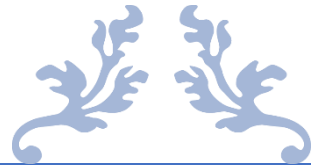


Anna Niemikotka



---

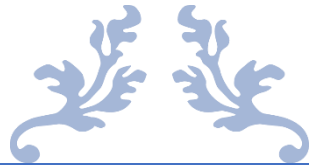
# IMEVÄISEN RUOKA-ALLERGIA JA SUOLISTOMIKROBISTO

---



SYVENTÄVIEN OPINTOJEN KIRJALLINEN TYÖ  
SYSLUKUKAUSI 2019

Anna Niemikotka



---

# IMEVÄISEN RUOKA-ALLERGIA JA SUOLISTOMIKROBISTO

---



Kliininen laitos  
Syyslukukausi 2019  
Vastuhenkilö: Samuli Rautava

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

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

NIEMIKOTKA, ANNA: Imeväisen ruoka-allergia ja suolistomikrobisto

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 11s.

Lastentautioppi

Marraskuu 2019

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää suolistomikrobiston varhaiseen kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä ja suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä ruoka-allergian riskiin. Tutkimus koostui kahdesta osatutkimuksesta, joista ensimmäisessä tutkittiin kliinisiä taustatietoja ja verrattiin niiden ilmenemistä ruoka-allergian kehittäville sekä terveenä pysyvillä lapsilla. Toisessa osatutkimuksessa verrattiin terveenä pysyvien ja ruoka-allergian kehittävien lasten suolistomikrobistojen bakteerikoostumuksia analysoimalla yhden ja kuuden kuukauden iässä otettuja ulostenäytteitä.

Kliinisiä taustatekijöitä tutkittiin 293:lta henkilöltä joista 81 kehitti ruoka-allergian ja 212 ei kehittänyt mitään allergista sairautta. Taustatekijöitä tunnettiin runsaasti ja niitä vertailtiin tilastollisella mallilla. Mikrobistonäytteitä analysoitiin 22:lta henkilöltä joista 6 kehitti ruoka-allergian imeväisiässä ja 16 ei kehittänyt mitään allergista sairautta. Näytteistä tunnistettiin bakteeriryhmiä 16S-rRNA-geenin sekvensoinnilla.

Sukupuolella, lemmikin omistamisella ja ensimmäisen kuuden kuukauden aikana saadulla antibioottihoidolla oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus ruoka-allergian riskiin. Sen sijaan syntymätavalla, perimällä, probioottien käytöllä eikä vastasyntyneen antibioottialtistuksen tai synnytyksenaikaisen antibioottihoidon nähty vaikuttavan merkittävästi ruoka-allergian riskiin. Näin ollen pääteltiin tiettyjen suolistomikrobiston kolonisaatioon vaikuttavien kliinisten tekijöiden vaikuttavan ruoka-allergian riskiin mikrobiston koostumusta muovaamalla.

Ruoka-allergisten ja terveiden suolistomikrobistojen koostumuksessa havaittiin eroja ja erot olivat suurimmat yhden kuukauden iässä otetuissa ulostenäytteissä. Erot kaventuivat kuuden kuukauden ikään mennessä, mistä pääteltiin suolistomikrobiston koostumuksen olevan ruoka-allergian puhkeamiseen vaikuttava tekijä.

Tutkimusten tulokset tukivat oletusta, että ruoka-allergian ja suolistomikrobiston koostumuksen välillä vallitsee yhteys. Tuon yhteyden parempi tunteminen auttaisi ehkäisemään ruoka-allergian kehittymistä.

Avainsanat: suolistomikrobisto, ruoka-allergia

## SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	HYPOTEESI JA TAVOITTEET	2
3	MENETELMÄT	2
	3.1 Tapaus-verrokkitutkimus varhaisista suolistomikrobiston kehittymiseen vaikuttavista tekijöistä	2
	3.2 Tapaus-verrokkitutkimus suolistomikrobiston varhaisesta koostumuksesta	2
4	TULOKSET	3
	4.1 Kliiniset taustatekijät	3
	4.2 Mikrobistonäytteet	5
5	POHDINTA	8
	5.1 Kliiniset taustatekijät	8
	5.1.1 Synnytystapa	8
	5.1.2 Mikrobilääkkeet	8
	5.1.3 Probiotit	9
	5.1.4 Lemmikki raskauden aikana	9
	5.1.5 Sukupuoli	9
	5.1.6 Äidin allergia	10
	5.1.7 Sisäruusut	10
	5.2 Mikrobistovertailut	10
	LÄHTEET	12

## 1 JOHDANTO

Ruoka-allergian esiintyvyys on kasvanut viime vuosikymmeninä runsaasti. Eniten allergiaa esiintyy lapsilla; sen yleisyys on 3–8 %<sup>i</sup> ja vähenee lasten vanhetessa. Ruoka-allergeeneista lapsilla yleisimpiä ovat maito ja kananmuna ja välittömistä oireista iho-oireet. Allergia muodostuu oraalisen toleranssin puutteessa<sup>ii</sup> ja sen syntyyn vaikuttaa sekä perimä että sitä vahvemmin ympäristö, joka on nykypäivänä monesti varsin puhdas ja jopa yksipuolinen.

Välitön allergia on useimmiten IgE-vasta-aine-välitteinen<sup>iii</sup>. IgE:n sitoutuminen allergeeniin saa aikaan syöttösolun eli mast-solun granuloiden sisällön (histamiini, tryptofaani, leukotrieenit ja prostaglandiinit) vapautumisen, mikä aiheuttaa oireet. Laukaisevaa tekijää, toisin sanoen selitystä sille, miksi toisille puhkeaa ruoka-allergia, ei kuitenkaan tunneta. Jos mekanismit ja riskitekijät olisivat selvillä, osattaisiin ruoka-allergian syntyä paremmin ennustaa sekä ehkäistä.

Ihmisen suolistomikrobiston kehitys alkaa jo sikiökaudella, jatkuu imeväisikään ja lapsuuteen, ja mikrobiston koostumus voi muuttua vielä aikuisiässäkin vaikkakin silloin se pysyy jo melko vakaana, mikäli ruokavalio ja elämäntavat pysyvät samankaltaisina. Perimän lisäksi ensimmäisiä mikrobiston syntyyn vaikuttavia tekijöitä ovat nieltä lapsivesi, istukan bakteerikanta sekä synnytystapa (alatiesynnytyksessä mikrobeja saadaan äidin synnytyskanavan mikrobeista, kun taas keisarileikkauksessa ne ovat peräisin äidin iholta)<sup>iv</sup>. Kehittyvää kantaa dominoivat anaerobiset bakteerit. Rintamaidon sisältämät oligosakkaridit toimivat prebiootteina ja muokkaavat mikrobikantaa ja suosivat spesifisesti bifidobakteereja. Bakteerikannat poikkeavatkin toisistaan korviketta ja rintamaitoa saaneiden lasten välillä.<sup>v</sup>

Lisäksi äidin lihavuus, elintavat ja mikrobilääkkeiden käyttö vaikuttavat lapsen suolistomikrobiston kehittymiseen kuten lapsen elinympäristökin. Ajatellaan, että bakteerikanta on alun perin peräisin äidiltä mutta sen koostumusta muokkaavat ympäristötekijät, kuten ravinto tai mikrobilääkkeet<sup>vi</sup>. Immunologia kehittyy vilkkaasti perinataalisesti<sup>vii</sup> ja muutokset sen kehityksessä voivat johtaa pitkäaikaisiin vaikutuksiin. Tiedetään myös, että suoliston mikrobiflooralla on vaikutusta immuunijärjestelmän kehitykseen<sup>viii</sup>.

Aiemmin mikrobiston varhaisen kehityksen häiriöiden on osoitettu liittyvän atooppisen ihottuman ja astman kehittymisen riskiin<sup>ix</sup>. Astman kehittymisriskin lisääntymiseen on myös yhteydessä syntymä keisarileikkauksella, joka häiritsee varhaista mikrobiston kolonisaatiota. Sen

sijaan varhaisen mikrobiston yhteyttä ruoka-aineallergian riskiin ei ole kattavasti tutkittu. Yhteyden tunteminen voisi auttaa ehkäisemään ruoka-allergian puhkeamista.

## 2 HYPOTEESI JA TAVOITTEET

Tämä tutkimus perustui hypoteesiin, jonka mukaan varhainen suolistomikrobiston koostumuksen muuttuminen ja kehityksen häiriintyminen altistavat ruoka-allergian synnylle. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää

1. suolistomikrobiston muodostumiseen vaikuttavien tekijöiden (synnytystapa, mikrobilääkkeiden ja probioottien käyttö sekä lemmikki raskauden aikana) vaikutusta ruoka-allergian riskiin
2. varhaisen suolistomikrobiston koostumuksen eroja lapsilla, joille kehittyy ruoka-allergia, ja terveinä pysyvillä.

## 3 MENETELMÄT

Tutkimusprojekti koostuu kahdesta osatutkimuksesta.

### 3.1 Tapaus-verrokkitutkimus varhaisista suolistomikrobiston kehittymiseen vaikuttavista tekijöistä

Aiemmin kerätyn tiedon pohjalta tutkittiin 293:a henkilöä, joista 212:lle ei kehittynyt mitään allergista sairautta tutkinta-aikana ja 81:lle kehittyi ruoka-allergia. Heistä kerättyjä taustatietoja vertailtiin, jotta voitaisiin ymmärtää, onko allergisten ja terveiden välillä merkittäviä eroja kliinisissä tiedoissa. Erityisesti selvitettiin varhaiseen suolistomikrobiston kehitykseen vaikuttavia tekijöitä, kuten synnytystapa, mikrobilääkkeiden ja probioottien käyttö sekä sitä, onko perheessä lemmikki. Mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutus ruoka-allergian esiintymisen ja kliinisten taustatekijöiden väliseen korrelaatioon otettiin huomioon mallissa, joka vakioi lapsen sukupuolen ja sisarukset sekä äidin allergian.

### 3.2 Tapaus-verrokkitutkimus suolistomikrobiston varhaisesta koostumuksesta

Tyksissä aiemmin suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa<sup>x</sup> kerättyjä mikrobinäytteitä analysoitiin 22:lta henkilöltä, joista 16:lle ei kehittynyt seuranta-aikana mitään allergista sairautta ja joista loput 6 kehittivät ruoka-allergian imeväisiässä. Näytteet otettiin yhden ja kuuden kuukauden iässä, ja niistä tutkittiin mikrobiston koostumusta 16S-rRNA-geenin sekvensoinnilla. Terveiden ja allergikkojen mikrobistojen koostumuksia vertailtiin näytteitä analysoimalla yhteistyössä mikrobiologin kanssa.

## 4 TULOKSET

### 4.1 Kliiniset taustatekijät

Taulukkoon 1 on koottu yleisiä lapsen ruoka-allergiariskiin vaikuttavia taustatekijöitä ja taulukkoon 2 ne tekijät, joita tarkasteltiin myös mallissa, joka huomioi lapsen sukupuolen, perimän ja sisarusten vaikutukset. Pojilla ruoka-aineallergiaa havaittiin esiintyvän tilastollisesti merkitsevästi hieman enemmän kuin tytöillä. Tämän vuoksi se oli yksi niistä tekijöistä, joiden sekoittava vaikutus huomioitiin mallissa. Sisarukset tai äidin allergia, eli toisin sanoen periytyvyys, eivät tässä aineistossa suojanneet taikka altistaneet ruoka-allergialle. Kuitenkin kumpikin tekijä otettiin mallissa huomioon mahdollisen sekoittavan vaikutuksen poistamiseksi.

Tässä tutkimuksessa ei synnytystavan todettu vaikuttavan tilastollisesti merkitsevästi ruoka-aineallergian syntyyn. Sen sijaan ruoka-allergiaa todettiin hieman vähemmän lapsilla, jotka olivat saaneet antibioottihoitoa syntymän jälkeen mutta ennen kuuden kuukauden ikää. Mallissa tarkasteltuna vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä. Muut antibiootit, toisin sanoen synnytyksen aikainen antibioottialtistus tai vastasyntyneen antibioottihoito, eivät puolestaan vaikuttaneet ruoka-allergian riskiin. Probioottien käyttö ei myöskään vaikuttanut riskiin. Sitä vastoin lemmikit näyttivät olevan yhteydessä vähäisempään ruoka-allergian esiintyvyyteen; tulos oli tilastollisesti merkitsevä. Tulos oli myös mallissa tarkasteltuna tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 1. Kliiniset taustatekijät.

n=293

	Ruoka-allergiset (n=81)	Terveet (n=212)	p
Sukupuoli = poika (n, %)	54 (67 %)	111 (52 %)	0,026
Antibiootti synnytyksessä (n, %)	14/75 (19 %)	23/206 (11 %)	0,11
Antibiootti vastasyntyneenä (n, %)	4/78 (5 %)	13/211 (6 %)	0,74
Antibiootti 6kk (n, %)	3/81 (4 %)	21/212 (10 %)	0,063
Probiootti (n, %)	41 (51 %)	115 (54 %)	0,58
Lemmikki raskauden aikana (n, %)	12/76 (16 %)	53/193 (27 %)	0,038
Tupakointi raskauden aikana (n, %)	2/80 (3 %)	12/210 (6 %)	0,22
Keisarileikkaus (n, %)	9/77 (12 %)	28/207 (14 %)	0,68
Raskauden kesto (x, 95 %:n LV)	40,2 (39,9–40,5)	40,2 (40,0–40,3)	0,84
Sisaruksia (n, %)	34/80 (43 %)	84/210 (40 %)	0,70
Äidin allergia (n, %)	69/80 (86 %)	182/211 (86 %)	1,00
Äidin BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (x, 95 %:n LV)	23,0 (22,3–23,7)	23,8 (23,3–24,3)	0,079
Syntymäpaino (g) (x, 95 %:n LV)	3647 (3547–3748)	3603 (3540–3665)	0,46

Taulukko 2. Mallissa tarkastelu: tekijöiden vaikutus ruoka-allergiaan.

	OR	95 %:n LV	p	*OR mallissa	95 %:n LV	p
Keisarileikkaus	0,85	0,38–1,89	0,68	0,81	0,36–1,83	0,61
Antibiootti synnytys	1,83	0,88–3,77	0,11	1,78	0,85–3,74	0,13
Antibiootti vastasyntynyt	0,82	0,26–2,61	0,74	0,78	0,26–2,71	0,78
Antibiootti 6kk	0,35	0,10–1,21	0,063	0,28	0,09–1,07	0,037
Lemmikki raskauden aikana	0,50	0,25–0,99	0,038	0,47	0,23–0,98	0,034
Probiootti	0,86	0,52–1,44	0,58	0,83	0,49–1,40	0,48

\*Mallissa vakioitu sukupuoli, äidin allergia ja sisarukset

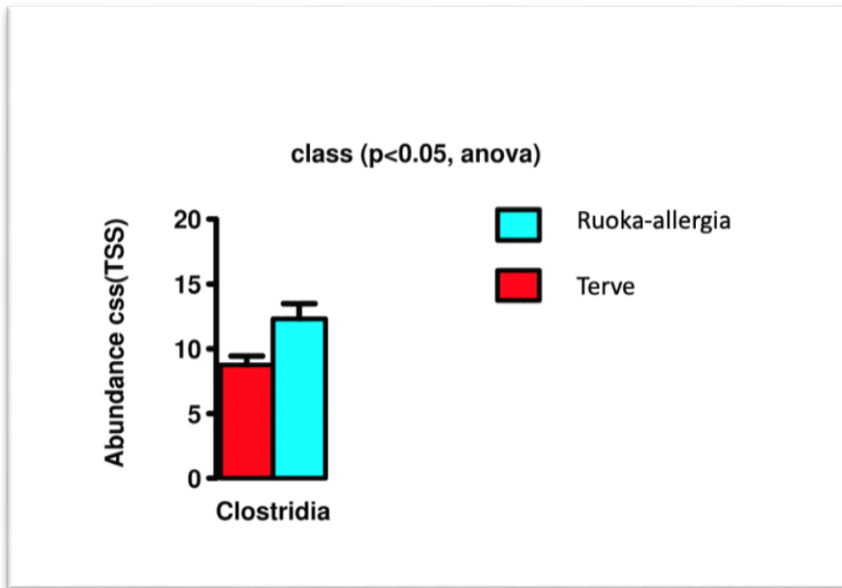


## 4.2 Mikrobistonäytteet

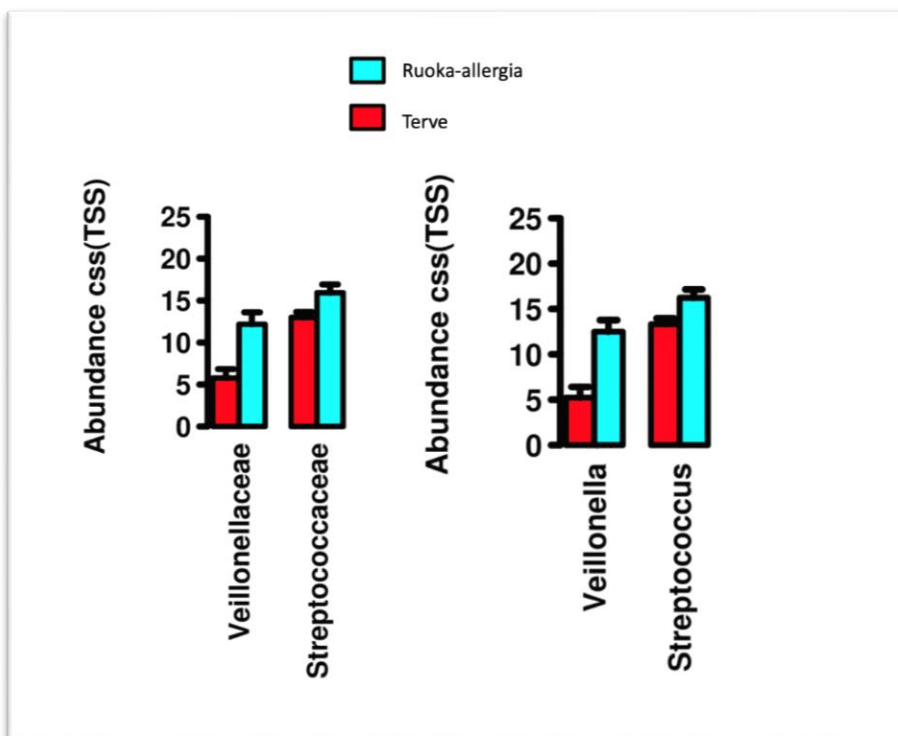
Yhden kuukauden iässä otettujen ulostenäytteiden mikrobistojen betadiversiteetin ei havaittu eroavan merkittävästi toisistaan terveenä pysyvien ja ruoka-allergian kehittävien tutkittavien henkilöiden välillä, joskin hieman jakautuneisuutta oli nähtävissä. Allergian kehittävien lasten ulostenäytteissä todettiin yhden kuukauden iässä merkittävästi enemmän *clostridia*-luokan bakteereja kuin terveenä pysyvillä lapsilla (kuva 1). Yksityiskohtaisemmassa tarkastelussa todettiin, että *veillonellaceae*-heimon, sekä sen suvun *veillonella* ja sen tiettyjen lajien, määrät olivat runsaammat ruoka-allergian kehittäville lapsilla. Samaten allergian kehittäville lapsilla todettiin yhden kuukauden iässä enemmän *streptococcaceae*-heimon ja sen *streptococcus*-suvun bakteereja (kuva 2).

Ruoka-allergian kehittäville lapsilla oli suolistomikrobistossaan yhden kuukauden iässä yksitoista sellaista bakteeriryhmää, joita terveenä pysyvillä ei ollut. Terveillä puolestaan oli vain kaksi sellaista bakteeriryhmää, joita allergisilta ei löytynyt (kuva 3). Kuitenkin suurin osa tutkituista bakteereista oli kummallekin ryhmälle yhteisiä (29 yhteistä ryhmää). Yhteiset lajit olivat pääasiassa Firmikuutteihin kuuluvia, mikä on ihmisen suolistomikrobistolle ominaista.

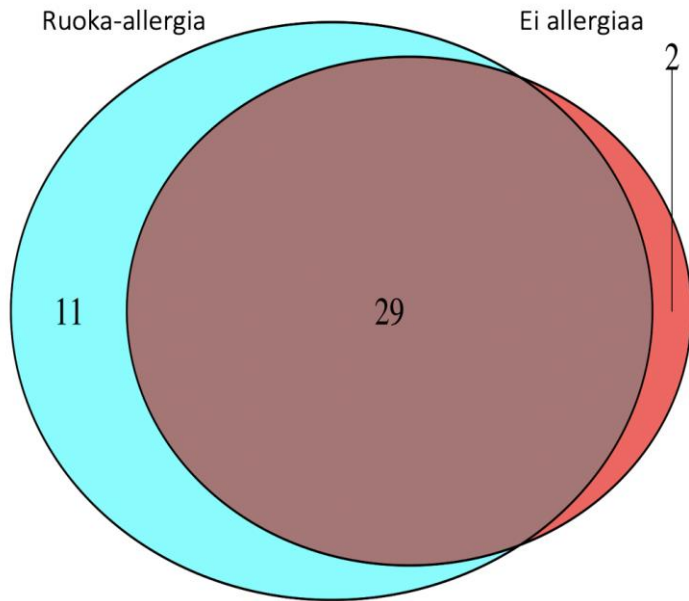
Tultaessa kuuden kuukauden ikään suolistomikrobistonäytteissä ilmenevä hajonta oli kaventunut entisestään, eivätkä terveiden ja ruoka-allergisten lasten mikrobistot eronneet betadiversiteetin osalta. Silti allergisilla lapsilla joitain bakteereja tavattiin runsaammin (muun muassa *enterococit*, *lactobacillit*). Sekä allergisilla että terveillä tavattavia bakteeriryhmiä oli kuuden kuukauden iässä 44. Vain allergisilta lapsilta löytyviä bakteeriryhmiä todettiin yhdeksän ja ainoastaan terveiltä löytyviä bakteeriryhmiä oli kolme (kuva 4). Yksinomaan allergian kehittävien mikrobistoista löytyneissä bakteereissa oli nyt myös Aktino- ja Bakteroidetes-bakteereja aiempien Firmikuuttien lisäksi.



Kuva 1. *Clostridia*-luokan bakteerit yhden kuukauden iässä.

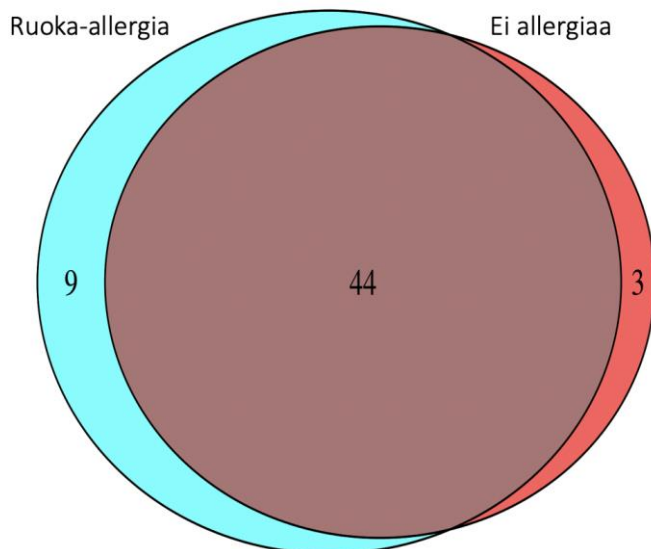


Kuva 2. *Veillonellaceae*- ja *streptococcaceae*-heimojen bakteerit yhden kuukauden iässä.



Ruoka-allergia: *Actinomyces* –luokittelematon, *atopobium* –luokittelematon, *bacteroides caccae unique*, *citrobacter* –luokittelematon, *enterococcus* –luokittelematon, *ruminococcus gnavus*, luokittelematon *clostridiaceae*, luokittelematon *enterococcaceae*, luokittelematon *ruminococcaceae*, *veillonella parvula*, *veillonella* -luokittelematon  
 Ei allergiaa: *eggerthella lenta*, *bacteroides fragilis*

Kuva 3. Venn-diagrammi yhden kuukauden iässä otetuista mikrobistonäytteistä.



Ruoka-allergia: *blautia producta*, *clostridium neonatale*, *eubacterium dolichum*, *parabacteroides distasonis*, *roseburia* luokittelematon, *staphylococcus aureus*, luokittelematon *coriobacteriaceae*, luokittelematon *lactobacillaceae*, *varibaculum* luokittelematon  
 Ei allergiaa: *dorea* luokittelematon, *corynebacterium* luokittelematon, *coprococcus* luokittelematon

Kuva 4. Venn-diagrammi kuuden kuukauden iässä otetuista mikrobistonäytteistä.

## 5 POHDINTA

### 5.1 Kliiniset taustatekijät

Havainnot taustatekijöiden yhteyksistä ruoka-allergian esiintyvyyteen tukevat aiempaa käsitystä siitä, että varhaisella suolistomikrobiston kehityksellä ja koostumuksella on yhteys allergisten sairauksien kehittymiseen. Näin näyttäisi olevan myös ruoka-aineallergian kohdalla. Monipuolinen antigeeni- ja mikrobialtistus niin sikiöaikana kuin synnytyksessäkin parantavat kykyä suojautua allergian kehittymistä vastaan.

#### 5.1.1 Synnytystapa

Alatiesynnytyksessä lapsi altistuu suuremmalle määrälle erilaisia bakteereita kuin keisarileikkauksessa. Aiemmin tämän on nähty vaikuttavan suolistomikrobiston kehittymiseen ja mahdollisesti siten ruoka-allergiankin kehittymiseen, sillä monipuolisempi bakteerialtistus mahdollistaa monipuolisemman mikrobikannan muotoutumisen, jolloin mikrobisto on paremmin valmistautunut ruoka-allergeenejä vastaan. Aiemmissä tutkimuksissa onkin havaittu, että keisarileikkauksen ja allergisten sairauksien, kuten astman, kehittymisen välillä on yhteys<sup>xi</sup>. Samoin ruoka-allergian ja keisarileikkauksen välillä on havaittu yhteys<sup>xii</sup>. Tässä tutkimuksessa ei eroa ruoka-allergian kannalta kuitenkaan havaittu: syntymä keisarileikkauksella ei merkittävästi lisännyt ruoka-allergian puhkeamista.

#### 5.1.2 Mikrobilääkkeet

Synnytyksenaikainen antibioottikuuri vähentää vastasyntyneen kohtaamaa bakteerien monimuotoisuutta ja määrää. Synnytyksenaikaisen mikrobialtistuksen tulisi muokata lapsen kehittyvää mikrobikoostumusta, ja siksi on ajateltu, että synnytyksenaikainen antibiootti johtaisi vähemmän monimuotoisen suolistomikrobiston kehittymiseen, minkä vuoksi lapsi olisi sitten alttiimpi ruoka-allergian kehittymiselle<sup>xiii</sup>.

Synnytyksenaikainen antibiootti näyttäisi lisäävän ruoka-allergian esiintyvyyttä, mutta vaikutus ei ole tilastollisesti merkitsevä. On huomattava, että tämän tutkimuksen aineistossa antibioottia käytettiin enemmän sellaisissa synnytyksissä joissa raskauden kesto oli lyhyempi. Mallissa, joka vakioi äidin perimän, lapsen sukupuolen ja sisarukset, oli yhteys entistä heikompi.

Antibiootin vaikutusta tutkittiin myös vastasyntyneelle annettuna, jolloin yhteyttä ruoka-allergian kehittymiseen ei havaittu. Tutkittaessa ensimmäisen kuuden kuukauden aikana saatua antibioottia ja sen mahdollista yhteyttä ruoka-allergiaan, huomattiin, että allergiaa esiintyikin vähemmän. Tämä on mielenkiintoista etenkin siksi, että vaikutus voimistui edelleen sukupuolen, perimän ja sisarukset vakioivassa mallissa jopa niin, että tulos muuttui tilastollisesti merkitseväksi. Tämä on uusi havainto, jota ei tämän tutkimuksen pohjalta pystytä selittämään.

### 5.1.3 Probiootit

Probioottien käyttö voisi suojata ruoka-allergialta, sillä ne suosivat tervettä mikrobistoa ja vahvistavat suolen limakalvon immuniteettia. Aiemmissä tutkimuksissa varhaisen probiootti-intervention onkin osoitettu vähentävän atooppisen ihottuman riskiä<sup>xivxv</sup>. Merkittävää vaikutusta probioottien käytöllä ja ruoka-allergian esiintyvyydellä ei tässä tutkimuksessa kuitenkaan todettu (taulukko 2).

### 5.1.4 Lemmikki raskauden aikana

Lemmikin omistaminen raskauden aikana vaikuttaa suojaavan allergialta, mikä voisi johtua siitä, että lemmikit lisäävät kohdattavaa antigeeni- ja mikrobialtistusta. Tämä puolestaan kehittää puolustuskykyä ja siten parantaa valmiutta kohdata vierasaineita, kuten ruoan allergeenejä. Tämänkaltainen suojaava vaikutelma havaittiinkin tilastollisesti merkitsevä.

Toisaalta on huomioitava, että allergiset äidit omistanevat lemmikkejä harvemmin allergiansa vuoksi. Herääkin kysymys, voisiko äidin allergisuus selittää lemmikin puuttumisen altistavan vaikutuksen ruoka-aineallergialle? Toisin sanoen, olisiko kuitenkin niin, että periytyvä alttius allergialle olisi lemmikin tuomaa suojaa suurempi riskitekijä? Mallissa, jossa äidin allergia sekä lapsen sukupuoli ja sisarukset huomioitiin, nähtiin raskaudenaikaisten lemmikkien edelleen suojaavan ruoka-allergialta ja vaikutuksen voimistuvan. Merkitys todettiin sukupuolen ohella merkittävimmäksi ruoka-allergian riskiin vaikuttavaksi tekijäksi ja yhteys oli tilastollisesti merkitsevä.

### 5.1.5 Sukupuoli

Havainto siitä, että pojilla ruoka-aineallergiaa ilmenee useammin kuin tytöillä on linjassa aikaisempien havaintojen kanssa<sup>xvi</sup>. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä ja tutkituista tekijöistä

voimakkaimmin ruoka-allergiaan vaikuttava. Tämän vuoksi lapsen sukupuoli valittiin mukaan malliin, jonka avulla muita taustatekijöitä ja ruoka-allergiaa testattiin yhdessä.

#### 5.1.6 Äidin allergia

Äidin allergia kuvastaa allergisen alttiuden periytyvyyttä. Siksi se voisi aiheuttaa vääristymää muiden tekijöiden ja ruoka-allergian välistä yhteyttä selvitettäessä. Vaikka tässä tutkimuksessa ei perinnöllisyydellä todettu olevan vaikutusta ruoka-allergiaan, huomioitiin sen aiheuttama sekoittava vaikutus ottamalla se mukaan malliin. Tämä vakiointi vahvistikin muun muassa lemmikkien suojaavan vaikutuksen tilastollista merkitsevyyttä.

#### 5.1.7 Sisarukset

Sisarusten voitaisiin ajatella lisäävän vastasyntyneen kohtaamaa bakteeri- ja antigeenialtistusta, mikä vahvistaisi lapsen mikrobistoa ja immuniteettia, ja voisi paremmin suojata ruoka-allergialta. Tässä tutkimuksessa vastaavanlaista yhteyttä ei kuitenkaan ollut. Tästä huolimatta haluttiin sekoittavan vaikutuksen mahdollisuus poistaa ottamalla sisarusten vaikutus huomioon mallissa.

### 5.2 Mikrobistovertailut

Tulokset viittaavat siihen, että suolistomikrobiston koostumus voi altistaa ruoka-aineallergian syntymiselle. Ero ryhmien mikrobinäytteissä oli suurin nimenomaan yhden kuukauden iässä, jolloin ruoka-allergiaa ei vielä ole ja erot kaventuivat kuuden kuukauden ikään mennessä, jolloin ruoka-allergia oli jo puhjennut. Tämä tukee havaintoa, jonka mukaan suolistomikrobiston koostumus vaikuttaa ruoka-allergian riskiin eikä toisin päin.

Katsottaessa muutoksia bakteeriryhmissä yhden ja kuuden kuukauden iässä havaittiin, että ruoka-allergian kehittäville oli jo yhden kuukauden iässä *Veillonella*-ryhmän bakteereja, joita terveenä pysyvillä ei tuossa vaiheessa vielä ollut, ja että niiden määrä nousi terveillä samalle tasolle allergisten kanssa kuuden kuukauden ikään mennessä. Tämän perusteella voisi olla, että *Veillonella*-bakteerit ilmaantuvat allergian kehittäville liian aikaisin (*veillonella dispar*  $p=0.0006$ , *veillonella parvula*  $p=0.0011$ ) altistaen ruoka-allergian puhkeamiselle.

*Staphylococcus aureus* -bakteerit puolestaan vähenivät ruoka-allergisilla kuuden kuukauden ikään tultaessa ja molemmilla ryhmillä taso oli silloin sama. Yhden kuukauden iässä allergisilla oli

niitä enemmän ja siten muutos oli heidän kohdallaan suurempaa ( $p=0.074$ ). Ruoka-allergian kehittivät siis yksilöt, joilla niitä oli liialti. Voisi siis olla, että tämän ryhmän bakteerit altistavat ruoka-allergian kehittymiselle, jos niitä pääsee kolonisoitumaan liian suuri määrä ja liian aikaisin.

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella voidaan ero ruoka-allergian kehittävien ja terveenä pysyvien varhaisten suolistomikrobistojen koostumusten välillä nähdä. Mikrobiston koostumus saattaa olla ruoka-allergialle altistava, jos se sisältää liikaa tiettyjä bakteereita ja liian aikaisessa vaiheessa. Vaikuttaa myös, että altistumiselle suotuisin aikaikkuna on melko lyhyt, sillä vertailussa mikrobistot yhtenäistyivät kuuden kuukauden ikään tultaessa ja ero oli suurin nimenomaan heti yhden kuukauden iässä. Näiden mekanismien tunteminen tarkemmin vaatii vielä tutkimusta, jotta voidaan paremmin ymmärtää suolistomikrobiston ja ruoka-allergian yhteyksiä ja siten oppia ehkäisemään ruoka-allergian syntymistä tietyille lapsille.

Tutkimuksen heikkoutena oli pieni otoskoko. Tutkimuksen vahvuuksia puolestaan olivat tarkat analyysit ja monipuolinen tulkinta; muun muassa sekoittavia tekijöitä karsittiin mallilla ensimmäisessä osatutkimuksessa, mikä lisäsi tulosten tilastollista voimaa. Taustatekijöitä tunnettiin myös runsaasti ja hyvin tarkasti, mikä mahdollisti monipuolisen ja tarkan tarkastelun.

## LÄHTEET

---

- <sup>i</sup> Vanto, Timo, Isolauri, Erika, Jartti, Tuomas, Kaila, Minna, Korhonen, Krista, Komulainen, Jorma, Mäkelä, Mika, Mäkinen-Kiljunen, Soili, Poikonen, Sanna, Savilahti, Erkki, Schwab, Ursula, Voutilainen, Helena 2009: Lasten ruoka-allergia. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 125 (18): 1992-3
- <sup>ii</sup> Kalliomäki, Marko 2018: Ruoka-allergia on yksi ruuan aiheuttamista haittavaikutuksista. Teoksessa Färkkilä, Martti, Isoniemi, Helena, Heikkinen, Markku, Puolakkainen, Pauli (toim.) *Gastroenterologia ja hepatologia*. (tunnus gjh04701) Kustannus Oy Duodecim, Suomi.
- <sup>iii</sup> Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 14.09.2018). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- <sup>iv</sup> Rautava, Samuli 2015: Lapsen varhaisen mikrobikontaktin terveysvaikutukset. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim Juhlanumero (131): 2099–106
- <sup>v</sup> Isolauri, Erika, Rautava, Samuli ja Salminen, Seppo 2012: Probiotics in the Development and Treatment of Allergic Disease. *Gastroenterol Clin N Am* (41): 747–762
- <sup>vi</sup> Rautava, Samuli 2015: Lapsen varhaisen mikrobikontaktin terveysvaikutukset. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim Juhlanumero (131): 2099–106
- <sup>vii</sup> Jarva, Hanna ja Meri, Seppo 2011: Sikiön ja vastasyntyneen oman immuunijärjestelmän kehitys. Teoksessa Hedman, Klaus, Heikkinen, Terho, Huovinen, Pentti, Järvinen, Asko, Meri, Seppo, Vaara, Martti (toim.) *Immunologia*. (tunnus imm01302) Kustannus Oy Duodecim, Suomi.
- <sup>viii</sup> Virtanen, Tuomas ja Savolainen, Johannes 2011: Immuunivaste allergiassa. Teoksessa Hedman, Klaus, Heikkinen, Terho, Huovinen, Pentti, Järvinen, Asko, Meri, Seppo, Vaara, Martti (toim.) *Immunologia*. (tunnus imm02403) Kustannus Oy Duodecim, Suomi.
- <sup>ix</sup> Virtanen, Tuomas ja Savolainen, Johannes 2011: Immuunivaste allergiassa. Teoksessa Hedman, Klaus, Heikkinen, Terho, Huovinen, Pentti, Järvinen, Asko, Meri, Seppo, Vaara, Martti (toim.) *Immunologia*. (tunnus imm02403) Kustannus Oy Duodecim, Suomi.
- <sup>x</sup> Rautava, Samuli, Kainonen, Essi, Salminen, Seppo ja Isolauri, Erika 2012: Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (130): 1355-60
- <sup>xi</sup> Rautava, Samuli 2015: Lapsen varhaisen mikrobikontaktin terveysvaikutukset. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim Juhlanumero (131): 2099–106
- <sup>xii</sup> Mitselou, Niki, Hallberg, Jenny, Stephansson, Olof, Almqvist, Catarina, Melén, Erik, Ludvigsson, Jonas F. 2018: Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 142 (5): 1510-1514
- <sup>xiii</sup> Rautava, Samuli, Luoto, Raakel, Salminen, Seppo ja Isolauri, Erika 2012: Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (9): 565–576
- <sup>xiv</sup> Yin, Dao-Gen, Zhen, He, Xue-Yan, Duan, Fei-Xian, Fan, Xiao-Bin, Liao, Qing-Chuan, Wang 2019: Effect of probiotic supplementation during pregnancy and infancy in preventing atopic dermatitis in children: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 21 (1): 82-88
- <sup>xv</sup> Emilia, Rusu, Georgiana, Enache, Raluca, Cursaru, Alexandra, Alexescu, Raluca, Radu, Oana, Onila, Teodora, Cavallioti, Florin, Rusu, Mihaela, Posea, Mariana, Jinga, Gabriela, Radulian 2019: Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18 (2): 926–931
- <sup>xvi</sup> Sha, Li, Shao, Mingjun, Liu, Chuanhe, Wu, Yongning, Chen, Yuzhi 2019: A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Food Allergies Among Children Younger Than Ages 14 Years in a Beijing Urban Region. *Allergy and Asthma Proceedings* 40 (1): e1-e7