



Työterveyslaitos | Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Sisäilmaoireilu

KOSTEUSVAURIOON LIITTYVÄN ASTMAN JA
YMPÄRISTÖHERKKYYDEN BIOPROFIILIT

Harri Alenius
Liisa Airaksinen
Paula Kauppi
Piia Karisola
Kirsi Karvala
Irmeli Lindström
Joseph Ndika
Hille Suojalehto





SISÄILMAOIREILU: KOSTEUSVAURIOON LIITTYVÄN AST- MAN JA YMPÄRISTÖHERKKYYDEN BIOPROFIILIT

HANKKEEN LOPPURAPORTTI

Harri Alenius
Liisa Airaksinen
Paula Kauppi
Pii Karisola
Kirsi Karvala
Irmeli Lindström
Joseph Ndika
Hille Suojalehto

Helsingin Yliopisto
Työterveyslaitos
Helsinki



Työterveyslaitos

Työturvallisuus

Työlääkätiede

PL 40

00032 Työterveyslaitos

www.ttl.fi

Helsingin Yliopisto

Haartmaninkatu 3 (P.O. Box 21)

FIN-00014

www.helsinki.fi

Toimitus: Harri Alenius, Hille Suojalehto ja Piia Karisola

Piirrokset: Tutkimusryhmä

© 2019 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Julkaisu on toteutettu Työsuojelurahaston tuella.

Tämän teoksen osittainenkin kopiointi on tekijänoikeuslain (404/61, siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen) mukaisesti kielletty ilman asianmukaista lupaa.

ISBN 978-952-261-879-5 (nid)

ISBN 978-952-261-880-1 (pdf)

Unigrafia, Helsinki, 2019

TIIVISTELMÄ

Rakennusten kosteus- ja homevaurioihin on liitetty lisääntynyt hengitystieoireiden ja astman kehittymisen riski. Sisäilmaoireiluun liittyy myös ympäristöherkkyys, millä tarkoitetaan moninaista oireilua (esim. hengitystie-, iho- ja yleisoireet), joka provosoituu tietyissä ympäristöissä ja altistuttaessa esim. hajuille ja tuoksuille. Sisäilmaoireilu ja ympäristöherkkyys heikentävät merkittävästi työ- ja toimintakykyä. Oireiden alkuperän ja mekanismien tunnistamiseen ei ole käytettävissä luotettavia menetelmiä, ja sitä kautta myös edellytykset parhaaseen mahdolliseen hoitoon vaikeutuvat.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa sisäilmaan ja kosteusvaurioon liittyvän astman ja ympäristöherkkyysoireilun merkkiaineprofiileja nenän limakalvolta ja veren valkosoluista, joiden avulla voidaan saada selvyyttä oireiden taustalla olevista mekanismeista. Tutkimukseen osallistui 88 tupakoimatonta naista, jotka olivat Työterveyslaitoksen ja Iho- ja allergiasairaalan tutkimuksissa ja hoidossa olleita aikuisiällä kehittyntä astmaa sairastavia potilaita, sekä terveitä verrokkihenkilöitä. Astmapotilaat jaettiin sisäilmaan liittyvän oireilun ja työpaikan rakennusteknisten selvitysten perusteella kolmeen ryhmään: ei-allerginen astma, kosteusvauriorakennuksessa työskentelyyn liittyen alkanut astma ja sisäilmassa oireileva astma.

Tutkimuksen perusteella nenän limakalvon transkriptomin geenimuutokset rikastuivat ainoastaan ei-allergisessa astmaryhmässä, joka kertoo epiteelissä meneillään olevasta aktiivisesta tulehdustapahtumasta. Kosteusvauriorakennukseen liittyvässä tai sisäilmasta oireilevassa astmassa aktiivista tulehdustapahtumaa ei havaittu epiteelissä tai verisoluissa. Vähäiset erot transkriptomiikassa sopivat kliinisiin löydöksiin näissä ryhmissä. Hengitystieoireiden erotusdiagnoosiikan kehittäminen tämän tutkimuksen potilasryhmissä on suositeltavaa.

Ympäristöherkkyysryhmän veren valkosolujen geeniekspressio erosi ainoana tutkimusryhmänä merkittävästi terveiden verrokkien geeniekspressiosta. Geenien ilmenemisen muutokset liittyvät solun elävyyteen liittyvien biologisten reittien aktivaatioon ja toisaalta tulehdussolujen kulkeutumista ja viestintää ohjaavien reittien vaimentumiseen. Ympäristöherkkyysryhmässä ei kuitenkaan havaittu merkittäviä geenimuutoksia nenän limakalvoilla, mikä poissulkee ylähengitysteiden epiteelissä olevan tulehdustilan. On tärkeää selvittää mistä poikkeavat löydökset geeniaktiivisuudessa johtuvat ja miten ne voidaan normalisoida.

Tässä tutkimuksessa hyödynnettiin uusimpia biolääketieteen menetelmiä ja systeemibiologista lähestymistapaa sisäilmaan liittyvän astman ja ympäristöherkkyysoireilun taustalla olevien mekanismien selvittämiseksi. Tuotettu uusi tieto auttaa kehittämään diagnostisia menetelmiä ja parhaita hoitokäytäntöjä.



SISÄLLYS

1	LÄHTÖKOHTA JA TAUSTA	5
1.1	Sisäilmaan liittyvä oireilu	5
1.2	Astman fenotyypit.....	5
1.3	Kosteus-ja homevaurioihin liittyvä astma	5
1.4	Ympäristöherkkyys.....	6
1.5	Systemibiologian menetelmät	7
2	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	8
3	TUTKIMUSASETELMA, AINEISTO JA MENETELMÄT.....	9
3.1	Tutkimuspotilaiden valinta	9
3.2	Tutkimusryhmät.....	9
3.3	Kliiniset tutkimukset.....	11
3.4	Transkriptomiikka	13
3.5	Tulosten analysointi ja mallinnus.....	14
4	TULOKSET.....	16
4.1	Kliiniset tulokset.....	16
4.2	Transkriptomiikka	21
5	POHDINTA	31
5.1	Kliiniset tulokset.....	31
5.2	Transkriptomiikka	33
5.3	Hankkeen toteutuminen.....	35
6	EETTISET KYSYMYKSET	36
7	JOHTOPÄÄTÖKSET JA TULOSTEN HYÖDYNTÄMINEN.....	37
8	KIITOKSET	39
9	LÄHTEET	40

1 LÄHTÖKOHTA JA TAUSTA

1.1 Sisäilmaan liittyvä oireilu

Sisäilmaongelmiin liittyvien terveyshaittojen yhtenä syynä on pidetty rakennusten kosteusvaurioita. Oireilijoita on paljon ja yhteiskunnalle aiheutuneiden kustannusten on arvioitu olevan jo miljardeja ¹. Tieto kosteusvaurioiden terveyshaitoista perustuu pääosin epidemiologisissa tutkimuksissa osoitettuun yhteyteen kosteusvaurioiden ja hengitystieoireiden sekä lisääntyneen astman riskin välillä ^{2,3}. Kansainvälinen tutkimustieto kosteusvaurioiden terveysvaikutuksista on koottu Käypä hoito -suositukseen ”Kosteus- ja homevaurioista oireileva potilas” ⁴.

1.2 Astman fenotyypit

Astma on heterogeeninen ja krooninen keuhkoputkiston sairaus, jota karakterisoi krooninen limakalvotulehdus, keuhkoputkien lisääntynyt supistumisherkkyys (hyperreaktiiviteetti) sekä oireet, joihin kuuluvat yskä, limaneritys, hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen. Astman esiintyvyys on lisääntynyt merkittävästi viimeisten kolmen vuosikymmenen kuluessa, ja sitä sairastaa 300 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti, suomalaisesta väestössä noin 10 % ⁵. Nykyinen astman diagnostiikka perustuu pääasiassa keuhkofunktio tutkimuksiin, eli keuhkoputkien lisääntyneen supistumisherkkyiden osoittamiseen.

Viime vuosina tieto astman fenotyypeistä on lisääntynyt, ja useita fenotyyppejä on tunnistettu ⁶. Wenzel jakoi astman fenotyypit Th2-tyyppeihin: Allerginen astma, räsitykseen liittyvä astma, asperiiniherkkä astma ja myöhään alkava eosinofiininen astma ja ei-Th2-tyyppeihin fenotyyppeihin: naisten myöhään alkava astma, lihavuuteen liittyvä astma, tupakointiin liittyvä neutrofiilinen astma ja sileälihasvälitteinen pausi-granulosyyttinen astma. Kliiniseen käyttöön soveltuvia merkkiaineita eri fenotyyppien osoittamiseen on vähän, Th2-tyyppeeseen inflammaation osoittamiseen käytetään uloshengitysilman typpioksidimitausta.

1.3 Kosteus- ja homevaurioihin liittyvä astma

Kosteusvauriokodeissa asuvilla on arvioitu olevan keskimäärin noin puolitoistakertainen riski sairastua astmaan ⁷. Vahvin näyttö kosteusvaurioiden yhteydestä uuden astman kehittymiseen on lapsuuden astmassa ⁸. Näyttö kosteusvaurioiden astmaa aiheuttavasta



vaikutuksesta aikuisilla on puutteellinen⁹. IgE-välitteinen herkistyminen homeille ei selitä kosteusvaurioihin yhdistyviä oireita¹⁰. Suurin osa astmapotilasta, joiden astman kehittyminen liittyy kosteusvauriotiloihin, on tupakoimattomia naisia, eikä heillä todeta atopiahistoriaa tai herkistymistä tavallisimmille ympäristöallergeeneille.

Kosteusvaurioon liittyvän astman fenotyyppiä ei ole tunnistettu. Se kehittyy aikuisiällä, ja voi siten olla yksi ilmentymä aikuisiällä kehittyvästä tautimuodosta, johon ei liity Th2-tyypistä tulehdusta. Kosteusvauriorakennuksiin liittyvän astman tutkimisessa ei ole käytettävissä testejä, jotka osoittaisivat astman yhteyttä näihin rakennuksiin. Lääkäreillä tai muulla terveydenhuollon henkilökunnalla ei ole tällä hetkellä diagnostisia työkaluja tai biologisia merkkiaineita, joiden avulla voitaisiin osoittaa kyseisten oireiden aiheutuvan altistumisesta kosteusvauriomikrobeille, niiden komponenteille tai aineenvaihduntatuotteille. Nykyisen käytännön mukaan kosteusvaurioon liittyvässä ammattiasmassa yhteys työpaikkaan osoitetaan PEF (engl. Peak Expiratory Flow) -työpaikkaseurannalla. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan onnistu tekemään PEF-työpaikkaseurantaa luotettavasti ja tutkimukseen liittyy myös merkittäviä herkkyteen ja spesifisyyteen liittyviä ongelmia.

1.4 Ympäristöherkkyys

Ympäristöherkkydessä oireet ilmenevät altisteiden pitoisuuksilla tai voimakkuuksilla, jotka ovat murto-osa tunnetuista terveydellistä haittaa aiheuttavista pitoisuuksista tai voimakkuuksista^{11, 12}. Oireita on useasta elinjärjestelmästä, ja oirekuva vaihtelee yksilöstä toiseen. Vähitellen oireet laukeavat yhä herkemmin ja altistumiseen viittaavista vihjeistä, tavallisimmin haju- tai näköhavainnoista. Ympäristöherkkydessä oireiluerkkyys johtaa tarpeeseen välttää oireita laukaisevia ympäristöjä. Ympäristöherkkyttä eri altisteille (sisäilman homeet, kemikaalit ja sähkö) esiintyy usein samoilla henkilöillä. Ympäristöherkkyys ei ole tavallista ympäristöissä, joissa altistumispitoisuudet ovat suuria, kuten teollisuudessa ja maataloudessa. Valtaosa oireilevista on naisia. Lääketieteellisesti tällaiset häiriöt ovat luokiteltavissa toiminnallisiksi häiriöiksi, joissa keskushermoston ohjaamat yli-reagoivat suojaustoiminnot selittävät fyysisiä oireita. Toiminnallisiin oirekuviin liittyy työ- ja toimintakyvyn alenemaa sekä lisääntynyttä terveydenhuolto- ja sosiaalipalveluiden tarvetta. Ei ole tieteellistä näyttöä, että kosteusvauriot tai muut sisäilman epäpuhtaudet aiheuttaisivat ympäristöherkkyttä toksikologisella mekanismilla.



1.5 Systemibiologian menetelmät

Mikrosiruihin perustuvaa lähetti-RNA molekyylien profiloointia eli transkriptomiikkaa on käytetty tutkimuksissa 90-luvulta asti, ja se on kasvanut nopeasti maailmanlaajuisesti käytettäväksi rutiinimenetelmäksi. Menetelmällä voidaan tutkia kudoksessa/soluissa olevia biokemiallisia reittejä ja selvittää tautien mekanismeja sekä tunnistaa diagnostiikkaan liittyviä biomerkkiaineita.



2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa kosteusvaurioon liittyvän astman ja ympäristöherkkyysoireilun merkkiaineprofileja, joiden avulla voidaan parantaa diagnostiikkaa ja saada selvyyttä oireiden taustalla olevista mekanismeista.

Tutkimushypoteesi:

- ✓ **Kosteusvaurioon liittyvät astman ja ympäristöherkkyyden bioprofiilit voidaan tunnistaa tehoseulontapohjaisilla analyysimenetelmillä**

Projektin osatavoitteet ovat:

1. Tutkia kosteusvaurioon liittyvään astmaan ja ympäristöyliherkkyyteen liittyviä tulehdustapahtumia nenän limakalvolla ja veren valkosoluissa (PBMC) transkriptomii-
kan keinoin.
2. Rakentaa transkriptiohavainnoista systeemibiologian avulla erilaisia astmatyyppejä ja ympäristöherkkiä kuvaavia malleja, jotka mahdollistavat oireiluun liittyvien merkkiaineprofiilien tunnistamisen sekä tautimekanismien selvittämisen.

3 TUTKIMUSASETELMA, AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus käynnistyi syksyllä 2014 tutkimuksen suunnittelulla ja jatkui vuoteen 2018 asti. Aineiston pääasiallinen kerääminen tapahtui vuosien 2015–2018 aikana ja tieteellisten julkaisujen tuottaminen aloitettiin 2018.

3.1 Tutkimuspotilaiden valinta

Tutkimukseen on valittu sisäänottokriteerit täyttäviä Työterveyslaitoksen tai Helsingin Iho- ja allergiasairaalan potilaita, ja heistä on muodostettu fenotyypin mukaiset tutkimusryhmät. Verrokeiksi on rekrytoitu sukupuolen ja tupakoinnin suhteen samankaltaistettuja terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä. Kaikki osallistujat ovat 18-68 -vuotiaita.

Yleiset poissulkukriteerit:

- hengitystietulehduksen oireita, antibiootti tai nenästeroidilääkitystä 1 kk sisällä, kortisonitablettilääkitystä 3 kk sisällä
- raskaus

3.2 Tutkimusryhmät

Tutkimuspotilaat rekrytoitiin Työterveyslaitoksen ja Iho- ja allergiasairaalan potilaista, sekä ilmoituksiin vastanneista vapaaehtoisista terveistä verrokeista.

Altistumisen arviointi

Tutkimushenkilöiden altistuminen rakennusten kosteus- ja homevaurioille arvioitiin hengitysoireiden alkamisen ajankohtana rakennusten kosteus- ja homevaurioihin perehtynein lääkäreiden toimesta (KK, HS). Henkilön arvioitiin altistuneen kosteus- ja homevaurioille, mikäli työpaikalla tai kotona oli osoitusta merkittävästä kosteusvauriosta ja siihen liittyvästä mikrobikasvusta oireiden alkaessa. Tiedot perustuivat lähettävältä lääkäriltä saatuihin tietoihin ja työpaikalta saatuihin sisäilma- ja rakennusteknisiin selvityksiin. Luokittelussa huomioitiin myös henkilön oma käsitys altistumisesta työpaikalla ja kotona sairauksertomuksen ja tutkimuskyselyn perusteella. Tutkimushenkilöt luokiteltiin kolmeen ryhmään.

Ryhmään *'osoitettu kosteus ja homevaurio'* luokitelluilla henkilöillä oli osoitusta merkittävästä kosteusvauriosta ja siihen liittyvästä mikrobikasvusta työpaikalla oireiden alkaessa.

Ryhmään *'mahdollinen kosteus ja homevaurio'* luokiteltiin henkilöt, joiden työpaikalla näyttö kosteusvauriosta oli vähäistä tai epävarmaa. Ryhmään luokiteltiin myös henkilöt, jotka itse toivat esille työpaikan tai kodin kosteus- tai homevauriot hengitystieoireiden alkaessa, mutta näyttöä näistä vaurioista ei ollut tai se oli vähäinen.

Ryhmään *'ei altistumista'* luokitelluilla henkilöiden altistumisesta työpaikalla tai kotona ei ollut osoitusta, eikä henkilö itse tuonut esille sitä, että työpaikalla tai kotona olisi todettu kosteus- tai homevauriolöydöksiä oireiden alkuvaiheessa.

Tutkimusryhmät

Kaikki tutkimushenkilöt olivat tupakoimattomia naisia, he eivät olleet raskaana, heillä ei esiintynyt lisääntyntä verenvuototaipumusta aiheuttavaa lääkitystä tai sairautta. Viimeisen kuukauden aikana ei ollut hengitystieinfektio-oireita tai antibioottilääkitystä. Nenästeroidilääkitys tauotettiin kuukauden ajaksi, mikäli mahdollista, ja kortisonitablettilääkityksestä oli vähintään 3 kuukautta.

Tutkimushenkilöt jaettiin tutkimusryhmiin potilaan sairaskertomustietojen, haastattelun ja altistumisryhmän perusteella viiteen ryhmään. Astmapotilaat jaettiin kolmeen ryhmään astman kehittymisen aikana esiintyvien sisäilmaan liittyvien hengitystieoireiden ja altistumistietojen perusteella.

Ei-allerginen astma (Astma ei-all)

Tutkimushenkilöillä oli kehittynyt aikuisiässä astma, heillä ei esiintynyt allergiaoireita tavallisille ympäristöallergeeneille, tai työpaikalla tai kotona pahenevia astmaoireita hengitystieoireiden alkaessa ja he kuuluivat altistumisryhmään *'ei altistumista'*.

Kosteusvaurioon liittyvä astma (Astma kost)

Tutkimushenkilöillä oli kehittynyt aikuisiässä astma, heillä ei esiintynyt allergiaoireita tavallisille ympäristöallergeeneille ja heidän astmaoireensa pahenivat työpaikalla. Henkilöt kuuluivat altistumisryhmään *'osoitettu kosteus ja homevaurio'*.

Sisäilmaan liittyvä astma (Astma sis)

Tutkimushenkilöillä oli kehittynyt aikuisiässä astma, heillä ei esiintynyt allergiaoireita tavallisille ympäristöallergeeneille ja heidän astmaoireensa pahenivat työpaikalla. Henkilöt kuuluivat altistumisryhmään *'mahdollinen kosteus ja homevaurio'*.

Ympäristöherkkyys (Ymp herk)

Tutkimushenkilöillä täyttivät kaikki seuraavat kriteerit sairauksertomustietojen ja haastattelun perusteella:

- hengitystieoireita



- oireet liittyvät ympäristötekijöihin matalilla altistumistasoilla, jotka eivät aiheuta valtaosalle ihmisistä oireita
- oireita useista eri elinjärjestelmistä
- tietyissä ympäristöissä ilmenevät toistuvat oireet vähenevät tai loppuvat, kun ympäristöstä poistetaan tekijä, joka liittyy potilaan kokemiin oireisiin
- tila on krooninen (vähintään 6 kuukauden kesto) ja aiheuttaa huomattavia elämäntapojen rajoituksia tai toimintakyvyn häiriöitä
- oireita ei selitä tunnettu somaattinen tai psyykinen sairaus
- henkilö kokee ympäristötekijät oireidensa syyksi

Terveet verrokkit (Verrokki)

Tutkimushenkilöillä ei esiintynyt allergiaoireita tavallisille ympäristöallergeeneille tai astmaa, eikä myöskään pitkittynyttä yskää (yli 2 kk) tai hengenahdistusta. Heillä ei ollut tiedossa pitkäaikaista asumista tai työskentelyä rakennuksissa, joissa on esiintynyt kosteus- tai homevaurioita. Heillä ei esiintynyt ympäristöherkkysoireita.

Lisäksi terveiltä verrokkihenkilöiltä tutkittiin inhalaatiosteroidilääkityksen vaikutusta perifeerisen veren valkosolujen transkriptomiin, jotta käytetty inhalaatiosteroidilääkitys voitiin huomioida analyyseissä. Tutkimushenkilöt käyttivät inhaloitavaa budesonidi-lääkitystä 1600 µg/vrk 5-6 viikon ajan ja heiltä otettiin verinäyte ennen ja jälkeen lääkekuurin. Tähän osaan tutkimusta osallistui yhteensä 27 tervettä henkilöä, joista 15 oli tutkimuksen pääanalyysien verokiryhmään kuuluneita henkilöitä.

3.3 Kliiniset tutkimukset

Kliininen arvio potilaista perustui lääkärin haastatteluun, tietojen hakemiseen tutkimushenkilöiden sairauskertomuksesta, tutkimushenkilöiden täyttämään kirjalliseen kyselytutkimukseen ja keuhkojen toimintakokeisiin, ihopistokokeisiin sekä verinäytteisiin.

Kyselytutkimus

Tutkimushenkilöt täyttivät kirjallisen kyselyn, jossa kartoitettiin sairaushistoriaa, hengitysoireita ja lääkitystä, koulutusta ja työssäkäyntiä, työkykyä, kodin ja työpaikan sisäilmaa, sekä sisäilmaan liittyviä oireita ja herkkyttä.¹³

Astmaoireiden vaikeusastetta viimeisen neljän viikon aikana arvioitiin asteikolla 1-5, jossa 1 vastasi runsainta oiretta ja 5 vähäisintä oiretta. Oirekysymykset vastasivat Astmatestin (Asthma Control Test¹⁴) kolmea ensimmäistä kysymystä.

Nenä- ja silmäoireiden voimakkuutta kartoitettiin Visual analogue scale (VAS¹⁵) kyselyllä, jossa tutkittava arvioi 0-10 asteikolla oireidensa voimakkuutta. Rinosiniittiin ja nenäpolyposin olemassaolo arvioitiin sairaskertomustietojen ja tutkijalääkärien merkintöjen perusteella.

Nykyistä työkykyä verrattiin parhaimpaan elinaikaiseen työkykyyn, ja sitä mitattiin asteikolla 0-10, jossa 0 on täysin työkyvytön ja 10 vastaa työkykyä parhaimmillaan.

QEEI (The Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) kyselyllä kartoitettiin tutkimushenkilöiden ympäristöherkkyyttä¹⁶. Kysely koostuu 10 kysymyksen osiosta, joihin kuhunkin vastataan asteikolla 0-10, jolloin osion minimipistemäärä on 0 ja maksimipistemäärä 100. Kyselyn kemikaali-intoleranssia kartoittavassa osiossa pistemäärällä >40 monikemikaaliherkkyyden todennäköisyys arvioidaan suureksi ja pistemäärällä ≤20 pieneksi. Herkkyyksien vaikutuksia elämään kartoittavassa osiossa ≥24 pistemäärä viittaa suuren vaikutukseen.

Muokattu Örebro kysely kartoitti eri elinryhmiin liittyvien oireiden esiintymistiheyttä ja oireiden liittymistä työpaikkaan¹⁷. Kysymykset jaoteltiin elinryhmiin seuraavasti:

- hengitystiet ja silmät: silmäoireet, nenäoireet, yskä, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
- iho: ihottuma, ihon kutina ja punoitus
- neurologinen: päänsärky, keskittymisvaikeudet, huimaus
- yleisoire: väsymys, kuume ja vilunväreet, univaikeudet, pahoinvointi
- tukiranka ja lihas: nivelsärky ja -jäykkyys, lihaskipu
- sydän: sydämen tykytys tai muljahtelu

Ympäristöaltisteiden ja sisäilman aiheuttamaa huolta mitattiin asteikolla 0-10, 0 ei lainkaan huolestunut, 10 erittäin huolestunut.

Keuhkojen toimintakokeet

Tutkimushenkilöille suoritettiin spirometria ja bronkodilataatiokoe, sekä tutkittiin keuhkoputkien epäspesifinen bronkiaalinen hyperreaktivateetti histamiini- tai metakoliinialtistuskokeella käyttäen Medikro Pro, versio 4,5 (Medikro, Suomi) spirometria. Hyperraktivateetin taso määritettiin histamiini- tai metakoliinialtistuskokeen PD15FEV1/PD20FEV1 arvojen perusteella seuraavasti: Voimakas ≤0.1 mg/ ≤0.15 mg, kohtalaisen voimakas 0.11-0.40 mg/ 0.151-0.6 mg, lievä 0.41-1.6 mg/ 0.601-2.6 mg, ei hyperreaktivateettia >1.6mg/>2.6 mg.

Keuhkoputkien eosinofiilista inflammatiota tutkittiin uloshengitysilman typpioksidimittauksella. Mittaus suoritettiin NIOX VERO (Aerocrine Ab, Ruotsi) laitteella.

Ihopistokokeet, IgE ja veren eosinofiilit

Ihopistokokeiden (prick-testit) perussarja tutkittiin ALK:n testiuutteilla. Perussarjaan kuuluivat koivun, lepän, timotein ja pujan siitepölyt, sekä hevosen, koiran, kissan, *Derma-trophagoides farinae* ja *Dermatrophagoides pteronyssimus* -pölypunkkien, sekä *Alternaria alternata* ja *Cladosporium herbarum* homeiden uutteista. Tutkimushenkilö arvioitiin atooppiseksi, mikäli vähintään yhdellä perussarjan uutteella todettiin paukama, joka oli vähintään 3 mm läpimitaltaan ja puolet histamiinipaukamasta. Niille tutkimushenkilöille, joilla todettiin prick-testeissä piirtopaukamointi, tehtiin IgE perusseula. Henkilö arvioitiin atoopikoksi, jos vähintään yhdellä tutkittavalla aineella todettiin yli 0.35 kU/l reaktio. Tutkimushenkilöiltä määritettiin myös veren eosinofiilit ja kokonais-IgE.

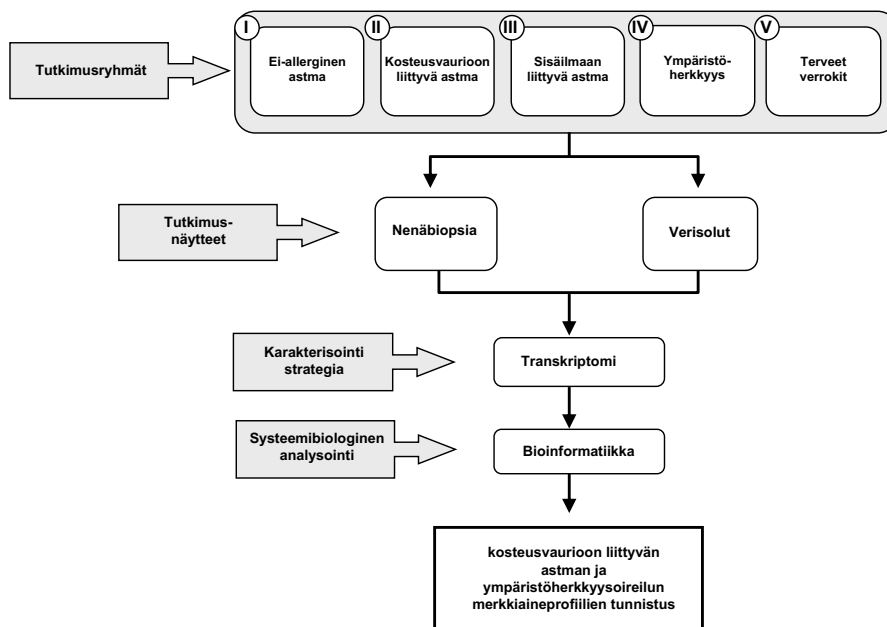
Transkriptomiikka näytteiden otto

Verinäyte (8 ml) otettiin laskimoverestä CPT-putkiin (BD Vacutainer CPT) perifeerisen veren valkosolujen näytteitä varten. Nenän limakalvon koepala otettiin alakuorikoista paikallispuudutuksessa RNALater-liuokseen.

3.4 Transkriptomiikka

Nenänlimakalvonäytteistä (biopsiat) eristettiin totaali-RNA RNeasy Plus Mini kitillä (Qiagen, Hilden, Saksa), ja veren valkosoluista eristettiin RNA AllPrepDNA/RNA/miRNA Universal -kitillä (Qiagen). RNA:n määrä varmistettiin Qubit:illa ja laatu tarkastetaan Bioanalysaattorilla. Laatuvaatimukset täytäneistä totaali-RNA-näytteistä 100 ng käännettiin komplementaariseksi DNA:ksi (cDNA). cDNA leimattiin fluoresoivilla väriaineilla ja hybridisoitiin siruihin, jotka koostuivat mikroskooppilasille asetetuista tuhansista geenikoettimista. Hybridisaation jälkeen geenisiru luettiin laserpohjaisella mikroskoopilla, ja sirun fluoresenssikuvasta pystyttiin laskemaan testi- ja vertailunäytteiden cDNA jaksojen hybridisoitumista kussakin sirun testipisteessä. Transkriptomiikan analyysit tehtiin Helsingin yliopistossa käyttäen Agilent mikrosiruja (G4851C, SurePrint G3 Human Gene Expression v3 8x60K), joilla on mahdollista seuloa 26 000 proteiinia koodaavaa geeniä ja 8300 geenien välistä ei-koodattavaa lincRNA:ta. Agilentin mikrosiruanalyysijä käytetään rutiiniluontoisesti prof. Aleniuksen ryhmässä omiikkatutkimuksissa.

Transkriptomiikka-analyysin kokonaisasetelma on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Transkriptomiikka-analyysin kokonaisasetelma ja osatutkimusten liittyminen toisiinsa.

3.5 Tulosten analysointi ja mallinnus

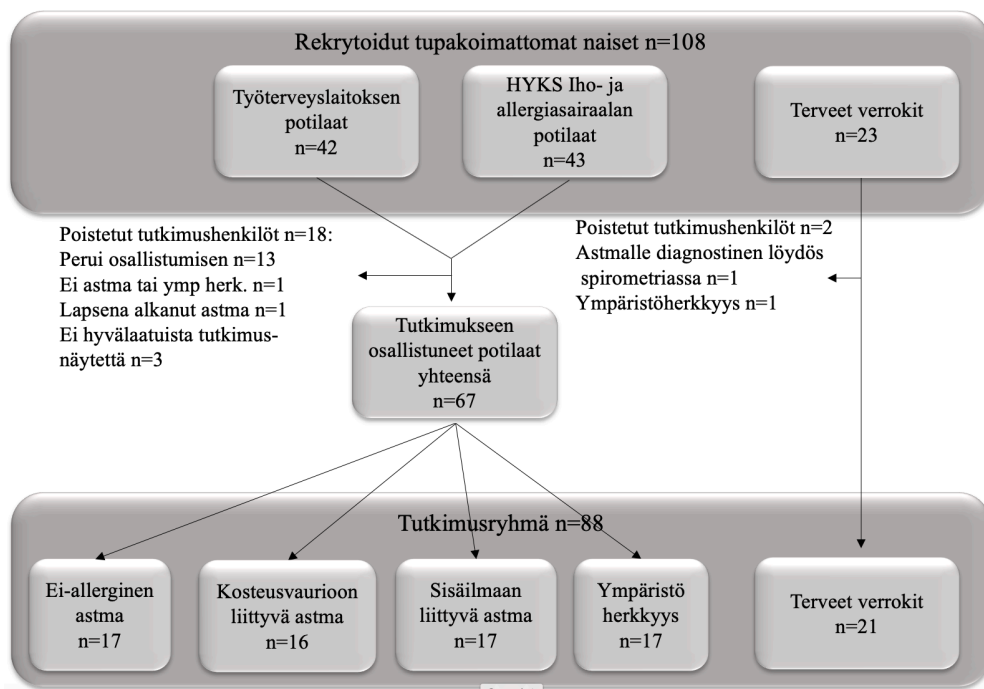
Kliinisten parametrien tilastollisessa analysoinnissa käytettiin SPSS versio 25:ta. Jatkuvat muuttujat esitettiin keskiarvona (keskihajonta) tai mediaanina (kvartiiliväli ja kategoriset muuttujat prosentteina. Ryhmien väliset erot laskettiin jatkuvilla muuttujilla Kruskal-Wallis testillä ja katekorisilla muuttujilla X^2 -testillä.

Geenekspressio ja metylaatiomuutokset analysoitiin prof. Dario Grecon tutkimusryhmän kehittämällä eUTOPIA bioinformatiikka ohjelmalla¹⁸. Graafinen käyttöliittymä rakentuu R-kieleen pohjautuviin "state-of-the-art"-bioinformaattisiin analyysipaketteihin, joilla suoritetaan ensin geenisiruaineiston normalisointi ja esikäsittely (esimerkiksi transkriptomidatan kohdalla suoritetaan sirujen välillä Quantile-normalisointi ja geenikoettimien suodatus kontrollikoettimien suhteen). Tämän jälkeen datasta poistetaan tekniset virhelähteet ComBat tai SVA+ComBat -ohjelmistopaketeilla, ja geenikoettimet liitetään niitä vastaaviin geeneihin (annotaatio). Differentiaalialianalyysi eri testikontrastien välillä suoritetaan Limma Model -analyysillä. Mallissa voidaan testata biologisten ko-varianttien merkitys ja toisaalta hallita ns. ylisovittaminen (engl. over-fitting). P-arvojen monimuuttujakorjaus suoritetaan Benjamin&Hochberg -menetelmällä. Löydettyjä, eri tavoin eri ryhmissä ilmentyviä geenejä ja niiden muutoksia analysoidaan edelleen mm. biologisten reittien rikastumistestauksella

4 TULOKSET

4.1 Kliiniset tulokset

Tutkimukseen rekrytoitiin yhteensä 108 tupakoimatonta naista: 42 Työterveyslaitoksen ammattiastmatutkimusten yhteydessä, 43 HYKS Iho- ja Allergiasairaalan potilasta ja 23 tervettä verrokkihenkilöä. 8 Työterveyslaitoksen potilasta, 10 Iho- ja Allergiasairaalan potilasta ja 2 tervettä verrokkia poistettiin lopullisesta tutkimusryhmästä (n=88) (Kuva 2).



Kuva 2. Tutkimukseen osallistuneet henkilöt ja tutkimusryhmät.

Kaikki tutkimushenkilöt olivat tupakoimattomia naisia. Terveet verrokkit olivat muita tutkimushenkilöitä nuorempia (Taulukko 1). Tutkimusryhmät eivät eronneet merkittävästi toisistaan aiemman tupakoinnin, koulutustason, ylipainon tai atopian suhteen. Ylipainoisten osuus vaihteli Ei-allerginen astmaryhmän 47 %:n ja ympäristöherkkyysryhmän 12 %:n välillä. Veren kokonais-IgE:ssa ja eosinofiilien määrässä ei todettu merkitsevää eroa ja mediaanit olivat kaikissa ryhmissä normaalialueella.

Taulukko 1. Tutkimushenkilöiden demografiset ja kliiniset tiedot

	<i>Ei-allerginen astma n=17</i>	<i>Kosteusvaurioon liittyvä astma n=16</i>	<i>Sisäilmaan liittyvä astma n=17</i>	<i>Ympäristöherkkyys n=17</i>	<i>Terveet verrokot n=21</i>	<i>P-arvo</i>
<i>Ikä, vuosia, md (IQR)</i>	51.8 (38.5-57.4)	47.3 (40.9-53.4)	50.5 (43.7-55.7)	50.3 (44.4-55.1)	41.2 (32.8-47.0)	0.021
<i>Tupakointi aiemmin, n (%)</i>	4 (24)	3 (19)	6 (35)	3 (18)	1(10)	0.399
<i>Koulutustaso, n (%)</i>						0.463
<i>Peruskoulu</i>	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	
<i>Keski-aste</i>	14 (82)	9 (56)	12 (71)	10 (59)	15 (71)	
<i>Yliopisto</i>	2(12)	7 (44)	5 (29)	7 (41)	5 (24)	
<i>BMI, md (IQR)</i>	29.0 (26.0- 34.5)	24.9 (24.1-30.4)	27.3 (24.0-32.9)	25.1 (23.7-27.3)	25.5 (21.1-28.7)	0.060
<i>BMI>30, n (%)</i>	8 (47)	4 (25)	5 (29)	2 (12)	3 (14)	0.113
<i>Atopia*, n (%)</i>	1 (6)	3 (19)	4 (24)	6 (35)	7 (33)	0.238
<i>Kokonais- IgE kU/l, md (IQR)</i>	26 (13-69)	27 (15-78)	14 (7- 41)	20 (12-52)	22 (16-35)	0.690
<i>Veren eosinofiilit /µl, md (IQR)</i>	180 (120-250)	175 (93-215)	130 (95-220)	120 (120-175)	160 (110-210)	0.918

md= mediaani; IQR=kvartiiliväli; *vähintään yksi positiivinen löydös ympäristöallergeenille prick-testissä

Tutkimukseen osallistuneista henkilöistä 56:lla oli diagnosoitu astma. Ei-allerginen astma, kosteusvaurioon liittyvä astma ja sisäilmaan liittyvä astma ryhmissä kaikilla tutkimushenkilöillä oli todettu astma. Lisäksi ympäristöherkkyysryhmässä kuudella henkilöllä (35 %) oli todettu astma jossain elämänvaiheessa. Astma ei kuitenkaan selittänyt ympäristöherkkyysryhmässä olevien henkilöiden toimintakykyä heikentävää oireistoa. Ryhmien välillä ei todettu merkitsevää eroa hengitystieoireiden keston, tai astmadiagnoosista kuluneen ajan välillä. Erityisesti ei-allerginen astma- ja ympäristöherkkyysryhmissä osalla potilailla oireilu oli kestänyt pitkään.

Sairaskertomustietojen perusteella arvioitiin, mihin diagnostiseen tutkimukseen astman toteaminen perustui. Astmadiagnoosin perustana voi olla useampi kuin yksi tutkimus (Taulukko 2). PEF-seurannan bronkodilataatiovaste oli astmadiagnoosin perusteena 34:lla potilaalla eli 70 %:lla astmapotilaista, joista diagnoosin peruste oli tiedossa. PEF-seurannan merkitys diagnostisena tutkimuksena korostui erityisesti kosteusvaurioon liittyvä astma -ryhmässä, jossa kaikilla henkilöillä tämä oli diagnoosin peruste. Vain pienellä osalla tutkimukseen osallistuneista astma oli todettu perustuen spirometrian bronkodilataatiovasteeseen tai keuhkoputkien epäspesifiseen hyperreaktiviteettiin.

Astmaryhmien välillä ei esiintynyt merkitsevää eroa astmaoireiden voimakkuudessa viimeisen neljän viikon aikana. Avaavan lääkkeen päivittäinen käyttö oli kaikissa astmaryhmissä vähäistä. Lääkityksen lisäystä vaativia astman pahenemisvaiheiden oli kaikissa astmaryhmissä keskimäärin kaksi vuosittain.

Inhalaatiosteroidilääkitystä käytti yhteensä 59 potilasta (Taulukko 2). Tätä lääkitystä käyttivät yhtä lukuun ottamatta kaikki astmapotilaat, sekä ympäristöherkkyys-ryhmässä neljä henkilöä, joilla ei ollut astmadiagnoosia. Inhalaatiosteroidiannos oli keskitasoinen tai korkea 48:lla eli 81 %:lla. Kansainvälisen Global Initiative for Astma (GINA¹⁹) luokituksen mukaisesti arvioituna astmalääkityksen taso vastasi vaikean astman hoidon tasoa 27:lla henkilöllä eli 48 %:lla astmaa sairastavista.

Taulukko 2. Astmaan liittyvät muuttajat

	Ei-allerginen astma n=17	Kosteusvaurioon liittyvä astma n=16	Sisäilmaan liittyvä astma n=17	Ympäristöherkkyys* n=17	Terveet verrokki n=21	P-arvo
Hengitystieoireiden kesto vuosia, md (IQR)	8.0 (2.0-16.5)	3.0 (2.0-5.0)	5.0 (1.5-12.5)	5.0 (2.5-10.5)		0.122
Aika astmadiagnoosista vuosia, md (IQR)	1.5 (0.5-14.9)	0.8 (0.5-1.8)	2.4 (0.6-3.4)	0.5 (1.3-18.9)		0.172
Astman diagnosointi menetelmä n (%) [§] , n=49						
Spirometria bronkodilataatiivaste	4 (33)	1 (6)	4 (25)	1 (20)		0.332
PEF bronkodilataatiivaste	6 (50)	16 (100)	9 (56)	3 (60)		0.014
PEF vuorokausivaihtelu	1 (8)	2 (13)	4 (25)	0 (0)		0.436
Hyperreaktivateetti	2 (17)	1 (6)	2 (13)	1 (20)		0.793
Muu	1 (8)	0 (0)	2 (13)	0 (0)		0.457
Astmaoireet 4 viikon aikana (1-5 [§])						
Esti tekemästä normaaleja toimia	4 (4-5)	3 (2-4)	4 (3-5)			0.083
Hengenahdistus	4 (3.5-5)	4 (3.3-4)	4 (3-4)			0.115
Astmaoireet herättivät yöllä	5 (3-5)	4 (3-5)	5 (4-5)			0.435
Avaavan astmalääkkeen käyttö päivittäin tai lähes päivittäin, n (%)	0 (0)	1 (6)	2 (12)	1 (17)		0.696
Inhalaatiosteroidi käytössä	17 (100)	16 (100)	16 (94)	10 (59)	0 (0)	<0.001
kk sisällä, n (%)						
Inhalaatiosteroidiannos, n (%)						0.786
Matala	2 (18)	5 (31)	2 (13)	2 (20)		
Keskitasoinen	7 (32)	6 (37)	6 (38)	3 (30)		
Korkea	8 (31)	5 (31)	8 (31)	5 (50)		
Astmalääkityksen taso, n (%)						0.117
Lievä (GINA 1+2)	1 (6)	5 (31)	1 (6)	1 (17)		
Keskivaikea (GINA 3)	4 (24)	7 (44)	7 (41)	3 (50)		
Vaikea (GINA 4-5)	12 (71)	4 (25)	9 (53)	2 (33)		
Astman pahenemisvaiheiden hoito						
Inhalaatiosteroidin lisäysten tai kortisonitablettikuurien määrä vuodessa astman vuoksi, md (IQR)	2 (0-6)	2 (0-3)	2 (2-5)	2 (0-4)		0.838
Päivystyskäyntien ja sairaalahoitajien [¶] määrä vuodessa astman vuoksi, md (IQR)	0 (0-1)	2 (1-4)	1 (0-2)	1 (0-7)		0.169
Uloshengitysilman typpioksidi (FeNO), md (IQR)	14.5 (9.0- 30.5)	13.5 (11.5-22.1)	17.5 (12.3- 23.5)	11.5 (9.1-20.6)	12.0 (9.3- 16.3)	0.445
Spirometria TTL**						
FVC % viitearvoista, md (IQR)	86 (78-81)	93 (86-101)	92 (79-102)	96 (94-103)	95 (86- 105)	0.033
FEV ₁ % viitearvoista, md (IQR)	85 (70-95)	91 (86-97)	84 (78-100)	95 (88-103)	89 (83- 98)	0.093
FEV ₁ /FVC, md (IQR)	80 (75-81)	78 (75-84)	78 (73-83)	81 (76-84)	79 (76- 82)	0.671
Bronkodilataatiivaste FEV ₁ , prosenttia, md (IQR)	5 (0-8)	3 (2-5)	5 (1-6)	3 (2-6)	3 (1-4)	0.740
Hyperreaktivateetti, n (%) [§] , n=84						0.029
Ei hyperraktivateettia	11 (73)	8 (57)	9 (53)	12 (71)	21 (100)	
Lievä	3 (20)	2 (14)	5 (29)	4 (24)	0 (0)	
Kohtalaisen voimakas	1 (7)	4 (29)	3 (18)	1 (6)	0 (0)	

md= mediaani; IQR=kvartiiliväli; GINA=global initiative for asthma;*kuudella ympäristöherkkyyspotilaalla (35 %) todettu astma;**Lääketauko avavasta lääkityksestä jos mahdollista, [¶]Potilaan astmadiagnosi voi perustua useampan tutkimukseen; [§] 1= voimakkaimmat oireet 5= lievimät oireet [§]Sisältää lääkäri ja päivystyspoliklinikakäynnit sekä sairaalahoidot

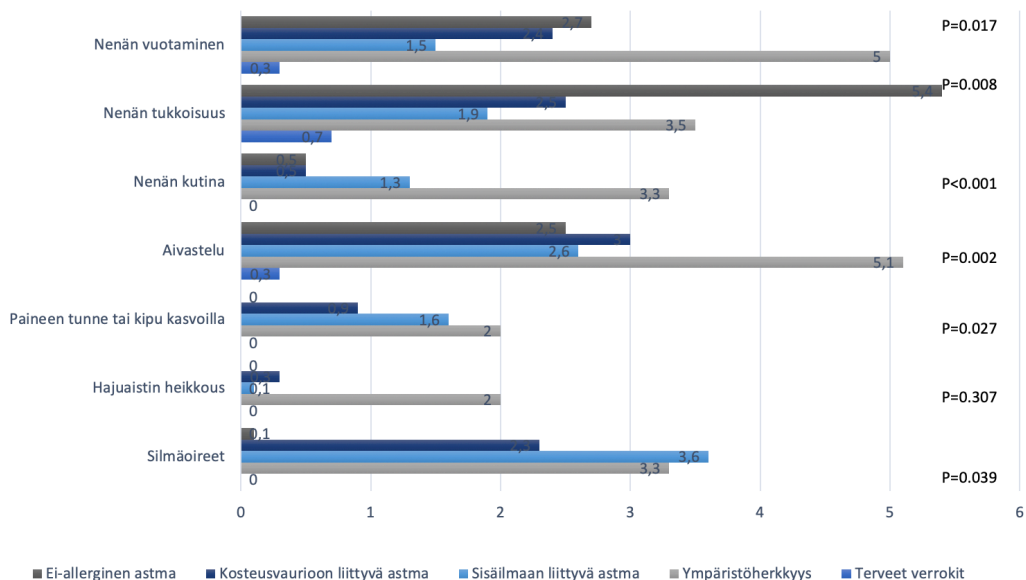
Uloshengitysilman typpioksidiarvo ja spirometrialla mitatut keuhkofunktion mediaaniarvot olivat kaikissa tutkimusryhmissä normaalialueella (Taulukko 2). Ei-allerginen astmaryhmän muita ryhmiä matalampi keuhkojen nopean vitaalikapasiteetin arvo (FVC) todennäköisesti selittyi muita ryhmiä korkeammalla BMI:lla. Yhdelläkään tutkittavalla ei todettu merkittävää bronkodilataatiivastetta FEV₁:ssa spirometriassa. Ryhmiin ei-allerginen astma, kosteusvaurioon liittyvä astma ja sisäilmaan liittyvä astma kuuluvista henkilöistä 28:lla eli 61 %:lla ei todettu hyperreaktivateettia, lievä hyperraktivateetti todettiin kymmenellä (22 %) ja kohtalaisen voimakas hyperreaktivateetti todettiin kahdeksalla (17 %) astmaryhmien henkilöistä. Voimakasta hyperreaktivateettia ei todettu tutkimushenkilöillä.

32 eli 64 % astmaryhmien ja 10 eli 59 % ympäristöherkkyyssryhmän henkilöistä raportoi pitkäaikaista nuhaoiretta, verrokkiryhmässä vastaavasti kolme henkilöä eli 14 % raportoi vastaavaa oiretta (Taulukko 3). Krooninen rinosinuiitti tai nenäpolypoosi todettiin lääkärin tutkimuksen ja sairaskertomusmerkintöjen perusteella kuudella henkilöllä. Nenästeroidin käyttö tauotettiin kuukautta ennen tutkimuksia, mikäli mahdollista. Kuusi henkilöä oli käyttänyt nenästeroidilääkitystä kuukauden sisällä.

Taulukko 3. Ylähengitystiesairaudet ja oireet

	Ei-allerginen astma n=17	Kosteusvaurioon liittyvä astma n=16	Sisäilmaan liittyvä astma n=17	Ympäristöherkkyys n=17	Terveet verrokot n=21	P-arvo
Pitkäaikainen nuhaoire, n (%)	10 (59)	11 (69)	11 (65)	10 (59)	3 (14)	0.004
Krooninen rinosinuiitti nenäpolypoosi, n (%)	3 (18)	0 (0)	2 (12)	1 (6)	0 (0)	0.163
Nenästeroidi käytössä kuukauden sisällä, n (%)	3 (18)	2 (13)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0.149

Ryhmien välillä todettiin tilastollisesti merkitseviä eroja lähes kaikkien nenä- ja silmäoireiden voimakkuudessa (Kuva 3). Nenän tukkoisuusoire oli voimakkainta ei-allerginen astma ryhmässä, kun taas ympäristöherkkyyssryhmässä nenän vuotaminen, nenän kutina ja aivastelu olivat voimakkaimpia. Verrokkiryhmässä kaikki oireet olivat lievimpiä.



Kuva 3. Nenä- ja silmäoireiden voimakkuus, VAS 0-10, mediaani.

QEESI-kyselyn kemikaaliherkkyysoiossa ympäristöherkistä 77 % sai pistemäärän, joka sopii suureen kemikaaliherkkyyteen todennäköisyyteen (≥ 40 pistettä) (Taulukko 4). Tämän suureen todennäköisyyteen viittaavan tuloksen saaneiden osuus kosteusvaurioon liittyvä astma (50 %) ja sisäilmaan liittyvä astma (47 %) -ryhmissä oli suurempi kuin ei-

allerginen astma ryhmässä (38 %) ja verrokeilla (5 %). Pistemäärän, joka sopii kemikaaliherkkyyden suureen vaikutukseen elämään (≥ 24 pistettä), saaneiden osuus oli suurin ympäristöherkkyyssryhmässä (94 %), astmaryhmissä se oli 47-50 % ja verrokeilla 0 %. Työssäkäyvistä henkilöistä vähintään viikoittain oireita kahdesta tai useammasta elinryhmästä raportoivien osuus oli suurin kosteusvaurioon liittyvä astmassa (70 %), sisäilmaan liittyvä astmassa (58 %) ja ympäristöherkkyyssryhmässä (63 %), kun ei-allerginen astmaryhmässä se oli 7 % ja kontrolliryhmässä 5 %. Ympäristöaltisteisiin ja sisäilmaan liittyvä huoli terveydestä oli ympäristöherkkien ryhmässä erittäin voimakasta (mediaani 10 asteikolla 0-10). Myös kosteusvaurioon liittyvä astma ja sisäilmaan liittyvä astma ryhmissä se oli voimakkaampi kuin ei-allerginen astma ryhmässä ja verrokeilla.

Taulukko 4. Toiminnalliset oireet ja huolestuneisuus

	<i>Ei-allerginen astma</i> <i>n=17</i>	<i>Kosteusvaurioon liittyvä astma</i> <i>n=16</i>	<i>Sisäilmaan liittyvä astma</i> <i>n=17</i>	<i>Ympäristöherkkyyss</i> <i>n=17</i>	<i>Terveet verrokkit</i> <i>n=21</i>	<i>P-arvo</i>
<i>Qeesi kemikaaliherkkyyss pisteet (0-100), md (IQR)</i>	29 (9-71)	39 (24-53)	34 (19-55)	76 (39-85)	5 (3-15)	<0.001
<i>Qeesi kemikaaliherkkyyss ≥ 40 pistettä, n (%)</i> <i>n=87</i>	6 (38)	8 (50)	8 (47)	13 (77)	1 (5)	<0.001
<i>Qeesi kemikaaliherkkyyss, vaikutus elämään (0-100), md (IQR)</i>	15 (15-38)	23 (4-52)	22 (9-40)	64 (43-88)	2 (0-7)	<0.001
<i>Qeesi oirekyselyssä vaikutus elämään ≥ 24 n (%)</i>	8 (47)	8 (50)	8 (47)	16 (94)	0 (0)	<0.001
<i>Vähintään viikoittain oireita, elinryhmien määrä md (IQR) n=75</i>	2 (0-5)	3 (0-4)	3 (2-4)	3 (1-4)	1 (0-1)	0.003
<i>Vähintään viikoittain oireita, vähintään kahdesta elinryhmästä n (%) n=81</i>	10 (63)	9 (60)	11 (79)	10 (67)	2 (10)	<0.001
<i>Työpaikalla pahenevia oireita vähintään viikoittain, elinryhmien määrä (työssäkäyvistä) md (IQR) n=61</i>	0 (0-1)	3 (0-4)	2 (0-3)	3 (0-3)	0 (0-0)	0.016
<i>Työpaikalla pahenevia oireita vähintään viikoittain vähintään kahdesta elinryhmästä (osuus työssäkäyvistä) n (%) n=66</i>	1 (7)	7 (70)	7 (58)	7 (63)	1 (5)	<0.001
<i>Huoli vaikutuksesta terveyteen md (IQR)</i>						
<i>Ympäristöaltisteet (0-10)</i>	6 (3.5-8)	8.5 (7.3-10)	7 (3.5-9)	10 (7.5-10)	1 (0.4-5)	<0.001
<i>Sisäilma (0-10)</i>	5 (2.3-8)	10 (9.3-10)	9 (6.5-10)	10 (8.5-10)	0 (0-2)	<0.001

Työelämään osallistumisessa ei todettu merkitseviä eroja ryhmien välillä (Taulukko 5). Ympäristöherkkyyssryhmässä työssä tai opiskelemassa olevien osuus oli pieni 65 %, astmaryhmissä se vaihteli 81-88 %:n välillä ja verrokkihenkilöillä se oli 100 %. Sairauspoissaoloja oli eniten ympäristöherkkyyssryhmässä. Itsearvioitu työkyky verrattuna elinikäiseen parhaimpaan erosi merkitsevästi eri ryhmien välillä. Sen mediaani oli kosteusvaurioon liittyvässä astmassa, sisäilmaan liittyvässä astmassa ja ympäristöherkkyyssryhmässä matalampi (7) kuin ei-allerginen astma- (8) ja verrokkiryhmissä (9).

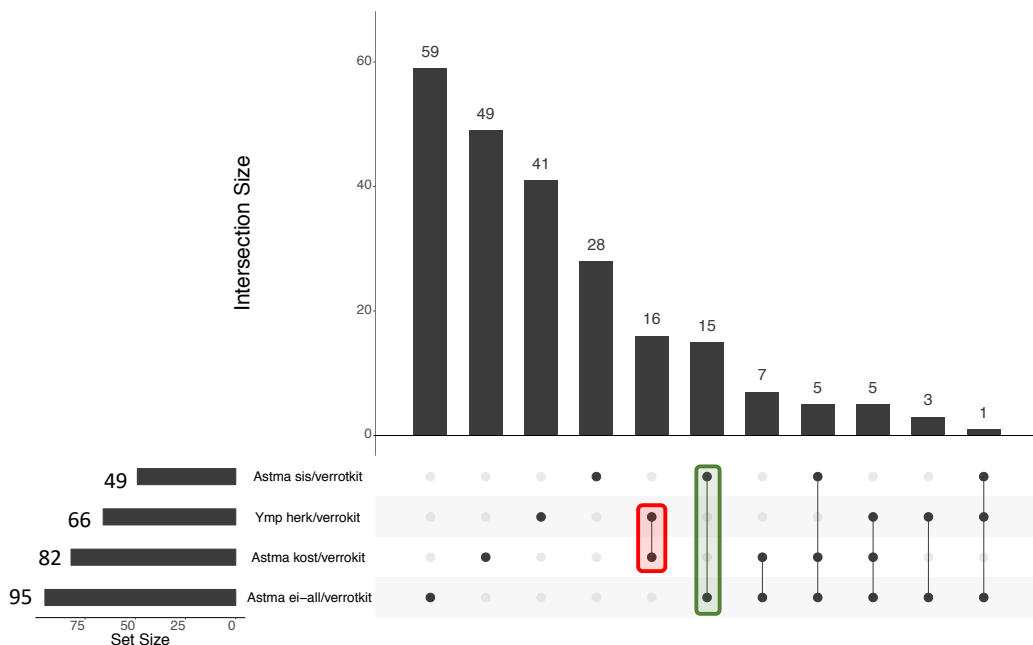
Taulukko 5. Työelämään osallistuminen ja työkyky

	<i>Ei-allerginen astma n=17</i>	<i>Kosteusvaurioon liittyvä astma n=16</i>	<i>Sisäilmaan liittyvä astma n=17</i>	<i>Ympäristöherkkyys n=17</i>	<i>Terveet verrokkit n=21</i>	<i>P-arvo</i>
<i>Työelämään osallistuminen, n (%)</i>						0.360
<i>Työssä tai opiskelee</i>	15 (88)	13 (81)	15 (88)	11 (65)	21 (100)	
<i>Sairauspäivärahalla, kuntoutustuella tai työkyvyttömyyseläkkeellä</i>	1 (6)	1 (6)	2 (12)	2 (12)	0 (0)	
<i>Työtön</i>	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	
<i>Muu</i>	0 (0)	2 (13)	0 (0)	3 (18)	0 (0)	
<i>Sairauspoissaolot vuoden aikana, päiviä, med (IQR)</i>	14 (8-64)	23 (14-44)	21 (8-42)	31 (7-105)	3 (2-7)	
<i>Työkyky pistemäärä (Työkyky verrattuna elinaikaiseen parhaimpaan) (0-10), md (IQR), n=87</i>	8.0 (6.5-9.0)	7.0 (6.0-7.8)	7.0 (5.5-8.5)	7.0 (3.0-8.0)	9.0 (8.3-9.0)	0.001 <0.001

4.2 Transkriptomiikka

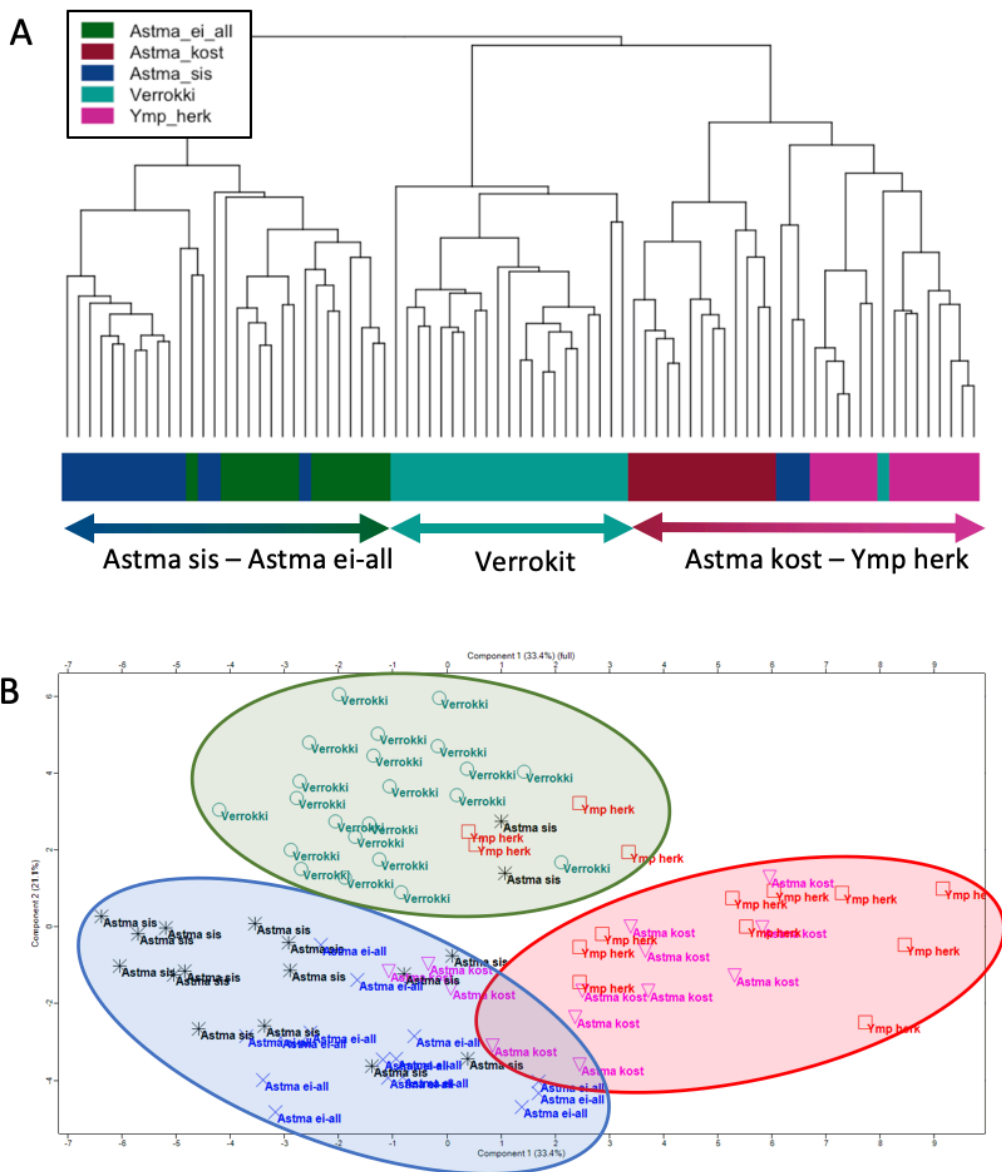
Nenäepiteelin transkriptomiikkaan liittyvät tulokset

Kun astma- ja ympäristöherkkyys tutkimusryhmien geeniekspressiotasoa vertailtiin terveisiin verrokkeihin, niin havaittiin, että ei-allergisessa astmaryhmässä tunnistettiin 95, kosteusvaurioastmassa 82, ympäristöherkkyysryhmässä 66 ja sisäilmaan liittyvässä astmassa 49 tilastollisesti merkittävää geenimuutosta (Kuva 4). Ympäristöherkkyys- ja kosteusvaurioastmaryhmissä 16 geenimuutosta oli yhteisiä molemmille ryhmille (Kuva 4 punainen suorakaide) ja 15 geenimuutosta oli samoja sisäilmaan liittyvässä astmassa ja ei-allergisessa astmassa (Kuva 4 vihreä suorakaide).



Kuva 4. Nenäepiteelinäytteiden ryhmäkohtaiset geenien ilmentymiserot verrattuna verrokkeihin, ja eri tavoin ilmentyvien geenien vertailu keskenään. Ympäristöherkillä ja kosteusvaurion liittyvillä astmapotilailla (punaisella) oli muuttunut 16 samaa geeniä. Sisäilmaan liittyvää astmaa ja ei-allergista astmaa sairastavilla (vihreällä) oli myös muuttunut keskenään 15 samaa geeniä.

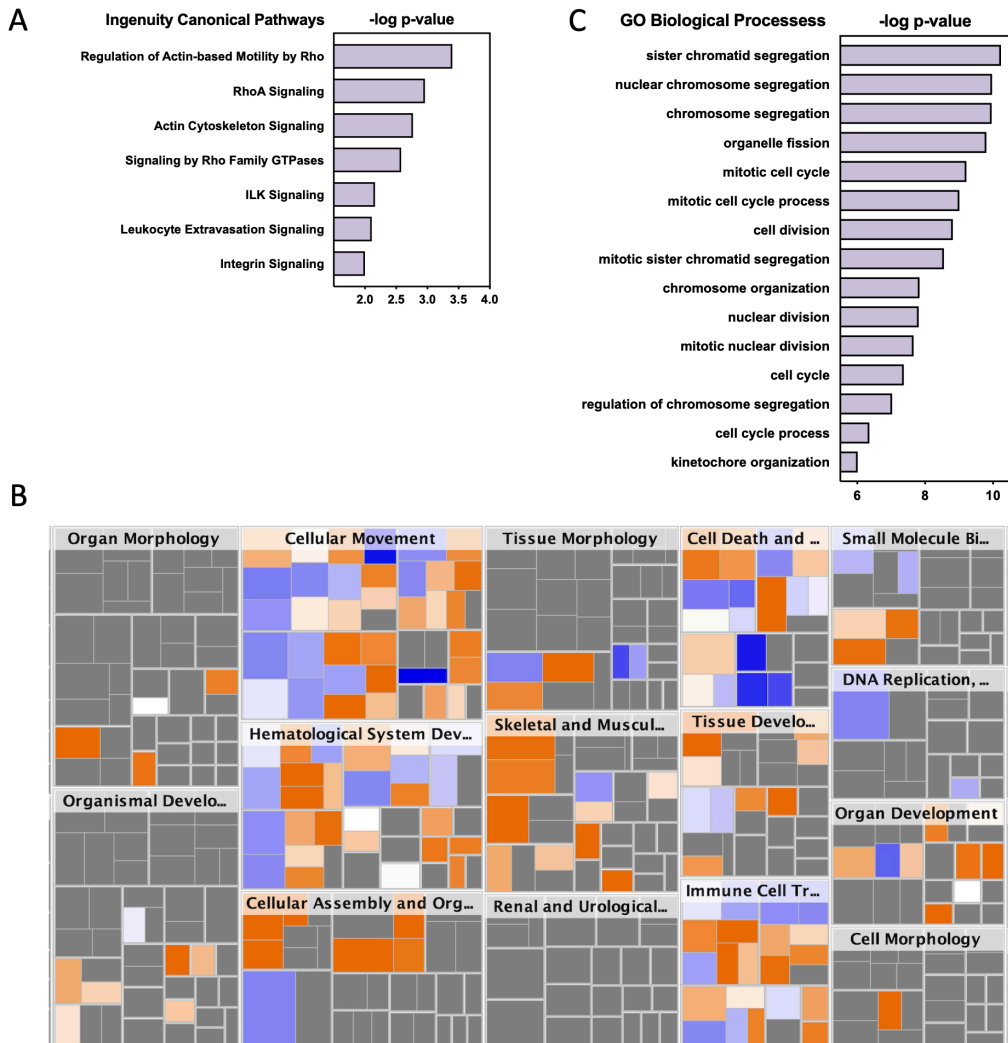
Kun geenieroja tarkasteltiin ryhmätasolla hierarkkisella ryhmittelyllä, niin havaittiin että kosteusvaurioastma ja ympäristöherkkyyspotilaat ryhmittyvät toistensa viereen ja toisaalta sisäilmaoireiluun liittyvä astma ja ei-allerginen astma ryhmittyvät toistensa läheisyyteen (Kuva 5A). Sama ilmiö havainnollistui ryhmien välillä myös pääkomponenttianalyyseissä (Kuva 5B). Vaikka potilaat ryhmittyivät kohtuullisen hyvin omiin kokonaisuuksiinsa, niin neljä ympäristöherkkyyspotilasta ja kaksi sisäilma-astmapotilasta ryhmittyivät terveiden verrokkien joukkoon geenimuutosten perusteella.



Kuva 5. Geeniekspressioltaan samankaltaiset nenäepiteelinäytteet asettuvat lähemmäksi hierarkkisella ryhmittelyllä (A). Pääkomponenttianalyysi ottaa huomioon kaikki näytteeseen liittyvät muuttujat ja sijoittaa näytettä kuvaavan pisteen koordinaatistoon (B). Vihreä alue koostuu pääasiassa verrokeista, sininen alue sisäilmaan liittyvää astmaa ja ei-allergista astmaa sairastavista potilaista. Punaiselle alueelle asettuvat kosteusvaurioihin liittyvää astmaa ja ympäristöherkkyyttä sairastavien henkilöiden näytteet.



Kun tutkittiin nenän epiteelinäytteisiin liittyvien geenimuutosten biologista merkitystä, niin ainoastaan ei-allergista astmaa sairastavien potilaiden geenimuutokset rikastuivat merkittävästi biologisiin reitteihin (engl. Pathways). Ingenuity pathway analyysissä (IPA) havaittiin, että solunjakautumiseen ja solun tukirangan muodostumiseen osallistuvat biologiset reitit olivat voimakkaasti rikastuneet ei-allergista astmaa sairastavilla terveisiin verrokkeihin verrattuna (Kuva 6A). Solun liikkeisiin ja rakentumiseen liittyvät biologiset funktiot olivat osittain joko voimistuneet tai hiljentyneet – joka kertoo näihin toimintoihin liittyvästä aktiivisesta prosessista (Kuva 6B). Saman kaltaisia tuloksia saatiin myös Panther-rikastumis-analyysillä (Kuva 6C). Missään muussa ryhmässä ei havaittu biologisiin reitteihin liittyvää merkittävää rikastumista. Tulosten perustella voidaan päätellä, että nenäepiteelissä havaitut geenimuutokset ovat ei-allergista astmaryhmää lukuun ottamatta lieviä, eikä näillä potilailla (sisäilmaan liittyvä astma, kosteusvaurioon liittyvä astma ja ympäristöherkkyys) ole todennäköisesti ollut aktiivista tulehdusta nenäepiteelissään näytteenottohetkellä.



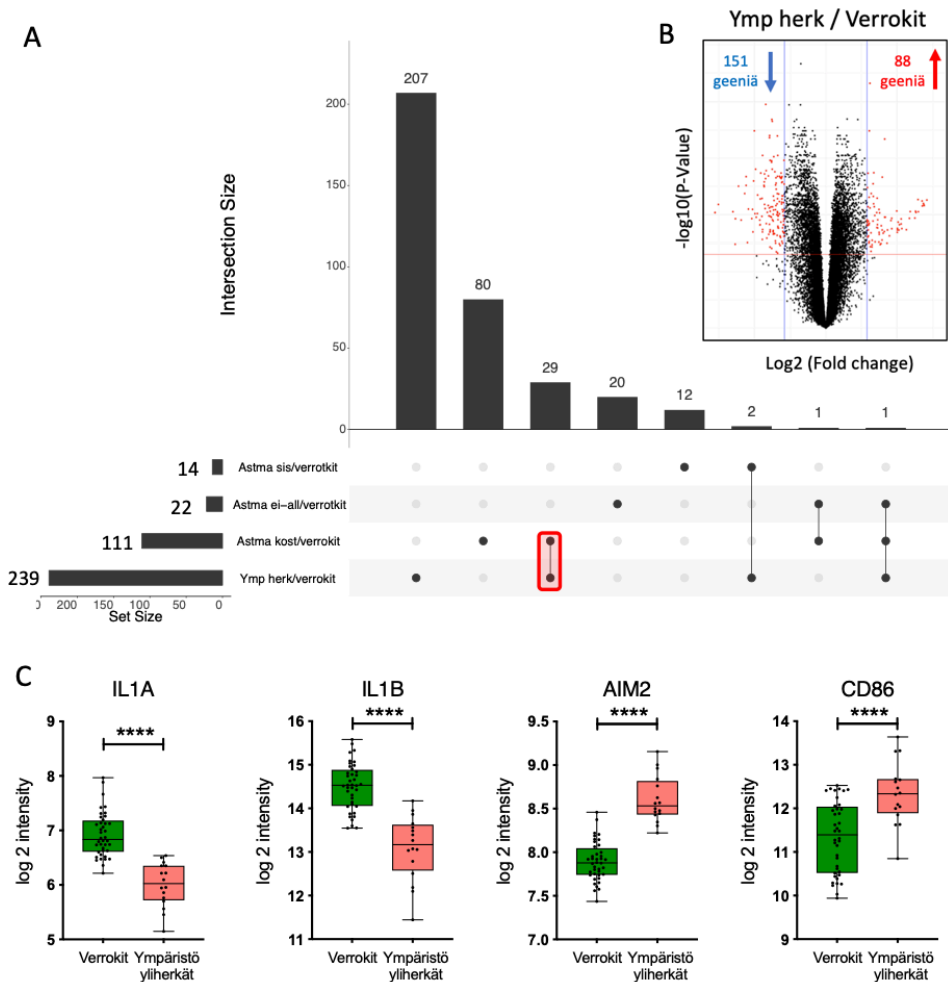
Kuva 6. Ei-allergista astmaa sairastavien potilaiden verisolujen geenimuutosten biologista merkitystä tutkittiin erilaisten reittianalysien avulla. Erityisesti solun jakautumiseen ja solun tukirangan rakentumiseen osallistuvat reitit rikastuivat merkittävästi sekä kanonisilla reiteillä (A), että Panther biologisissa prosesseissa (C). IPA:n mosaiikkikuvasta saadaan selville reitin suunta, ja ei-allergista astmaa sairastavilla solun tukirankaan liittyvät toiminnot näyttävät joko lisääntyneen (punaisia) tai vähentyneet (sinisiä) (B).



Veren valkosolujen (PBMC) transkriptomiikkaan liittyvät tulokset

Astma- ja ympäristöherkkyys tutkimusryhmien geeniekspressiotasoja vertailtaessa terveisiin verrokkeihin havaittiin, että ympäristöherkkyysryhmässä tunnistettiin 239, kosteusvaurioastmassa 111, ei-allergisessa astmassa 22 ja sisäilmaan liittyvässä astmassa 14 tilastollisesti merkittävää geenimuutosta (Kuva 7). Ympäristöherkkyys- ja kosteusvaurioastmaryhmissä 29 geenimuutosta oli yhteisiä molemmille ryhmille (Kuva 7A punainen suorakaide).

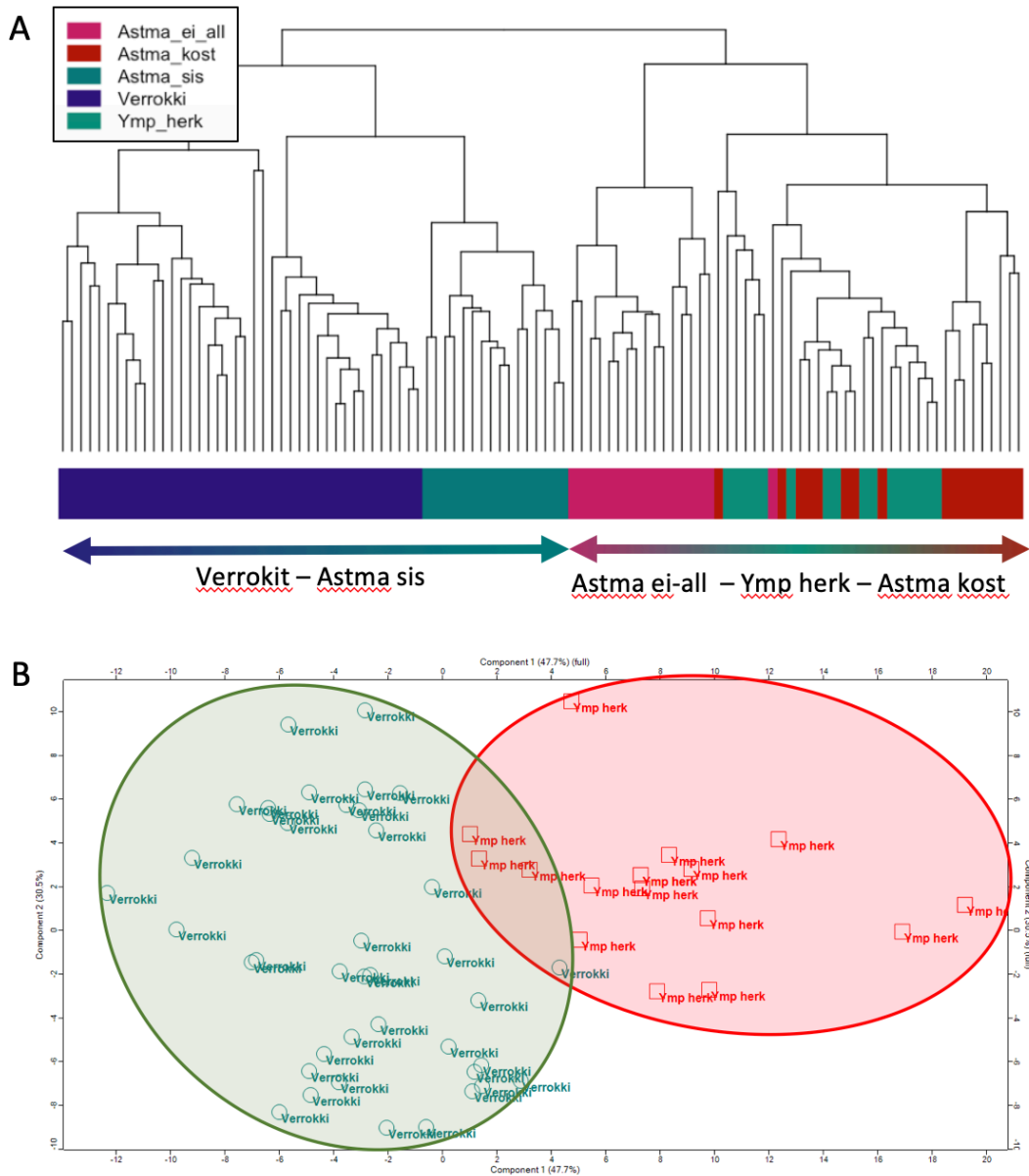
Ympäristöherkkien geenimuutokset erottuivat selvästi muista tutkittavista ryhmistä. Tuli-
vuorikuvaajasta (Kuva 7B) nähdään, että 151 geenin ilmentymistasot olivat vaimentuneet ja 88 geenin ilmentymistasot voimistuneet verrokkeihin verrattuna. Keskeisten pro-inflamatoristen sytokiinien (IL1A ja IL1B) ja tulehdustekijöiden (AIM2 ja CD86) ilmentymistasot on esitetty kuvassa 7C esimerkkinä.



Kuva 7. PBMC-näytteiden ryhmäkohtaiset geenien ilmentymiserot verrattuna verrokkeihin, ja eri tavoin ilmentyvien geenien vertailu keskenään. Ympäristöherkillä ja kosteusvaurioon liittyvää astmaa sairastavilla (punaisella) löydettiin 29 geeniä, jotka ovat muuttuneet molemmilla (A). Tulivuorikuvaajan avulla (B) nähdään, että ympäristöherkkien henkilöiden 239 geenien ilmentymiseroista noin 2/3 (151 geeniä) oli vähenyt ja noin 1/3 (88 geeniä) oli voimistunut. Kun tarkasteltiin muutamia eniten muuttuneita geenejä, pro-inflammatoriset sytokiinit IL1A ja IL1B olivat erittäin merkityksellisesti laskeneet, kun taas interferonivasteeseen ja antigeenien esittelyyn liittyvät AIM2- ja CD86-geenit olivat voimistuneet ympäristöherkillä verrokkeihin verrattuna (C).

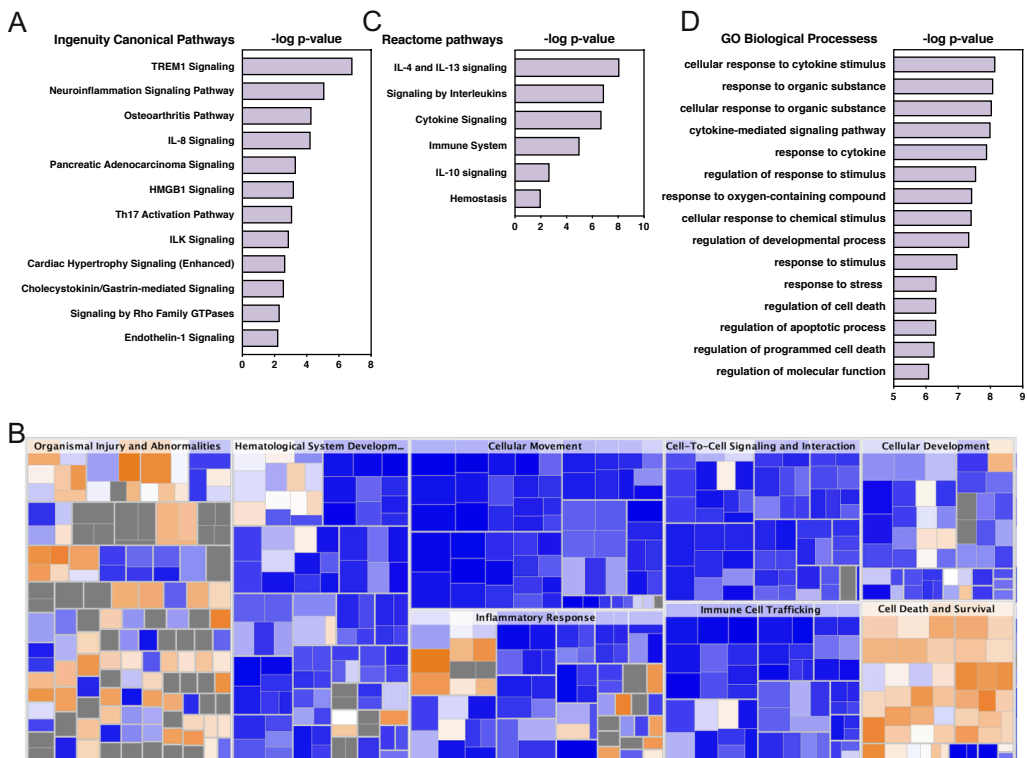


Kun verisolujen geenien ilmentymiseroja tarkasteltiin hierarkkisella ryhmittelyllä, niin näepiteelin tapaan kosteusvaurioastma- ja ympäristöherkkyyspotilaat asettuivat toistensa läheisyyteen (Kuva 8A). Toiseen pääryhmään kuuluivat verrokkit ja sisäilmaan liittyvä astma. Pääkomponenttianalysissä ympäristöherkkyyspotilaat erosivat selvästi terveistä verrokeista (Kuva 8B) – muut ryhmät eivät eronneet merkittävästi verrokeista tai toisistaan pääkomponenttianalysissä.



Kuva 8. Hierarkkisella ryhmittelyllä PBMC-näytteet muodostivat kaksi pääryhmää, joista ensimmäiseen kuuluivat verrokki ja sisäilmaan liittyvää astmaa sairastavat, ja toiseen muut astmaryhmät (A). Sisäilmaan liittyvää astmaa ja ei-allergista astmaa sairastavat potilaat ryhmittyivät omiin kokonaisuuksiinsa, kun taas ympäristöherkät ja kosteusvaurioon liittyvää astmaa sairastavat sekoittuivat keskenään (A). Vain ympäristöherkät (punaiset) pystyttiin erottamaan hyvin verrokeista (vihreät) pääkomponenttianalysissä (B).

Kun tutkittiin PBMC-näytteisiin liittyvien geenimuutosten biologista merkitystä, niin ainoastaan ympäristöherkkyysspotilaiden geenimuutokset rikastuivat merkittävästi biologisiin reitteihin. IPA analysissä havaittiin, että tulehdustapahtumiin osallistuvat biologiset reitit olivat voimakkaasti rikastuneet ympäristöherkkyysspotilailla terveisiin verrokkeihin verrattuna (Kuva 9A). Solun elävyyteen liittyvät biologiset funktiot ovat voimistuneet, mutta toisaalta monet tulehdustapahtumat ja solun kulkeutumista säätelevät biofunktiot ovat merkittävästi vaimentuneet ympäristöherkkyysspotilailla verrattuna terveisiin verrokkeihin (Kuva 9B). Saman kaltaisia tuloksia saatiin myös Panther-rikastumisanalysillä (Kuva 9C ja D).



Kuva 9. Ympäristöherkkien potilaiden verisolujen geenimuutosten biologista merkitystä tutkittiin erilaisten reittianalysien avulla. Erityisesti tulehdusreaktion osallistuvat (TREM1, IL-8, Th17/2-solut) reitit nousivat esiin tilastollisesti hyvin merkitsevästi sekä kanonisilla reiteillä (A), että reaktomianalysissä (C). Myös Pantherin biologisissa prosesseissa sytokiinistimulus, stressivaste ja solun elävyyteen liittyvät reitit nousivat esille (D). IPA:n mosaiikkikuvasta saadaan selville reitin suunta, ja ympäristöherkillä elimistön vahingoittuminen ja solun elävyyteen liittyvät reitit näyttävät lisääntyneen (punaisia), kun taas leukosyyttien liikkuminen, sekä solusignalointi ja -liikkeet ovat vähentyneet (sinisiä) (B).

5 POHDINTA

Sisäilmaongelmiin liittyvä oireilu ja työkyvyn alentuminen on merkittävä ongelma Suomessa. Kosteus- ja homevauriorakennusten ja terveysvaikutusten välistä syy-seuraussuhdetta on vaikeaa arvioida, koska terveysvaikutuksia aiheuttavat tekijät ja sairauksien mekanismit tunnetaan huonosti.

Tässä Työsuojelurahaston rahoittamassa projektissa olemme etsineet tehoseulontapohjaisten menetelmien avulla kosteusvaurioon liittyvän astman ja ympäristöherkkysoireilun merkkiaineprofiileja, joiden avulla voidaan parantaa diagnostiikkaa ja saada selvyyttä oireiden taustalla olevista mekanismeista. Hankkeessa tutkittiin potilailta ja kontrolleilta sekä nenäepiteelin että veren valkosolujen geeniekspressioprofiilit.

5.1 Kliiniset tulokset

Astma

Astma, jonka kehittyminen liittyy ajallisesti kosteusvauriorakennuksessa työskentelyyn tai asumiseen on lähimpänä aikuisiässä kehittyneen astman fenotyyppiä (naisten myöhään alkava astma)⁶. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää eroavatko nämä kosteusvaurioon liittyvät astmat, tai aikuisiässä kehittyneet sisäilmasta oireilevat astmapotilaat kliinisiltä ominaisuuksiltaan tai nenän limakalvon tai veren valkosolujen transkriptomin suhteen ei-allergisesta astmasta. Totesimme, että astmaryhmät eivät eronneet merkittävästi toisistaan astman keston, astmalääkityksen tai keuhkofunktio tutkimusten suhteen.

Astmadiagnoosin perusteena oli tavallisimmin kotona suoritettavassa PEF-seurannassa todetut astmaan sopivat muutokset Käypä Hoito suosituksen mukaisesti²⁰. PEF-vuorokausiseurantaa käytetään Suomessa laajasti astman diagnostiikassa, ja se on helppo toteuttaa myös perusterveydenhuollossa. Puhallukset suoritetaan ilman valvontaa potilaan toimesta, jonka vuoksi sen luotettavuus on heikompi kuin valvotuissa olosuhteissa suoritettujen puhallustutkimusten (spirometria, metakoliinialtistuskoe, rasisuskoe). Kurkunpään toiminnalliset häiriöt ja hengityksen toiminnan häiriöt vaikuttavat hengityksen huippuvirtaukseen (PEF), ja voivat johtaa vääriin positiiviseen löydökseen. Tutkimusryhmältä ei ole poissuljettu kurkunpään tai hengityksen toiminnallisia häiriöitä. Onkin mahdollista, että aineistossa on mukana henkilöitä, joiden hengitystieoireet johtuvat ainakin osittain toiminnallisista häiriöistä astman sijaan.

Kaikissa astmaryhmissä spirometrialla todettu keuhkofunktio oli hyvä, mediaani oli kaikissa ryhmissä normaali. Yhdelläkään astmapotilaalla ei todettu spirometriatutkimuksessa merkitsevää bronkodilataatiovastetta. Myös uloshengityksen typpioksidipitoisuus ja veren



eosinofiilit olivat normaalitasolla. Myöskään keuhkoputkien hyperreaktiviteettia ei pääosalla astmapotilasta todettu. Nämä tulokset sopivat siihen, että objektiivisilla mittareilla mitattuna astman hallinta oli kaikissa potilasryhmissä hyvä. Suuri osa astmapotilaista käytti kuitenkin keskitasoista tai korkeaa inhalaatiosteroidiannosta ja lähes puolella astmapotilasta oli vaikean astman hoitoa vastaava astmalääkkeiden annostus. Aiemmassa tutkimuksessa Karvala ym.²¹ totesivat myös, että kosteusvaurioihin ja sisäilmaan liittyvää astmaa sairastavat henkilöt käyttävät runsaasti astmalääkitystä ja kokevat paljon oireita. Näillä potilailla on vaarana liiallinen astmalääkkeiden käyttö.

Ylihengitysteiden oireet

Kaikissa astmaryhmissä pitkäaikainen nuhaoire oli verrokkiryhmää tavallisempaa, kuten aiemmissakin tutkimuksissa on todettu²². Astmapotilailla erityisesti nenän tukkoisuus on tavallista. Tämä tuli erityisesti esiin ei-allerginen astma -ryhmässä. Ympäristöherkillä potilailla kaikki nenäoireet nenään tukkoisuutta lukuun ottamatta olivat muita ryhmiä suuremmat sopien ympäristöherkkien laaja-alaiseen oireiluun.

Toiminnalliset oireet

Tutkimuksessa ei ollut käytettävissä validoitua mittaria sisäilmaan liittyvän ympäristöherkkyyden mittaamiseen. QEESI-kysely mittaa ympäristöherkkyyttä kemikaaleille ja sen vaikutusta elämään¹⁶. Ympäristöherkkyyksryhmässä QEESI-kyselyllä todettiin kuitenkin suurella todennäköisyydellä kemikaaliherkkyys 77 %:lla ja suuri vaikutus elämään 94 %:lla sopien siihen, että ympäristöherkillä esiintyi myös kemikaaleihin liittyvää oireilua. Noin puolella kosteusvaurioon ja sisäilmaan liittyvistä astmapotilaista ja 40 % ei-allergisen astmaryhmän potilailla todettiin myös kemikaaliherkkyyteen sopiva löydös QEESI-kyselyssä. Tämä voi selittyä astmapotilaiden lisääntyneellä ympäristöherkkyysoireilulla. Toisaalta astmaa sairastavilla henkilöillä voi esiintyä kyselyssä vääriä positiivisia löydöksiä, koska kysely ei erottele astma ja muita hengitystieoireita toisistaan. Noin puolet kaikkien astmaryhmien henkilöistä sai myös kysymyksessä oireilun vaikutuksesta elämään korkeat pisteet, samoin kuin kemikaaliherkkyyden kohdalla, kyselyn perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä johtuuko korkea pistemäärä ympäristöherkkyydestä vai astmasta. Työpaikalla vähintään viikoittain esiintyvien oireiden määrä eri elinryhmissä vastasi kosteusvaurioon liittyvässä astmassa ympäristöherkkien elinryhmien määrää ja oli myös sisäilmaan liittyvä astma -ryhmässä muita ryhmiä korkeampi (mediaani 2). Tämä viittaa siihen, että näissä ryhmissä henkilöt kokevat työpaikalla tyypillisesti myös muita kuin hengitystie ja silmäoireita, mikä voi viitata ympäristöherkkyysoireilun yleisyyteen. Tulosten tulkinnassa on huomioitava, että astmaryhmissä todettiin sairaskertomustietojen, lääkärin haastattelun ja kyselyn perusteella ympäristöherkkyyks-tyypistä oireilua.

Kosteusvaurioon ja sisäilmaan liittyvää astmaa sairastavat, sekä ympäristöherkät olivat erittäin huolestuneita sisäilman vaikutuksesta terveyteen. Näissä ryhmissä myös huoli

ympäristöaltisteiden vaikutuksesta terveyteen oli muita ryhmiä suurempi. Ei-allergista astmaa sairastaville huolestuneisuus näiden tekijöiden vaikutuksesta terveyteen oli myös terveitä verrokkeja suurempi. Tutkimustulosten perusteella astmaa sairastaville henkilöille ja ympäristöherkille olisi suositeltavaa suunnata tiedotusta ja muita toimia huolestuneisuuden vähentämiseksi.

Työkyky

Tutkimuksessa tuli esiin ympäristöherkkien ryhmän muita ryhmiä suurempi sairauslomapäivien määrä. Tässä ryhmässä usea henkilö oli poissa työelämästä muiden syiden kuin sairauspäivärahan, kuntoutustuen ja työkyvyttömyyseläkkeen tai työttömyyden vuoksi. Tämä voi heijastella sitä, että osa jää sosiaalivakuutuksen etuuskien ulkopuolelle. Itsearvioidun työkyvyn verrattuna elinaikaiseen parhaimpaan (asteikolla 0-10) mediaani kosteusvaurioon ja sisäilmaan liittyvää astmaa sairastavien, sekä ympäristöherkkien ryhmässä oli 7. Ikävakioitu työkykykypistemäärän keskiarvo vastaavalla koulutustasolla Terveys 2000 aineistossa oli yli 8¹³. Alentunut työkykykypistemäärä kosteusvaurioon ja sisäilmaan liittyvää astmaa sairastavien, sekä ympäristöherkkien ryhmässä ennustaa tulevaa työkyvyttömyyttä. Tulosten perusteella näiden ryhmien työkykyä tukevat toimet ovat tarpeen.

5.2 Transkriptomiikka

Nenäepiteelin geenimuutokset

Nenäepiteelin geeniekspressiota tutkittaessa havaittiin tilastollisesti merkittäviä geenimuutoksia kaikissa potilasryhmissä (49-95 geenimuutosta per tutkittava potilasryhmä) terveisiin kontroleihin verrattuna. Vaikka geenimuutokset olivat lukumääräisesti pieniä, niin ryhmätasolla havaittiin, että kosteusvaurioon liittyvä astma ja ympäristöherkkyyseryhmät ovat geenimuutosten perusteella suhteellisesti samankaltaisempia kuin sisäilmaan liittyvä astma ja ei-allerginen astma.

Ainoastaan ei-allergista astmaa sairastavien potilaiden geenimuutokset rikastuivat merkittävästi biologisiin reitteihin - erityisesti solunjakautumiseen ja solun tukirangan muodostumiseen osallistuvat reitit olivat voimakkaasti rikastuneet. Tulosten perustella voidaan päätellä, että ainoastaan ei-allergisen astmaryhmän potilailla on näytteenottohetkellä aktiivinen tulehdustapahtuma nenän epiteelissä.

Mikäli muissa tutkimusryhmissä epiteelissä olisi ollut selvä tulehdustapahtuma, tämä olisi havaittu geeniaktiivisuuden muutoksina ja tulehdukseen liittyvien biologisten reittien rikastumisena. On kuitenkin huomioitava, että käytännössä kaikki astmapotilaat ja yli puolet



ympäristöherkkyyspotilaista käyttävät inhaloitavaa steroidilääkitystä, joka hyvin todennäköisesti vaimentaa hengitysteiden tulehdustapahtumia.

Veren valkosolujen (PBMC) geenimuutokset

Verisoluja tutkittaessa geenimuutoksia havaittiin käytännössä ainoastaan ympäristöherkkyyspotilailla (239 geeniä) ja kosteusvaurioon liittyvää astmaa sairastavilla potilailla (111 geeniä) verrattuna terveisiin verrokkeihin. Ympäristöherkkyys- ja kosteusvaurioon liittyvä astma -ryhmissä 29 geenimuutosta oli yhteisiä molemmille ryhmille – mutta mikään tunnettu biologinen reitti ei kuitenkaan rikastunut näitä geenejä tutkittaessa. Myöskään geenimuutoksia muissa astmaryhmissä ei voitu kohdentaa tietyn biologisen funktion rikastumiseen.

Ympäristöherkkyyspotilaiden geenimuutokset erottuivat selvästi muista ryhmistä ja geenimuutokset voitiin paikantaa useiden tulehdukseen liittyvien biologisten reittien tilastollisesti merkittävään rikastumiseen. Näyttäisi erityisesti siltä, että monet solusignointiin ja solujen kulkeutumista sääteleviin tekijöihin liittyvät tulehdusreitit ovat vaimentuneet ympäristöherkkyyspotilailla terveisiin verrokkeihin verrattuna – mutta toisaalta solun elävyyteen liittyvät biologiset reitit ovat aktivoituneet.

Näiden tulosten perusteella ei voida päätellä mistä veren valkosolujen geenimuutokset ympäristöherkkyyspotilaissa johtuvat – mutta näyttäisi kuitenkin siltä, että ympäristöherkkyyspotilaiden immuunijärjestelmän solujen toiminta eroaa merkittävästi terveiden verrokien solujen toiminnasta.

Näytteisiin ja transkriptomiikka-analytiikkaan liittyviä huomioita

Kudosnäytteissä olevat solut (esim. veren valkosolut tai epiteelisolut) määräävät mitä biologisia reittejä geenien ilmentymistä tutkimalla voidaan havaita. Veren valkosoluissa korostuu immuunijärjestelmään ja tulehdukseen liittyvien reittien rikastuminen ja epiteeliä tutkittaessa korostuu epiteelisoluissa ja epiteelikudoksen tulehdussoluissa olevat biologiset toiminnot. Veren valkosoluista tai nenän limakalvolta ei voida siten suoraan tutkia esimerkiksi aivojen välittäjäaineissa tapahtuvia muutoksia.

RNA-profiileja kartoittamalla ei myöskään voida aukottomasti kartoittaa biologisia reittejä, jotka välittyvät transkription jälkeisten tapahtumien, kuten proteiinitasojen tai proteiinien aktiivisuuden muutosten kautta. Mikäli transkriptomiikalla saadaan kuitenkin tunnistettua geeniekspressiomuutoksia, jotka liittyvät mielekkäiden biologisten reittien rikastumiseen, voidaan kohtuullisella varmuudella olettaa, että havaitut geenimuutokset ovat biologisesti

merkittäviä. Negatiivinen tulos saattaa sitä vastoin selittyä muilla mekanismeilla kuin geeniekspressiotasojen muutoksilla. On kuitenkin selvää, että tulehdukseen liittyvät tapahtumat voidaan kartoittaa suhteellisen kattavasti geeniekspressioprofiileja tutkimalla.

5.3 Hankkeen toteutuminen

Vuonna 2015 lopulla toteutettiin Työterveyslaitoksen organisaatiomuutos, jonka yhteydessä systeemitoksikologinen tutkimustoiminta lakkautettiin. Työsuojelurahaston rahoittama ”kosteusvaurioon liittyvän astman ja ympäristöherkkyyden bioprofiilit”- hanke siirtyi Helsingin yliopistoon, mutta systeemitoksikologia-yksikön lakkauttaminen ja tutkimustoiminnan siirto yliopistoon haittasi ja hidasti merkittävästi tutkimushankkeen toteuttamista. Organisaatiomuutokseen liittyvät haasteet huomioon ottaen hankkeen toteutuminen on viivästyminen luukuunottamatta sujunut lähes suunnitellulla tavalla.



6 EETTISET KYSYMYKSET

Tutkimukselle on saatu HUS eettisen toimikunnan puoltava lausunto ja Työterveyslaitoksen tutkimuslupa. Kaikki tutkimushenkilöt ovat saaneet kirjallisen tiedotteen ja antaneet kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumiseen. Tutkittavilta on pyydetty lupa käyttää tutkimuksesta kertynyttä tietokantaa ja jäljelle jäänyttä veri- ja nenäsolunäytettä mahdollisiin muihin tehoseulontapohjaisiin tutkimuksiin jatkossa 10 vuoden ajan. Tutkimuksesta vastaavana henkilönä toimii Hille Suojalehto.

7 JOHTOPÄÄTÖKSET JA TULOSTEN HYÖDYNTÄMINEN

Tutkimuksen kolme astmaryhmää ei-allerginen aikuisiällä kehittynyt astma, kosteus- ja homevaurioituneessa rakennuksessa työskentelyyn liittyen alkanut astma ja sisäilmassa oireilevat astmapotilaat eivät eronneet kliinisesti merkittävästi toisistaan. Nenän limakalvon transkriptomin geenimuutokset rikastuivat merkittävästi ainoastaan ei-allergisessa astmaryhmässä, mikä kertoo epiteelissä meneillään olevasta aktiivisesta tulehdustapahtumasta. Kosteusvauriorakennukseen liittyvässä tai sisäilmassa oireilevassa astmassa aktiivista tulehdustapahtumaa ei havaittu nenän epiteelissä tai veren valkosoluissa. Tutkimushenkilöiden astma oli todettu Käypä Hoito -suosituksen mukaisesti. Kliinisissä tutkimuksissa kaikissa potilasryhmissä todettiin vain vähän poikkeavia löydöksiä ja potilaat raportoivat vähän oireita, mutta käyttivät runsasta astmalääkitystä. Vähäiset erot transkriptomiikassa sopivat kliinisiin löydöksiin kosteusvaurioon ja sisäilmaan liittyvissä astmoissa. Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että näissä ryhmissä ei todettu aktiivista tulehdustapahtumaa elimistössä. Tämä voi liittyä siihen, että tässä astmatyypissä inflammaatio ei ole merkittävä tekijä tai runsas astmalääkitys on sammuttanut mahdollisesti aiemmin esiintyneen hengitystietulehduksen. Tutkimuksen perusteella herää myös kysymys oliko kaikilla astmaryhmään kuuluvilla henkilöillä oireilun taustalla astma, ja missä määrin kurkunkpään ja hengityksen mekaniikan toiminnalliset häiriöt selittävät oireilua. Hengitystieoireiden erotusdiagnoosiin kehittäminen näissä potilasryhmissä on suositeltavaa.

Ympäristöherkkyyssryhmän veren valkosolujen geeniekspressio erosi ainoana tutkimusryhmänä merkittävästi terveiden verrokkien geeniekspressiosta. Geenien ilmentymisen muutokset liittyvät solun elävyyteen liittyvien biologisten reittien aktivaatioon ja toisaalta tulehdussolujen kulkeutumista ja viestintää ohjaavien reittien vaimentumiseen. Ympäristöherkkyyssryhmässä ei kuitenkaan havaittu merkittäviä geenimuutoksia nenän limakalvoilla, mikä poissulkee ylähengitysteiden epiteelissä olevan tulehdustilan. Tulosten perusteella voidaan todeta, että tulehdukseen liittyvä systeeminen immuunivaste on ympäristöherkkyyssryhmässä poikkeava, mutta ylähengitysteiden epiteelin geeniaktiivisuus on normaali. Koska ympäristöherkkyyssryhmässä oireisiin ei voida liittää tiettyä altistetta tai ansovastetta ja oireilua esiintyy useassa elinjärjestelmässä, on mahdollista, että poikkeavaan systeemiseen immuunivasteeseen vaikuttaa ympäristöherkkyyteen liittyvät psykososiaaliset kuormitustekijät. Aiemmin on osoitettu useassa tutkimuksessa, että mm. kroonisella stressillä on immuunijärjestelmää heikentäviä vaikutuksia^{23,24}. Koska immuunijärjestelmän löydökset ovat kuitenkin suhteellisen selvät ympäristöherkkyyssryhmässä, niin on tärkeää selvittää mistä poikkeavat löydökset johtuvat, ja toisaalta miten ne voidaan normalisoida riippumatta siitä mistä ne aiheutuvat.



Tässä tutkimuksessa on hyödynnetty uusimpia biolääketieteen menetelmiä ja systeemi-biologista lähestymistapaa rakennusten kosteusvaurioihin ja muihin sisäilmaongelmiin liittyvän astman ja ympäristöherkkysoireilun taustalla olevien mekanismien selvittämiseksi. Tuotettu uusi tieto auttaa kehittämään diagnostisia menetelmiä näiden sairauksien toteamiseen. Tulokset auttavat myös työterveyshuollon ja muun sairaanhoidon hoitokäytäntöjen suuntaamisessa. Työsuojeluviranomaiset ja päättäjät saavat tietoa, joka auttaa kehittämään sisäilmaan liittyviin sairauksiin ja ympäristöherkkyteen liittyviä ehkäisy- ja hallintamenetelmiä oikeaan suuntaan.



8 KIITOKSET

Kirjoittajat kiittävät Työsuojelurahastoa taloudellisesta tuesta, joka mahdollisti tämän tutkimuksen tekemisen. Lämpimät kiitokset kaikille tutkimushenkilöille.

Kiitämme myös Työterveyslaitoksella ja Iho- ja Allergiasairaalassa tutkimukseen osallistuneita hoitajia ja näytteiden käsittelijöitä Niina Ahonen, Fanni Allen, Outi Fischer, Sari Fischer, Elina Hällström, Sirpa Hyttinen, Tanja Katovich, Anne-Maria Konkola, Tuula Riihimäki, Suvi-Päivikki Salo, Sauli Savukoski, Pia Seelbach, Moona Teljomaa, Päivi Tuominen, Riitta Velin, sekä projektisihteeri Reija Niemikaria.

9 LÄHTEET

1. Reijula K, Ahonen G, Alenius H, Holopainen R, Lappalainen S, Palomäki E, et al. Rakennusten kosteus- ja homeongelmat. Eduskunnan tarkastusvaliokunnan julkaisu 2012; 01.
2. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011; 119:748-56.
3. WHO. WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2009.
4. Kosteus- ja homevaurioista oireileva potilas. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim., 2016.
5. Kainu A, Pallasaho P, Piirila P, Lindqvist A, Sovijarvi A, Pietinalho A. Increase in prevalence of physician-diagnosed asthma in Helsinki during the Finnish Asthma Programme: improved recognition of asthma in primary care? A cross-sectional cohort study. *Prim Care Respir J* 2013; 22:64-71.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18:716-25.
7. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7:e47526.
8. Pekkanen J, Hyvarinen A, Haverinen-Shaughnessy U, Korppi M, Putus T, Nevalainen A. Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study. *Eur Respir J* 2007; 29:509-15.
9. Torén K, Albin M, Järholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa*, Göteborg: Göteborgs Universitet. 2010; 44(8).
10. Karvala K, Toskala E, Luukkonen R, Lappalainen S, Uitti J, Nordman H. New-onset adult asthma in relation to damp and moldy workplaces. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83:855-65.
11. Karvala K, Pekkanen J, Salminen E, Tuisku K, Hublin C, Sainio M. Miten tunnistat ympäristöherkkyyden? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2017; 133(1362-9).
12. Sainio M, Karvala K. Sisäilma ja ympäristöherkkyys. *Suomen Lääkärilehti* 2017; 72:848-54.
13. Gould R, Ilmarinen J, Järvisalo J, Koskinen S. Työkyvyn ulottuvuudet Terveys 2000 tutkimuksen tuloksia. helsinki Eläketurvakeustus, Kansaneläkelaitos Kansanterveyslaitos, Työterveyslaitos, 2006.
14. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65.
15. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:105-14.



16. Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 1999; 15:370-85.
17. Vuokko A, Selinheimo S, Sainio M, Suojalehto H, Jarnefelt H, Virtanen M, et al. Decreased work ability associated to indoor air problems--An intervention (RCT) to promote health behavior. *Neurotoxicology* 2015; 49:59-67.
18. Marwah VS, Scala G, Kinaret PAS, Serra A, Alenius H, Fortino V, et al. eUTOPIA: solUTion for Omics data Preprocessing and Analysis. *Source Code Biol Med* 2019; 14:1.
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginasthma.org. 2018.
20. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin SKm, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Helsinki, 2012.
21. Karvala K, Uitti J, Luukkonen R, Nordman H. Quality of life of patients with asthma related to damp and moldy work environments. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:96-105.
22. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4.
23. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Van Eden W. Editorial: Stress and Immunity. *Front Immunol* 2019; 10:245.
24. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:243-51.

Rakennusten kosteus- ja homevaurioihin on liitetty lisääntynyt hengitystieoireiden ja astman kehittymisen riski. Sisäilmaoireiluun liittyy myös ympäristöherkkyys, millä tarkoitetaan moninaista oireilua, joka provosoituu tietyissä ympäristöissä ja altistuttaessa esim. hajuille ja tuoksuille. Sisäilmaoireilu ja ympäristöherkkyys heikentävät merkittävästi työ- ja toimintakykyä. Oireiden alkuperän ja mekanismien tunnistamiseen ei ole käytettävissä luotettavia menetelmiä, ja sitä kautta myös edellytykset parhaaseen mahdolliseen hoitoon vaikeutuvat.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa sisäilmaan ja kosteusvaurioon liittyvän astman ja ympäristöherkkysoireilun merkkiaineprofiileja nenän limakalvolta ja veren valkosoluista, joiden avulla voidaan saada selvyyttä oireiden taustalla olevista mekanismeista. Tutkimuksessa hyödynnettiin uusimpia biolääketieteen menetelmiä ja systeemibiologista lähestymistapaa. Tuotettu uusi tieto auttaa kehittämään diagnostisia menetelmiä ja parhaita hoitokäytäntöjä.



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

Työterveyslaitos
Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

PL 40, 00251 Helsinki

www.ttl.fi

ISBN 978-952-261-879-5 (nid)

ISBN 978-952-261-880-1 (pdf)