

Ympäristötekijöiden vaikutus allergisen astman kehittymiseen lapsilla

Tira Grahn
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma
Turun yliopisto
Biolääketieteen koulutusohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Biolääketieteen laitos
26.5.2026

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

Tiivistelmä

Astma on lasten yleisin pitkäaikaissairaus, jota esiintyy 6–10 % lapsista. Lapsuuden yleisin muoto on allerginen astma. Se on keuhkoputkien limakalvojen tulehduksellinen sairaus, johon liittyy keuhkoputkien supistumistaipumus. Oireisiin kuuluvat limaneritys, yskä, hengenahdistus sekä hengityksen vinkuna. Näille oireille on tyypillistä vaihtelevuus vuorokaudenajan, vuodenaikojen sekä allergeeneille altistumisen mukaan. Allergisen astman diagnoosien määrä on kasvanut lapsilla viime vuosikymmenet etenkin vauriaissa kehittyneissä maissa keskimäärin 0,13 % vuodessa ja kaikissa ikäryhmissä sairastuneiden määrän arvioitu kasvavan 50 % joka kymmenes vuosi. Allergisella astmalla on kauaskantoisia vaikutuksia aikuisikään saakka ja se voi pahimmillaan johtaa korkeampaan kuolleisuuteen, mikä on yleisempää kehittyvissä maissa. Sairauden puhkeamisesta on muodostettu kolme vaihtoehtoista hypoteesia: hygieni-, biodiversiteetti- ja epiteelitestehypoteesi, jotka kaikki ovat kytköksissä kehon ulkopuolelta tuleviin tekijöihin.

Erilaiset ympäristötekijät voivat aiheuttaa perinnöllisesti alttiille lapsille allergisen astman puhkeamisen. Hygieniahypoteesin mukaan altistuminen erilaisille taudinaiheuttajille kuten loisille voi vaikuttaa ehkäisevästi ei-tarttuviin tauteihin kuten allergiseen astmaan ja atooppiseen ihottumaan, mutta tulokset eivät ole kaikilta osin yhteneviä. Uudempana teoriana on esitetty biodiversiteettihypoteesi, jonka mukaan yhteys erilaisiin luonnon ympäristöihin lisää ihmisen kehossa elävien mikro-organismien lajimäärää. Tällöin lajien määrän kasvu tasapainottaa vastustuskykyä ja suojaa sekä tulehduksellisilta sairauksilta että erilaisilta allergioilta. Lajien määrän vähentyessä ympäristöön liittyvien tekijöiden takia alttius sairastumiseen kasvaa. Näitä aiempia hypoteeseja täydentämään on kehitetty epiteelin läpäisyestehypoteesi, jonka mukaan ulkoiset tekijät kuten siivouksessa käytetyt kemikaalit, pölypukkien allergeenit sekä mikromuovit häiritsevät keuhkojen epiteelin normaalia toimintaa, mikä johtaa tulehdusreaktioon.

Negatiivisesti kehon mikro-organismeihin vaikuttavia eli allergiselle astmalle altistavia tekijöitä lapsuudessa ovat syntyminen keisarileikkauksella, antibiootit ensimmäisen kuukauden aikana syntymästä, äidinmaidonkorvikkeen käyttö äidinmaidon sijaan sekä kaupungissa asuminen. Nämä tekijät yksipuolistavat lapsen kehon mikrobistoa, jolloin kehon vastustuskyky heikkenee ja alttius tulehduksellisiin sairauksiin lisääntyy. Myönteisesti vaikuttavia suojaavia tekijöitä ovat vastaavasti alatiesynnytyksestä, imetyksestä sekä maaseutumaisesta ja runsaslajisesta kasvuympäristöstä peräisin olevat bakteerikannat.

Vaikka allergisen astman syntyyn vaikuttavia tekijöitä tunnetaan useita, vielä toistaiseksi on epäselvää, kuinka suuri vaikutus eri tekijöillä on. Suojaavat tekijät tunnetaan pääpiirteittäin huonosti. Selvittämättä on vielä esimerkiksi se, että johtuvatko myönteiset vaikutukset yksittäisistä bakteerilajeista vai eri lajien kokonaismäärästä kehossa. Tutkimusten mukaan on kuitenkin selvää, että kehon omaan mikrobiomiin ja tätä kautta astman puhkeamiseen lapsuudessa voidaan vaikuttaa jo ennen syntymää ja lisäksi varhaislapsuuden kasvuympäristöllä voi olla joko suotuisa tai epäsuotuisa vaikutus astman kehittymiseen.

Avainsanat: allergisen astman kehitys, mikrobiomi, biodiversiteetti

Lyhenneluettelo

HRV	Rinovirus
MAMP	Mikrobeihin liittyvä molekyylikuvio, engl. microbe-associated molecular pattern
NK-solu	Luonnollinen tappajasolu
rRNA PCR	Ribosomaalisen ribonukleinihapon polymeraasiketjureaktio, eng. ribosomal RNA polymerase chain reaction
RSV	RS-virus, eng. respiratory syncytial virus
T _H 2	T-auttajasolu 2
TLR	Tollin kaltainen reseptori
T _{reg}	T-säätelijäsolu
VDR	D-vitamiinireseptori

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Allerginen astma	7
2.1	Taudinkuva ja -kehitys	7
2.2	Perinnöllinen alttius	8
2.3	Keuhkoissa ja hengitysteissä luonnostaan esiintyvät mikrobit	10
2.4	Astman kehitykseen vaikuttavat tunnetut mikrobit	11
3	Kasvuympäristön mikrobiomi ja siihen vaikuttavat tekijät	15
3.1	Raskausaika	15
3.2	Ympäristötekijöiden vaikutus syntymästä kahteen ikävuoteen asti	16
3.3	Myöhemmän lapsuusajan ympäristötekijät	18
4	Hypoteesit	20
5	Tiedon puutteet	23
6	Yhteenveto ja johtopäätökset	24
	Lähteet	25

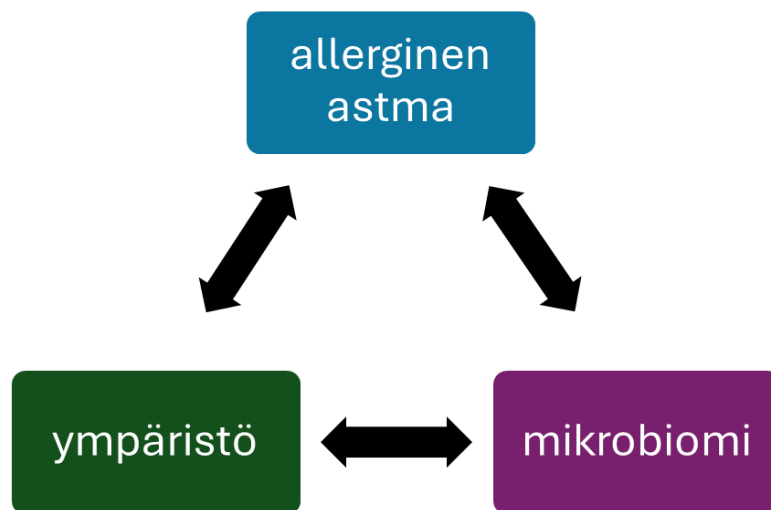
1 Johdanto

Astma on lasten yleisin pitkäaikaissairaus, jota esiintyy Suomessa 6-10 % lapsista (*Astma lapsella*, 2024). Sen yleisin esiintymismuoto lapsuudessa on allerginen astma, joka muodostaa 62-70 % lasten saamista diagnooseista, joista suurin osuus on varhaislapsuudessa (Pakkasela *ym.*, 2020). Allergiseen ilmiasuun kuuluvat allerginen nuha, hengityksen vinkuna ja esimerkiksi ruoka-allergiat (Akinbami, Simon ja Schoendorf, 2016).

Vuonna 2017 tehdyn FinTerveys kyselytutkimuksen perusteella astman ilmaantuvuus Suomessa on yli 30-vuotiailla aikuisilla 10–14 %. Yli 30 %:lla on ollut lisäksi allergista oireilua (Koponen *ym.*, 2018). Suomen lisäksi astma on erityisesti vauraiden, kehittyneiden maiden sairaus ja astmaa sairastavia on arvioitu olevan noin 262 miljoonaa vuonna 2019, ja määrän arvioidaan kasvavan n. 0,13 % vuodessa. Allerginen astma liittyy tiiviisti kehittyneisiin maihin ja ympäristötekijöiden kuten teollistumisen arvioidaan olevan kasvavan määrän taustalla (*The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2022).

Allergisen astman kehittymiseen lapsuudessa on tähän mennessä yhdistetty monia eri perintötekijöihin sekä kasvuympäristöstä tuleviin altistuksiin liittyviä tekijöitä. Sairastumismekanismin taustatekijöistä on kehitetty vuosikymmenten mittaan useita hypoteeseja: hygieniahypoteesi, biodiversiteettihypoteesi sekä epiteelin läpäisyestehypoteesi, joissa on yhtäläisyyksiä sekä eroavaisuuksia (Strachan, 1989; Haahtela *ym.*, 2013; Pothoven ja Schleimer, 2017). Kaikkia hypoteeseja kuitenkin yhdistävät mikrobit sekä ympäristön vaikutus allergisen astman kehittämisessä (kuva 1). Yhteinen näkemys on, että epäsuotuisat muutokset kehon mikrobiomissa saavat aikaan muutoksia immuunisäätelyssä sekä tulehduksellisissa reaktioissa, mikä johtaa geneettiseen alttiuteen yhdistettynä tyypin 2 tulehdukseen hengityselimistöissä.

Tutkielman tavoitteena on tarkastella sekä mikrobiomin että ympäristön vaikutuksia allergisen astman kehittämisessä lapsilla. Tässä tutkielmassa luodaan yleiskatsaus allergisen astman taudinkuvaan ja kehitykseen sekä taustatekijöihin kuten hengitysteiden mikrobiomiin ja selvitetään sairastumiselta suojaavia sekä altistavia tekijöitä.



Kuva 1. Allergisen astman, mikrobiomin ja ympäristön välinen vuorovaikutus.

2 Allerginen astma

2.1 Taudinkuva ja -kehitys

Allerginen astma on monimutkainen tulehduksellinen tila, jossa kehon immuunijärjestelmä reagoi liiallisesti ulkoisiin, useimmiten vaarattomiin tekijöihin kuten allergeeneihin. Sen syntymiseen tarvitaan geneettinen alttius ja erilaisia ympäristöstä tulevia vaikutteita kuten esimerkiksi allergeenialtistus, tupakansavu tai virusinfektio, jotka toimivat ns. laukaisijana. Lapsilla allergisen astman kehittymiseen on todettu vaikuttavan paljon ulkoisia tekijöitä. Allerginen astma on yksi astman alatyypeistä, mutta kaikki eri alatyypit ovat hyvin heterogeenisiä. Niillä on kuitenkin paljon yhteisiä sekä yksilöllisiä piirteitä, jotka vaikuttavat oireiden vakavuuteen sekä hoitoon (Mims, 2015).

Allergista astmaa kutsutaan toisinaan nimellä atooppinen astma, koska sillä on vahva yhteys atooppiseen ihoon sekä erilaisiin allergioihin, jotka voivat sekä pahentaa astmaoireita että aiheuttaa astmakohtauksen. Atopialla, allergioilla sekä allergisen astman puhkeamisella on havaittu yhteys: T_H2-soluihin (T-auttajasolu 2) liittyvä tulehdusreaktio (León, 2023). Allergista astmaa sairastavan henkilön hengitystiet reagoivat yleensä voimakkaasti allergeeneihin kuten pölypunkkeihin, eläinten hilseeseen ja siitepölyyn aiheuttaen liiallista limaneritystä, keuhkoputkien supistumista ja tulehdusreaktion hengityselimistöissä, mikä puolestaan johtaa hengitysvaikeuksiin ja astmalle tyypilliseen vinkunaan (Inouye *ym.*, 1985; Romanet-Manent *ym.*, 2002). Pienillä, jopa ≤3-vuotiailla lapsilla hengityksen vinkumisen on havaittu ennustavan myöhemmin puhkeavaa astmaa (Henderson *ym.*, 2008; den Dekker *ym.*, 2016).

Allergisen astman kehittyminen lapsuudessa voidaan jakaa karkeasti kahteen vaiheeseen: varhaiseen herkistymisvaiheeseen ja sen jälkeiseen efektorivaiheeseen. Herkistymisvaiheen alkua on vaikea jäljittää, koska se on yleensä oireeton. Sen aikana kuitenkin kehittyvät allergeenispesifit immunoglobuliini E- (IgE) sekä T-soluvasteet normaaleja, vaarattomia antigeenejä kohtaan, koska immuunivastetta säätelevät T-säätelijäsolut (T_{reg}) eivät estäkään T-soluvälitteisen tulehdusreaktion syntyä säätelymekanismin pettäessä. Tällöin allergeenit saavat aikaan IgE:n ja tyypin 2 immuunireaktion, joka tulee esiin allergiaoireina. Efektorivaiheeksi kutsutaan oireellista vaihetta ja se voidaan myös jakaa kahteen osaan, välittömään ja myöhäiseen vasteeseen. Efektorivaiheessa eri immuunisolut muodostavat yhdessä kroonisen tulehduksen hengityselimistöissä, mikä johtaa altistustilanteessa allergialle tyypillisiin oireisiin.

Välittömässä vasteessa tärkeimpiin tekijöihin kuuluvat T_H2 -solut aiheuttavat tulehdusta limakalvoilla saavuttuaan paikalle varastonaan toimivista imusolmukkeista. Plasmasolujen tuottama spesifi IgE sitoutuu kudoksissa oleviin syöttösoluihin, joiden määrä kasvaa. Keuhkoihin kulkevat lisäksi basofiiliset jyväsolut, jotka peittyvät myös IgE:llä. Allergisen tulehduksen alueella vaikuttavat myös eosinofiilit, jotka vapauttavat kudsvaurioita pahentavia myrkyllisiä yhdisteitä. Toistuva allergeenialtistus saa syöttösolut ja basofiilit IgE:n ristisidokseen perustuen vapauttamaan välittäjäaineita, mikä johtaa liman liikaeritykseen, kudoksen turvotukseen, verisuonten laajenemiseen ja keuhkoputkien supistumiseen (Komlósi *ym.*, 2022).

Myöhäinen vaste ajoittuu neljästä tunnista muutaman päivän pituiseen ajanjaksoon, jolloin kudokseen vapautuneet välittäjäaineet värväävät paikalle ja aktivoivat lisää tyypin 2 tulehdusreaktioon liittyviä soluja. Tämä johtaa mm. aktivoitujen eosinofiilien, T_H2 -solujen, M2-makrofagien ja luonnollisten tappajasolujen (NK) paikalliseen kerääntymiseen ja allergisen astman krooniseen oirekuvaan. Toistuvat kudsvauriot käynnistävät keuhkoissa paranemisprosessin, joka edistää rakenteellisia muutoksia kuten sidekudoksen muodostumista ja sileän lihaksen sekä tyvikalvon paksuuntumista hengitysteissä johtaen kudoksen uudelleenmuovautumiseen (Komlósi *ym.*, 2022).

2.2 Perinnöllinen alttius

Allergisen astman puhkeamiseen liittyy vahvasti perinnöllinen alttius, joka on todistettu sekä genomilaajuisilla assosiaatiotutkimuksilla (eng. GWAS, genome-wide association study) että kaksostutkimuksilla. Siihen liitettyjä geenejä on paikannettu useisiin lokuksiin perimässä, kuten esimerkiksi kromosomeihin 1, 5 ja 6 (taulukko 1) (Thomsen *ym.*, 2010; Ponínska *ym.*, 2011; Pividori *ym.*, 2019). Löydettyjen geenien on huomattu vaikuttavan monipuolisesti ihmisen immunitettiin sekä geenien transkriptioon. Löydettyjen geenien joukosta ei kuitenkaan ole pystytty erottamaan yksittäisiä voimakkaasti altistavia geenejä vaan lukuisia geenejä, joilla kaikilla on pieni vaikutus kokonaisuuteen (Chang *ym.*, 2012). Esimerkiksi *PTGER*-geeni sijaitsee kromosomissa viisi ja koodaa prostaglandiini E – reseptoria. Se on yhdistetty allergiaan sekä autoimmuunisairauksiin liittyvään lokukseen ja vaikuttaa mm. T-solujen signalointiin (Hinds *ym.*, 2013). Usein geneistä on havaittu yhden nukleotidin polymorfismia, jolloin yksittäinen DNA:n nukleotidi on vaihtunut toiseksi. *FLG*-geenin mutaatioiden on puolestaan

havainnoitu liittyvän vahvasti astmaoireiden vaikeuteen ja atooppiseen ihoon. Se koodaa ihon läpäisyesteen filaggrini-proteiinia, jota löytyy epidermisen sarveiskerroksen pinnalta, koska se osallistuu epidermisen erilaistumisprosessiin (Ponińska *ym.*, 2011; Chan *ym.*, 2018). *FLG*-geeniin liittyviä itsenäisiä toiminnanmenetysmutaatioita tunnetaan ainakin kahta eri tyyppiä (Palmer *ym.*, 2007). Kaikkien allergiseen astmaan liittyvien geenien toimintamekanismeja ei kuitenkaan tunneta vielä täysin.

Taulukko 1. Allergiseen astmaan liitettyjen geenien lokukset ja todennäköiset toimintamekanismit. Taulukko on mukailtu Komlósi *ym.*, (2022) artikkelin pohjalta.

Geeni	Lokus	Todennäköinen toiminta	Lähde
<i>CD14</i>	5q31.3	immuunivaste, hahmontunnistusreseptori	(Martinez, 2007; Kljaic-Bukvic <i>ym.</i> , 2014)
<i>FLG</i>	1q21.3	epidermaalinen erilaistuminen	(Palmer <i>ym.</i> , 2007; Ponińska <i>ym.</i> , 2011; Chan <i>ym.</i> , 2018; Pividori <i>ym.</i> , 2019)
<i>HLA-B</i>	6p21.33	antigeeniä esittelevä proteiini, itsesietoisuus	(Ferreira <i>ym.</i> , 2011; Bønnelykke <i>ym.</i> , 2013)
<i>IL9</i>	5q31.1	solunjakautuminen, solujen säätely	(Sordillo <i>ym.</i> , 2015)
<i>MYC</i>	8q24.21	transkriptiotekijä, B-solujen jakautuminen ja erilaistuminen	(Bønnelykke <i>ym.</i> , 2013)
<i>NFATC2</i>	20q13.2	transkriptiotekijä, aktivoitu T-solujen geenitranskriptio	(Hinds <i>ym.</i> , 2013; Jakobi <i>ym.</i> , 2020)
<i>ORMDL3 /GDSMA</i>	17q21	endoplasmakalvoston Ca ²⁺ -homeostaasi ja laskostumattomien proteiinien vaste, sfingolipidien aineenvaihdunta, eosinofiilien liikkuvuus (<i>ORMDL3</i>); mitokondrioiden oksidatiivisen stressin modulaattori (<i>GSDMA</i>)	(Moffatt <i>ym.</i> , 2007, 2010; Stein <i>ym.</i> , 2018)
<i>PTGER</i>	5p13.1	prostaglandiinireseptori, T-solujen signalointi, ihon immunitetti	(Hinds <i>ym.</i> , 2013)

Geenit eivät kuitenkaan yksin laukaise lapsuudessa kehittyvää allergista astmaa, vaan ympäristötekijät ja jopa äidin raskausaika vaikuttavat sairauden puhkeamiseen. Useissa tutkimuksissa löydettyjä tekijöitä ovat esimerkiksi altistumiset tupakansavulle, ilmansaasteille, tietyille patogeenisille viruksille sekä äidin raskausaikaiselle antibioottien käytölle (Castro-

Rodriguez *ym.*, 2016; Komlósi *ym.*, 2022). Nämä ympäristötekijät voivat aiheuttaa astmaan liitettyihin geeneihin epigeneettisiä muutoksia metyloimalla DNA:ta, jolloin geenin ilmentyminen muuttuu. Toinen tapa, jolla ulkoiset tekijät voivat vaikuttaa geenien luentaan, ovat histonimodifikaatiot kuten asetylaatio. Ne voivat kokonaan estää geenin luennan tai parantaa sen ilmenemistä. Ympäristötekijät kuten allergeenit voivat näiden mekanismien kautta aiheuttaa liiallista immuunivastetta muun muassa allergeenialtistuksessa johtaen herkistymis- ja efektorivaiheeseen (Fiuza *ym.*, 2021; Stikker, Hendriks ja Stadhouders, 2023).

2.3 Keuhkoissa ja hengitysteissä luonnostaan esiintyvät mikrobit

Keuhkojen luultiin kauan olevan steriilit ja tilanteen muuttuessa vasta sairauden kuten keuhkokuumeen yhteydessä, jolloin patogeeniset bakteerit ovat päässeet keuhkoihin aiheuttamaan infektiota. Teoriaa steriiliydestä haastettiin kunnolla vasta vuonna 2010, kun Hilty *ym.* (2010) tutkivat sekä terveiden että astmaa sairastavien henkilöiden keuhkoista otettuja näytteitä. Näytteitä kerättiin bronkoalveolaarisella huuhtelulla ja harjaamalla keuhkoputkista solunäytteitä. Terveiden henkilöiden näytteiden havaittiin sisältävän samankaltaisia, mutta kuitenkin erillisiä bakteereita ylempiin hengitysteihin verrattuna. Astmaa sairastavilla henkilöillä taas todettiin tutkimuksessa olevan erottuvia bakteeriyhteisöjä, joista *Proteobacteria* oli suhteellisesti runsastunut (Hilty *ym.*, 2010). Myöhemmät tutkimukset ovat jatkaneet keuhkojen ja hengitysteiden mikrobiomin karakterisointia normaalitilassa ja sairauksissa hyödyntäen 16S rRNA PCR:ää (ribosomaalisen RNA:n polymeerasiketjureaktio) ja sekvensointia. Terveen ja poikkeavan mikrobiomin erottaminen toisistaan on kuitenkin osoittautunut haastavaksi. Toisinaan sairauden takana voi olla keuhkojen ja hengitysteiden oma mikrobiomi, jossa mikrobien väliset suhteet ovat muuttuneet sen sijaan, että aiheuttajana olisi kehon ulkopuolelta tullut patogeeni.

Terveiden ihmisten keuhkoista on tähän mennessä löytynyt paljon erilaisia bakteereja. Kaikista runsaslukuisimpia ovat olleet Bacteroidetes-pääjaksoon kuuluvat bakteerit kuten *Prevotella* sekä keuhkojen näytteenottopaikan mukaan pääjaksojen Firmicutes tai Proteobacteria eri bakteerilajit (Dickson *ym.*, 2015). Firmicutes-pääjaksoon sisältyviä stafylokokkeja ja streptokokkeja pidetään yleisesti patogeenisina, mutta osa jälkimmäisestä ryhmästä on hengitysteissä eläviä kommensaaleja (Handem *ym.*, 2025). Tutkimuksissa on havaittu myös Actinobacteria- ja Fusobacteriota-pääjaksojen eri lajeja (Hilty *ym.*, 2010). Lajit ovat pitkälti

samoja terveillä ja allergiseen astmaan sairastuneilla lapsilla, mutta niiden väliset suhteet ovat muuttuneet ja sairastuneiden hengitysteistä on löytynyt enemmän patogeenisia lajeja.

Bakteerien ohella keuhkoista on tunnistettu lisäksi useita sienilajeja. Näihin lukeutuvat esim. kotelosienet (Ascomycota) ja kantasienet (Basidiomycota). Sienisuvuista on pystytty tunnistamaan mm. *Candida*-, *Penicillium*-, *Fusarium*-, *Cladosporium*- ja *Saccharomyces*-sukujen lajeja (Tipton, Ghedin ja Morris, 2017; Sharma *ym.*, 2019). Sieniin ja hiivoihin kohdistuvissa tutkimuksissa on useita haasteita, joista huomattavimpiin kuuluu niiden pieni biomassa keuhkoissa. Vaikeutta lisäävät sienten genomiin liittyvien tietokantojen puutteet, lajien vähäinen esiintyvyys näytteissä sekä vääristymät 18S rRNA:n amplifikaatiossa. Sienten vaikutusmekanismeja keuhkojen toimintaan terveillä yksilöillä ei juuri tunneta.

Terveiden keuhkojen viruskantojen tutkimus on myös osoittautunut haastavaksi, koska viruksilla ei ole samalla tavoin keskenään yhteisiä konservoituneita alueita genomissaan kuten bakteereilla ja sienillä. Siksi viruksia tutkitaan täsmätutkimuksina etsimällä sekvensoimalla tiettyjä lajeja. Keuhkoissa hallitsevaksi on osoittautunut *Anelloviridae*-heimo, toisena perässään *Redondoviridae*, mutta satunnaislöydöksinä on havaittu papilloomaviruksia, retroviruksia ja herpesviruksia (Willner *ym.*, 2009; Young *ym.*, 2015; Abbas *ym.*, 2019). Kuitenkaan *Anelloviridae*- ja *Redondoviridae*-heimojen toimintaa hengityselimissä ei tunneta vielä tarpeeksi, mutta niiden arvellaan ottavan osaa immuunijärjestelmän kehitykseen (Freer *ym.*, 2018).

2.4 Astman kehitykseen vaikuttavat tunnetut mikrobit

Astman laukaiseviin tekijöihin lapsuudessa liittyvät muiden tekijöiden ohella vahvasti myös mikrobit. Ihmisen oma mikrobiomi koostuu pääasiassa erilaisista bakteereista, mutta hengitysteistä ja suolistosta on löydetty lisäksi arkkeja, sieniä ja viruksia pienemmissä määrin (Ursell *ym.*, 2012; Pérez, 2021). Mikrobien osuutta taudinkehityksessä on tutkittu laajalti ja ainakin virusten osalta tunnetaan jo useita alttiutta lisääviä tyyppejä kuten RS-virus (RSV) ja rinovirukset (HRV) (MacDowell ja Bacharier, 2005; Krishnamoorthy *ym.*, 2012; Raita *ym.*, 2021; Jackson ja Gern, 2022). Bakteereilla on puolestaan todettu olevan sekä suojaavia että allergiselle astmalle altistavia lajeja. Tutkimuksissa on todettu esimerkiksi *Moraxella catarrhalis* -lajin lisääntyneen määrän kuukauden ikäisten vauvojen hengitysteissä nostavan riskiä hengityksen vinkumiselle/astmalle nelinkertaiseksi seitsemään ikävuoteen mennessä

verrattuna bakteerin määrään terveiden lasten hengitysteissä (Bisgaard *ym.*, 2007; Sunde *ym.*, 2024). Virusten ja bakteerien lisäksi sienet ovat nousseet esiin mahdollisena taustavaikuttajana ja niiden liiallisen määrän tai dysbioosin kehossa on todistettu vaikuttavan allergisten sairauksien kehittymiseen (Behbod *ym.*, 2015).

Mikrobeilla on useita vaikutustapoja kehon immuunijärjestelmään suolisto-keuhkoakselin kautta. Ruuansulatusjärjestelmä ja keuhkot ovat yhteydessä toisiinsa kaksisuuntaisesti. Tämä signaaliverkosto säätelee immuunivasteita ja vaikuttaa hengityselinsairauksien etenemiseen sillä mikrobiomi ja aineenvaihduntatuotteet saavat aikaan muutoksia immuunijärjestelmän homeostasiassa. Vaikutusmekanismeja on useita: mikrobien aineenvaihduntatuotteet, mikrobiomin epätasapainotilan aiheuttama tulehdus ja limakalvojen läpäisyesteen vauriot (Ge *ym.*, 2025).

Suolistobakteerit tuottavat lyhytketjuisia rasvahappoja – asetaattia, propionaattia, butyraattia – fermentoimalla ravinnosta saatuja kuituja. Nämä rasvahapot pystyvät sitoutumaan erilaisiin solupintojen reseptoreihin ja vähentämään tulehdusta edistävien sytokiinien tuotantoa. Esimerkiksi butyraatti pystyy vähentämään GATA3-proteiinin (GATAa sitova proteiini 3) ilmentymistä *in vivo*, mikä johtaa tyypin 2 allergisen tulehduksen vähentymiseen (Lewis *ym.*, 2019). Se pystyy myös lisäämään T_{reg}-solujen ja IL-10 (interleukiini 10) tuottavien T-solujen erilaistumista indusoimalla anti-inflammatoristen molekyylien ilmentymistä dendriittisoluissa ja makrofageissa (Erdman *ym.*, 2005).

Mikrobiomin epätasapainotila voi aiheutua esimerkiksi antibioottien käytöstä, koska antibiootit pystyvät muuttamaan mikrobien keskinäisiä suhteita vähentämällä tiettyjä bakteeri- ja sienilajeja, mikä johtaa mm. vastustuskyvylle tärkeiden bakteeriligandien kuten mikro-organismeihin liittyvien molekyylikuvioiden (MAMP) menetykseen. Tällöin immuunijärjestelmän homeostasian säätely häiriintyy, koska TLR:t (Tollin kaltaiset reseptorit) eivät pääse kosketuksiin MAMP:ien kanssa ja elimistössä tuotetaan vähemmän tulehdustilan tasapainoa sääteleviä T_{reg}-soluja (Park *ym.*, 2019). Tällaisten varhaislapsuudessa tapahtuvien muutosten on todettu altistavan allergisen astman synnylle (Russell *ym.*, 2012).

Tutkimus- ja diagnosointimenetelmien kehittyessä näytteistä saatua tutkimusdataa on pystytty yhdistelemään paljon kattavammin kuin aikaisemmin. Kehon mikrobiomia tutkitaan tekemällä näytteistä PCR, josta saatu DNA tai RNA voidaan tarvittaessa sekvensoida mikrobien

tunnistamiseksi, ja sen mahdollisesti aiheuttaman infektion hoitamiseksi (Ursell *ym.*, 2012). Astmaan sairastuvien lasten mikrobiomin monimuotoisuuden on havaittu olevan vähäisempi jo viikon ja kuukauden ikäisenä kuin verrokeillaan, joten mikrobistolla voi olla ennalta arveltua suurempi rooli allergisen astman kehityksessä (Abrahamsson *ym.*, 2014).

Virusinfektio vaikuttaa kehon immuunijärjestelmään ja voi horjuttaa sen tasapainoa etenkin silloin, jos taustalla on perinnöllinen alttius allergisiin sairauksiin. HRV-infektioiden on todettu esimerkiksi COAST- ja COPSAC-syntymäkohorteissa vuorovaikuttavan voimakkaasti 17q21-genotyypin kanssa siten, että varhaislapsuuden infektion aiheuttama vinkuna on johtanut suurella todennäköisyydellä astman puhkeamiseen myöhemmin lapsuudessa (Çalışkan *ym.*, 2013). Virusinfektiolla on useita mekanismeja, jotka myötävaikuttavat astman syntyyn. Se saa aikaan sytokiinien ja tulehdusvälittäjäaineiden tuotannon, joka näkyy hengityselimistön epiteelin pinnalla tulehdusreaktiona. Valkosolujen aktivaatio saa ne tuottamaan sytokiineja ja tulehdusvälittäjäaineita, jotka voimistavat tulehdusta epiteelissä. Valkosolujen aktivaatio ja tulehdusvälittäjäaineet saavat epiteelin alaiset fibroblastit ja sileät lihassolut jakaantumaan, jolloin kudoksen paksuuntuu solujen määrän lisääntyessä. Prosessia kutsutaan uudelleenmuovautumiseksi. Tulehdusreaktio kuitenkin vaurioittaa samalla epiteelin pintaa, jolloin solujen väliset liitokset katkeavat, soluja voi kuolla ja alueen ympäriltä voi päästä uusia patogeeneja tai allergeeneja elimistöön, mikä vahvistaa tulehdusreaktiota ennestään (Hayashi *ym.*, 2022).

Bakteerien vaikutukset allergisen astman kehittymiseen eivät ole vielä täysin selvillä. Teon *ym.* tutkimuksessa *Moraxella*-, *Streptococcus*- ja *Haemophilus*-heimojen bakteerit olivat ylliedustettuina etenkin alle 2-vuotiaiden lasten alahengitystieinfektioiden yhteydessä otetuissa näytteissä (Teo *ym.*, 2018). Tutkimus lisäksi vahvisti aiempia toisen ryhmän tuloksia, joiden mukaan *Corynebacterium*-, *Alloiococcus*- ja *Staphylococcus*-heimojen dominoimissa 1,5 kk iässä, lapsilla oli huomattavasti vähemmän akuutteja hengitystieinfektioita ja stabiilimpi nenänielun mikrobiomi, mikä toimii astmalta suojaavana tekijänä (Biesbroek *ym.*, 2014). Teo *ym.* (2018) ehdottavat mahdolliseksi astman indusoijaksi bakteeri-infektion laukaisemaa paikallisen ympäristön säätelyhäiriötä, joka altistaa primaarisille virusinfektioille. Ne puolestaan altistavat lapsen astman kehittymiselle. Teoriaa tukee ainakin *Moraxellan* lisääntynyt määrä hengitysteissä 1-2 viikkoa ennen alahengitystieinfektiota, jolloin bakteerit edistäisivät virusten reseptorien ilmentymistä isäntäsoluissa (Teo *ym.*, 2018). Tarkan vaikutusmekanismin selvittäminen vaatii vielä lisätutkimuksia.

Sienikunnan ja siihen kuuluvien hiivojen rooli on jäänyt kauan virusten ja bakteerien tutkimuksen varjoon. Niiden tutkimus on lisääntynyt merkittävästi viime vuosina ja yhteyksiä on löytynyt muun muassa allergisiin sairauksiin ja hengityksen vinkumiseen lapsuudessa (Arrieta *ym.*, 2018). Eri sienilajien lukumäärää sekä runsautta on tutkittu pienillä lapsilla lähinnä ulostenäytteistä, jolloin saadaan kattava kokonaiskuva elimistön mykobiomista (Abrahamsson *ym.*, 2014; Arrieta *ym.*, 2018).

Yhteys allergisiin sairauksiin ja niiden pahenemiseen on kytketty immunomodulatorisiin prostaglandiineihin, joita tuottavat ainakin patogeeniset hiivat *Cryptococcus neoformans* ja *Candida albicans* ja niiden liikakasvu (Noverr *ym.*, 2001, 2005). Muita astmaan yhdistettyjä sienilajeja ovat *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* ja *Alternaria* (Behbod *ym.*, 2015). Hiivalääke flukonatsolin käytön on osoitettu johtavan suoliston mikrobiomin pitkäaikaiseen epätasapainoon, jossa lääkkeelle resistentit lajit selviytyvät ja kolonisoivat suolistoa ja lisäävät alttiutta allergisille hengitysteiden sairauksille (Wheeler *ym.*, 2016). Huonepölyn normaalia suuremmille hiivamäärille altistuneet lapset kuitenkin oireilevat vähemmän, eivät herkisty sieniallergeeneille tai kehitä astmaa 13 ikävuoteen mennessä yhtä todennäköisesti kuin verrokkinsa, joten hiivoista todennäköisesti löytyy myös suojaavia tekijöitä (Behbod *ym.*, 2015). Tutkimusten heikkoutena on kuitenkin vaikeus erottaa sienille ja hiivoille altistumisen kestoa ja altistuksen tarkkaa ajankohtaa. Erottelu sienten, hiivojen ja muiden immuunivastetta muokkaavien tekijöiden välillä on osoittautunut vaikeaksi. Lisäksi kaikkia lajeja ei pystytäkään kasvattamaan itiöistä laboratorio-olosuhteissa.

3 Kasvuympäristön mikrobiomi ja siihen vaikuttavat tekijät

3.1 Raskausaika

Useat tekijät voivat vaikuttaa lapsen astman kehitykseen jo ennen syntymää. Raskausaikana sikiö on kohdussa suojassa ulkomaailmalta, mutta altistuu istukan kautta äidin passiiviselle immunisaatiolle, johon kuuluvat esimerkiksi immunoglobuliinit ja sytokiinit. Äidin vastustuskykyyn vaikuttavat asiat kuten ruokavalio vaikuttavat sikiön vastustuskyvyn kehittymiseen ennen ja jälkeen syntymän (Rio-Aige *ym.*, 2021). Tutkimusta kuidun osuudesta äidin ja täten sikiön mikrobiomin muokkaamisessa on tehty toistaiseksi lähinnä hiirillä, mutta tulokset ovat lupaavia. Niiden mukaan runsaskuituinen ruokavalio raskauden aikana vähentää jälkeläisten astman riskiä epigeneettisen säätelyn kautta kasvattamalla asetaatin määrää. Tämä lyhytketjuinen rasvahappo, jota syntyy bakteerien aineenvaihdunnassa kuidun hajottamisen yhteydessä, lisää *FoxP3*-geenin promoottorin asetylaatiota. Asetylaatio on tärkeää astmaan liittyvien T_{reg} -solujen parhaimman mahdollisen toiminnan kannalta ja se myös vähentää tulehdusta edistävän IL-2 (interleukiini 2) syntymä (Thorburn *ym.*, 2015).

Äidin raskausaikana ravinnosta saaman D-vitamiinin määrä vaikuttaa hyvin todennäköisesti astman kehittymiseen, mutta tutkimustulokset eivät ole olleet täysin yhteneviä. Erot D-vitamiinia liian vähän ja riittävästi saaneiden äitien lapsilla eivät monessa tapauksessa olleet tilastollisesti merkittäviä, mutta jälkimmäisellä ryhmällä astmaa tai vinkuvaa hengitystä esiintyi hieman vähemmän (Camargo *ym.*, 2007, 2011; Litonjua *ym.*, 2016). D-vitamiinin vaikutuksen tarkkoja mekanismeja keuhkojen kehitykseen sikiöaikana ei vielä tarkasti tunneta, mutta joidenkin tutkimusten mukaan sen vaikutus välittyy ainakin VDR:n (D-vitamiinireseptori) kautta. Niitä on monosyyttien, syöjäsolujen sekä T-lymfosyyttien CD4 ja CD8 (pintamolekyyli, eng. cluster of differentiation 4 ja 8) pinnalla (Veldman, Cantorna ja DeLuca, 2000). Lisäksi eläin- ja soluviljelykokeissa on havaittu, että VDR:t ilmenevät myös keuhkoissa tyypin II pneumosyyteissä ja niiden lukumäärä kasvaa nopeasti hieman ennen syntymää ja laskee sen jälkeen. Tyypin II pneumosyytit tuottavat keuhkoissa pintajännitystä ylläpitäviä surfaktanttiproteiineja, jolloin raskaudenaikainen D-vitamiinin puutos johtaa kyseisen solutyypin erilaistumisen vähenemiseen ja vaikuttaa näin keuhkojen rakenteeseen (Nguyen *ym.*, 2004; Mandell *ym.*, 2015). Reseptoriin kiinnittyessään D-vitamiini vaikuttaa lisäksi hiirikokeiden perusteella tulehdusvälittäjäaine sytokiiniinien ilmenemiseen, IgE:n tasoon sekä keuhkojen eosinofiiliseen tulehdukseen vähentävästi eli allergisen astman oireet lieviytyvät sen

vaikutuksesta (Matheu *ym.*, 2003). Äidin D-vitamiinin saannista tulisikin huolehtia koko raskausajan, jotta sikiön keuhkot kehittyisivät normaalisti ja lapsen astman kehittymisen riski alenisi.

Äidin ravinnon kautta saamien kuidun ja D-vitamiinin lisäksi astman puhkeamisriskiin vaikuttaa antibioottien käyttö raskauden aikana. Niillä on suuria ja pitkäkestoisia vaikutuksia suoliston mikrobiomiin, johon lääkkeen käyttö voi aiheuttaa epätasapainotilan. Tuhoamalla taudinaiheuttajien ohella myös elimistölle suotuisia bakteereja, sikiön vastustuskyky ei pääse kehittymään normaalisti suolisto-keuhkoakselin kautta (Alhasan *ym.*, 2023). Antibioottien on useissa tutkimuksissa todettu lisäävän lapsena puhkeavan astman riskiä, mutta tulokset eivät ole täysin yhteneviä sen osalta, minkä raskauskolmanneksen aikana vaikutus on voimakkain (Mulder *ym.*, 2016; Geng *ym.*, 2021). Useammassa meta-analyysissä on havaittu sama yhteys, mutta eläimillä tehdyistä kokeista on saatu tuloksia puolesta ja vastaan. Joidenkin tutkimusten mukaan tietyillä antibiooteilla kuten vankomysiinillä ei olisi merkittävää vaikutusta astman kehittymiseen (Zhao *ym.*, 2015; Zhong *ym.*, 2021; Lingel *ym.*, 2022). Jopa noin neljännes raskaana olevista naisista käyttää antibiootteja ennen lapsen syntymää, joten niiden käyttöä riskitekijänä ei tule aliarvioida. Metsälän *ym.* (2015) tutkimuksessa havaittiin, että kefalosporiinit, makrolidit ja laajakirjoiset penisilliinit sekä antibioottien määrä raskausaikana nostivat riskiä selvästi. Lisäksi sekä ihmisillä että eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on nähty lapsen astmariskin kasvavan annosriippuvaisesti eli antibiootin annoskoon kasvaessa riski sairastumisriski on myöhemmin vastaavasti suurempi (Loewen *ym.*, 2018; Alhasan *ym.*, 2020).

3.2 Ympäristötekijöiden vaikutus syntymästä kahteen ikävuoteen asti

Tapa, jolla lapsi saapuu maailmaan, vaikuttaa tämän terveyteen ja alttiuteen allergisille sairauksille pitkäkestoisesti. Jos lapsi syntyy alateitse, hän altistuu välittömästi äidin mikrobistolle jo synnytyskanavassa ja äidin limakalvoilta sekä iholta. Lapsen syntyessä keisarileikkauksella, hän jää paitsi alatesynnytyksen mikrobialtistuksesta ja lapsen oma mikrobiomi on vähälajisempi kuin alateitse syntyneillä. Eroja näiden ryhmien välillä on pystytty havaitsemaan muun muassa tutkimalla mikrobien aineenvaihduntatuotteita sekä bakteerien lajimääriä (Gürdeniz *ym.*, 2022). Keisarileikkauksesta johtuvan puutteellisen mikrobialtistuksen on havaittu altistavan lapsuusiän astmalle ja muille allergisille sairauksille,

koska immuunijärjestelmä ei kehity yhtä monipuolisesti kuin verrokkiryhmällä (Gürdeniz *ym.*, 2022; Lee-Sarwar *ym.*, 2023). Lee-Sarwar *ym.* (2023) tutkimuksessa havaittiin yhdeksi todennäköiseksi mekanismiksi *Bacteroides*-suvun bakteerien ja mikrobien sfingolipidien vähäisyys lapsista otetuissa näytteissä.

Synnytystavan lisäksi tärkeimpiin astman mahdolliseen kehittymiseen vaikuttaviin tekijöihin kuuluu ravinto. Lapsen immuunijärjestelmän kannalta on merkitystä, imetetäänkö lasta vai tarjotaanko tälle korviketta. Lapsi saa äidinmaidosta ravinteiden lisäksi tulehdusta hillitseviä ja immunomodulatorisia yhdisteitä, jotka vaikuttavat mm. jo aiemmin mainittuun epigeneettiseen säätelyyn (Chen *ym.*, 2022). Esimerkiksi Harvey *ym.* (2021) systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin mukaan imetys vähensi hengityksen vinkunan todennäköisyyttä 32 % ensimmäisen elinvuoden aikana. Yhteyden havaittiin olevan vahvimmillaan kuuden kuukauden ikäisissä lapsissa, mutta heikentyvän hieman sen jälkeen. Vauvojen ruokintatapoja vertaileessa tutkimuksessa taasen havaittiin pulloruokinnan sekä äidinmaidolla tai korvikkeella lisäävän kohtalaisesti riskiä yskimis- tai vinkujaksoihin 12 ensimmäisen elinkuukauden aikana (Soto-Ramírez *ym.*, 2013) eli pulloitettu rintamaito ei ole yhtä tehokas suoja kuin lapsen rinnasta itse imemä.

Synnytystavan ja imetyksen lisäksi antibioottien käyttö pian syntymän jälkeen on myös yksi osatekijä. Suomalaisten lasten terveystiedoista kerätyt tulokset osoittivat, että alle kuuden kuukauden ikäisenä antibiootteja käyttäneillä todettiin enemmän allergisia sairauksia kuten atopiaa. Lisäksi samalla ryhmällä todettiin olevan suurempi lapsuusiän astman kumulatiivinen esiintyvyys, kun mahdolliset sekoittavat tekijät oli otettu huomioon (Räty *ym.*, 2024). Australialaisilla lapsilla tehdyn tutkimuksen mukaan antibioottien käyttö etenkin 6–12 kuukauden iässä aiheuttaa korkeimman riskin sairastua myöhemmin johonkin astmatyyppiin ikävuosien 6–15 välillä, mutta riski on kohonnut myös 0–24 kk ikäisillä antibiooteille altistuneilla sekä yli kolme antibioottikuuria syöneillä lapsilla (Lu *ym.*, 2023).

Myös vastasyntyneen ja alle 2-vuotiaan kodissa on lukuisia astmalle altistavia tekijöitä, jotka vaikuttavat mm. epigeneettisen säätelyn avulla B-soluihin tai aiheuttavat hengitysteissä kroonista tulehdusta. Altistaviin tekijöihin lukeutuvat home, eläinten hilse ja pölypunkit (taulukko 2) (Schatz ja Rosenwasser, 2014; Moira *ym.*, 2022). Lemmikkien läsnäololla lapsen ensimmäisen elinvuoden aikana on todettu olevan myös mahdollisesti astmaa ja allergioita ehkäiseviä ominaisuuksia (Hesselmar *ym.*, 2018). Suojaavia tekijöitä löytyy kodin

ulkopuolelta: ympäristön vehreys ja lajirunsaus sekä maatilamaiset ympäristöt ohjaavat immuunijärjestelmän kehitystä oikeaan suuntaan (taulukko 2) (Wang, Zhou ja Zhi, 2023; Dragunas *ym.*, 2026).

3.3 Myöhemmän lapsuusajan ympäristötekijät

Lasten oppiessa kävelemään ja liikkumaan itsenäisemmin, alkaa kodin ulkopuolisen maailman tutkiminen lisääntyä. Kasvu ympäristöstä tulevat altistukset ympäristölle sekä sisätiloissa että ulkona muokkaavat edelleen alttiutta allergisiin sairauksiin lapsuudessa tai myöhemmällä iällä. Ympäristön luonnonläheisyydellä ja kodin siisteydellä voi olla odotettua suurempi rooli tässä kehityskulussa.

Kotona lapsen altistus pölypunkeille, huonepölylle ja sienille kuten homeille ja hiivoille altistuminen saattaa jatkua koko lapsuuden. Huonepölystä löydetyn beetaglukaanin pitoisuuden on havaittu olevan yhteydessä jatkuvaan atooppiseen astmaan 11–14-vuotiaana riippumatta herkistymisestä *Alternaria* tai *Cladosporium* sienille (Maheswaran *ym.*, 2014). Beetaglukaania esiintyy luonnostaan sekä sienten että tiettyjen bakteerilajien soluseinämissä, joista sitä päätyy huonepölyyn (Akramiene *ym.*, 2007). Kotona etenkin sängystä voi löytyä pölypункkeja, joille on mahdollista herkistyä. Esimerkiksi korealaisilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin yhteys pölypunkkiherkistymisen ja allergiseen astmaan sairastumisessa kahdessa eri ikäryhmässä (4–7- ja 8–12-vuotiaat) (Shin *ym.*, 2005).

Ulkona elinympäristön vehreys ja luonnon monimuotoisuus vaikuttavat edelleen immuunijärjestelmän kypsymiseen. Kodin ympäristön vehreydelle altistumisen on huomattu vähentävän allergisen astman esiintyvyyttä 3–12-vuotiailla etenkin matalan lämpötilan (<17,66 °C) esikaupunki- ja maaseutuympäristöissä (Hu *ym.*, 2023). Samanlaista yhteyttä ei ole pystytty osoittamaan kaikissa vehreyteen liittyvissä tutkimuksissa, vaan tulokset ovat jääneet epä johdonmukaisiksi, vaikka onkin kyetty osoittamaan muita lasten allergisiin sairauksiin liittyviä yhteyksiä (Markevych *ym.*, 2020). Lasten on kuitenkin havaittu sairastavan astmaa enemmän kaupunkiympäristöissä kuin maaseudulla (Song *ym.*, 2023), jossa on todennäköisesti enemmän suojaavia tekijöitä.

Maaseudulla ja maatiloilla oleskelu vaikuttaa lapsiin suojaavasti. Esimerkiksi jatkuva ja pitkäkestoinen talliympäristölle altistuminen viiden vuoden ikään saakka liittyy kaikista

alhaisimpaan astman esiintyvyyteen (Riedler *ym.*, 2001). Samoilla lapsilla todettiin myös kaikista vähiten heinänuhaa sekä atooppista herkistymistä, mutta suoja astman puhkeamista vastaan ei ollut riippuvainen herkistymisestä (Riedler *ym.*, 2001). Suojaava vaikutus perustuu todennäköisesti gram-negatiivisten bakteerien endotoksiineihin sekä muihin mikrobien osiin, jotka vaikuttavat muun muassa interferoni gamman ja interleukiini-12:n tuotantoon elimistössä (Riedler *ym.*, 2001). Maatilojen positiivinen vaikutus näkyy lapsissa siten, että ne ennaltaehkäisevät kaikkia astman fenotyypppejä ja maatilalla kasvaneilla lapsilla on verrokkeja huomattavasti vähemmän astmaa (Illi *ym.*, 2012). Astman osalta vaikutus voitiin tutkimuksessa selittää altistumisella lehmillä, maatalan tuottamalle maidolle ja oljille (Illi *ym.*, 2012).

4 Hypoteesit

Immuunijärjestelmän säätelyn pettämislle ja siitä aiheutuville allergisille sairauksille astma mukaan lukien on kehitetty vuosikymmenten saatossa useita eri hypoteeseja. Vanhin näistä on hygieniahypoteesi 1980-luvun loppupuolelta, jota seurasi 2010-luvulla ensiksi biodiversiteettihypoteesi ja viimeisimpänä epiteelin läpäisyestehypoteesi.

Hygieniahypoteesin kehitti 1980-luvulla David P. Strachan, joka käsitteli tutkimusartikkelissaan kotitalouksien asukasluvun, hygienian tason ja heinänuhan välisiä suhteita (Strachan, 1989). Hän muodosti tutkimuksesta johtopäätöksen, jonka mukaan lapsuusaikajan virusinfektioiden aiheuttamat hengitystieinfektiot eivät olisi suoraan atopian taustalla. Sen sijaan allergisia oireita ehkäisisi varhaislapsuudessa vanhempien sisarusten ”epähygieenisen kontaktin” aiheuttamat infektiot varhaislapsuudessa tai vaihtoehtoisesti jo sikiöaikana. Lisäsuojaa voi hypoteesin mukaan tarjota uusi, myöhempi infektio tai uusintainfektio nuoremmilta sisaruksilta. (Strachan, 1989)

Hygieniahypoteesi ei yksin pystynyt selittämään kaikkia muutoksia allergisten ja tulehduksellisten sairauksien määrän kasvussa, joten sen lisäksi Haahtela *ym.*, (2013) kehittivät katsausartikkelissaan täydentävän biodiversiteettihypoteesin. Hypoteesin mukaan ympäristön monimuotoisuuden väheneminen, kaupungistuminen ja sen aiheuttamat muutokset elämäntyyliin aiheuttavat köyhtymistä myös kehon mikrobistoon, mikä altistaa tulehduksellisille sairauksille (Haahtela, 2019). Yhtenä merkittävimmistä mekanismeista pidetään vähäisemmän mikrobialtistuksen takia vähenevää TLR-signaalointia, jolloin immuunijärjestelmän tasapaino järkkyy ja T_{reg}-soluja tuotetaan vähemmän säätämään elimistön tulehduksilaa. TLR:t osallistuvat lisäksi epiteelin homeostasian ylläpitoon ja kudosten korjaamiseen, joten altistuksen vähenemisellä on vaikutuksia myös kehon suojana toimivaan epiteeliin (Haahtela *ym.*, 2013). Allergiselle astmalle altistavina tekijöinä hypoteesi tunnistaa kaupungistumisen aiheuttaman alhaisemman kontaktin luontoon ja suojaaviksi tekijöiksi on tunnistettu vastaavasti luonnossa oleskelu, viheralueet asutuksen lähellä sekä maatalousympäristöt (taulukko 2) (Haahtela *ym.*, 2013).

Epiteelin läpäisyestehypoteesi keskittyy kehon epiteelisolujen ja niiden välisten liitosten rooliin allergisten, metabolisten ja autoimmuunisairauksien synnyssä, ja täydentää aiempia teorioita. Hypoteesin mukaan teolliset kemikaalit kuten pyykinpesuaineet ja muut kodissa käytettävät

siivouksemikaalit, ilmansaasteet ja elintarvikkeissa käytettävät emulgointiaineet vaurioittavat keuhkojen, suoliston ja ihon suojaavaa epiteeliä. Solujen välisten tiiviiden ja vyöliitosten hajotessa opportunistiset bakteerit ja ympäristömyrkyt pääsevät kulkemaan epiteelin läpi, jolloin ne pystyvät aiheuttamaan kroonista tulehdusta ja mikrobiston epätasapainoa, jotka johtavat allergisiin sairauksiin. (Akdis, 2021)

Taulukko 2. Allergiseen astman puhkeamiseen liittyviä ympäristötekijöitä.

Ympäristötekijä	Vaikutus astman kehittymiseen	Todennäköinen vaikutusmekanismi	Lähde
ilmansaasteet (pienhiukkaset, SO ₂ , NO ₂ jne.)	altistava	lisääntynyt allergeeneille herkistyminen, tulehdus keuhkoissa, hengitysteiden muovautuminen	(Khreis ym., 2017; Thurston ym., 2020; Bao ym., 2025; Suh ja Kim, 2026)
maaseutu ympäristöt / maatilat	suojaava	maatilamainen mikrobisto parantaa immuunijärjestelmän säätelyä	(Kirjavainen ym., 2019; Marques dos Santos ym., 2023; Johnson-Audu ja Simons, 2025; Dragunas ym., 2026)
vehreys	suojaava	parantaa immuunijärjestelmän säätelyä	(Ruokolainen ym., 2015; Wang, Zhou ja Zhi, 2023)
elin ympäristön lajiston monimuotoisuus	suojaava / altistava	parantaa immuunijärjestelmän säätelyä, mutta patogeenisten bakteerien lajirunsaus altistaa sairastumiselle	(Hanski ym., 2012; Donovan ym., 2018; Liddicoat ym., 2018)
pölypunkki (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farina</i>)	altistava	aiheuttaa epigeneettisen säätelyn häiriöitä, jotka vaikuttavat mm. B-solujen toimintaan, sekä hengitysteiden yliherkkyyttä	(Pascual ym., 2011; Shang ym., 2013; Schatz ja Rosenwasser, 2014)
eläinten hilse (kissa, koira)	suojaava / altistava	voi parantaa immuunijärjestelmän säätelyä, mutta allergeenialtistus aiheuttaa hengitysteissä kroonista tulehdusta moniherkistyneillä lapsilla	(Schatz ja Rosenwasser, 2014; Hesselmar ym., 2018; Moira ym., 2022)
home	altistava	allergeenialtistus aiheuttaa hengitysteissä kroonista tulehdusta	(Lin ym., 2016; Varga, Moshhammer ja Atanyazova, 2025)
siitepöly (puut, heinät, muut kasvit)	altistava	allergeenialtistus aiheuttaa hengitysteissä kroonista tulehdusta	(Schatz ja Rosenwasser, 2014; De Roos

ym., 2020; Wang
ym., 2025)

5 Tiedon puutteet

Allergisten sairauksien kehityskulkuun liittyviä mekanismeja ei vielä täysin tunneta. Esimerkiksi epiteelin läpäisyesteeseen pohjautuva hypoteesi ei vielä nykyisen tiedon valossa pysty vastaamaan kysymykseen, mitkä molekulaariset mekanismit saavat aikaan ns. vuotavan läpäisyesteen, jonka läpi esimerkiksi bakteerit pääsevät kulkemaan muualle elimistöön. Tämän vuoksi olisi tärkeää kehittää ja validoida erilaisia kokeellisia malleja, joilla pystytään tutkimaan ympäristöstä löytyvien antigeenien kulkua vioittuneen epiteelin läpi. Lisäksi olisi tärkeää tunnistaa spesifejä, epiteelivaurioihin liittyviä biomerkkiaineita. (Akdis, 2021)

Sikiönkehityksen aikana tapahtuvaa altistumista eri ympäristötekijöille olisi myös syytä tutkia lisää, koska äidin kautta tuleva kosketus ympäristöön muokkaa myös syntymättömän lapsen immuunivastetta mm. suoliston kautta (Ning *ym.*, 2025). Toistaiseksi tarkkoja mekanismeja, joilla suoliston mikrobiomi välittää sikiöaikaisen altistuksen vaikutukset lapsuusiän astmariskiin ei myöskään tunneta. Toistaiseksi vaikutusten arvioidaan liittyvän ainakin bakteerien aineenvaihduntatuotteisiin (Erdman *ym.*, 2005). Syntymän jälkeen varhaislapsuudessa on myös paljon altistavia tekijöitä kuten hengitystieinfektiot ja niitä hoitavat antibiootit, joista molemmat on yhdistetty korkeampaan allergisen astman puhkeamisen riskiin (Räty *ym.*, 2024). Kuitenkin näiden kahden eri tekijän itsenäisiä vaikutuksia voi olla vaikeaa arvioida, koska infektioita yleensä hoidetaan antibiooteilla. Asiaa mutkistaa entisestään se, että antibiooteilla yritetään välillä hoitaa myös virusten aiheuttamia infektioita, jos diagnoosin apuna ei ole käytetty laboratoriokokeita.

6 Yhteenveto ja johtopäätökset

Tutkielman tavoitteena oli luoda yleiskuvaa allergisen astman kehittymiseen johtavista ympäristötekijöistä ennen syntymää ja lapsuudessa. Tarkasteltavina olivat allergiseen astmaan liittyvät tekijät kuten sairausmekanismi, perinnölliset tekijät, ympäristötekijät ja niiden oletettu vaikutus elimistössä. Ympäristötekijöistä tunnistettiin sekä suojaavia että altistavia tekijöitä.

Tutkielmassa osoitettiin, että lapsen oma mikrobiomi ja sen monimuotoisuus ovat keskeisessä asemassa immuunijärjestelmän kehityksessä ja allergisten sairauksien puhkeamisessa. Käsitellyt hypoteesit selittävät allergisten sairauksien puhkeamista, mutta mikään niistä ei yksinään pysty selittämään sairauksien lisääntyntä määrää. Ympäristötekijöistä erityisesti maatilat tunnistettiin voimakkaasti suojaavaksi tekijäksi. Voimakkaasti altistavia olivat rinovirukset sekä bakteeri-infektiot. Mikrobiomin muovautuminen alkaa ympäristötekijöiden takia jo ennen syntymää ja jatkuu koko lapsuuden ajan. Mikrobiomi vaikuttaa hengityselimistön toimintaan muun muassa muuttamalla epigeneettistä säätelyä eli geenien ilmenemistä.

Tutkielman johtopäätöksenä voidaan todeta, että perinnöllisesti alttiilla lapsilla varhaislapsuuden kasvu ympäristöllä ja mikrobialtistuksella on ratkaiseva vaikutus allergisen astman puhkeamiseen. Ympäristötekijöiden aiheuttamat muutokset voivat aktivoida tai vaimentaa astmalle altistavia geenejä. Vaikka suojaavia ja altistavia tekijöitä on jo tunnistettu, niiden molekulaariset mekanismit ja vaikutussuhteet vaativat vielä lisätutkimusta. Tulevaisuudessa allergisen astman ehkäisyyn voidaan tarjota uusia keinoja vaikuttamalla lapsen mikrobiomiin jo ennen syntymää ja varhaislapsuudessa.

Lähteet

- Abbas, A.A. *ym.* (2019) "Redondoviridae, a Family of Small, Circular DNA Viruses of the Human Oro-Respiratory Tract Associated with Periodontitis and Critical Illness", *Cell Host & Microbe*, 25(5), s. 719-729.e4.
- Abrahamsson, T.R. *ym.* (2014) "Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age", *Clinical & Experimental Allergy*, 44(6), s. 842–850.
- Akdis, C.A. (2021) "Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?", *Nature Reviews Immunology*, 21(11), s. 739–751.
- Akinbami, L.J., Simon, A.E. ja Schoendorf, K.C. (2016) "Trends in allergy prevalence among children aged 0–17 years by asthma status, United States, 2001–2013", *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 53(4), s. 356–362.
- Akramiene, D. *ym.* (2007) "Effects of beta-glucans on the immune system", *Medicina*, 43(8), s. 597–606.
- Alhasan, M.M. *ym.* (2020) "Antibiotic use during pregnancy increases offspring asthma severity in a dose-dependent manner", *Allergy*, 75(8), s. 1979–1990.
- Alhasan, M.M. *ym.* (2023) "Antibiotic use during pregnancy is linked to offspring gut microbial dysbiosis, barrier disruption, and altered immunity along the gut–lung axis", *European Journal of Immunology*, 53(10), s. 2350394.
- Arrieta, M.-C. *ym.* (2018) "Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(2), s. 424-434.e10.
- Astma lapsella* (2024) *Duodecim Terveyskirjasto*. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00113> (Viitattu: 23. helmikuuta 2026).
- Bao, L. *ym.* (2025) "Association analysis of maternal exposure to air pollution during pregnancy and offspring asthma incidence", *Reproductive Health*, 22(1), s. 29.
- Behbod, B. *ym.* (2015) "Asthma and allergy development: contrasting influences of yeasts and other fungal exposures", *Clinical & Experimental Allergy*, 45(1), s. 154–163.
- Biesbroek, G. *ym.* (2014) "Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(11), s. 1283–1292.
- Bisgaard, H. *ym.* (2007) "Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates", *New England Journal of Medicine*, 357(15), s. 1487–1495.
- Çalışkan, M. *ym.* (2013) "Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma", *The New England journal of medicine*, 368(15), s. 1398–1407.
- Camargo, C.A. *ym.* (2007) "Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age–", *The American journal of clinical nutrition*, 85(3), s. 788–795.
- Camargo, C.A. *ym.* (2011) "Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma", *Pediatrics*, 127(1), s. e180-187.

- Castro-Rodriguez, J.A. *ym.* (2016) "Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence?", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(6), s. 1111–1122.
- Chan, A. *ym.* (2018) "Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization", *Clinical & Experimental Allergy*, 48(2), s. 147–155.
- Chang, J.-C. *ym.* (2012) "Perinatal Gene-Gene and Gene-Environment Interactions on IgE Production and Asthma Development", *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, s. 270869.
- Chen, C.-N. *ym.* (2022) "Association of Exclusive Breastfeeding with Asthma Risk among Preschool Children: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data, 1999 to 2014", *Nutrients*, 14(20), s. 4250.
- De Roos, A.J. *ym.* (2020) "Ambient daily pollen levels in association with asthma exacerbation among children in Philadelphia, Pennsylvania", *Environment International*, 145, s. 106138.
- den Dekker, H.T. *ym.* (2016) "Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years: The Generation R Study", *Pediatric Allergy and Immunology*, 27(5), s. 486–492.
- Dickson, R.P. *ym.* (2015) "Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography", *Annals of the American Thoracic Society*, 12(6), s. 821–830.
- Donovan, G.H. *ym.* (2018) "Vegetation diversity protects against childhood asthma: results from a large New Zealand birth cohort", *Nature Plants*, 4(6), s. 358–364.
- Dragunas, G. *ym.* (2026) "A beneficial environment promotes immune resilience through epigenetic regulation", *Science Advances*, 12(9), s. eady7317.
- Erdman, S.E. *ym.* (2005) "CD4+CD25+ Regulatory Lymphocytes Induce Regression of Intestinal Tumors in ApcMin/+ Mice", *Cancer Research*, 65(10), s. 3998–4004.
- Fiuza, B.S.D. *ym.* (2021) "Understanding Asthma and Allergies by the Lens of Biodiversity and Epigenetic Changes", *Frontiers in Immunology*, 12, s. 623737.
- Freer, G. *ym.* (2018) "The Virome and Its Major Component, Anellovirus, a Convolved System Molding Human Immune Defenses and Possibly Affecting the Development of Asthma and Respiratory Diseases in Childhood", *Frontiers in Microbiology*, 9, s. 686.
- Ge, Y. *ym.* (2025) "The impact of environmental factors on respiratory tract microbiome and respiratory system diseases", *European Journal of Medical Research*, 30(1), s. 236.
- Geng, M. *ym.* (2021) "Prenatal low-dose antibiotic exposure and children allergic diseases at 4 years of age: A prospective birth cohort study", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 225, s. 112736.
- Gürdeniz, G. *ym.* (2022) "Neonatal metabolome of caesarean section and risk of childhood asthma", *European Respiratory Journal*, 59(6).
- Haahtela, T. *ym.* (2013) "The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement", *The World Allergy Organization Journal*, 6(1), s. 3.
- Haahtela, T. (2019) "A biodiversity hypothesis", *Allergy*, 74(8), s. 1445–1456.
- Handem, S. *ym.* (2025) "Genomic and functional insights into commensal streptococci with anti-pneumococcal activity", *BMC Genomics*, 26, s. 577.

- Hanski, I. *ym.* (2012) "Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(21), s. 8334–8339.
- Harvey, S.M. *ym.* (2021) "Breastfeeding and wheeze-related outcomes in high-risk infants: A systematic review and meta-analysis", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(6), s. 1609–1618.
- Hayashi, Y. *ym.* (2022) "Rhinovirus Infection and Virus-Induced Asthma", *Viruses*, 14(12), s. 2616.
- Henderson, J. *ym.* (2008) "Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood", *Thorax*, 63(11), s. 974–980.
- Hesselmar, B. *ym.* (2018) "Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion", *PLoS ONE*, 13(12), s. e0208472.
- Hilty, M. *ym.* (2010) "Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways", *PLoS ONE*, 5(1), s. e8578.
- Hinds, D.A. *ym.* (2013) "A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci", *Nature Genetics*, 45(8), s. 907–911.
- Hu, Y. *ym.* (2023) "Residential greenspace and childhood asthma: An intra-city study", *Science of The Total Environment*, 857, s. 159792.
- Illi, S. *ym.* (2012) "Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments—the GABRIEL Advanced Studies", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(6), s. 1470-1477.e6.
- Inouye, T. *ym.* (1985) "Severity of asthma in skin test-negative and skin test-positive patients", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(2), s. 313–319.
- Jackson, D.J. ja Gern, J.E. (2022) "Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations", *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(3), s. 673–681.
- Johnson-Audu, J. ja Simons, E. (2025) "Farm-Dust Mediated Protection of Childhood Asthma: Mass Cytometry Reveals Novel Cellular Regulation", *Pediatrics*, 156(Supplement 2), s. S44.
- Khreis, H. *ym.* (2017) "Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis", *Environment International*, 100, s. 1–31.
- Kirjavainen, P.V. *ym.* (2019) "Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development", *Nature Medicine*, 25(7), s. 1089–1095.
- Komlósi, Z.I. *ym.* (2022) "Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma", *Molecular Aspects of Medicine*, 85, s. 100995.
- Koponen, P. *ym.* (2018) "FinTerveys 2017 -tutkimus".
- Krishnamoorthy, N. *ym.* (2012) "Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma", *Nature Medicine*, 18(10), s. 1525–1530.
- Lee-Sarwar, K.A. *ym.* (2023) "The Maternal Prenatal and Offspring Early-Life Gut Microbiome of Childhood Asthma Phenotypes", *Allergy*, 78(2), s. 418–428.
- León, B. (2023) "Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life", *Frontiers in Allergy*, 3, s. 1080153.

- Lewis, G. *ym.* (2019) "Dietary Fiber-Induced Microbial Short Chain Fatty Acids Suppress ILC2-Dependent Airway Inflammation", *Frontiers in Immunology*, 10, s. 2051.
- Liddicoat, C. *ym.* (2018) "Landscape biodiversity correlates with respiratory health in Australia", *Journal of Environmental Management*, 206, s. 113–122.
- Lin, Z. *ym.* (2016) "The first 2-year home environment in relation to the new onset and remission of asthmatic and allergic symptoms in 4246 preschool children", *Science of The Total Environment*, 553, s. 204–210.
- Lingel, I. *ym.* (2022) "Prenatal antibiotics exposure does not influence experimental allergic asthma in mice", *Frontiers in Immunology*, 13, s. 937577.
- Litonjua, A.A. *ym.* (2016) "Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial", *JAMA*, 315(4), s. 362–370.
- Loewen, K. *ym.* (2018) "Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study", *European Respiratory Journal*, 52(1).
- Lu, Y. *ym.* (2023) "Early-Life Antibiotic Exposure and Childhood Asthma Trajectories: A National Population-Based Birth Cohort", *Antibiotics*, 12(2), s. 314.
- MacDowell, A.L. ja Bacharier, L.B. (2005) "Infectious triggers of asthma", *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 25(1), s. 45–66.
- Maheswaran, D. *ym.* (2014) "Exposure to Beta-(1,3)-D-Glucan in House Dust at Age 7–10 Is Associated with Airway Hyperresponsiveness and Atopic Asthma by Age 11–14", *PLOS ONE*, 9(6), s. e98878.
- Mandell, E. *ym.* (2015) "Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase expression in the developing rat", *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309(9), s. L1018–L1026.
- Markevych, I. *ym.* (2020) "Residing near allergenic trees can increase risk of allergies later in life: LISA Leipzig study", *Environmental Research*, 191, s. 110132.
- Marques dos Santos, M. *ym.* (2023) "Asthma-protective agents in dust from traditional farm environments", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 152(3), s. 610–621.
- Matheu, V. *ym.* (2003) "Dual effects of vitamin D–induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(3), s. 585–592.
- Mims, J.W. (2015) "Asthma: definitions and pathophysiology", *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(S1), s. S2–S6.
- Moira, A.P. de *ym.* (2022) "Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(1), s. 82–92.
- Mulder, B. *ym.* (2016) "Antibiotic use during pregnancy and asthma in preschool children: the influence of confounding", *Clinical & Experimental Allergy*, 46(9), s. 1214–1226.
- Nguyen, M. *ym.* (2004) "1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 biphosphatase", *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 89–90, s. 93–97.

- Ning, Z. *ym.* (2025) "The association between prenatal exposure and childhood asthma: the mediating role of gut microbiota", *Frontiers in Microbiology*, 16.
- Noverr, M.C. *ym.* (2001) "Pathogenic Yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* Produce Immunomodulatory Prostaglandins", *Infection and Immunity*, 69(5), s. 2957–2963.
- Noverr, M.C. *ym.* (2005) "Development of Allergic Airway Disease in Mice following Antibiotic Therapy and Fungal Microbiota Increase: Role of Host Genetics, Antigen, and Interleukin-13", *Infection and Immunity*, 73(1), s. 30–38.
- Pakkasela, J. *ym.* (2020) "Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma", *BMC Pulmonary Medicine*, 20, s. 9.
- Palmer, C.N.A. *ym.* (2007) "Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(1), s. 64–68.
- Park, J.-H. *ym.* (2019) "Innate immune recognition of a bacterial MAMP leads to conditional activation of pro- or anti-inflammatory responses". *Immunology*.
- Pascual, M. *ym.* (2011) "Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma", *Epigenetics*, 6(9), s. 1131–1137.
- Pérez, J.C. (2021) "Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance", *International Journal of Medical Microbiology*, 311(3), s. 151490.
- Pividori, M. *ym.* (2019) "Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies", *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(6), s. 509–522.
- Ponińska, J. *ym.* (2011) "Filaggrin Gene Defects Are Independent Risk Factors for Atopic Asthma in a Polish Population: A Study in ECAP Cohort", *PLOS ONE*, 6(2), s. e16933.
- Pothoven, K.L. ja Schleimer, R.P. (2017) "The barrier hypothesis and Oncostatin M: Restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease", *Tissue Barriers*, 5(3), s. e1341367.
- Raita, Y. *ym.* (2021) "Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma", *Nature Communications*, 12(1), s. 3601.
- Riedler, J. *ym.* (2001) "Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey", *The Lancet*, 358(9288), s. 1129–1133.
- Rio-Aige, K. *ym.* (2021) "Association of Maternal Microbiota and Diet in Cord Blood Cytokine and Immunoglobulin Profiles", *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), s. 1778.
- Romanet-Manent, S. *ym.* (2002) "Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference?", *Allergy*, 57(7), s. 607–613.
- Ruokolainen, L. *ym.* (2015) "Green areas around homes reduce atopic sensitization in children", *Allergy*, 70(2), s. 195–202.
- Russell, S.L. *ym.* (2012) "Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma", *EMBO Reports*, 13(5), s. 440–447.
- Räty, S. *ym.* (2024) "Neonatal and early infancy antibiotic exposure is associated with childhood atopic dermatitis, wheeze and asthma", *European Journal of Pediatrics*, 183(12), s. 5191–5202.

- Schatz, M. ja Rosenwasser, L. (2014) "The Allergic Asthma Phenotype", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(6), s. 645–648.
- Shang, Y. *ym.* (2013) "Epigenetic Alterations by DNA Methylation in House Dust Mite–Induced Airway Hyperresponsiveness", *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 49(2), s. 279–287.
- Sharma, A. *ym.* (2019) "Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(5), s. 1214-1227.e7.
- Shin, J.-W. *ym.* (2005) "Atopy and House Dust Mite Sensitization as Risk Factors for Asthma in Children", *Yonsei Medical Journal*, 46(5), s. 629–634.
- Song, M. *ym.* (2023) "Geographical Differences of Risk of Asthma and Allergic Rhinitis according to Urban/Rural Area: a Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies", *Journal of Urban Health*, 100(3), s. 478–492.
- Soto-Ramírez, N. *ym.* (2013) "Modes of infant feeding and the occurrence of coughing/wheezing in the first year of life", *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*, 29(1), s. 71–80.
- Stikker, B.S., Hendriks, R.W. ja Stadhouders, R. (2023) "Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma", *Allergy*, 78(4), s. 940–956.
- Strachan, D.P. (1989) "Hay fever, hygiene, and household size.", *BMJ*, 299(6710), s. 1259–1260.
- Suh, S. ja Kim, H. (2026) "Association of allergen sensitization and air pollution in childhood asthma and allergic rhinitis: a single-center study", *Kosin Medical Journal*, 41(1), s. 46–57.
- Sunde, R.B. *ym.* (2024) "Bacterial colonisation of the airway in neonates and risk of asthma and allergy until age 18 years", *The European Respiratory Journal*, 63(1), s. 2300471.
- Teo, S.M. *ym.* (2018) "Airway Microbiota Dynamics Uncover a Critical Window for Interplay of Pathogenic Bacteria and Allergy in Childhood Respiratory Disease", *Cell Host & Microbe*, 24(3), s. 341-352.e5.
- The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* (2022) "The Global Asthma Report 2022", 26(1), s. 1–104.
- Thomsen, S.F. *ym.* (2010) "Estimates of asthma heritability in a large twin sample", *Clinical & Experimental Allergy*, 40(7), s. 1054–1061.
- Thorburn, A.N. *ym.* (2015) "Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites", *Nature Communications*, 6(1), s. 7320.
- Thurston, G.D. *ym.* (2020) "Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report", *Annals of the American Thoracic Society*, 17(4), s. 387–398.
- Tipton, L., Ghedin, E. ja Morris, A. (2017) "The lung mycobiome in the next-generation sequencing era", *Virulence*, 8(3), s. 334–341.
- Ursell, L.K. *ym.* (2012) "Defining the Human Microbiome", *Nutrition reviews*, 70(Suppl 1), s. S38–S44.

Varga, M.K., Moshhammer, H. ja Atanyazova, O. (2025) "Childhood asthma and mould in homes—A meta-analysis", *Wiener klinische Wochenschrift*, 137(3), s. 79–88.

Veldman, C.M., Cantorna, M.T. ja DeLuca, H.F. (2000) "Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in the Immune System", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 374(2), s. 334–338.

Wang, X. *ym.* (2025) "The correlation between airborne pollen and asthma in children: a systematic review and meta-analysis", *Frontiers in Pediatrics*, 13.

Wang, X., Zhou, N. ja Zhi, Y. (2023) "Association between exposure to greenness and atopic march in children and adults—A systematic review and meta-analysis", *Frontiers in Public Health*, 10.

Wheeler, M.L. *ym.* (2016) "Immunological Consequences of Intestinal Fungal Dysbiosis", *Cell Host & Microbe*, 19(6), s. 865–873.

Willner, D. *ym.* (2009) "Metagenomic Analysis of Respiratory Tract DNA Viral Communities in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Individuals", *PLOS ONE*, 4(10), s. e7370.

Young, J.C. *ym.* (2015) "Viral Metagenomics Reveal Blooms of Anelloviruses in the Respiratory Tract of Lung Transplant Recipients", *American Journal of Transplantation*, 15(1), s. 200–209.

Zhao, D. *ym.* (2015) "Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis", *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(8), s. 756–764.

Zhong, Y. *ym.* (2021) "Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis", *Pediatric Allergy and Immunology*, 32(3), s. 445–456.