatment of the mother and child. In addition, the midwife gathered information of the delivery. In the age of one year blood samples were taken from the children to analyze the concentration of allergen specific IgE to common airway and food allergens.

Altogether 299 (77.1%) children were exposed to antibiotics during the follow-up. Antibiotic exposure was most common during the first 12 months of age in the form of antibiotic treatment given straight to the child (215; 55.4%). The risk of allergic sensitization in the age of one year was highest if the exposure to antibiotic treatment had happened during pregnancy or during the first week of living. However, the number of antibiotic treatments didn't increase the risk of sensitization. One period of antibiotic treatment increased the sensitization to food allergens for over two-fold. It is also interesting to notice how common antibiotic treatment in early age really is. Accurate information about antibiotic exposure during delivery was unfortunately lacking for many women so research data especially about the significance of antibiotic exposure during delivery on child's allergic sensitization and allergic diseases is needed in the future.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	5
2 ALLERGISTEN SAIRAUKSIEN TAUSTAA.....	7
2.1. Allergiset sairaudet.....	7
2.2. Immunoglobuliini E.....	8
2.3. Humoraalinen ja soluvälitteinen immuunipuolustus.....	9
2.4. Th1/Th2-tasapaino.....	9
2.5. Hygieniahypoteesi.....	10
2.6. Suoliston mikrobikasvusto ja immuunipuolustuksen kehittyminen...11	
2.7. Antibiootit ja suoliston mikrobikasvusto.....	13
2.7.1. Antibiootit ja varhaisen immunologian kehittyminen eläintutkimuk-	
sissa.....	14
2.7.2. Antibiootit ja varhaisen immunologian kehittyminen ihmisel-	
lä.....	15
2.7.2.1. Antibioottialtistus äidin kautta raskauden tai synnytyksen	
aikana ja vastasyntyneisyyskaudella.....	15
2.7.2.2. Antibioottialtistus vastasyntyneisyyskauden jälkeen ja	
imetyksen kautta.....	16
2.8. IgE-testit ja allergisuuden testaaminen.....	16
2.9. Varhaiset antibioottihoidot ja niiden vaikutus seerumin IgE-tasoihin..19	
3 MENETELMÄT.....	20
4 TULOKSET.....	22
5 POHDINTA.....	28
LÄHTEET	

1 JOHDANTO

Allergiset sairaudet ovat yleistyneet viime vuosikymmenten aikana erityisesti länsimaissa, ja lapsilla allergiat ovat tavallisia. Yhtenä selityksenä allergioiden yleistymiselle on esitetty liialliseen puhtauteen pyrkivää länsimaista elämäntapaa, jonka seurauksena lapsuusiässä sairastettujen infektioiden määrä on vähentynyt. Tämän 1980-luvun lopussa esitetyn hygieniahypoteesin mukaan bakteerikontakti varhaisessa iässä olisi muutenkin vähentynyt esimerkiksi perheiden lapsiluvun pienentymisen myötä. Hypoteesin mukaan varhaislapsuuden infektiot suojaisivat allergioiden kehittymiseltä (Strachan 1989).

Suurimmalla osalla allergiaa sairastavista allergian syynä on perinnöllinen taipumus atopiaan. Atooppisten henkilöiden elimistö reagoi liian voimakkaasti ja epätarkoituksenmukaisesti useisiin ympäristön tavallisiin allergiaa aiheuttaviin aineisiin eli allergeeneihin. Poikkeava reagointi voi ilmetä allergisena oireiluna, kuten allergisena astmana, ihottumana tai nuhana. Välittäjäaineena allergisessa tulehduksessa toimii elimistön vasta-ainevälitteisen immuunipuolustusjärjestelmän tuottama vasta-aine immunoglobuliini E eli IgE, jonka pitoisuuksia pystytään mittaamaan erilaisista verinäytteistä (Van Bever 2002).

Antibioottien käyttö on länsimaissa hyvin yleistä, ja antibioottien käytöllä on vaikutuksensa suoliston mikrobikasvuston koostumukseen ja sitä kautta immuunipuolustusjärjestelmän kehittymiseen varsinkin elämän varhaisvaiheessa (Risnes ym. 2011, Martinezin ja Holtin 1999 mukaan). Aikaisemmat tutkimukset varhaisen antibioottihoidon vaikutuksesta immuunipuolustusjärjestelmän kehittymiseen ja lapsuusiän allergiseen herkistymiseen ovat suurimmaksi osaksi keskittyneet vastasyntyneisyyskauden eli ensimmäisen elinviikon sekä varhaislapsuuden aikana tapahtuneeseen antibioottialtistukseen. Synnytyksenaikaisen antibioottialtistuksen vaikutusta allergiseen herkistymiseen ei ole tutkittu samalla lailla.

Tässä työssä perehdytään allergisten sairauksien immunologiseen taustaan varhaislapsuudessa ja tarkastellaan ympäristötekijöiden vaikutusta allergisten sairauksien ilmaantuvuuteen. Teoreettisen taustan katsauksessa perehdytään myös tekijöihin, jotka vaikuttavat suoliston mikrobikasvuston koostumukseen. Erityisesti tarkastellaan antibioottien vaikutusta immuunipuolustuksen kehittymiseen ja varhaisen lapsuusiän allergiseen herkistymiseen. Huomiota kiinnitetään myös antibioottialtistuksen ajankohtaan ja siihen, onko altistus ta-

pahtunut raskauden tai synnytyksen aikana epäsuorasti äidin antibioottihoidon kautta vai syntymän jälkeen lapselle annettuna lääkehoitona tai epäsuorasti rintaruokinnan kautta.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää varhaisten antibioottihoitokertojen määrän ja laadun vaikutusta yhden vuoden iässä ilmenevään allergiseen herkistymiseen. Tutkimuksessa huomioidaan vastasyntyneisyyskauden ja varhaislapsuuden aikaisen antibioottihoidon lisäksi myös raskauden ja synnytyksen aikaiset antibioottihoidot.

2 ALLERGISTEN SAIRAUKSIEN TAUSTAA

2.1. Allergiset sairaudet

Allergisia sairauksia ovat allerginen astma, allerginen nuha, allerginen ihottuma, nokkosihottumat, allerginen sidekalvotulehdus, ruokayliherkkyys ja anafylaksia. Valtaosalla allergikoista taustalla on atooppinen taipumus. Atooppista allergista nuhaa on 25–30 %:lla suomalaisista aikuisista, ja suurimmalla osalla oireilu johtuu siitepölylle herkistymisestä (Numminen 2013). Astmaa sairastaa 7–10 % väestöstä, ja lisäksi arviolta 5 %:lla on toisinaan astman kaltaisia oireita (Haahtela 2013). Atooppista ihottumaa on suomalaisista lapsista 15–20 ja aikuisista 15–30 %:lla (Riikola ja Aira ym. 2009).

Atopia tarkoittaa perinnöllistä taipumusta reagoida poikkeuksellisen herkästi useille ympäristön allergeeneille (Autio 2012). Atoopikoiden elimistö reagoi useisiin tavallisiin ympäristön allergiaa aiheuttaviin aineisiin eli allergeeneihin. Tämä voi ilmetä kliinisenä allergisena oireiluna allergisen astman, allergisen ihottuman tai allergisen nuhan muodossa. Tärkeimpänä piirteenä on (IgE-välittäjäainevälitteinen) pitkäaikainen tai toistuva tulehdus keuhkoissa, nenän limakalvolla ja iholla (Van Bever 2002). Kun atoopikko altistuu tietyille allergeenille, hänen elimistönsä reagoi jollakin seuraavista tavoista: iholle lehahtaa ihottuma, nenä alkaa vuotaa ja hän alkaa aivastella tai hengityksestä tulee pihisevää. Allergeenin määrästä riippuen välitöntä reaktiota seuraa pidempikestoinen myöhemmän vaiheen reaktio. Iholla myöhäisreaktio ilmenee punertavana turvotuksena, nenässä tukkoisuutena ja keuhkoissa pidempiaikaisena pihinänä (Kay 2000).

Allergisen nuhan oireita ovat tukkoinen ja vuotava nenä, aivastelu ja kutina. Oireet ilmenevät kohtauksittain (Kay 2000). Syynä on nenän limakalvojen tulehdusreaktio, jonka yleisimpiä aiheuttajia ovat siitepöly, pölypunkit ja eläinten hilse (Tongtako ym. 2012). Allergisen silmän sidekalvotulehduksen eli allergisen konjunktiviitin oireita ovat silmien kutina, polte, kirvely, vetistys, roskan tunne silmässä ja valonarkuus. Tavallisia löydöksiä ovat nesteen kertyminen sidekalvon alle, nesteen erityminen ja punoittava sidekalvo. Oireet esiintyvät usein yhdessä allergisen nuhan oireiden kanssa (Jalanko 2012).

Astma on krooninen hengitysteiden tulehduksellinen sairaus. Astmakohtauksessa hengitystiet ahtautuvat ja hengityksestä tulee vinkuvaa ja vaikeaa. Astmalle on tyypillistä tulehdus-
solujen vaeltaminen hengitysteihin ja hengitysteiden liiallinen kohtauksellinen reagoimi-

nen. Useimmat astmaatikot ovat atooppikkoja, ja atopia on vahvin astman kehittymiselle altistava tekijä (Kay 2000, NIH 2007).

Atooppiselle ihottumalle ovat tyypillisiä kuiva iho sekä pienet, punaiset kutiavat näppylät. Toisinaan ihottumaan liittyy myös nokkosihottumaa, joka voi muodostaa yhtenäisiä punaisia ihottuma-alueita (Kay 2000). Leikki- ja kouluikäisillä lapsilla ihottumaa on lähinnä suurissa taifeissa ja suurin osa ihottumasta johtuu kutiavien alueiden raapimisesta. Tai-veihottumassa iho myös paksuuntuu usein (Hannuksela 2012).

Anafylaksia on äkillisesti kehittyvä allerginen reaktio, joka johtuu suuren histamiinipitoisuuden vapautumisesta elimistössä ja jonka vakavimpia oireita ovat kurkunpään turpoaminen, astmaoireet ja verenpaineen lasku. Yleisimpiä aiheuttajia ovat maapähkinä, kala, äyriäiset, ampiaisen- ja mehiläisenpistot sekä tietyt lääkeaineet, kuten penisilliinit (Kay 2000).

2.2. Immunoglobuliini E

Immunoglobuliini E (IgE) on immunoglobuliinien luokkaan kuuluva vasta-ainemolekyyli, jota ihmisen puolustusjärjestelmään kuuluvat B-imusolut tuottavat. IgE toimii välittäjänä allergisissa tulehdusreaktioissa muun muassa allergisessa astmassa, atooppisessa ihottumassa, allergisessa nuhassa ja anafylaksiassa (Johansson 2011). Atopia tarkoittaa perinnöllistä taipumusta reagoida poikkeuksellisen herkästi useille ympäristön allergeeneille (Autio 2012). IgE:tä muodostuu kaikilla yksilöillä, kun elimistön täytyy puolustautua suurilla allergeenimäärillä vastaan, kuten matoinfektioiden yhteydessä, mutta kaikki eivät tuota IgE:tä kohdatessaan tavallisimpia ympäristön arkipäivän allergeeneja (Van Bever 2002). IgE poikkeaa tietyin osin muista immunoglobuliineista: normaalitilanteissa sitä on seerumissa vähän, ja se pystyy aktivoimaan basofiili- ja syöttösoluja (Johansson 2011). Basofiilit eli basofiiliset granulositytit ovat valkosoluja, jotka sitovat IgE:tä ja muodostavat elimistön pienimmän valkosoluryhmän kattaen alle prosentin ihmisen kaikista valkosoluista (Siracusa ym. 2011). Syöttösolut ovat erikoistuneita immuunijärjestelmän soluja, jotka saavat aikaan tulehdusvasteen erittämällä suuria määriä erilaisia tulehdusaineita (Blank 2011). Molemmat solutyypit tuottavat ja vapauttavat välittäjäaineita, jotka vaikuttavat allergisissa yliherkkyysoireissa (Siracusa ym. 2011). Sekä basofiili- että syöttösolut vapauttavat histamiinia joko IgE-välitteisesti tai ei-IgE-välitteisesti (Schneider ym. 2011).

2.3. Humoraalinen ja soluvälitteinen immuunipuolustus

B-imusolut ovat lyhytikäisiä vasta-ainevälitteiseen eli humoraaliseen immuunijärjestelmään kuuluvia soluja, jotka ovat peräisin verta muodostavista kantasoluista. Ne muodostuvat raskauden alkuvaiheessa alkion maksassa ja raskauden myöhemmässä vaiheessa sikiön luuytimessä (Vaughan ym. 2011). Luuydin vastaa B-solujen muodostumisesta myös syntymän jälkeen (Blom ja Spits 2006). B-solut tuottavat useita erilaisia immunoglobuliineja eri antigeeneja vastaan. Antigeeni on molekyyli, joka aiheuttaa immuunivasteen elimistössä. B-solujen pinnalla on reseptoreita, jotka ovat erikoistuneet tiettyä antigeenia kohtaan ja kohdatessaan antigeenin saavat aikaan vasta-ainemuodostuksen (Meri 2011, Vaughan ym. 2011). Pystyäkseen erittämään IgE:tä B-imusolut erilaistuvat erittäviksi plasmasoluiksi (Yssel 1998).

T-imusolut vastaavat soluvälitteisestä immuunipuoluksesta. Ne jaetaan sytotoksiin eli soluille myrkyllisiin T-soluihin, auttaja-T-soluihin ja säätelijä-T-soluihin. Auttaja-T-solut jaetaan edelleen tyyppin 1 (Th1), tyyppin 2 (Th2) ja tyyppin 17 (Th17) soluihin (Arstila 2011). Auttaja-T-solut erittävät keskenään erilaisia välittäjäaineita, sytokiineja, joilla on toisistaan poikkeavat tehtävät. Yleisesti ottaen sytokiinit ovat solujen välisiä viestiaineita, jotka pystyvät vaikuttamaan sekä niitä erittäviin että erittävien solujen läheisyydessä oleviin soluihin. Niiden erityis ei ole kudoksiinriippuvaista, vaan useampi kudos voi erittää samaa sytokiinia (Rankin 2004). Th2-solujen erittämät sytokiinit stimuloivat IgE:n tuotantoa ja ovat näin ollen osallisina allergisen reaktion synnyssä (Van Bever 2002). Ne ovat tärkeitä immuunijärjestelmän toiminnan kannalta, ja niillä on erityisen merkittävä rooli tulehdusreaktioiden välittäjinä (Rankin 2004). Esimerkiksi astmaatikkojen hengitysteissä on Th2-solujen erittämiä sytokiineja enemmän kuin ei-astmatikoilla (Robinson 2010), ja atooppisen ihotulehduksen syntyyn ovat osallisina muiden muassa juuri Th2-soluvälitteiset sytokiinit (Watanabe ym. 2010). Myös basofiilit ja syöttösolut pystyvät saamaan aikaan IgE-erityksen (Yssel 1998).

2.4. Th1/Th2-tasapaino

Yksilön ensimmäisen kuuden elinkuukauden on osoitettu olevan kriittistä aikaa immuunipuolustuksen kehittymisen kannalta. Van der Veldenin ym. (2001) tutkimuksessa saatiin selville, että atooppisille sairauksille perinnöllisesti riskialttiiden lasten, joille kehittyi ato-

pia 12 kuukauden ikään mennessä, elimistö tuotti kuuden ja 12 ensimmäisen elinkuukauden aikana runsaasti Th2-sytokiineja (mm. interleukiini (IL)-4, IL-5, IL-13). Th2-sytokiinien osuus oli merkittävästi kasvanut syntymähetkeen verrattuna. Th1- ja Th2-solujen välisen tasapainon kallistuminen Th2-solujen suuntaan altistaa allergioiden ilmenemiselle (Van Bever 2002, Holtin 1994 mukaan). Sikiökaudella ihminen tuottaa enemmän Th2- kuin Th1-sytokiineja, mutta ei-atooppisilla henkilöillä Th1- ja Th2-solujen välinen tasapaino muuttuu Th1-solujen tuottamien sytokiinien suuntaan jo ensimmäisten elinkuukausien aikana. Th1-solujen tuottamat sytokiinit jarruttavat Th2-solujen lisääntymistä. Atooppiset yksilöt tuottavat voimakkaammin IgE-vasta-aineita ympäristössä esiintyviä tavallisia allergeeneja vastaan eikä heillä tapahdu tasapainon muuttumista Th1-sytokiinien tuoton puolelle niin selvästi kuin muilla, vaan Th2-vasteet antigeeneille voimistuvat. Osittain syynä voi olla immuunijärjestelmän kypsymiselle tarpeellisten sytokiinien (mm. IFN-gamma, IL-2 ja IL-12) vähäisyys (Van Bever 2002, Kay 2000, Prescott ym. 1999). Th2-sytokiinit (erityisesti IL-4 ja IL-13) vahvistavat allergeenispesifisen IgE:n muodostumista (Ozdemir ym. 2010), ja allergisen tulehdusreaktion taustalla ajatellaankin olevan juuri liiallisen Th2-sytokiinien tuotannon (Kay 2000).

2.5. Hygieniahypoteesi

Hygieniahypoteesin (Strachan 1989) mukaan varhaisessa elämänvaiheessa saatujen infektioiden ja subkliinisten infektioiden määrä on vähentynyt puhtauteen pyrkivän länsimaisen elämäntyylin seurauksena. Bakterikontakti on muutenkin vähäisempää muun muassa perheiden pienemmän lapsiluvun vuoksi. Hypoteesin mukaan varhaislapsuuden infektiot suojaavat allergioiden kehittymiseltä, ja infektioiden määrien laskiessa allergiat ovat puolestaan yleistyneet. Gehring ym. (2001) havaitsivat, että hyvin hygieenisessä ympäristössä varttuneilla lapsilla saattaisi olla suurempi atopian kehittymisen riski. Tutkimuksen mukaan altistuminen elämän alkuvaiheessa suurille pitoisuuksille huoneilman pölyn sisältämää endotoksiinia (endotoksiini on osa gram-negatiivisten bakteerien soluseinämän rakennetta, Michel 1996) voisi suojata atooppisen ihottuman kehittymiseltä, mutta toisaalta lisätä hengitystiesairauksien riskiä.

Rookin (2011) mukaan tekijät, jotka nykyään vaikuttavat immuunipuolustukseen, voidaan jakaa kahteen luokkaan: (1) mikro-organismeihin, jotka ovat kehittyneet ihmisen mikrobikasvuston mukana ja joihin vaikuttavat länsimaiset elinolosuhteet, modernit ruokavaliot ja

antibiootit, sekä (2) yli kymmenen tuhannen vuoden takaa tullessiin ja siitä asti säilyneisiin infektioita aiheuttaviin mikrobeihin, jotka siirtyvät ihmiseen elämän alkuvaiheessa uloste-suutietä. Nämä mikro-organismit ovat kehittyneet yhdessä ihmisen kanssa ja niille on ehtinyt muodostua rooli ihmisen immuunipuolustuksessa. Hygieniahypoteesin kannalta merkittävää on ollut ihmisten elinolosuhteiden muutos 1800-luvun puolivälissä, jolloin kaupungistumisen myötä hygieniaoosuhteet muuttuivat. Tämä ja myöhemmin tulleet antibiootit ovat myös vähentäneet altistusta monille aiemmin yleisille mikrobeille.

Toisaalta McKeever ym. (2002) päätyivät hygieniahypoteesille vastakkaisiin tuloksiin tutkiessaan raskaudenaikaisten infektioiden yhteyttä lapsen riskiin sairastua astmaan, ihottumaan ja heinänuhaan. Tutkimuksessa huomattiin, että raskauden aikana saaduilla infektioilla on yhteys suurentuneeseen riskiin sairastua edellä mainittuihin allergisiin sairauksiin.

Matricardi ja Bonini (2000) pohtivat hygieniahypoteesin epäjohdonmukaisuuksia ja esittivät, että jatkuvasti muuttuva elimistön limakalvojen imukudoksen bakteerikasvusto saattaa olla avainasemassa immuunipuolustusjärjestelmän kypsymisen kannalta. Mahdollisesti alati muuttuva mikrobikasvusto toistuvasti aktivoisi immuunijärjestelmää, vähentäen atopian riskiä edistämällä immuunijärjestelmän kypsymistä. Jos tunnettaisiin mekanismi, kuinka immuunijärjestelmä kehittyy mikrobikasvuston muuttuessa, voitaisiin yrittää matkia kyseisen systeemin toimintaa ja mahdollisesti ehkäistä allergisia sairauksia.

2.6. Suoliston mikrobikasvusto ja immuunipuolustuksen kehittyminen

Yksi suoliston mikrobikasvuston tärkeimmistä tehtävistä on immuunipuolustusjärjestelmän kehittäminen ja sen ylläpito. Vakituisesti suolistossa asustavat bakteerit toimivat esteenä elimistön ulkopuolelta tuleville mikrobeille (Guarner ja Malagelada 2003). Vael ja Desager (2009) esittivät, että nykytutkimuksen valossa yksilön ensimmäisen kuuden elinkuukauden aikana tapahtuva bakteerikasvuston kehittyminen olisi tärkeää lapsen terveyden kannalta. He arvelivat, että anaerobisen mikrobikasvuston yksipuolistuminen saattaisi hidastaa lapsen suoliston immuunipuolustuksen normaalia kehitystä, mikä voisi puolestaan vähentää tulehdusta vastaan toimivien sytokiinien tuotantoa. Syntymähetkellä lapsen suolisto on steriili, mutta jo heti syntymän jälkeen muutaman tunnin kuluessa bakteereita alkaa ilmesytyä, ja toisen elinvuoden lopussa ulosteen mikrobikasvusto muistuttaa tilannetta aikuisen suolistossa (Bezirtzoglou 1997). Aikuisen suoliston mikrobikasvustosta valtaosa (97 %) on

anaerobisia bakteereita (Noverr ja Huffnagle 2005), mutta suoliston mikrobisto tunnetaan yhä huonosti. Ruotsalais- ja virolaistutkimuksessa (Björkstén ym. 1999) atooppisten kaksivuotiaiden lasten suolistosta löydettiin vähemmän bifidobakteereita ja *Lactobacillus*-bakteeria sekä enemmän aerobisia bakteereita kuin ei-atooppisilta verrokeilta.

Suoliston mikrobikoostumukseen vaikuttavat esimerkiksi suoliston happo-emästasapainotaso (pH-taso), sappihapot ja haiman erittämät entsyymit, ravinto- ja lääkeaineet sekä bakteerien tarttumiskyky ja aineenvaihdunta (Penders ym. 2007, Goossensin ym. 2003 mukaan).

Syntyystapa (alatie vai keisarileikkaus) vaikuttaa myös muodostuvan suoliston mikrobikasvuston koostumukseen ja alkuperään. Alatiesynnytyksessä lapsi on kosketuksissa äidin emätin- ja ulosteperäisten bakteerien kanssa, kun taas suunnitellussa keisarileikkauksessa vastasyntynyt saa ensikosketuksen erityisesti bakteereihin, jotka ovat peräisin sairaalan työntekijöistä ja muusta sairaalaympäristöstä sekä äidin iholta (Penders ym. 2006, Grönlundin ym. 1999 ja Bezirtzogloun 1997 mukaan).

Vastasyntyneen ruokintatapa (rintaruokinta vai maitoseos), vanhemmat sisarukset, tehohoidon tarve syntymän jälkeen, sairaalassaoloaika, syntymän enneaikaisuus sekä antibioottien käyttö ovat myös tärkeitä muuttujia varhaisessa suoliston bakteerikasvuston kehitymisessä (Penders ym. 2006).

Mikrobikasvuston koostumus vaihtelee vastasyntyneen ruokintatavan mukaan. Penders ym. (2006) tutkivat kuukauden ikäisten lasten ulostenäytteitä ja löysivät pelkästään maitoseosta saaneiden suolistosta enemmän *E. colia*, *C. difficileä*, *Lactobacillusta* ja *Bacteroides*-suvun bakteereita kuin rintaruokituilla verrokeilla. Mikrobikasvusto, joka sisälsi suuren määrän bifidobakteereita ja vain vähän *E. colia* ja *C. difficileä*, nähtiin edullisimpana mahdollisena vaihtoehtona. Kuuden viikon ikäisillä pelkästään tai osittain rintaruokituilla lapsilla oli ulostenäytteissä merkittävästi enemmän bifidobakteereja kuin maitoseosta saaneilla (Fallani ym. 2010). Bifidobakteerien ajatellaan edistävän terveyttä muun muassa estämällä haitallisten bakteerien kasvua ja edistämällä immuunipuolustuksen toimintaa (Gibson ja Roberfroid 1995). Myös *Lactobacillus*-bakteeriston tiedetään tuottavan haitalliseksi arvioitujen mikrobien kasvua ja lisääntymistä estäviä aineita, mutta sitä on yleensä paljon vähemmän ihmisen suolistossa kuin bifidobakteereja (Rastall 2004).

Strachanin (1989) esittelemä hygieniahypoteesi perustuu havaintoon, että heinänuhaa esiintyi tutkittavilla sitä enemmän, mitä vähemmän perheessä oli lapsia. Karmaus ym. (2001) halusivat selvittää, muuttuuko vastasyntyneen napaverestä mitattu IgE-pitoisuus perheen lapsiluvun myötä ja vaikuttaako napaveren IgE-pitoisuus ja vanhempien sisarusten lukumäärä riskiin sairastua allergioihin neljän vuoden ikään mennessä. Kohorttitutkimuksessa napaveren IgE-pitoisuus laski vanhempien sisarusten lukumäärän kasvaessa, ja kohonnut IgE-pitoisuus puolestaan kasvatti allergisen herkistymisen riskiä neljänteen ikävuoteen mennessä. Tulosten pohjalta tutkijat esittivät, että vanhempien sisarusten mahdollinen allergisilta sairauksilta suojaava vaikutus saattaa alkaa jo raskausaikana. Toinen tutkimusryhmä (Westergaard ym. 2005) raportoi sisarusten suojaavasta vaikutuksesta allergista nuhaa vastaan, mutta nyt nuorempien sisarusten lukumäärällä oli suurempi suojaava vaikutus kuin vanhempien sisarusten. Ikäerolla nuorempiin sisaruksiin ei kuitenkaan havaittu olevan vaikutusta, joten tutkijat päättelivät, että syntymän ja varhaislapsuuden jälkeisillä tekijöillä voi olla merkitystä riskiin sairastua allergiseen nuhaan. Verratessaan imeväisikäisten ulostenäytteitä Penders ym. (2006) löysivät hieman enemmän bifidobakteereja ja *E. colia* lapsilta, joilla oli vanhempia sisaruksia, kuin perheen ainoilta lapsilta. Tutkijat tosin huomauttavat, että erot lasten välillä olivat pieniä, eikä kyseisen eron kliininen merkitys toistaiseksi selvinnyt.

2.7. Antibiootit ja suoliston mikrobikasvusto

Antibiootit eli antibakteriaalisesti vaikuttavat lääkeaineet tappavat bakteereja tai estävät niiden kasvua ja lisääntymistä. Ne ovat sienten tai bakteerien tuottamia yhdisteitä, jotka vaikuttavat bakteerien rakenteeseen tai häiritsevät niiden välttämättömiä toimintoja. Käytössä on myös synteettisiä antibiootteja (Yoneyama ja Katsumata 2006, Walshin 2003 mukaan). Antibiootit luokitellaan edelleen laaja- ja kapeakirjoisiin sen mukaan, kuinka monen bakteerilajiin ne vaikuttavat (Johnson ym. 2005).

Suoliston normaali mikrobikasvusto estää mahdollisesti tautia aiheuttavien mikrobien asettumista suolistoon ja jo olemassa olevien haitallisten mikrobien liiallista lisääntymistä (Sullivan ym. 2001). Antibiootihoidon välittömänä seurauksena suuri osa taudinaiheuttajamikrobeista kuolee, ja epäsuorana vaikutuksena suoliston normaalin mikrobikasvuston suojaustoiminta heikkenee (Sullivan ym. 2001, Noverr ja Huffnagle 2005).

Hygieniahypoteesin myötä heräsi myös kysymys siitä, miten varhainen antibioottien käyttö vaikuttaa riskiin sairastua allergisiin sairauksiin lapsuusiässä (Su ym. 2010). Antibioottien käyttö muokkaa suoliston mikrobikasvustoa, joten varhainen altistuminen antibiooteille saattaa vaikuttaa immuunivasteisiin ja sitä kautta riskiin sairastua allergioihin (Risnes ym. 2011, Martinezin ja Holtin 1999 mukaan). On esitetty, että hyvin puhtaan ympäristön ja antibioottien yleistyneen käytön vuoksi lapsen immuunijärjestelmä ei pääse kehittymään ”normaaliin” suuntaan, koska mikrobialtistus jää vähäiseksi. Jotta immuunipuolustus kehittyisi edullisemman Th1-tyyppisen vasteen suuntaan, tarvitaan riittävästi mikrobeja tukemaan Th1-solujen kypsymistä (Kay 2000, Rookin ja Stanfordin 1998 mukaan).

2.7.1. Antibiootit ja varhaisen immunologian kehittyminen eläintutkimuksissa

Oyaman ym. (2001) tutkimus pyrki selvittämään, miten kanamysiini-antibiootin käyttö vaikuttaa hiiren Th1- ja Th2-sytokiinien väliseen tasapainoon. Tutkimuksessa määritettiin seerumin vasta-aineiden tasot sekä tutkittiin lymfosyyttien muodostumista pernassa, kaiteenkorvassa ja ohutsuolen Peyerin levyissä ennen antibioottikuuria ja sen jälkeen kolmen viikon ja yhden vuoden ikäisillä hiirillä. Tutkijat havaitsivat, että Th2-välitteisten sytokiinien määrät nousivat antibioottikuurin jälkeen, kun taas Th1-välitteisten laskivat. Tämä tulos päti vain nuorilla yksilöillä, aikuisilla muutosta ei todettu. Tuloksia tulkittiin siten, että antibiootinkäyttö voisi häiritä suoliston mikrobikasvustoa ja näin estää Th1-solujen kypsymistä varhaisessa iässä, kallistaen immuunipuolustusta enemmän Th2-tyyppisen immuunivasteen suuntaan.

Toinen hiirillä toteutettu tutkimus raportoi samansuuntaisista tuloksista. Watanabe ym. (2010) selvittivät, miten kahden eri antibiootin (kanamysiini ja polymyksiini B) annostelu suun kautta kolmen viikon ikäisillä hiirillä muuttaa hiiren suoliston mikrobikasvustoa ja näin mahdollisesti vaikuttaa atooppisen ihottuman kehittymiseen. Kahdeksan viikkoa antibioottikuurin lopettamisen jälkeen kanamysiiniä saaneilla hiirillä havaittiin huomattavasti enemmän atooppisen ihottuman kaltaisia iho-oireita ja raapimiskäyttäytymistä kuin verrokkiryhmällä. Niillä oli myös korkeammat IgE-tasot ja suoliston bakteerikasvusto oli tilapäisesti määrältään vähentynyt. Polymyksiini B:tä saaneilla ei havaittu tällaisia muutoksia. Tämän pohjalta tutkijat esittivät, että varhaisessa iässä annettu antibioottihoito voisi muut-

taa suoliston mikrobikoostumusta ja altistaa atooppisten sairauksien kehittymiselle yksilöllä, joilla on siihen tavallista suurempi geneettinen alttius.

2.7.2. Antibiootit ja varhaisen immunologian kehittyminen ihmisellä

2.7.2.1. Antibioottialtistus äidin kautta raskauden tai synnytyksen aikana ja vastasyntyneisyyskaudella

Useat tutkimukset viittaavat siihen, että äidille raskauden tai synnytyksen aikana annettu antibioottihoito vaikuttaa kehittymässä olevaan vastasyntyneen suoliston mikrobikasvustoon heti syntymän jälkeen (Bedford Russell ja Murch 2006).

Laajakirjoisia antibiootteja annetaan vastasyntyneille hyvin yleisesti ennaltaehkäisevästi epäiltäessä infektiota tai jos lapsella on suuri riski saada infektio. Tanaka ym. (2009) selvittivät, miten antibioottihoito varhaisella vastasyntyneisyyskaudella (ensimmäisen elinviiikon aikana) vaikuttaa lapsen suoliston mikrobikasvuston kehittymiseen. Mukana oli 26 lasta, joista viidelle annettiin suun kautta laajakirjoista antibioottia neljänä ensimmäisenä elinpäivänä. Kolmen lapsen äidit saivat samankaltaista antibioottia samana ajanjaksona laskimonsisäisesti. Muut lapset olivat kontrolleja eivätkä saaneet antibioottia. Tutkijat analysoivat lasten ulostenäytteiden bakteerikoostumuksen useamana päivänä kahden ensimmäisen kuukauden aikana ja huomasivat, että antibioottia saaneilla lapsilla bifidobakteerien ilmaantuminen suolistoon viivästy, *Enterobacteriaceae*-bakteereita oli tavallista enemmän ja ensimmäisen viikon aikana suoliston bakteerikasvuston monimuotoisuus väheni. He tulkitsivat tuloksia niin, että elämän alkuvaiheessa saatu antibioottihoito vaikuttaa merkittävästi suoliston mikrobikasvuston kehittymiseen vastasyntyneisyyskaudella.

Penders ym. (2006) havaitsivat, että lasten antibioottihoito ensimmäisen elinkuukauden aikana vähensi huomattavasti bifidobakteerien ja *Bacteroides*-suvun bakteerien määrää suolistossa yhden kuukauden iässä. Äidin raskaudenaikaisella antibiootinkäytöllä sen sijaan ei näyttänyt olevan vaikutusta lapsen suoliston mikrobikasvuston koostumukseen.

Adlerberthin ym. (2007) tutkimustulosten mukaan äidin raskaudenaikainen ja lapsen ensimmäisen elinvuotensa aikana saama antibioottihoito viivästytti anaerobisten bakteerien lisääntymistä lapsen suolistossa.

2.7.2.2. Antibioottialtistus vastasyntyneisyyskauden jälkeen ja imetyksen kautta

Samankaltaisia tuloksia on raportoitu myös vastasyntyneisyyskauden jälkeiseltä ajalta. Alle viiden kuukauden ikäisten keuhkokuumetta sairastavien lasten suoliston mikrobikasvusto oli merkittävästi muuttunut viiden vuorokauden keftiaksoni-antibioottihoidon jälkeen niin, että *Enterobacteriaceae*-, enterokokki- ja *Lactobacillus*-bakteereiden määrät olivat selvästi vähentyneet viidentenä päivänä antibioottikuurin aloittamisen jälkeen (Savino ym. 2011).

Antibioottialtistus kohdussa tai rintaruokinnan kautta saattaa vaikuttaa lapsen immuunijärjestelmän kehittymiseen eri tavalla kuin suora antibioottihoito syntymän jälkeen. Lapsen antibioottihoidon syynä on tavallisesti lapsella oleva infektio, toisin kuin jos antibioottikuuri määrätään äidille. Kohorttitutkimuksessa (Dom ym. 2010) havaittiin epäsuoran antibiootinsaannin lisäävän allergisen oireilun riskiä, kun taas lapselle annetulla antibioottihoidolla näytti olevan oireilta suojaava vaikutus. Selitykseksi ehdotettiin mahdollista infektion suojaavaa vaikutusta allergisia sairauksia vastaan. Tämä tukisi aikaisempien tutkimusten tuloksia, joissa on havaittu erityisesti lapsuudessa saatujen tiettyjen infektioiden vähentävän riskiä sairastua allergioihin (Seiskari ym. 2007, Linneberg ym. 2003). Koska infektio olisi jo ehtinyt riittävästi herätellä lapsen immuunijärjestelmää toimimaan, sen suojaava vaikutus olisi antibioottien vaikutusta vahvempi (Dom ym. 2010).

2.8. IgE-testit ja allergisuuden testaaminen

Spesifisten IgE-vasta-aineiden määrittäminen on tärkeä työkalu allergisten sairauksien diagnosoimisessa ja tehtäessä hoitopäätöksiä. Vasta-aineiden määrittämiseen käytettäviä testejä on kehitetty useille sadoille eri allergeeneille (Ahlstedt 2002). Tavallisimpia sisäänhengitysallergeeneja ovat esimerkiksi kissan, koiran, koivun ja timotein allergeenit (Haahtela ym. 2010). Kananmunanvalkuainen, lehmänmaito, kala, pähkinä, soija ja vehnä ovat puolestaan yleisiä ruoka-aineallergeeneja (Adlerberth ym. 2007). Tutkittaessa, onko potilaalla allergisia sairauksia, pelkkä kliininen lääkärintutkimus ei useinkaan riitä, sillä potilaan oireet voivat olla seurausta monesta tekijästä (Ahlstedt 2002). Lisäksi henkilöt, joilla on IgE-

välitteinen allerginen sairaus, ovat usein herkistyneet useammalle kuin yhdelle allergeenille. Aiemmin ajateltiin, että pitäisi tunnistaa se allergeeni tai ne allergeenit, joiden välttäminen voisi olla tärkeää hyvän hoitotuloksen saavuttamisessa (Söderström ym. 2003). Nykyään vallitseva näkemys alkaa kuitenkin olla, että allergeenien välttämisen sijaan tulisi siedättää lasta allergeeneille, jolloin syntyy luonnollinen vastustuskyky muuten harmittomia allergeeneja kohtaan (Haahtela ja Pekkanen 2004). Suomen kansallisessa allergiaohjelmassa 2008–2018 (Haahtela ym. 2008) pyritäänkin kasvattamaan potilaiden allergeenien sietokykyä ja korostetaan, että allergeenien välttämisen tulisi olla perusteltua ja ajallisesti rajattua.

Testattaessa spesifisiä IgE-vasta-aineita seeruminäytteistä käytetään usein raja-arvoa 0,35 kU/l (tai 0,35 U/ml). Suurempi arvo kuin 0,35 kU/l määritellään positiiviseksi tulokseksi eli tällöin henkilö on herkistynyt allergeenille, ja pienempi tulos tulkitaan vastaavasti negatiiviseksi (Pastorello ym. 1995). Tutkimuksissa voidaan käyttää myös suurempia raja-arvoja: Wen ym. (2011) ja Ferguson ym. (2009) käyttivät raja-arvoa 0,5 kU/l mitatessaan vastasyntyneiden napaveren IgE-pitoisuuksia, ja Söderström ym. (2011) määrittivät mataliksi spesifisten IgE-välitteisten vasta-aineiden arvoiksi arvot välillä 0,1–0,7 kU/l.

Söderström ym. (2011) tutkivat kuuden kuukauden sekä yhden, kahden ja viiden vuoden ikäisenä mitattujen matalien IgE-vasta-ainetasojen yhteyttä viidenteen ikävuoteen mennessä ilmenevään astmaan, allergiseen ihottumaan ja nuhaan. Tutkijat huomauttavat, että vaikka nykytekniikalla pystytään mittaamaan matalia IgE-tasoja jopa 0,1 kU/l asti, useimmissa julkaistuissa tutkimuksissa käytetään silti klassista rajaa 0,35 kU/l myös käytännön potilastyössä, vaikkei rajalla ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä. Tutkimustulosten mukaan matalakin IgE-vasta-ainepitoisuus allergeenialtistuksen jälkeen voisi viitata siihen, että immuunipuolustusjärjestelmä on aktivoitunut ja tilanteen etenemistä tulisi seurata. Tutkimuksessa käytetty matalien IgE-pitoisuuksien yläraja 0,7 kU/l perustuu kuitenkin havaintoon siitä, että sitä matalammat pitoisuudet aiheuttavat harvoin kliinisiä allergioireita. Varhaislapsuudessa immuunipuolustusjärjestelmä ei ole vielä täysin kehittynyt, joten allergeeneille spesifisten IgE-vasta-aineiden pitoisuudet ovat joka tapauksessa matalampia kuin myöhemmin. Kyseisen tutkimuksen perusteella ensimmäisen elinvuoden aikana mitatut matalat pitoisuudet voisivat olla yhteydessä myöhemmin aikaisessa lapsuusiässä ilmenevään allergiseen oireiluun, mikä näkyi erityisesti verrattaessa maidon ja kananmunan aikaansaamia matalia vasta-ainepitoisuuksia sekä riskiä sairastua myöhemmin atooppiseen ihottumaan. Näin ollen IgE-pitoisuuksien määrittelyllä voitaisiin mahdollisesti en-

nustaa tulevaisuudessa ilmenevää allergista oireilua. Tutkimuksessa ei kuitenkaan suoritettu altistuskoetta, josta olisi ilmennyt suora yhteys ruoka-ainealtistuksen ja ihottuman välille. Ei voida myöskään tehdä sitä johtopäätöstä, että altistuminen mainituille allergeeneille varhaislapsuudessa olisi johtanut suoraan allergiseen sairastumiseen. Tulee myös muistaa, että allergisten sairauksien diagnostiikkaa varten tarvitaan aina myös osoitus kliinisestä allergisesta oireilusta pelkkien IgE-pitoisuuksien tutkimisen lisäksi.

Toisessa tutkimuksessa (Simpson ym. 2005) tutkimusryhmä seurasi lapsia viidenteen ikävuoteen asti ja tuli siihen tulokseen, että mittaamalla spesifisten IgE-välitteisten vasta-aineiden absoluuttisia pitoisuuksia voidaan tarkemmin ennustaa erityisesti hengitystieallergioiden kehittymistä, kuin vain määrittelemällä henkilö herkistyneeksi tai ei-herkistyneeksi testituloksen ollessa jonkin tietyn rajan (kuten 0,35 kU/l) ylä- tai alapuolella. Tutkimuksessa mitattiin lasten keuhkojen toimintaa sekä määritettiin seerumin spesifiset IgE-pitoisuudet punkille, kissalle, koiralle, ruoholle, maidolle, kananmunalle ja maapähkinälle viiden vuoden iässä. Osalla lapsista spesifisiä IgE-pitoisuuksia mitattiin myös kolmen vuoden iässä, ja tehtiin lisäksi ihopistokoe yleisille allergeeneille. Tulosten mukaan spesifisten IgE-vasta-aineiden pitoisuuksien lisääntyminen lisäsi myös vinkuvan hengityksen ja keuhkojen huonontuneen toimintakyvyn riskiä lapsen kasvaessa.

Nickel ym. (2005) mittasivat lasten seerumin IgE-kokonaispitoisuuksia syntymästä kymmenenteen ikävuoteen asti. Tutkijat osoittivat, että lapsuusajan seerumin IgE-tasot vaihtelivat myös ei-atooppisilla henkilöillä, ja alle viisivuotiaiden IgE-tasot eivät useinkaan vastanneet myöhemmin mitattuja tasoja. Tulokset ovat ristiriitaisia koskien vastasyntyneiden napaverestä mitattujen IgE-pitoisuuksien ennustearvoa atooppisten sairauksien ilmenemiseen myöhemmin. Edenharterin ym. (1998) kohorttitutkimuksessa mitattiin napaveren IgE-tasoja vastasyntyneiltä, ja lapsia seurattiin viidenteen ikävuoteen asti. Tutkijat pyrkivät selvittämään napaverestä mitattujen IgE-tasojen yhteyttä atooppiseen ihottumaan, nuhaan ja allergiseen herkistymiseen. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei havaittu, vaikka tulosten perusteella kohonneet IgE-tasot olivatkin vahvasti yhteydessä lisääntyneeseen allergiseen herkistymiseen kahdentoista kuukauden iässä.

Haahtelan ym. (2010) mukaan ihopistokokeella pystytään tarkemmin selvittämään herkistyminen tietyille allergeenille kuin IgE-pitoisuuksia mittaamalla, sillä IgE:llä on taipumus kulkeutua ihon ja limakalvojen soluihin, jolloin seerumiin jää lähinnä vain 'ylimääräinen'

IgE. Tulokset kuitenkin vaihtelevat IgE-testien herkkyysrajojen ja allergeenivalmisteiden ominaisuuksien mukaan.

2.9. Varhaiset antibioottihoidot ja niiden vaikutus seerumin IgE-tasoihin

Mai ym. (2010) halusivat selvittää, onko ensimmäisen ikävuoden aikana annetulla antibioottihoidolla vaikutusta allergisten sairauksien kehittymiseen. Tutkimuksessa otettiin erityisesti huomioon, vaikuttavatko varhaiset hengitystieinfektiot tuloksiin harhaanjohtavasti. Antibioottihoidoilla ei havaittu merkittävää vaikutusta neljän ja kahdeksan vuoden iässä diagnosoituun IgE-välitteiseen nuhaan, astmaan tai ruoka-aineallergiaan, kun otettiin huomioon muiden tekijöiden lisäksi myös varhaislapsuudessa sairastettu keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus ja korvatulehdus. Celedón ym. (2002) eivät myöskään havainneet yhteyttä ensimmäisen elinvuoden aikana annetuilla antibioottihoidoilla ja kahden vuoden iässä mitatuilla seerumin kokonais-IgE-pitoisuuksilla ryhmässä, jossa ainakin toisella vanhemmista oli astma tai allergia.

Kolmannessa tutkimuksessa (Dom ym. 2010) selvitettiin äidin raskaudenaikaisen, äidille rintaruokinnan aikana annetun sekä syntymän jälkeen lapselle suoraan annetun antibioottihoidon vaikutusta atooppisen herkistymisen, allergisen ihottuman ja toistuvan hengityksen vinkunan ilmenemiseen neljänteen ikävuoteen mennessä. Aineisto koostui 773 äitilapsiparista. Lapsilta määritettiin allergeenispesifisen IgE:n pitoisuudet tavallisille ruoka-aine- ja hengitystieallergeeneille yhden ja neljän vuoden iässä. Noin viidesosa äideistä sai antibiootteja raskauden aikana ja alle kymmenesosa imetysajan kolmen ensimmäisen kuukauden aikana. Valtaosa lapsista altistui antibiooteille suoraan annetun antibioottihoidon kautta. Neljänteen ikävuoteen mennessä hieman yli kolmasosalla lapsista oli havaittavissa kohonneita allergeenispesifisen IgE:n pitoisuuksia mitatuille allergeeneille. Äidin raskaudenaikaisella tai äidille rintaruokinnan aikana annetulla antibioottihoidolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta lapsen allergiseen herkistymiseen neljän vuoden iässä, kun taas lapselle annetulla syntymän jälkeisellä antibioottihoidolla havaittiin olevan allergista herkistymistä vähentävä vaikutus.

3 MENETELMÄT

Tämä tutkimus on osa Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksessa toteutettua LUKAS-tutkimusta (lapsuuden kasvuympäristö ja allergiat), jossa seurattiin noin 440 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa, Iisalmen aluesairaalassa ja Pohjois-Karjalan ja Keski-Suomen keskussairaaloissa vuosina 2002–2005 synnyttänyttä naista ja heidän täysiaikaisen raskauden jälkeen syntyneitä lapsiaan. LUKAS-tutkimus on suomalainen osa eurooppalaista PASTURE-tutkimusta (Protection Against Allergy: Study in Rural Environments), jossa on seurattu lapsia myös Saksasta, Itävallasta, Sveitsistä ja Ranskasta ja jonka tarkoituksena on selvittää, miten maatilaympäristö vaikuttaa lasten allergisten sairauksien kehittymiseen. Suomalaisessa aineistossa noin puolet raskaana olevista naisista asui kaupungissa tai kaupungin lähialueella ja puolet toimivalla maatilalla.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää varhaisen antibioottialtistuksen ajankohdan ja hoitajaksojen määrän vaikutusta lapsen yhden vuoden iässä todettuun allergiseen herkimiseen. Tutkimustyön aineisto koostui 437 äiti-lapsiparista, joilla oli täytettynä kyselylomakkeet loppuraskauden ajalta ennen lapsen syntymää sekä syntymän jälkeen lapsen ollessa kahden ja 12 kuukauden ikäinen. Lisäksi synnytystä hoitanut kätilö tallensi syntymähetken tiedot. Kyselylomakkeiden avulla selvitettiin, mikä oli äitien siviilisääty (naimisissa vai avoliitossa), koulutustaso (kansakoulu/peruskoulu, ammattikoulu, opisto/lukio vai akateeminen tutkinto), kansallisuus, asuinpaikka raskauden aikana (maaseutu vai kylä tai kaupunki), synnyttäneisyys, kuinka monta henkeä taloudessa asui ennen syntyvää lasta, oliko taloudessa lemmikkieläimiä, oliko äiti tupakoinut enemmän kuin viisi askia savukkeita elämänsä aikana, tupakoiko äiti vielä raskausaikana ja oliko vanhemmilla allergisia sairauksia. Vanhemmilla katsottiin olevan allerginen sairaus, jos äidillä tai isällä on ollut lääkärin toteama astma, heinänuha tai allerginen ihottuma milloin tahansa elämänsä aikana. Myös syntyvän lapsen biologisten sisaruksien allergiset sairaudet (astma, heinänuha, allerginen ihottuma) sekä hengitystiesairaudet ja -oireilu, kuten uusiutuva keuhkoputkentulehdus, selvitettiin. Syntymähetken talletetuista tiedoista selvisi myös synnytystapa (normaali/avustettu alatiesynnytys, suunniteltu/päivystyksellinen keisarileikkaus), raskaudenkesto ja äidin ikä synnytyshetkellä, lapsen syntymäpaino ja sukupuoli. Analyyseissä otettiin myös huomioon, imettikö äiti vielä lapsen ollessa kahden kuukauden ikäinen (ei imettänyt, imetti osittain vai imetti kokoaikaisesti) ja oliko lapsi päiväkotihoidossa ensimmäisen vuo-

den aikana. Kahden kuukauden kyselylomakkeella selvitettiin, saiko äiti mitään antibiootteja raskauden aikana, saiko lapsi antibiootteja ensimmäisen elinviikon tai ensimmäisen kahden elinkuukauden aikana, saiko äiti antibiootteja imettäessään ja jos sai, jatkoiko äiti imetystä antibioottikuurin aikana. Synnytyksenaikaisten antibioottien saanti tarkistettiin synnytysmerkinnöistä. Osalla tieto synnytyksenaikaisesta antibiootinsaannista puuttui, ja nämä koodattiin puuttuviksi tiedoiksi. 12 kuukauden lomakkeessa kysyttiin, oliko lapsi kahden kuukauden iässä tehdyn haastattelun jälkeen saanut antibiootteja missään muodossa.

Yhden vuoden iässä 388 (88,8 %) lapselta otettiin laskimoverinäytteet, joista analysoitiin allergeenispesifisen IgE:n pitoisuus 19 tavalliselle allergiaa aiheuttavalle aineelle. Allergeeneista 13 oli sisäänhengitysallogeeneja ja kuusi ruoka-aineallergeeneja. Hengitystieallergeeneja olivat huonepölypunkit *Dermatophagoides pteronyssinus* ja *farinae*, koivu, leppä, ruis, eurooppalainen pähkinäpensas, ruohosekoitus, pujo, ratamo, koira, kissa ja hevonen sekä home *Alternaria alternata*. Ruoka-aineallergeeneja olivat lehmänmaito, kananmuna, porkkana, vehnä, maapähkinä ja hasselpähkinä. Allergiseksi herkistymiseksi määriteltiin allergeenispesifisen IgE:n pitoisuus, joka oli yhtä suuri tai suurempi kuin 0,35 kU/l.

Saatu aineisto analysoitiin SPSS-tilastolaskentaohjelmalla (IBM SPSS Statistics 19.0). Ryhmien välisiä allergisen altistumisen eroja selvitettiin chi-cross-nelikenttätestillä (yhden muuttujan testaus) tai Pearsonin logistisella monimuuttujatestauksella. Tilastollisesti merkitseväinä pidettiin p-arvoa <0,05.

4 TULOKSET

Tutkimusaineiston kuvaus on esitetty taulukossa 1. Kaikki äiti-lapsiparit olivat kansallisuudeltaan suomalaisia, enemmistöllä äideistä oli opisto- tai lukiotasoinen koulutus, noin kahdella kolmasosalla oli aikaisempia synnytyksiä ja talouksissa asui 1–11 henkilöä (mediaani kolme henkilöä) ennen syntyvää lasta. Hieman alle puolet äideistä oli tupakoinut elämänsä aikana yli viisi savukeaskia. Lemmikkejä oli yli puolessa talouksista.

Lapset syntyivät raskausviikoilla 37–42 (mediaani 40 viikkoa), ja suurin osa synnytyksistä oli normaaleja alatiesynnytyksiä (81,5 %). Avustettuja alatiesynnytyksiä oli 6,2 % synnytyksistä, suunniteltuja keisarileikkauksia 7,1 % ja päivystysleikkauksia 5,3 %. Poikia syntyi hieman enemmän kuin tyttöjä. Lasten syntymäpainojen mediaani oli 3680 g ja Apgar-pisteiden mediaani viiden minuutin iässä oli 9. Synnytyksen aikana antibiootteja sai 25 (5,7 %) äitiä ja 113 (25,9 %) äidillä ei ollut tietoa synnytyksenaikaisesta antibioottihoidosta.

TAULUKKO 1. Tutkimusaineiston kuvaus.

Muuttuja	N (%)
Äidin kansallisuus	
suomalainen	437(100)
Äidin siviilisääty	
naimisissa	267 (61.1)
avoliitossa	162 (37.1)
Koulutus	
kansakoulu/peruskoulu	20 (4.6)
ammattikoulu	126 (28.8)
opisto/lukio	205 (46.9)
akateeminen tutkinto	86 (19.7)
Synnyttäneisyys	
aiempia synnytyksiä	287 (65.7)
ensisynnyttäjä	150 (34.3)
Lemmikkieläimiä kotitaloudessa	266 (60.9)
Tupakoinut elämänsä aikana	
yli viisi savukeaskia	205 (46.9)
Tupakoinut raskauden aikana	34 (7.8)
Synnytystapa	
normaali alatiesynnytys	356 (81.5)
avustettu alatiesynnytys	27 (6.2)
suunniteltu keisarileikkaus	31 (7.1)
päivystyskeisarileikkaus	23 (5.3)
Lapsen sukupuoli	
poika	225 (51.5)
tyttö	212 (48.5)
Yhteensä	437(100)

IgE-mittauksia tehtiin yhden vuoden iässä 388 lapselle, joista 117 (30,2 %) oli herkistynyt mitatuille allergeeneille. Ruoka-aineallergeeneille oli herkistynyt 63 (16,2 %) ja inhalatioallergeeneille 82 (21,1 %) lasta. Yleisintä herkistyminen oli kissalle (68; 17,5 %), lehmänmaidolle (43; 11,1 %), koiralle (18; 4,6 %) ja munanvalkuaiselle (13; 3,4 %). Enemmän kuin yhdelle allergeenille oli altistunut 40 (10,3 %) lasta, ja se oli yleisempää inhalatioallergeeneille altistuneilla.

IgE-testatuista altistui antibiooteille seuranta-aikana yhden vuoden ikään mennessä 299 (77,1 %) lasta joko suoraan tai välillisesti ja 89 (22,9 %) lasta ei altistunut antibiooteille. Eniten altistumista tapahtui ensimmäisen elinvuoden aikana suoraan lääkityksen kautta (215 lasta; 55,4 %). Ennen syntymää äidin raskaudenaikaisen lääkityksen kautta antibiooteille altistui 146 (37,6 %) lasta, synnytyksen aikana 25 (6,4 %) lasta ja ensimmäisen kahden elinkuukauden aikana 36 (9,3 %) lasta. Rintaruokinnan kautta ensimmäisen elinvuoden aikana antibiooteille altistui 120 (30,9 %) lasta. Antibioottialtistus oli siis yleistä jo lapsen ensimmäisen elinvuoden aikana.

Kokonaisuudessaan lapsen allergisen herkistymisen riski yhden vuoden iässä kaksinkertaistui, jos antibiootteja oli annettu äidille raskauden aikana ennen lapsen syntymää (Taulukko 2). Myös mikä tahansa antibioottialtistus seuranta-aikana ensimmäiseen vuoteen mennessä näytti lisäävän allergista herkistymistä yhden vuoden iässä. Useampi kuin yksi antibioottijakso ei kuitenkaan lisännyt allergista herkistymistä yhden vuoden iässä tilastollisesti merkitsevästi. Myös ensimmäisen elinviikon aikana sairaalassa saatu antibioottihoito yli kaksinkertaisti allergisen herkistymisen riskin, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitävä löydös johtuen kyseisenä aikana antibiooteille altistuneiden lukumäärän vähäisyydestä.

TAULUKKO 2. Allerginen herkistyminen yhden vuoden iässä.

Antibioottialtistus	Allerginen herkistyminen yhden vuoden iässä		
	N (%)	OR (95% CI)	Vakioitu* OR (95 % CI)
Ei altistusta	20/89 (22.5)	1	1
Ennen syntymää raskauden aikana	51/146 (34.9)	1.85 (1.01-3.39)	2.13 (1.09-4.16)
Ennen syntymää synnytyksen aikana	3/25 (12.0)	0.47 (0.13-1.74)	0.41 (0.09-1.81)
Ennen syntymää, yhdistettynä raskauden ja/tai synnytyksen aikana	52/155 (33.5)	1.74 (0.96-3.17)	1.94 (1.00-3.74)
Lääkityksenä ensimmäisenä elinviikkona	11/31 (35.5)	1.90 (0.78-4.61)	2.26 (0.78-6.54)
Lääkityksenä ensimmäisten kahden kuukauden aikana	9/36 (25.0)	1.15 (0.47-2.84)	1.11 (0.41-3.04)
Lääkityksenä 2-12 kuukauden aikana	66/199 (33.2)	1.71 (0.96-3.05)	1.86 (0.98-3.51)
Lääkityksenä 0-12 kuukauden aikana	70/215 (32.6)	1.67 (0.94-2.96)	1.72 (0.92-3.22)
Rintaruokinnan kautta ensimmäisen kahden kuukauden aikana	12/52 (23.1)	1.04 (0.46-2.34)	1.22 (0.49-3.06)
Rintaruokinnan kautta 2-12 kuukauden aikana	35/108 (32.4)	1.65 (0.87-3.14)	1.58 (0.78-3.20)
Rintaruokinnan kautta 0-12 kuukauden aikana	37/120 (30.8)	1.54 (0.82-2.89)	1.46 (0.73-2.95)
Mikä tahansa antibioottialtistus seuranta-aikana	97/299 (32.4)	1.66 (0.95-2.88)	1.78 (0.99-3.20)
Yksi antibioottijakso	42/125 (33.6)	1.75 (0.94-3.25)	2.00 (1.03-3.89)
Kaksi antibioottijaksoa	27/88 (30.7)	1.53 (0.78-2.99)	1.59 (0.78-3.23)
Kolme tai enemmän antibioottijaksoa	28/86 (32.6)	1.67 (0.85-3.26)	1.68 (0.83-3.40)
Yhteensä	388 (100)		

*Vakioitu äidin synnyttäneisyyden, äidin allergisten sairauksien, raskaudenaikaisen tupakoinnin, koulutustason, syntymähetken raskaudenkeston ja lapsen sukupuolen mukaan, sekä yhdistetyllä maanviljely- ja ryhmämuuttujalla.

Ruoka-aineallergeeneille herkistyminen yhden vuoden iässä lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi, kun lapsella oli yksi antibioottialtistus seuranta-aikana (Taulukko 3). Raskauden aikana ennen syntymää sekä ensimmäisen elinviikon aikana saadut antibioottialtistukset lisäsivät sekä ruoka-aine- että hengitystieallergeeneille herkistymistä jonkin verran, mutta muutokset eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä. Ruoka-aineallergeeneille herkistyminen yli kaksinkertaistui, kun lapsi sai antibiootteja rintaruokinnan kautta ensimmäisen kahden elinkuukauden aikana, ja lähes kaksinkertaistui, kun antibiootinsaanti rintaruokinnan kautta ajoittui kahden ensimmäisen kuukauden ja yhden vuoden iän välille, mutta muutokset eivät niin ikään saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä.

TAULUKKO 3. Hengitys- ja ruoka-aine-allergeeneille herkistyminen yhden vuoden iässä.

Antibioottien annostelu	Hengitystieallergeeneille herkistyminen yhden vuoden iässä		Ruoka-aineallergeeneille herkistyminen yhden vuoden iässä	
	N (%)	Vakioitu* OR (95% CI)	N (%)	Vakioitu* OR (95% CI)
Ei yhtään		1		1
Ennen syntymää raskauden aikana	36/146 (24.7)	1.83 (0.87-3.86)	29/146 (19.9)	2.29 (0.96-5.48)
Ennen syntymää synnytyksen aikana	3/25 (12.0)	0.60 (0.13-2.83)	0/25 (0)	0 (0)
Ennen syntymää, yhdistettynä raskauden ja/tai synnytyksen aikana	37/155 (23.9)	1.74 (0.83-3.63)	29/155 (18.7)	2.04 (0.86-4.84)
Lääkityksenä ensimmäisenä elinviikkona	8/31 (25.8)	2.20 (0.67-7.23)	5/31 (16.1)	2.21 (0.52-9.49)
Lääkityksenä ensimmäisten kahden kuukauden aikana	5/36 (13.9)	0.79 (0.23-2.71)	5/36 (13.9)	1.53 (0.40-5.86)
Lääkityksenä 2-12 kuukauden aikana	48/199 (24.1)	1.50 (0.74-3.03)	31/199 (15.6)	1.72 (0.74-3.98)
Lääkityksenä 0-12 kuukauden aikana	50/215 (23.3)	1.34 (0.67-2.69)	33/215 (15.3)	1.63 (0.72-3.71)
Rintaruokinnan kautta ensimmäisen kahden kuukauden aikana	7/52 (13.5)	0.92 (0.31-2.71)	7/52 (13.5)	2.39 (0.58-9.82)
Rintaruokinnan kautta 2-12 kuukauden aikana	25/108 (23.1)	1.34 (0.61-2.92)	20/108 (18.5)	1.87 (0.74-4.75)
Rintaruokinnan kautta 0-12 kuukauden aikana	26/120 (21.7)	1.26 (0.58-2.72)	22/120 (18.3)	1.88 (0.74-4.74)
Antibioottialistus seuranta-aikana	67/299 (22.4)	1.40 (0.73-2.69)	53/299 (17.7)	1.90 (0.88-4.11)
Yksi antibioottijakso	26/125 (20.8)	1.35 (0.64-2.85)	26/125 (20.8)	2.48 (1.05-5.82)
Kaksi antibioottijaksoa	21/88 (23.9)	1.49 (0.68-3.25)	14/88 (22.2)	1.62 (0.64-4.11)
Kolme tai enemmän antibioottijaksoa	20/86 (23.3)	1.37 (0.63-3.00)	13/86 (20.6)	1.53 (0.60-3.89)
Yhteensä	388 (100)			

*Vakioitu äidin synnyttäneisyyden, äidin allergisten sairauksien, raskaudenaikaisen tupakoinnin, koulutustason, syntymähetken raskaudenkeston ja lapsen sukupuolen mukaan, sekä yhdistetyllä maanviljely- ja ryhmämuuttujalla.

5 POHDINTA

Allergiset sairaudet ovat yleisiä etenkin länsimaissa. Niiden yleistymisen syyksi on esitetty monia myötävaikuttavia tekijöitä, kuten liiallinen hygieenisuus ja perheiden vähentyneet lapsiluvut sekä antibioottien lisääntynyt käyttö (Strachan 1989). Myös suoliston mikrobikasvusto on tärkeässä roolissa allergisten sairauksien kannalta, sillä elimistön immuunipuolustusjärjestelmän kehittäminen on yksi sen tehtävistä (Guarner ja Malagelada 2003). Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että erityisesti varhaisella suoliston mikrobikasvustolla on tärkeä merkitys lapsen immuunipuolustuksessa (Vael ja Desager 2009). Suoliston mikrobikasvuston koostumukseen puolestaan vaikuttavat muiden muassa se, miten lapsi syntyy, lapsen varhainen ruokintatapa, sisarusten lukumäärä ja antibioottihoidot (Penders ym. 2006).

Strachanin (1989) esittelemän hygieniahypoteesin myötä heräsi kiinnostus myös siihen, millä tavalla varhainen antibioottihoito vaikuttaa lapsen allergisten sairauksien ilmenemiseen. Kysymys on yhä ajankohtainen, sillä antibiootteja annetaan yleisesti synnyttäjille ja vastasyntyneille infektioiden ennaltaehkäisyyn ja hoitoon. Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että ensimmäisinä elinviikkoina annettu antibioottihoito voisi vähentää immuunipuolustusjärjestelmän kannalta edullisina pidettyjen bifidobakteerien määrää lapsen suolistossa (Tanaka ym. 2009).

Tässä työssä pyrittiin selvittämään, millainen vaikutus varhaisella antibioottihoidolla on lapsen allergiseen herkistymiseen yhden vuoden iässä. Suoraan lapselle annettujen antibioottihoitojen lisäksi tutkimuksessa otettiin huomioon myös äidin raskaudenaikaisen ja synnytyksenaikaisen antibioottihoidon vaikutus. Etenkin äidin synnytyksenaikaisen antibioottihoidon vaikutusta lapsen allergiseen herkistymiseen on tutkittu vain vähän, joten tällä tutkimuksella oli mahdollisuus tuoda asiasta uutta tietoa. Varma tieto synnytyksenaikaisesta antibioottihoidosta oli kuitenkin puutteellinen monella tutkimusaineiston naisella.

Yhden vuoden iässä lapsilta mitattiin allergeenispesifiset IgE-pitoisuudet yleisesti allergiaa aiheuttaville hengitystie- ja ruoka-aineallergeeneille. Tuloksia tulkittaessa huomataan, että lapsen allergisen herkistymisen riski yhden vuoden iässä kaksinkertaistui, kun antibioottialtistus tapahtui jo kohdussa raskauden aikana ennen syntymää. Tämän lisäksi mikä tahansa antibioottijakso yhden vuoden ikään mennessä lisäsi yleistä allergista herkistymistä.

Yksi antibioottijakso lisäsi varsinkin ruoka-aineallergeeneille herkistymisen riskiä yli kaksinkertaiseksi. Myös hengitystieallergeeneille herkistyminen lisääntyi jonkin verran, vaikka tulos ei saavuttanutkaan tilastollista merkitsevyyttä. Varhainen antibioottialtistus rintaruokinnan välityksellä oli yhteydessä varsinkin lisääntyneeseen ruoka-aineille herkistymiseen yhden vuoden iässä.

On myös mielenkiintoista huomata, miten yleistä antibioottialtistus on jo varhaisessa elinikässä. Noin kolme neljäsosaa tutkimusaineiston lapsista altistui antibiooteille yhden vuoden ikään mennessä, ja raskauden aikanakin altistui yli kolmasosa lapsista. Yli puolet lapsista sai antibiootteja lääkityksenä ensimmäisen elinvuotensa aikana. Toisaalta on muistettava, että allergisen herkistymisen osoittaminen varhaislapsuudessa ei kerro suoraan yksilön allergisesta sairaudesta, vaan voi kuvata myös yksilön varhaista immunologista kehitymistä ja kypsymistä.

Tutkimusaineiston koko oli kohtalainen, mutta heikkoutena voidaan pitää pieneksi jäänyttä tietoa esimerkiksi synnytyksenaikaisesta antibioottialtistuksesta. Tulevaisuudessa olisi näin ollen mielenkiintoista saada lisää tietoa erityisesti synnytyksenaikaisen antibioottialtistuksen vaikutuksesta lapsen allergiseen herkistymiseen, kuten myös allergiseen sairastavuuteen myöhemmällä iällä. Lisäksi olisi mielenkiintoista selvittää, onko antibioottien laadulla ja hoitajaksojen lukumäärällä merkitystä yksilön allergisuuden kehittämisessä. Varhaisen antibioottialtistuksen vaikutus lasten astman ilmaantuvuuteen olisi myös kiinnostava lisätutkimuksen aihe. Antibioottien vaikutuksesta varhaisen immuunipuolustuksen kehittymiseen ja allergiseen herkistymiseen tarvitaan vielä lisää tietoa, jotta voidaan ymmärtää paremmin, miten ja millä mekanismeilla eri tekijät vaikuttavat allergioiden kehittymiseen. Antibioottien käyttö on terveydenhuollossa yleistä, joten lisätieto aiheesta on varmasti tervetullutta.

LÄHTEET

Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM ym. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):343-50.

Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):11-6.

Arstila P. Soluvälitteinen immunitetti. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Immunologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 138-47.

Autio M. Atooppinen ihottuma. Atopialiitto (luettu 6.6.2012). http://atopialiitto.fi/tietoa_atopiasta/atooppinen_ihottuma

Bezirtzoglou E. The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe* 1997;3(2-3):173-7.

Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29(3):342-6.

Blank U. The mechanisms of exocytosis in mast cells. *Adv Exp Med Biol* 2011;716:107-22.

Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annu Rev Immunol* 2006;24:287-320.

Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):72-5.

Dom S, Droste JH, Sariachvili MA ym. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 2010;40(9):1378-87.

Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE ym. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1998;28(6):671-8.

Ferguson A, Dimich-Ward H, Becker A ym. Elevated cord blood IgE is associated with recurrent wheeze and atopy at 7 yrs in a high risk cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(8):710-3.

Fallani M, Young D, Scott J; Other Members of the INFABIO Team. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):77-84.

Gehring U, Bolte G, Borte M ym. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:847-854.

Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125(6):1401-12.

Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol* 2003;239:15-23.

Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1):19-25.

Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9356):512-9.

Haahtela T, Pekkanen J. Atooppiset allergiat – puuttuuko mikrobeja? *Duodecim* 2004;120:1688-93.

Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M ym. Kansallinen allergiaohjelma 2008-2018 – aika muuttaa suuntaa. *Suomen Lääkärilehti* 2008;63:9-21.

Haahtela T, Petman L, Järvenpää S, Kautiainen H. Laatu allergiatestaukseen ja tulosten tulkintaan. *Duodecim* 2010;126:529-35.

Hannuksela M. Atooppinen iho -opas 2/2012. Forssa: Forssa Print 2012.

Holt PG. Immunoprophylaxis of atopy: light at the end of the tunnel? *Immunol Today* 1994;15:484-489.

Jalanko H. Tietoa potilaalle: Allerginen silmätulehdus lapsella. Lääkärikirja Duodecim, Kustannus Oy Duodecim (päivitetty 19.11.2012). http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00951&p_haku=sidekalvotulehdus

Johansson SG. The history of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(2):173-7.

Johnson CC, Ownby DR, Alford SH ym. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1218-24.

Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. *Am J Epidemiol* 2001;154(10):909-15.

Kay AB. Overview of 'allergy and allergic diseases: with a view to the future'. *Br Med Bull* 2000;56(4):843-64.

Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M ym. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):847-53.

Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergström A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clin Exp Allergy* 2010;40(8):1230-7.

Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354(2):12-5.

Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1506-10.

McKeever TM, Lewis SA, Smith C ym. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:43-50.

Meri S. Johdanto immunologiaan. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Immunologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s.12-7.

Michel O, Kips J, Duchateau J ym. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1641-6.

Nickel R, Illi S, Lau S ym.; German Multicenter Allergy Study Group (MAS-90). Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study). *Clin Exp Allergy* 2005;35(5):619-23.

NIH. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007. Publication No. 07-4051, 2007.

Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005;35(12):1511-20.

Numminen J. Allerginen nuha. Lääkäriin käsikirja, Kustannus Oy Duodecim (päivitetty 29.5.2013).

http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt01002&p_haku=allergia

Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):153-9.

Ozdemir C, Akdis M, Akdis C. T-cell response to allergens. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:22-44.

Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C ym. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.

Penders J, Thijs C, Vink C ym. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511-21.

Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007;62(11):1223-36.

Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353(9148):196-200.

Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues* 2004;15(1):3-17.

Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr* 2004;134:2022-6.

Riikola T, Aira M, Korkeila K. Atooppinen ekseema, yleinen kutinaa aiheuttava ihotauti. Käyvän hoidon potilasversiot. *Suomalainen Lääkäriseura Duodecim* 2013 (päivitetty 23.3.2009). http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=khp00081

Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011;173(3):310-8.

Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1081-91.

Romagnani S. Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the 'natural' immune response? *Immunol Today* 1992;13(10):379-81.

Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998;19:113-6.

Rook GA. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Dig Dis* 2011;29(2):144-53.

Savino F, Roana J, Mandras N, Tarasco V, Locatelli E, Tullio V. Faecal microbiota in breast-fed infants after antibiotic therapy. *Acta Paediatr* 2011;100:75-8.

Schneider E, Leite-de-Moraes M, Dy M. Histamine, Immune Cells and Autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 2011;709:81-94.

Simpson A, Söderström L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):744-9.

Siracusa MC, Comeau MR, Artis D. New insights into basophil biology: initiators, regulators, and effectors of type 2 inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:166-77.

Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.

Su Y, Rothers J, Stern DA, Halonen M, Wright AL. Relation of early antibiotic use to childhood asthma: confounding by indication? *Clin Exp Allergy* 2010;40(8):1222-9.

Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1(2):101-14.

Söderström L, Kober A, Ahlstedt S ym. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003;58:921-928.

Söderström L, Lilja G, Borres MP, Nilsson C. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood. *Allergy* 2011;66(8):1058-64.

Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P ym. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;56(1):80-7.

Tongtako W, Klaewsongkram J, Jaronsukwimal N, Buranapraditkun S, Mickleborough TD, Suksom D. The effect of acute exhaustive and moderate intensity exercises on nasal cytokine secretion and clinical symptoms in allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30(3):185-92.

Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(6):794-800.

Van Bever HP. Early events in atopy. *Eur J Pediatr* 2002;161(10):542-6.

van der Velden VH, Laan MP, Baert MR, de Waal Malefyt R, Neijens HJ, Savelkoul HF. Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN-gamma, IL-4 and IL-10. *Clin Exp Allergy* 2001;31(7):997-1006.

Vaughan AT, Roghanian A, Cragg MS. B cells - masters of the immunoverse. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43(3):280-5.

Walsh C. "Antibiotics, Action, Origins, Resistance". ASM Press, Washington, DC. 2003; pp. 3-49.

Watanabe J, Fujiwara R, Sasajima N, Ito S, Sonoyama K. Administration of antibiotics during infancy promoted the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74(2):358-63.

Wen HJ, Wang YJ, Lin YC ym. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(7):695-703.

Westergaard T, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Andersen PK, Aaby P, Melbye M. Sibship characteristics and risk of allergic rhinitis and asthma. *Am J Epidemiol* 2005;162(2):125-32.

Wierenga EA, Snoek M, de Groot C ym. Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD2+ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990;144(12):4651-6.

Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70(5):1060-75.

Yssel H, Abbal C, Pène J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:104-9.