

Nondik datoz gaur egun hain ohikoak diren hipersentiberatasun-arazoak? Higienearen Hipotesia eta Mikrobiotaren Hipotesia

(Where do the increasing hypersensitivity reactions come from?
Hygiene and microbiote hypotheses)

Maidier Soraluze*, Haritz Gurruchaga, Laura Saenz del Burgo

NanoBioCel taldea, Farmazia Teknologia Laborategia (UPV/EHU),
Farmazia Fakultatea, Vitoria-Gasteiz
CIBER-BBN, Bioingeniaritza, Biomaterial
eta Nanomedikuntza Ikerkuntza Biomedikorako Zentroen Sarea, Vitoria-Gasteiz

LABURPENA: Berrikuspene honetan, gaur egun geroz eta intzidentzia handiagoa duten eta herrialde garatuetako osasun-arazo garrantzitsu bilakatu diren hipersentiberatasun-arazoak jatorria aztertzen da. Horretarako, hipersentiberatasun-arazoak jatorriaren inguruan sortutako hipotesi nagusiak azaltzen dira: «Higienearen hipotesia» eta «Mikrobiotaren hipotesia» edo «Old Friends mechanism». Azken urteetan, Higienearen hipotesia atzean utzi, eta Mikrobiotaren hipotesia hobestera pasa izana argudiatzen da. Gainera, higie-neurriek populazio handietako gaixotasun infekzioen prebentzioan duten garrantzia, eta «higiene» kontzeptuaren gainean dagoen gaizki-ulertua argitzen dira. Azkenik, hipersentiberatasun-arazoak gainean eragiten duten faktore garrantzitsuenez hitz egiten da, antibiotikoek gehiegizko erabilera eta dieta desegokirik hasi eta faktore genetikoetarako. Laburbilduz, hipersentiberatasun-arazoak jatorriaren gakoak gizakion modernizazio-prozesuan dagoela esan daiteke: urbanizazio eta industrializazio masiboan, bizi-ohitura desegokietan eta mediku praktika inbasiboek neurritz kanpoko erabileran, besteak beste.

HITZ GAKOAK: hipersentiberatasuna, Higienearen hipotesia, Old Friends, Mikrobiotaren hipotesia, mikrobiota, disbiosia, alergia jatorria.

ABSTRACT: In this review, we will explore the origin of the hypersensitivity reactions which has become a major health problem with an increasing incidence in developed countries. For that aim, the main hypotheses of the hypersensitive reactions, the hygiene and microbiota hypotheses or Old Friend Mechanisms, are going to be explained. In the last years, the hygiene hypothesis has been replaced with the microbiota hypothesis due to diverse reasons, having an enormous importance the hygiene measures in the transmission of infectious diseases in high populations, and being misunderstood the hygiene concept. Also, the factors that influence in the hypersensitive reactions problems, such as the wrong use of antibiotics, the inappropriate diet or genetics factors, are going to be reviewed and discussed. In conclusion, the modernization process of the humanity, the inappropriate lifestyle and the excessive use of invasive medical practises have a negative effect in the microorganisms that are in contact with humans, increasing the incidence of hypersensitive reactions.

KEYWORDS: hypersensitivity, hygiene hypothesis, microbiota hypothesis, Old friend mechanism, microbiota, dysbiosis, allergies origin.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Maidier Soraluze, NanoBioCel taldea, Farmazia Teknologia Laborategia (UPV/EHU), Farmazia Fakultatea, Unibertsitateko Pasabidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz), Euskal Herria. – maidersoraluze@gmail.com – https://orcid.org/0000-0002-6211-2660.

Nola aipatu / How to cite: Soraluze, Maidier; Gurruchaga, Haritz; Saenz del Burgo, Laura (2019). «Nondik datoz gaur hain ohikoak diren hipersentiberatasun arazoak? Higiene Hipotesia eta Mikrobiotaren Hipotesia»; *Ekaia*, 36, 2019, 65-83. (https://doi.org/10.1387/ekaia.19994).

Jasoa: 19 ekaina, 2018; Onartua: 17 urtarrila, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2019 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

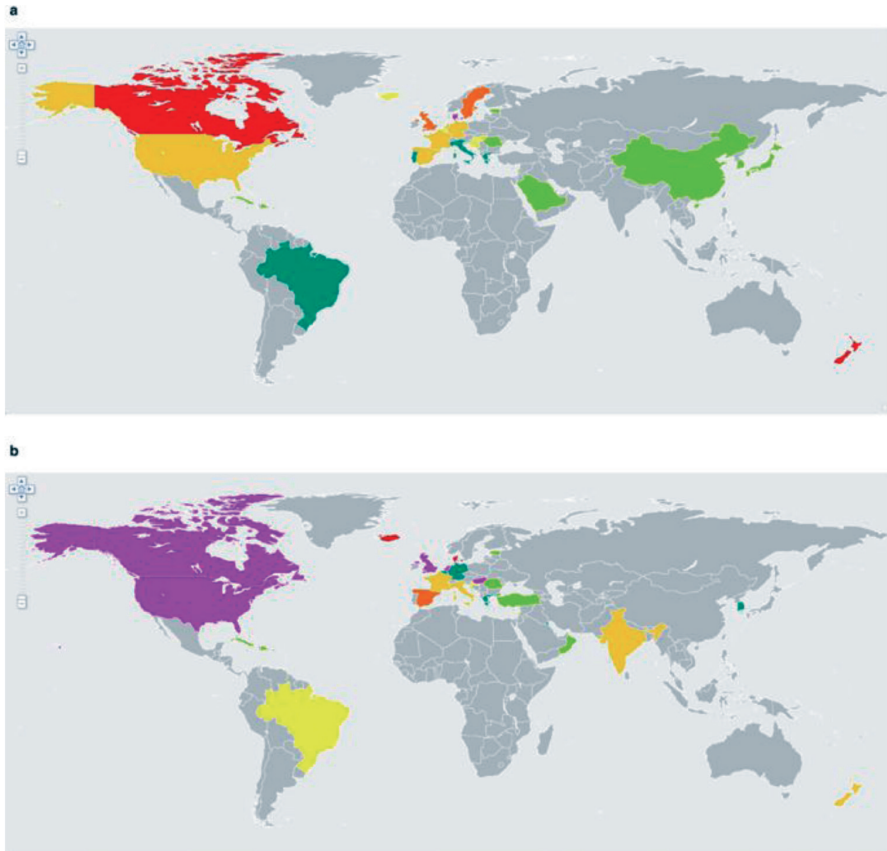
1. SARRERA

Hipersentiberatasun-arazoak estimulu batekiko gure gorputzak sortzen duen neurritz kanpoko erantzun baten ondoriozko asaldurak dira. Hipersentiberatasun-arazoen artean hainbat gaixotasun sar daitezke, hain ohikoak diren alergia eta asmatik hasi, eta zenbait intolerantzia (gaixotasuna zeliakoa, laktosaren intolerantzia...), hanturazko gaixotasun (Crohn gaixotasuna, kolitis ulzeragarria...), atopia (dermatitisak, adibidez) eta gaitz autoimmunitaraino (I. motako diabetesa, esklerosi anizkoitza...). Aipatu berri diren gaitzetako askok oso sintoma desberdinak eragiten dituzte, eta mekanismo patologiko ezberdinen ondorio dira; alabaina, guztiek dituzte komunean gutxienez bi ezaugarri: batetik, izatez kaltegarria ez den agente baten aurrean sortutako gehiegizko erantzunagatik sortzen dira, eta bestetik, egunetik egunera gure gizartean gaixotasun arruntagoak dira.

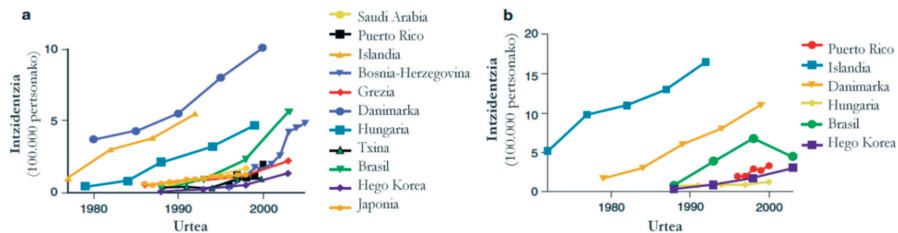
Azken puntu horri helduz, lehenengo pausua mota honetako gaixotasunek azken urteetan izan duten bilakaera azaltzea da. Datuak ematen hasi aurretik, aipatu beharra dago, hipersentiberatasun-gaixotasunen arloa hain zabal eta anizkoitza izanik, zaila dela datu estatistiko esanguratsuak lortzea. Izan ere, ikerketa indibidualak ez daude baldintza edo irizpide berekin eginda, eta horrek asko zailtzen du datuen bateratzea. Elikagaiekiko alergien (EA) kasuan, esaterako, prebalentziari buruzko datu estatistiko esanguratsuak lortzea, oraingoz, ezinezkoa izan da. Izan ere, elikagaiekiko alergiek manifestazio ezberdinak sortzen dituzte, eta gainera, ikerketa indibidualetan alergien definizio ezberdinak, elikagai desberdin ugari, populazio espezifikoak eta analisi metodo desberdinak erabiltzen dira [1]. Hala eta guztiz ere, berrehundik gora artikulutan oinarritu den berrikuspen batean berriki ondorioztatu da EAK, oro har, arruntak direla, eta azken 2-3 hamarkadetan gora egin dutela [1]. Australian egindako ikerketa batean, esaterako, urtebeteko umeen % 10ek baino gehiagok elikagairen batekiko hipersentiberatasuna erakutsi zuen [2].

Hesteetako hanturazko gaixotasunei (HHG) dagokienez, 2017an argitaratutako berrikuspen batean Crohn gaixotasunaren (CG) eta kolitis ulzeragarriaren (KU) ganean mundu-mailan egindako ikerketa epidemiologiko esanguratsuenak jaso dira. Batetik, datu epidemiologikoak zizutzen munduko herrialdeak CG eta KUREn intzidentzia-mailaren arabera kolore desberdinetan irudikatu dira [3]. CGaren kasuan argi ikusten da Mendebaldeko herrialdeetako intzidentzia Ekialdekoena baino handiagoa dela, eta gainera, mendebaldeko hemisferioa eta Europa aztertzean, Hego-Ipar gradiente nabaria dago, Iparraldean kasu gehiago (**1. irudia**). Bestetik, munduko herrialdeetako HHGen intzidentzia denboran zehar nola aldatu den aztertuz, ikusi da azken urteetan intzidentziak nabarmen egin duela gora (**2. irudia**) [3].

Nondik datoz, gaur egun hain ohikoak diren hipersentiberatasun-arazoak?



1. irudia. Crohn (A) eta kolitis ulzeragarriaren (B) gaixotasunen intzidentzia maila munduan zehar. Koloreak intzidentzia-maila baxuenetik altuenera: grisa (daturik ez), berde argia (0-1,9), berde iluna (2-3,9), horia (4-5,9), laranja argia (6-7,9), laranja iluna (8-9,9), arrosa (10-12), gorria (>12) (100.000 biztanleko). Irudia [3] artikulutik hartuta.



2. irudia. Hesteetako hanturazko gaixotasunen intzidentziaren eboluzioa denboran zehar. (a) Crohn gaixotasunaren intzidentzia denboran zehar. (b) Kolitis ulzeragarriaren intzidentzia denboran zehar. Irudia [3] artikulutik moldatuta.

<https://doi.org/10.1387/ekaia.19994>

Laburbilduz, azken urteetan hipersentiberatasun-gaixotasunen intzidentzia, batez ere Mendebaldeko herrialde industrializatueta, asko igo dela esan daiteke. Gaixotasun hauen ondorioz, milaka pertsonak egunerokotasuneko zereginetan hainbat oztopo eta larritasun-egoera pairatzen dituzte, eta haien bizi kalitatea modu nabarmenean jaisten da. Horien adibide dira, esaterako, arnas-zailtasunak pairatzen dituzten asma edo errinitis alergikodun pertsonak, tripetako ondorez jata larri ibiltzen diren HHGak edo gaixotasun zeliakoa dutenak, azaleko asaldura sakonak pairatzen dituzten pertsona atopikoak, bai eta egunero intsulina injektatzen ibili beharra duten I motako diabetesa duten pertsonak ere.

Gauzak horrela izanik, jadanik testuinguruan sartuta, hainbat dira burura datozen galdera eta zalantzak: zergatik igo da horrenbeste hipersentiberatasun-gaixotasunen intzidentzia? Zein da gaixotasun horien jatorria? Zer egin dezakegu hipersentiberatasun-gaitzei aurre egiteko?

Zalantza mamitsu horien aurrean, hainbat izan dira gai honen inguruan ikerketak egin eta teoriak garatzen saiatu diren zientzialariak. Artikulu honen helburua, beraz, orain arte lortu diren datuen, eta garatu diren hipotesien berrikuspena egitea da, hipersentiberatasun-arazoen jatorria, eta haien intzidentziaren igoeraren arrazoia hobeto ulertzeko asmoz.

2. HIPERSENTIBERATASUN-ARAZOEN JATORRIA

Hipersentiberatasun-arazoen jatorriaren inguruan hainbat ikerketa egin dira, teoria desberdinak garatu, eta ondorio ezberdinetara iritsi. Teoria horien artean, Higienearen hipotesia izan zen asaldura mota hauen jatorriari buruzko jakin-min orokorra piztu zuen lehena. Halere, gaur egun zientzialarien artean onarpen handiena duena Mikrobiotaren hipotesia da. Atal honetan, hasteko, bi teoria horiek azalduko dira, Higienearen hipotesia atzean utzi, eta Mikrobiotaren hipotesia hobestera pasa izana argudiatuko dugu; ondoren, hipersentiberatasun-arazoen gainean eragiten duten faktore garrantzitsuenen inguruan hausnartuko da.

2.1. Teoria nagusiak: Higienearen hipotesitik Mikrobiotaren hipotesira

2.1.1. Higienearen hipotesiaren sorrera

Higienearen hipotesiaren arabera, XX. mendean izandako gaixotasun atopikoen igoera mende horretan izandako higiene-hobekuntzengatik gertatu zen. Izan ere, higiene-hobekuntza horiek agente infekziosoekiko esposizioa asko murriztu zuten eta haurtzaroko gaixotasun infekziosoen in-

tzidentzia jaistea ekarri; ondorioz, giza immunitate-sistema desorekatu, eta gaixotasun atopikoekiko gaitzikorrakoak bihurtu ginen.

Gehiegizko higieak gaixotasun atopikoen igoerarekin lotura izan zezakeela David Strachan doktoreak proposatu zuen lehen aldiz 1989. urtean [4]. Hamarkada bat geroago, ikerketa gehiago egin ostean, Strachan-ek beste artikulu bat argitaratu zuen bere hipotesia finkatzeko, eta komunitate zientifikoa esparru horretan ikerketa gehiago egitera bultzatu zuen [5].

2.1.2. *Mikrobiotaren hipotesiaren nagusitzea*

Geroztik, hainbat artikulu argitaratu izan dira Higiearen hipotesiaren inguruan, baina gaur egun teoria honek beste bide bat hartu du, eta orain, gizakion mikrobiota da ardatz nagusia. Higiearen hipotesitik Mikrobiotaren hipotesira pasa garela esan daiteke. Azken hori Biodibertsitatearen hipotesia edo «Old Friends mechanism» izenez ere ezagutzen da. «Old Friends» kontzeptuaren barruan hiru kategoria bereizten dira: 1. giza mikrobiota, 2. ingurumeneko mikroorganismoak eta 3. antzinako infekzioak («Old infections») [6]; talde horietako mikroorganismoek gizakiarekin batera koeboluzionatzearen ondorioz garatutako mekanismo immunoerregulatzaileen inguruan dihardu «Old Friends mechanism» edo Mikrobiotaren hipotesiak (**3. irudia**) [7,8].

Mikrobiotaren hipotesiaren arabera, gizakia ehiztari-biltzaile bizimodu zuten talde txikietan hainbat mikroorganismok kolonizatuta garatu da [6]. Mikroorganismo horiei giza mikrobiota deritze, eta gizakiaren gainean nahiz barnean bizi diren hainbat motatako espezie sinbiotiko eta komensalek osatzen dute: birusak, archaea, bakterioak, onddoak eta protozooak, besteak beste [6]. Gure gorputzeko hainbat zonalde kolonizatzen dituzte [8], eta gorputzeko zelulen % 90 baino gehiago dira [6]. Mikrobiotak gure osasunerako funtsezko organoa osatzen du [9], ezinbesteko hainbat funtzio fisiologikotan parte hartzen duena. Besteak beste, metabolismoan eta organo eta sistemen garapenean parte hartzen du; horien artean, hesteak, immunitate-sistema, hezurak eta garuna [8]. Bestalde, gizakiak ingurugiroko (airea, ura, lurra, eta abar) mikroorganismoekin ere etengabeko kontaktua izan du. Hain justu, mikroorganismo horietako batzuk gizakion mikrobiotan barneratu dira [6,7].

Mikroorganismoekiko esposizioa	Ekonomia altuko komunitateak	Sistema immunean eragindako efektu ezagunak
<p>Antzinako infekzioak (Old infections) ehiztari-biltzaile talde txikietan biziraun dezakete; Helmintoak (errai infekzioak eta odol nematodoak), Salmonella, A hepatitis birusa, <i>H.pylori</i>, mikobateria, toxoplasma, besteak beste.</p>	<p>Gehienak galduta</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hanturaren garapena, ostalariarekin bizitza osoko oreka bat lortuz. • Treg efektu lagungarria <ul style="list-style-type: none"> • Treg-en, B zelula erregulatzaileen, eta zitokina anti-inflamatorioen ugaritzea.
<p>Mikroorganismo komentsalak (hesteak, arnasbideak, larruazala, traktu urogenitala eta nasofaringea).</p>	<p>Gutxituta dibertsitatea eta esposizioa</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Berezko immunitatearen aktibazioa • Treg-en ugaritzea TLR-2 edo TGF-B hartzaileen bidez, Treg/Th17 ratioaren modulazioa, zelula dendritikoen erregulazioa, kate motzeko gantz azidoen ugaritzea, besteak beste.
<p>Ingurugiroko mikroorganismoak (animalietan, lurrian, esporetan, airean, landareetan- rizoferan eta filosferan).</p>	<p>Ugarituta Batez ere hirietan</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hantura • Sentikorrek diren genotipo batzuen eliminazioa (HLA tipoak adibidez); ostalariaren hiltzea edo immunitatea eragin • Hanturazko asaldura kronikoen aurrean ez dira babesleak

3. irudia. «Old Friends mechanism»-en azalpen sinplifikatua. «Old Friends» izenez sailkatzen diren kategoriek (*beltzez*) eta populazio handietako infekzioek (*gorriz*) immunitate-sisteman duten eragina eta herrialde garatuetan duten egoera. Irudiko testuak [8] artikulutik itzulita. Treg = T erregulatzailea; TLR-2 = 2. motako Toll-like errezeptorea; TGF-B = Beta hazkuntza faktore transformatzailea; Th17 = 17. motako T laguntzailea; HLA = Giza antigeno leukozitarioa.

Azkenik, badira zenbait mikroorganismo, antzinako infekzio edo «old infections» izenez ezagutzen direnak. Antzinako infekzioak, primaten eboluzioan eta ehiztari-biltzaile garaietan dagoeneko bizi ziren organismoak lirakeke, gizakiaren immunitate-sistema garatzen ari zen artean honekin batera koeboluzionatu zutenak [8]. Koeboluzio horri esker, gizakien infekzio hilkorrek eragin beharrean infekzio subklinikoak eragitea eta gizakiekin elkarbizitzea lortu zuten [6]. Gizakien eta antzinako infekzioen arteko elkarbizitza hori posible izan zedin, antzinako infekzioek beren aur-

kako erantzun immune eraginkorra nahiz ostalariaren heriotza saihestu behar zituzten; ostalariak infekzio hauek jasateko gai izan behar ziren osasuntsu mantendu, eta infekzio-eragilea zen organismoari giza gorputzean bizitzen utzi behar zion [6]. Hori dela eta, antzinako infekzioen eragile ziren organismoek, nematodoak edo salmonella adibidez, mekanismo immunoerregulatzailerak garatu zituzten, baita hanturaren aurkako erantzun erregulatzailerak bideratu ere [6,9]. «Old infections» gisa hartzen dira, esaterako, hesteetako helmintoak, A hepatitisaren birusa, *Helicobacter pylori*, odol nematodoak eta *Mycobacterium tuberculosis*-en antzinako annduiak [6].

Laburbilduz, gizakiaren ongizaterako derrigorrezkoa zen mikrobiota eta inguruneke organismoekiko tolerantzia lortzea, eta ondorioz, gizakiak mikrobiotako nahiz ingurumeneko mikroorganismoekin ko-eboluzionatu zuen bide immunoerregulatzailerak eraikiz [6, 8]. Antzinako infekzioei dagokienez, giza talde txikietan biziraun ahal izateko garatu zituzten mekanismo immunoerregulatzailerak. Hori dela eta, «Old Friends» izenez ezagutzen diren organismoak gizakiontzat toleragarriak izateaz gain, giza sistema immunologikoaren erregulaziorako funtsezkoak bihurtu dira.

2.1.3. *Zergatik eta nola gertatzen da immunitate sistemaren erregulazioa?*

Jaiotzean immunitate-sistemak baditu genetikoki jasotako mekanismoak, baina informazioa falta zaio. Bere buruaren ezagutza badu, timoan heldutako linfozitoen bitartez lortutakoa; kanpoko munduari buruz duen jakinduria, ordea, minimoa da, amak plazenta bidez igorritakoa soilik. Jaiotza ostean, beraz, mikrobio-esposizioa ezinbestekoa da, gutxienez hiru arrazoigatik. Batetik, biodibertsitate handiko organismoekin kontaktua izateak askotariko egitura molekularren memoria bat eraikitzen laguntzen du, eta horrek gerora aurkitu daitezkeen organismo arriskutsuen aurkako erreakzioa azkartzen du. Bestetik, hestean aurkitzen diren peptidoglikano eta lipopolisakaridoak bezalako konposatu mikrobiarrek neutrofiloak eta makrofagoak aktibatu eta berezko immunitate-sistemaren oinarritzko aktibitatea mantentzen dute [8]. Azkenik, mikrobio esposizioak immunitate-sistemak eragin ditzakeen hanturazko erantzun desegokiak geldiarazteko kontrol-mekanismoak ezartzeko prozesuan ere esku hartzen du. Kontrol mekanismo bezala, immunitate-sistemak beharrezkoa du bide erregulatzailerak eta T zelula erregulatzailerak (Treg) sare bat garatzea [8]. Sare horren helburua itu ez-arriskutsuen (norbera, alergenoz ez-arriskutsuak, hesteetako edukia, mikroorganismo ez-arriskutsuak, eta abar) aurkako eraso immunitario desegokiak geldiaraztea da. Azken horiek dira, hain zuzen, gaixotasun autoimmuneetan, asaldua alergikoetan eta hesteetako hanturazko gaixotasunetan agertzen diren itu patologikoak [8].

2.1.4. *Populazio handietako infekzioak*

Strachan-ek proposatutako Higienearen hipotesian, haurtzaroko infekzioez hitz egiten da, eta ez dago bereizketarik infekzio mota desberdinen artean [4, 5]. Mikrobiotaren hipotesiaren arabera, ordea, infekzio guztiek ez dute berdin eragiten giza immunitate-sisteman, eta bi multzo handitan bereizi dira: alde batetik, antzinako infekzioak edo «Old infections», eta bestetik, populazio handietako infekzioak (PHI) edo «Crowd infections».

Antzinako infekzioak, primateen eboluzioan eta ehiztari-biltzaile garaian dagoeneko bizi ziren organismoak lirateke, gizakiaren immunitate-sistema garatzen ari zen artean honekin batera koeboluzionatu zutenak [8]. Hauek dira, hain zuzen, 2.1.3. atalean deskribatu dugun bezala, immunitate-sistemaren erregulazioan parte hartzen dutenak, eta «Old Friends» izenez ezagutzen diren organismoak (**3. irudia**).

Bestalde, PHIak daude, besteak beste, hotzeria, elgorria eta errubeola gaixotasunak eragiten dituzten birusak [6,9]. Birus horiek antzinako infekzioekin alderatuta oso desberdinak dira. Lehen trantsizio epidemiologikoa egin eta gero, iraultza neolitikoa nekazaritza eta bizilekuaren egonkortzea ekarri zituen, eta hortik pixkanaka urbanizazioa eta dentsitate handiko populazioetan bizitzea [8]. Garai hartan hasi ziren PHIak gizakia infektatzen. PHiek ezin zuten biziraun elkarrengandik bananduta bizi ziren ehiztari-biltzaile talde txikietan; izan ere ostalaria hiltzea edo berenganako immunitate sendoa garatzea eragiten zuten (**3.irudia**) [8]. Infekzio mota haiek bizirauteko, beharrezkoak dira populazio handiak eta haien arteko kontaktuzko sareak, biztanleriaren immunitate-egoera ahultzean infekzioak erraz transmititu eta epidemiak sortu ahal izateko [8]. Hau horrela izanik, PHI antzinako infekzioak baino askoz geroago agertu ziren, eta ez zuten giza immunitate-sistemaren eboluzioan parte hartu; gizakiak ez zuen «Crowd infections» deiturikoekin koeboluzionatu, eta, beraz, ez du hauekiko tolerantziarik garatu [8]. Hori dela eta, oraindik ere PHiek ez dute immunitate-sistemaren erregulazioan parte hartzen.

2.1.5. *Higienearen garrantzia*

XX. mendearen erdi aldean, bazirudien txerto eta antibiotikoen esku-ragarritasunari esker aurrerantzean edozein infekziori aurre egiteko gai izango ginela. Alabaina, urteak aurrera joan ahala, gaixotasun infekziosoen osasun-arazo garrantzitsu izaten jarraitzen dute, eta higiene-estrategiak, txertaketa-estrategiekin batera, ezinbestekoak dira infekzioen prebentzio-rako [9].

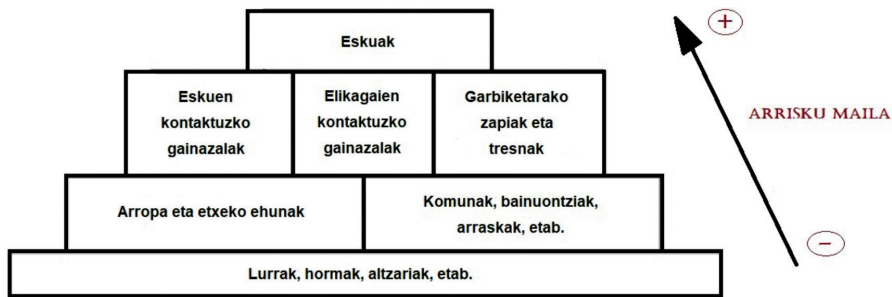
Dena dela, txertoen bidezko prebentzioa ez da beti posible izaten. Alde batetik, ez dago infekzio eragile guztien aurkako txertorik; eta, bestalde,

Nondik datoz, gaur egun hain ohikoak diren hipersentiberatasun-arazoak?

dauden txertoak ez dira beti guztiontzat eskuragarriak; izan ere, zenbaite-tan, ekonomia altuko populazio txikietara mugatzen dira.

Horregatik, higiene-estrategiak aplikatzea da gaixotasun infekzioen prebentziorako oinarrizko neurria. Ebidentzia zientifikoak dioenez, esku eta gainazaletako higiene-neurrien bidez, arnas-infekzioen zabaltzea modu esanguratsuan mugatu daiteke, bereziki hotzeria eta gripea [9, 10, 11]. Ez hori bakarrik, arnasbide eta hesteetako infekzio birikoak ezin direnez antibiotikoekin tratatu, higiena da gaixotasun horien prebentziorako gakoa. Antibiotikoen ildotik jarraituz, horien gehiegizko erabilerak hainbat on-dorio kaltegarri izan ditu; besteak beste, aipagarrienak dira aurrerago azal-duko ditugun antibiotikoekiko erresistentzia eta antibiotikoek eragindako disbiosia. Gai horretan ere, higiene-neurriek badute beren lekua, higie-ne-neurri egokiak hartzeak bakterio infekzioen eta andui erresistenteen transmisioa mugatzen baitute, eta antibiotikoen preskripzioa eta andui erre-sistenteen zabaltzea oztopatu [9].

Higiene ituratua edo «Targeted hygiene» deritzon printzipioak, hain zuzen, higiene-neurri eraginkorrak bultzatzea du helburu. Lau arrisku-maila bereizten ditu, eta patogeno-iturri eta -gordailuen, transmisio bideen, kontrol puntu kritikoan eta higiene neurri egokiaren identifikazioan datza [9]. **4. irudian** ikusten den moduan, infekzioen transmisiorako puntu kritikoak eskuak, eskuen kontaktuzko gainazalak, elikagaien kontaktuzko gainazalak, garbiketarako zapiak eta tresnak, komunak, bainuontziak, arraskak, etab. eta garbiketarako tresnak dira [9].



4. irudia. Infekzioen transmisiorako arrisku mailaren arabera leku eta gainazalen sailkapena. Irudia [9] artikulutik itzulita.

2.1.6. Komunikabideak eta higienearen gaineko gaizki-ulertua

Strachan-ek Higienearen hipotesia plazaratu zuenetik, gai horrek zientzialari askoren arreta erakartzeaz gain, arrakasta mediatiko handia ere izan du, eta komunikabideetan asko hitz egin da horren inguruan. Sarritan, ordea, hipotesi horretan higieneak duen paperari gehiegizko garrantzia eman

zaio, eta hipotesiaren mamia ondo azaldu beharrean haren izenburuak ulertarazten duenari tinko eutsi zaio, eta ondorioz, «higiene» kontzeptuaren inguruan gaizki-ulertu asko sortu dira [9].

Gehiegizko higiena eta garbitasuna alergien eta antzeko hipersentiberatasun-arazoek kausa izatearen ideia da, oro har, jendartean zabaldu dena. Honen oinarrian gehiegizko higiena praktikek giza mikrobiota kaltetu dezaketenez dagoen arren, datuek erakusten dute errutinazko etxeko garbiketek [12] eta dutxatzea bezalako norberaren garbiketek [13] ez dutela mikrobiota aldaketa esanguratsurik eragiten; gainera, garbiketa horietan kentzen diren mikrobioak, ingurumen-kontaktuaren bidez, berehala agertzen direla ikusi da. Higiena-praktika horiek «Old Friends»-en esposizioan esku-hartze arinen bat izango balute ere, esku-hartzea oso txikia litzateke hipersentiberatasun-arazoetan eragiten duten beste zenbait faktoreekin alderatuz [9]. Horrez gain, infekzioen transmisioari buruz aurreko atalean azaldu dena kontuan hartuta, higiena praktikak alde batera uzteak onura baino kalte potentzial handiagoak ditu. Hipersentiberatasun-arazoek jatorriari dagokienez, gakoa bizitza modernoko beste zenbait aspektutan dagoela dirudi, aurrerago azalduko den bezala.

2.1.7. Higienearen hipotesia albo batera utzi beharra

Gauzak horrela, gaur egun «Higienearen hipotesia» kontzeptua albo batera utzi beharra dago. Hipotesia lehen aldiz proposatu zenetik hainbat ikerketa egin dira hipersentiberatasun-arazoek jatorriaren inguruan, eta gaur egun badakigu higiena ez dela arazo horien erantzule esanguratsua. Hori dela eta, higieneari buruzko ideia okerra zuzentzeko helburuarekin, «Higienearen hipotesia» kontzeptua baztertu, eta «Mikrobiotaren hipotesia», «Biodibertsitatearen hipotesia» edo «Old Friends mechanism» kontzeptuak erabiltzea hobesten da.

2.2. Hipersentiberatasun-arazoetan eragina duten faktoreak

2.2.1. Antibiotikoak, dieta eta disbiosia

Hipersentiberatasun-arazoetan eragiten duten faktoreen artean, bereziki aipatzekoak dira antibiotikoen kontsumoa eta dieta, heste mikrobiotaren orekan gorabehera handiak eragin baititzakete.

Antibiotikoek gaur egungo gizartean duten egoera ulertzeko, garrantzitsua da hauen orain arteko erabilera ezagutzea. 1928. urtean Fleming-ek penizilina (lehen antibiotikoa) aurkitu izanak infekzioen aurkako tratamenduetan izugarriko aurrerapenak ekarri zituen, eta urte gutxitan beste hainbat antibiotikoren aurkikuntza edo sorrera ahalbidetu. Medikuntzan iraultza handia izan zen, eta garai hartan bazirudien antibiotikoekin ia edozein infekziori aurre egin zekiokela. Euforia, eta antibiotikoen gehiegizko erabilerak eragin zitzaizkion kalteen inguruko ezjakintasuna tarteko,

Nondik datoz, gaur egun hain ohikoak diren hipersentiberatasun-arazoak?

50eko eta 60ko hamarkadetan antibiotikoen preskripzioa neurrigabea izan zen, eta harrezkero, komunitate modernoetan antibiotikoen erabilera oso ohiko bihurtu da. Gaur egun, osasun-arloko profesionalen artean antibiotikoen neurritzko erabilerari buruzko kontzientziazioa gero eta handiagoa da. Hala ere, komunitatean antibiotikoen gehiegizko erabilerak izan ditzakeen kalteei buruzko ezagutza gutxi dago oraindik, eta jendea infekzioen berehalako tratamendura eta sendatzera ohitu da, eroso eta azkarra baita. Kontuak kontu, gaur egun antibiotikoekiko erresistentzien garapena, eta heste-mikrobiotaren suntsitzea edo desoreka dira medikamentu horien ondorio kaltegarri nabarmenenak.

Jaio osteko lehen urteetan, mikrobiota garatzen ari den aldian, mikrobio komunitatea antibiotikoak edo infekzioak bezalako erasoekiko askoz sentikorragoa da [14, 15]. Mikrobiotaren oinarritzko partaideak, mikrobio dibertsitatea edo/eta gaitasun metabolikoa galtzeak, disbiosia izenez ezagutzen den desoreka ekologikoko egoera sor dezakete; egoera horretan badirudi kolonizazioarekiko erresistentzia jaitsi egiten dela, eta ondorioz, patogeno oportunistek gain hartzen dutela [9, 16]. Antibiotikoek, beren itua den infekzio eragilea hiltzeaz gain, mikrobiotaren partaideei ere eraso egiten diete, eta ondorioz, mikrobiotaren desoreka edo disbiosia eragiten dute. Mikrobiotaren disbiosia hainbat gaixotasunekin lotuta dagoela ikusi da, horietatik asko hipersentiberatasun-arazoaren artean koka ditzakegunak; esaterako, hesteetako hanturazko gaixotasunak, asma, alergiak, I motako diabetesa, esklerosi anizkoitza eta gaixotasun zeliakoa [14, 17].

Bestalde, heste-mikrobiotaren oreka mantentzerako orduan, funtsezkoa da dieta egokia izatea. Zer esan nahi du «dieta egokia» izateak? Batetik, aniztasun handiko dieta izan behar da, eta bestetik, garrantzitsua da zuntz asko (mikrobiotak digeritzen dituen polisakaridoak, ez gizakia digeritzeko gai den motakoak) [9] eta landareetatik eratorritako produktueta dauden polifenolak izatea [9]. Zuntz gutxiko dietak pixkanaka mikroorganismo talde garrantzitsuen galera ekar diezaguke [18], eta galera horiek metatu, eta belaunaldiz belaunaldi buelta emateko gero eta zailtasun handiagoa izatea [19]. Enterotipoa indibiduo bakoitzaren heste-mikrobiota osatzen duten bakterio espezieetan eta gainjartzen den generoan oinarrituta egiten den sailkapena da, eta hiru enterotipo ezberdin bereizten ditu: *Bacteroides*, *Prevotella* edo *Ruminococcus* [20]. Animalia-proteinen eta gantz asean kontsumoa *Bacteroides* enterotipoarekin erlazionatu da; karbohidratoak eta azukre sinpleak, berriz, *Prevotella* enterotipoarekin [21]. Saguetan egindako ikerketa batean, hain zuzen bi enterotipo horien antzeko beste batzuek korrelazioa erakusten dute hesteetako oinarritzko hanturarekin [22], eta pentsarazten digute animalia-proteina, gantz ase, karbohidrato eta azukre sinpleen kontsumoak hanturazko gaixotasunen jatorriarekin zerikusia dutela.

2.2.2. Aldi perinataleko faktoreen eragina

Ume baten formazio-prozesuak berebiziko garrantzia du gerora izango den helduaren osasunari begira; hori dela eta, aldi perinatalean —haurdunaldian, erditzean nahiz jaio osteko aldiak— prozesu horretan eragiten duten eta hipersentiberatasun-arazoaren prebentziorako arreta berezia merezi duten hainbat faktore daude.

2.2.2.1. Haurdunaldiko faktoreak

Umea amaren umetokian dagoen bitartean, amaren eta haurraren arteko lotura oso estua da. Hainbat aspektu fisiologiko partekatzen dituzte, immunitate-sistema barne, eta zenbait autorek proposatzen dute erditze-prozesua baino lehen organismo batzuk amarengandik haurraren pasatzen direla [6, 23]. Ondorioz, haurdunaldian zehar amak izandako bizimoduak eragina du haurraren garapenean, eta hainbat dira hipersentiberatasun-arazoekin lotura erakusten duten haurdunaldiko faktoreak.

Antibiotikoen kontsumoari dagokionez, zenbait ikerketatan ikusi da, aldi perinatalean antibiotikoak erabiliz gero, *Bifidobacter* eta *Lactobacillus* espezieen kolonizazioa atzeratu egiten dela [24, 25]. Horrek luzerako eraginak izan ditzake; izan ere, ohikoagoak dira bai alergiak, bai heste narritakorraren sindromea eta bai hesteetako hanturazko gaixotasunak antibiotikoekiko esposizioa izandako umeetan [6]. Tabakoari dagokionez, erretzaileak ziren haurdunen umeetan hesteetako hanturazko gaixotasunak pairatzeko arriskua handiagoa dela ikusi da [26], eta hori ere baliteke mikrobiotan eragindako aldaketen ondorioz izatea; izan ere, erretzeari uzteak mikrobio-dibertsitatea handitzen duela ikusi da; *Firmicutes* eta *Actinobacteria* populazioa handitu, eta *Bacteroidetes* eta *Proteobacteria* proportzioa jaitsi [27].

2.2.2.2. Jaiotza-ordena eta senideen arteko kontaktua

Zenbait ikerketaren arabera, familia handietan jaiotako umeek alergiak garatzeko arrisku txikiagoa dute [28,29]. Jaiotze-ordenak, zehatzago esanda anai-arreba zaharragoak izateak, hipersentiberatasun-arazoetatik babesten gaituen ideia, gaur egun, senideen arteko kontaktuaren bidezko mikrobiotaren transmisioarekin lotzen da [6,28]. Bestalde, ikusi da PHIn transmisioak ez duela azaltzen jaiotze-ordenak asaldura alergikoen gainean duen eragina, Strachan-ek bere lehen hipotesian [4] proposatu zuen bezala, eta gaur egun badira hau horrela ez dela frogatzen duten datu epidemiologikoak [9].

Anai-arreben arteko kontaktuaz gain, amarekiko kontaktua ere garrantzitsua dela ikusi da, bereziki bizitzako lehen urteetan [30, 31]. Amaren

Nondik datoz, gaur egun hain ohikoak diren hipersentiberatasun-arazoak?

gandik jasotako mikrobiotaren garrantziaren adibide da, esaterako, lurrera eroritako txupeteena. Txupetea miazte hutsez garbitzen duten amen haurrek asma, ekzema edo alergiak pairatzeko arrisku gutxiago dutela ikusi da, ura edo beste produktuekin garbitzen duten amen umeekin alderatuta [31]. Dirudienez, gurasoen listuaren bidez haurrari igorritako mikrobioek haurraren immunitate-sistema estimulatzeko dute [31].

2.2.2.3. Jaiotza naturala eta zesarea

Autore gehienek esanetan, mikrobiotaren kolonizazio nagusia erditze-prozesuan gertatzen da, eta jaiotzeko modua mikrobiotaren garapenerako oinarritzeko faktorea da. Izan ere, erditze naturalean, umea ia esterila den umetokitik lehenengo aldiz irtetean mikroorganismo kolonizatutako ingurune batetik (amaren baginatik) igarotzen da. Haurrarentzat mikroorganismo kantitate handiekin izandako lehenengo kontaktua izaten da, bere mikrobiota propioaren ezarpenean zuzenean eragiten duena. Jaiotza naturalaren eta zesarearen arteko datuen alderaketa egiteko orduan, kontu handiz ibili behar da, ordea; zesarearen beharra sortu duen egoerak edo jaiotza naturalean haurrak jasandako traumak eragina izan baitezakete [6]. Nolanahi ere, badirudi zesarea bidezko jaiotzak amarengandiko mikrobiotaren transmisioa atzeratzen eta kolonizazio-prozesua aldatzen duela. Beraz, baliteke horrek alergiak, gaixotasun autoimmuneak, eta neurri txikiagoan bada ere, gaixotasun zeliakoa eta hesteetako hanturazko gaixotasunak pairatzeko arriskua areagotzea [6].

2.2.2.4. Edoskitzea

Edoskitzeak haurraren mikrobiota eraldatzen duela ikusi da, eta jaiotzeko moduaren antzera, badirudi edoskitze naturalak ere ekzema eta beste zenbait asaldura alergikoren aurrean eragin babeslea duela [6, 32]. Haurrari amarengandik jasotako esnearen bidez amaren hesteetako hainbat mikroorganismo desberdin igortzen zaizkiola baieztatzen duten geroz eta froga gehiago daude, bide entero-mamario baten existentzia proposatuz [6, 33, 34, 35]. Gainera, giza esneak prebiotiko bezala funtzionatzen duten hainbat polisakarido konplexu ditu, haurraren hestean mikrobiota egokiaren kolonizazioa bultzatzen dutenak [6, 36].

2.2.3. Ingurumen faktoreen eragina

Bizi garen inguruneak, etengabeko kontaktu saihestezina dugun zer bait izanik, gure osasunean eragin nabarmena du, eta ikusi da hipersentiberatasun-arazoaren jatorriarekin ere baduela zerikusirik.

2.2.3.1. Industrializazioa, urbanizazioa eta landa ingurunea

xx. mendean zehar aurrera eramanez den urbanizazio- eta industrializazio-prozesu masiboaren ondorioz, gizakia bizi den ingurunea modu drastikoan eraldatu da. Zenbait ikerketa garrantzitsuk erakutsi dutenez, herrialde industrializatuetan, baserri edo landa-inguruneetan hazi izanak haurrak asma, polenarekiko alergia eta ekzema bezalako immunitate eta hanturazko gaixotasunetatik babesten ditu [37, 38, 39]. Aipaturiko urbanizazio-prozesuaren ondorioz, ordea, gaur egun geroz eta jende gutxiago bizi da landa-eremuetan, eta populazioa hipersentiberatasun-gaixotasunekiko sentikorrago da.

Industrializazioaren garrantziaz jabetzeko, aipatzekoa da Amishak Hutteritoekin —jatorria nahiz erlijio-kultur praktika tradizionalak partekatzen dituzten Estatu Batuetako bi nekazari talde— alderatu zituen ikerketa bat [40]. Ipar Ameriketako bi nekazari talde horiek gainerako populazioetatik isolatuta bizi dira, bakoitza bere taldean isolatuta ugalduta, eta antzeko talde-elkarbizitza autosufizientea izan duten arren, nekazaritza-praktika desberdinak jorratu dituzte. Amishek nekazaritza praktika tradizionalak erabiltzen jarraitzen duten bitartean (txikiak, familia bakoitzarenak, lurra animalien laguntzarekin landuz, eta abar), Hutteritoek ekipamendu industrializatua eta antibiotikoak erabiltzen dituzte. Ikerketa honetan, Amishen inguruneak asmaren aurkako babesa ematen duela ondorioztatu zen, berezko erantzun immunean parte hartuz. Izan ere, alde batetik, Hutterioen asma-maila Amishena baino handiago zela ikusi zen; eta bestetik, Hutteritoen etxeetako hautsak saguen arnasbideetako erantzun alergikoa areagotzen zuela, Amishen etxeetako ez bezala. Horrek nekazaritza praktika industrializatuek atopiaren eta asmaren garapenean duten inpaktua erakusten du.

2.2.3.2. Antzinako infekzioak ez pairatzea

Aurrez azaldu bezala, antzinako infekzio gisa ezagutzen diren organismoek gaitasun immunoerregulatzailea dute. Hori dela eta, hauekin kontaktua izateak giza immunitate-sistema behar bezala garatzen laguntzen du, eta ondorioz, hipersentiberatasun-arazoak pairatzeko arriskua jaisten du. Gaur egun, ordea, garatutako herrialdeetan infekzio immunoerregulatzaileak ez dira ohikoak: toki batzuetan guztiz desagertuta daude, eta beste batzuetan, hauen presentzia asko murriztuta. 1947. urtean Europako biztanleriaren % 36ek beren gorputzean *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura* eta *Ascaris lumbricoides* helmintoak zituztela estimatzen da; orain, ordea, ia guztiz desagertuta daude [6, 41]. Herrialde modernoetako industrializazioak eta medikuntza-praktikak ingurune hauek ia infekzio immunoerregulatzailerik gabe uztea eragin dute; honen adibide da, haurdun dauden emakumeei desparasitate-prozesuak egitea, eta ikusi da haurdunaldian zehar tratamendu hauek jasotzeak ekzema eta arnasketako zailtasunak pairatzeko arriskua igotzen duela jaiotzeko den haurraren gan [6, 42].

2.2.3.3. Populazio handietako infekzioak pairatzea

Populazio handietako infekzio ez-immunoerregulatzailen kasuan, hain zuzen alderantzizkoa gertatzen da. Esan bezala, egoera sozioekonomiko altuko hiri eremuetan bizi den jendeak «Old Friends»-ekiko kontaktu gutxi izan ohi du, eta, ondorioz, baliteke immunitate-sistema ahulagoa izatea; PHiei dagokionez, berriz, hiriguneetako esposizioa oso handia da, eta hango biztanleria, beraz, oso gaitzikorra da infekzio hauekiko. Gainera, adibidez, errubeola eta elgorria PHiek, hanturazko erantzunak eragiten dituztela ikusi da, eta hanturazko gaixotasunekin zerikusia izan dezaketela erakutsi da [6].

2.2.4. Faktore genetikoaren eragina

Badirudi organismo immunoerregulatzailen (helmintoak, adibidez) karga handia egon den munduko lurraldeetan, nukleotido bakarreko polimorfismoen selekzio bat izan dela; polimorfismo horiek immunoerregulazioa konpentsatzeko hanturazko erantzuna indartzen dute [6, 43]. Bizimodu modernoaren eraginez, ordea, organismo immunoerregulatzailerekiko kontaktua galdu dugu. Ondorioz, aldaera genetiko horiek gehiegizko hantura eragiten dute eta hanturazko asaldura kronikoak pairatzeko arrisku faktore bihurtu dira [6]. Hori dela eta, «Old Friends»-en presentzia genetikoki determinatutako premia bihurtu dela dirudi [6]. Horrez gain, mikrobiotaren presentzia ere genetikoki determinatutako premia fisiologiko eta metaboliko bat da, antza, eta haren faltak zenbait anormaltasun eragiten ditu [6].

3. ONDORIOA

Gizakion modernizazio-prozesuak ekarri dituen urbanizazio eta industrializazio masiboak, bizi-ohitura desegokiek eta mediku-praktika inbasiboen neurritz kanpoko erabilerak gizakiokin kontaktuan bizi diren mikroorganismoetan eragin negatiboa izan dutela esan daiteke, immunitate-sistemaren garapen egokia galarazi dutela, eta hipersentiberatasun-arazoen intzidentzia igo.

4. BIBLIOGRAFIA

- [1] SICHERER, S.H., eta SAMPSON, H.A. 2018. «Foodallergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management». *J Allergy ClinImmunol*, **141**(1):41-58.
- [2] OSBORNE N.J., KOPLIN, J.J., MARTIN, P.E., GURRIN, L.C., LOWE, A.J., MATHESON, M.C., PONSONBY, A.L., WAKE, M., TANG, M.L., DHARMAGE, S.C. eta ALLEN, K.J. 2011. «Prevalence of challenge-

- proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and pre-determined challenge criteria in infants». *J Allergy Clin Immunol*, **127**(3): 668-676.
- [3] TALLEY, N.J., ABREU, M.T., ACHKAR, J.P., BERNSTEIN, C.N., DUBINSKY, M.C., HANAUER, S.B., KANE, S.V., SANDBORN, W.J., ULLMAN, T.A. eta MOAYYEDI, P. 2011. «An Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease». *Am J Gastroenterol*, **106**: S2-S25.
- [4] STRACHAN, D.P. 1989. «Hay fever, hygiene, and household size». *BMJ*, **299**(6710): 1259-1260.
- [5] STRACHAN, D.P. 2000. «Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis»». *Thorax*, **55**: S2-S10.
- [6] ROOK, G.A., LOWRY, C.A. eta RAISON, C.L. 2015. «Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system». *Brain Res*, **1617**: 47-62.
- [7] ROOK, G.A. 2010. «99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the ‘hygiene’ or ‘old friends’ hypothesis». *ClinExpImmunol*, **160**(1): 70-9.
- [8] ROOK, G.A., RAISON, C.L. eta LOWRY, C.A. 2014. «Microbial ‘old friends’, immunoregulation and socioeconomic status». *ClinExpImmunol*, **177**(1): 1-12.
- [9] BLOOMFIELD, S.F., ROOK, G.A., SCOTT, E.A., SHANAHAN, F., STANWELL-SMITH, R. eta TURNER, P. 2016. «Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene». *Perspect Public Health*, **136**(4): 213-224.
- [10] LITTLE, P., STUART, B., HOBBS, F.D., MOORE, M., BARNETT, J., POPOOLA, D., MIDDLETON, K., KELLY, J., MULLEE, M., RAFTERY, J., YAO, G., CARMAN, W., FLEMING, D., STOKES-LAMPARD, H., WILLIAMSON, I., JOSEPH, J., MILLER, S. eta YARDLEY, L. 2015. «An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial». *Lancet*, **386**(10004): 1631-1639.
- [11] WINTHER, B., MCCUE, K., ASHE, K., RUBINO, J. eta HENDLEY, J.O. 2011. «Rhinovirus contamination of surfaces in homes of adults with natural colds: transfer of virus to fingertips during normal daily activities». *J Med Virol*, **83**(5): 906-909.
- [12] JOSEPHSON, K.L., RUBINO, J.R. eta PEPPER, I.L. 1997. «Characterization and quantification of bacterial pathogens and indicator organisms in household kitchens with and without the use of a disinfectant cleaner». *J ApplMicrobiol*, **83**(6): 737-50.
- [13] STANWELL-SMITH, R. eta BLOOMFIELD, S.F. 2004. «The hygiene hypothesis and implications for home hygiene. IFH». Eskuragarri URL: <https://www.ifh-homehygiene.org/best-practice-review/hygiene-hypothesis-and-implications-home-hygiene>. Kontsulta data: 2018/05/08.

- [14] VAN TILBURG BERNARDES, E. eta ARRIETA, M.C. 2017. «Hygiene Hypothesis in Asthma Development: Is Hygiene to Blame?». *Arch Med Res*, **48**(8): 717-726.
- [15] LAFOREST-LAPOINTE, I. eta ARRIETA MC. 2017. «Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective». *Front Immunol*, **8**: 788.
- [16] COSTELLO, E.K., STAGAMAN, K., DETHLEFSEN, L., BOHANNAN, B.J. eta RELMAN, D.A. 2012. «The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome». *Science*, **336**(6086): 1255-1262.
- [17] CARDING, S., VERBEKE, K., VIPOND, D.T., CORFE, B.M. eta OWEN, L.J. 2015. «Dysbiosis of the gut microbiota in disease». *MicrobEcol Health Dis*, **26**: 26191.
- [18] SONNENBURG, E.D., SMITS, S.A., TIKHONOV, M., HIGGINBOTTOM, S.K., WINGREEN, N.S. eta SONNENBURG, J.L. 2016. «Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations». *Nature*, **529**(7585): -215.
- [19] BENN, C.S., MELBYE, M., WOHLFAHRT, J., BJÖRKSTÉN, B. eta AABY, P. 2004. «Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life». *BMJ*, **328**(7450): 1223.
- [20] ARUMUGAM, M., RAES, J., PELLETIER, E., LE PASLIER, D., YAMADA, T., MENDE, D.R. *et al.* 2011. «Enterotypes of the human gut microbiome». *Nature*, **473**(7346): 174-180.
- [21] CHEN, J., HOFFMANN, C., BITTINGER, K., CHEN, Y.Y., KEILBAUGH, S.A., BEWTRA, M., KNIGHTS, D., WALTERS, W.A., KNIGHT, R., SINHA, R., GILROY, E., GUPTA, K., BALDASSANO, R., NESSEL, L., LI, H., BUSHMAN, F.D. eta LEWIS, J.D. 2011. «Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes». *Science*, **334**(6052): 105-8.
- [22] HILDEBRAND, F., NGUYEN, T.L., BRINKMAN, B., YUNTA, R.G., CAUWE, B., VANDENABEELE, P., LISTON, A. eta RAES, J. 2013. «Inflammation-associated enterotypes, host genotype, cage and inter-individual effects drive gut microbiota variation in common laboratory mice». *Genome Biol*, **14**(1): R4.
- [23] FUNKHOUSER, L.J. eta BORDENSTEIN S.R. 2013. «Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission». *PLoS Biol*, **11**(8): e1001631.
- [24] FAA, G., GEROSA, C., FANNI, D., NEMOLATO, S., VAN EYKEN, P. eta FANOS V. 2013. «Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy». *J MaternFetal Neonatal Med*, **26** Suppl 2: 35-43.
- [25] WESTERBEEK, E.A., VAN DEN BERG, A., LAFEBER, H.N., KNOL, J., FETTER, W.P. eta VAN ELBURG, R.M. 2006. «The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature». *ClinNutr*, **25**(3): 361-368.

- [26] ROBERTS, S.E., WOTTON, C.J., WILLIAMS, J.G., GRIFFITH, M. eta GOLDACRE, M.J. 2011. «Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease». *World J Gastroenterol*, **17**(6): 743-749.
- [27] BIEDERMANN, L., ZEITZ, J., MWINYI, J., SUTTER-MINDER, E., REHMAN, A., OTT, S.J., STEURER-STEY, C., FREI, A., FREI, P., SCHARL, M., LOESSNER, M.J., VAVRICKA, S.R., FRIED, M., SCHREIBER, S., SCHUPPLER, M. eta ROGLER, G. 2013. «Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans». *PLoS One*, **8**(3):e59260.
- [28] PENDERS, J., GERHOLD, K., STOBBERINGH, E.E., THIJS, C., ZIMMERMANN, K., LAU, S. eta HAMELMANN, E. 2013. «Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood». *J Allergy Clin Immunol*, **132**(3): 601-607.
- [29] PENDERS, J., GERHOLD, K., STOBBERINGH, E.E., THIJS, C., ZIMMERMANN, K., LAU, S. eta HAMELMANN, E. «New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota». *GutMicrobes*. 2014;**5**(2):239-244.
- [30] PELTO, G.H., ZHANG, Y. eta HABICHT, J.P. «Premastication: the second arm of infant and young child feeding for health and survival?» *Matern Child Nutr*. 2010;**6**(1):4-18.
- [31] THOMPSON, J.C. eta DOLEN, W.K. 2014. «Pacifier cleaning practices and risk of allergy development». *Pediatrics*, **134** Suppl 3: S136-137.
- [32] KRAMER, M.S. 2011. «Breastfeeding and allergy: the evidence». *Ann Nutr Metab*, **59** Suppl 1: 20-26.
- [33] JOST, T., LACROIX, C., BRAEGGER, C. eta CHASSARD, C. 2013. «Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches». *Br J Nutr*, **110**(7): 1253-1262.
- [34] JOST, T., LACROIX, C., BRAEGGER, C.P., ROCHAT, F. eta CHASSARD, C. 2014. «Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding». *Environ Microbiol*, **16**(9): 2891-2904.
- [35] HUNT, K.M., FOSTER, J.A., FORNEY, L.J., SCHÜTTE, U.M., BECK, D.L., ABDO, Z. *et al.* 2011. «Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk». *PLoSOne*, **6**(6): e21313.
- [36] GARRIDO, D., BARILE, D. eta MILLS, D.A. 2012. «A molecular basis for bifidobacterial enrichment in the infant gastrointestinal tract». *Adv Nutr*, **3**(3): 415S-421S.
- [37] WONG, G.W. eta CHOW, C.M. 2008. «Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations». *Pediatr Pulmonol*, **43**(2): 107-16.
- [38] VON MUTIUS, E. eta RADON, K. 2008. «Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course». *Immunol Allergy Clin North Am*, **28**(3): 631-47
- [39] TIMM, S., FRYDENBERG, M., JANSON, C., CAMPBELL, B., FORSBERG, B., GISLASON, T. *et al.* 2015. «The Urban-Rural Gradient In

Nondik datoz gaur egun hain ohikoak diren hipersentiberatasun-arazoak?

- Asthma: A Population-Based Study in Northern Europe». *Int J Environ Res PublicHealth*, **13**(1). pii: E93.
- [40] STEIN, M.M., HRUSCH, C.L., GOZDZ, J., IGARTUA, C., PIVNIOUK, V., MURRAY, S.E. *et al.* 2016. «Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children». *N Engl J Med*, **375**(5): 411-421.
- [41] STOLL, N.R. 1947. «This wormy world». *J Parasitol*, **33**(1): 1-18.
- [42] MPAIRWE, H., WEBB, E.L., MUHANGI, L., NDIBAZZA, J., AKISHULE, D., NAMPIIJA, M. *et al.* 2011. «Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results». *Pediatr Allergy Immunol*, **22**(3): 305-312.
- [43] FUMAGALLI, M., POZZOLI, U., CAGLIANI, R., COMI, G.P., RIVA, S., CLERICI, M. *et al.* 2009. «Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions». *J ExpMed*, **206**(6): 1395-1408.