



Työterveyslaitos | Arbetshälsöinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimus

– HENGITYSELINOIREET, -SAIRAUDET JA
TULEHDUSMARKKERIT

Kirsi Koskela
Riitta Sauni
Panu Oksa
Jukka Uitti



Työterveyslaitos

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimus

– HENGITYSELINOIREET, -SAIRAUDET JA TULEHDUSMARKKERIT

Kirsi Koskela
Riitta Sauni
Panu Oksa
Jukka Uitti

Työterveyslaitos

Helsinki 2014

Työterveyslaitos

Työterveyshuolto ja työikäisten terveys- tiimi

Topeliuksenkatu 41 a A

00250 Helsinki

www.ttl.fi

Toimitus: Kirsi Koskela

Kansi: Mainostoimisto Albert Hall Finland Oy Ltd

© 2014 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 978-952-261-505-3 (nid.)

ISBN 978-952-261-506-0 (PDF)

Juvenes Print, Tampere 2014

TIIVISTELMÄ

Keuhkohtaumatauti on yksi tärkeimmistä kansantaudeista, jota sairastaa noin 200 000 ihmistä Suomessa, minkä lisäksi noin 200 000 ihmisellä on diagnosoimaton keuhkohtaumatauti. Tärkein keuhkohtaumataudin vaaratekijä on tupakointi, mutta myös työperäinen altistuminen pölyille, kaasuille, höyryille ja huuruille voi aiheuttaa keuhkohtaumatautia. Keuhkohtaumataudin työperäisen syyosuuden arvioidaan olevan noin 15 %.

Keuhkosairauksien varhaisen tunnistamisen avuksi on pyritty kehittämään uudenlaisia tutkimusmenetelmiä. Uloshengitysilman fraktoidun typpioksidin (NO) mittausta on aiemmin käytetty mm. astmassa, keuhkohtaumataudissa ja alveoliitissa erottamaan bronkiaalinen ja alveolaarinen tulehdusreaktio. Myös uloshengitysilman kondensaatissa sekä seerumissa esiintyviä tulehduksen merkkiaineita voidaan käyttää hyväksi erilaisten keuhkosairauksien diagnostiikan apuna, mutta myös esim. työperäisen altistumisen yhteydessä havaitsemaan mahdollisia tulehdusvasteita.

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimukseen osallistui yhteensä 135 henkilöä. Osallistumisprosentti oli 55 %. Naisten pienen ryhmäkoon (n=2) vuoksi raportissa esitetään tulokset 133 miehestä, joista 88 (66 %) oli altistuneita henkilöitä ja 45 (34 %) altistumattomia verrokkeja. Altistuneista 50 henkilöä työskenteli valimotyössä ja 38 henkilöä oli poistunut valimotyöstä.

Valimotyöntekijät altistuvat työssään kaasuille, metallihuuruille ja pölylle, jossa on kvartseja, metalleja ja muita epäpuhtauksia pieninä ja ultrapieninä hiukkasina. Valimotyöhön tiedetään liittyvän kohonnut keuhkohtaumataudin riski.

Jokaisen tutkitun kumulatiivinen pölyaltistuminen (mgv) oli määritetty aiemman valimotutkimuksen yhteydessä yhdistämällä kunkin tutkitun työhistoria työpaikalla tehtyjen työhygieenisten mittausten tuloksiin. Seurantatutkimuksessa kunkin työssä olevan tutkitun työperäisen altistumisen arvioitiin pysyneen samanlaisena ja valimotyöstä poistuneiden tutkitujen altistuminen katsottiin päättyneeksi seuranta-ajalla.

Kahteen suomalaiseen valimoon (teräs- ja rautavalimo) tehtiin poikittaistutkimus vuosina 2004 - 2007. Tässä valimotutkimuksessa todettiin, että alveolaarisen NO:n sekä seerumin CRP:n ja interleukiini-8:n (IL-8) arvot kohoavat lisääntyvän kumulatiivisen pölyaltistuksen myötä myös tupakoinnin (askivuodet) vakioimisen jälkeen. Valimotyöhön liittyvä pölyaltistuminen näytti indusoivan matala-asteisen systeemisen ja alveolaarisen reaktion.

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimuksessa saman kohortin löydökset viittaavat siihen, että seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta, -sairautta tai alentunutta keuhkofunktiota on edeltänyt matala-asteinen systeeminen tulehdusreaktio, joka on

ollut havaittavissa jo vuonna 2004 tehdyissä tutkimuksissa. Tähän matala-asteiseen tulehdusreaktioon liittyvistä tulehdusmarkkereista keskeisimmät vaikuttavat olevan ennustemiellessä seerumin CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 ja YKL-40.

Seuranta-ajalla altistuneiden henkilöiden uloshengitysilman alveolaarinen NO vaikutti kohonneeseen enemmän kuin verrokeilla sekä paljon altistuneilla noin kaksi kertaa enemmän kuin vähän altistuneilla. Tulos viittaa siihen, että valimopölyaltistuminen voi aiheuttaa lieväasteisen tulehduksen keuhkorakkulatasolla, joka on havaittavissa uloshengitysilman alveolaarisen NO:n määrän nousuna.

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä uloshengitysilman alveolaarisen NO:n nousu seuranta-ajalla oli noin kaksinkertainen verrattuna valimotyössä oleviin tai verrokkeihin. Löydös viittaa siihen, että pölyaltistumisen indusoima tulehdusreaktio keuhkokudoksessa ei pysähdy pölyaltistumisen päätyttyä. Tämän vuoksi altistumisen rajoittaminen työaikana on tärkeää myös työuran jälkeistä aikaa ajatellen.

Tutkimuksessa käytetyt tutkimusmenetelmät (uloshengitysilman fraktoidun typpioksidin (NO) mittaus, uloshengitysilman kondensaatin keräys, seerumin tulehdusmerkkiaineiden analyysi) osoittautuivat lupaaviksi menetelmiksi tutkittaessa pölyaltistumiseen liittyviä mahdollisia tulehdusvasteita. Erityisesti uloshengitysilman alveolaarisen NO:n määrittäminen vaikuttaa olevan hyödyllinen, mikäli halutaan seurata valimoaltistumisen vaikutuksia ennen kuin ne näkyvät tavanomaisissa tutkimuksissa tai koettuina oireina.

Nämä menetelmät osoittautuivat myös mahdollisiksi tulevaisuuden työkaluiksi keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa, sillä kohonneilla tulehdusmarkkeriarvoilla (seerumin CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 ja YKL-40) näytti olevan ennustearvoa keuhkosairauden havaitsemisessa.

Tutkimuksessa käytettyjen tutkimusmenetelmien osalta tarvitaan kuitenkin vielä lisätutkimuksia, ennen kuin niiden käyttö voidaan vakiinnuttaa.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases affecting about 200 000 persons in Finland. In addition about 200 000 persons have an undiagnosed COPD. Cigarette smoking is the most important risk factor for COPD but occupational exposure to dusts, gases, vapours and fumes can also cause COPD. The fraction of COPD attributable to occupational exposure is estimated to be about 15%.

New methods have been developed to assist the early detection of pulmonary diseases. Previously fractional exhaled nitric oxide (NO) measurement has been used to differentiate between bronchial and alveolar inflammation in asthma, COPD and alveolitis. The inflammatory markers in exhaled breath condensate and serum can also be used as support in the diagnosis of different pulmonary diseases but also in respect of occupational exposure to detect the possible inflammatory reactions.

A total of 135 people participated in the follow-up study of foundry workers. The participation rate was 55%. Due to the small group size of female participants ($n=2$) the report presents only the results of 133 male participants including 88 exposed workers (66%) and 45 unexposed (34%) controls. The exposed group included 50 current foundry workers and 38 former foundry workers.

The foundry workers are occupationally exposed to gases, metal fumes and dust consisting of crystalline silica, metal and other impurities as fine and ultrafine particles. Foundry work is known to be associated with the risk of chronic obstructive pulmonary disease. For each participant the cumulative dust exposure had been determined during previous foundry study by occupational hygienists with the aid of the working history of each participant and the results of occupational hygiene measurements. In this follow-up study the occupational exposure of each current foundry worker was considered to remain similar during the follow-up period. The occupational exposure of former foundry workers was interpreted to cease during the follow-up period.

A cross-sectional study was conducted in two Finnish foundries (an iron cast foundry and a steel cast foundry) during 2004-2007. The results of this earlier study indicated that increased levels of alveolar NO, serum CRP and IL-8 were associated with a higher level of cumulative exposure to dust also after adjusting for smoking (pack-years). Occupational dust exposure in foundry work seemed to induce a low grade lung and systemic inflammation.

The results of the same cohort in follow-up study of foundry workers indicate that the occurrence of lower respiratory symptoms, lower respiratory diseases or lowered lung function are preceded by low-grade systemic inflammation, which was observable already in the results of the previous foundry study. The serum CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 and YKL-

40 seem to be the pivotal inflammatory markers as predictive factors associated with this low-grade inflammatory reaction.

During the follow-up period the alveolar nitric oxide (NO) seemed to increase more in exposed participants compared with unexposed controls. The participants in the high exposure group experienced the change of alveolar NO during follow-up twice as high as participants in the low exposure group. This result indicates that the dust exposure in foundry work can induce a low-grade inflammation in the alveoli that can be detected by elevated levels of alveolar NO in exhaled breath.

The former foundry workers had an increase in alveolar NO during follow-up twice as much as current foundry workers or unexposed controls. This suggests that the inflammatory reaction in the pulmonary tissue induced by dust exposure does not pause when the exposure ceases. The limitation of dust exposure during working time is important also in the perspective of time after the career.

The methods used in this study (the measurement of fractional exhaled nitric oxide (NO), the collection of exhaled breath condensate and serum samples) turned out to be promising tools when studying potential inflammatory responses related to dust exposure. Especially the measurement of alveolar NO in exhaled breath seems to be beneficial when monitoring the effects of foundry exposures before these effects can be detected with conventional methods or showed as symptoms. These methods also prove to be potential future tools in the early diagnosis of pulmonary diseases since elevated levels of serum CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 and YKL-40 seemed to have predictive value for early detection of an evolving pulmonary disease. Before the use of these study methods can be established additional studies are needed.

ALKUSANAT

“Valimotyöntekijöiden seurantatutkimus – Hengityselinoireet, -sairaudet ja tulehdusmarkerit” on loppuraportti Työsuojelurahaston hankkeesta 111096 “Uloshengitysilman tulehdusmarkerit työperäisten keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa - Valimotyöntekijöiden 6 v. seurantatutkimus”, joka sai rahoituspäätöksen Työsuojelurahastolta 16.5.2011. Valimotyöntekijöiden seurantatutkimukseen liittyviä kliinisiä tutkimuksia suoritettiin ajanjaksolla 17.11.2011-4.6.2013 kolmessa paikassa: Työterveyslaitoksella, Metso Minerals Oy, Tampere -tehtaan tiloissa sekä Tampereen yliopiston Lääketieteen laitoksella.

Seurantatutkimuksen tutkimusryhmään kuuluivat projektipäällikkö Kirsi Koskela (erikoislääkäri, Työterveyslaitos), tutkimuksen vastuullinen johtaja ylilääkäri Riitta Sauni (Työterveyslaitos, myöh. STM), ylilääkäri Panu Oksa (Työterveyslaitos), ylilääkäri Jukka Uitti (Tampereen yliopisto, Työterveyslaitos), erityisasiantuntija Pauliina Toivio (Työterveyslaitos), professori Eeva Moilanen (Tampereen yliopisto, Kliinisen farmakologian yksikkö) ja professori Lauri Lehtimäki (Tampereen yliopisto, Kliinisen farmakologian yksikkö ja TAYS, keuhkoklinikka).

Kliinisten tutkimusten toteuttamiseen osallistuivat FM Laura Vallenius (Työterveyslaitos), bioanalyytikko Salla Hietakangas, LL Erja-Leena Paukkeri ja LL Anna Koskinen (Tampereen yliopisto, Kliinisen farmakologian yksikkö) sekä Metso Minerals Oy, Tampere – tehtaan työterveyshuollon työterveyshoitajat Sonja Nykänen, Outi Palo, Eeva Nieminen ja Helena Ah-tiainen. Kliinisten tutkimusten organisoinnissa olivat apuna myös työterveyslääkäri Aulikki Juntunen (Metso Minerals Oy) ja tutkija Mari Hämäläinen (Tampereen yliopisto, Kliinisen farmakologian yksikkö). Tutkimusnäytteiden laboratorioanalyysiin osallistuivat bioanalyytikko Elina Heiskanen sekä laboratorioanalyytikot Meiju Kukkonen ja Terhi Salonen (Tampereen yliopisto, Kliinisen farmakologian yksikkö). Aineiston käsittelyyn osallistuivat asiantuntija Maija-Leena Merivirta (Työterveyslaitos) ja tutkimusassistentti Hanna Lehtinen (Työterveyslaitos). Hankkeen projektiassistenttina toimi Tuula Suomäki (Työterveyslaitos). Erikoistutkija Minna Savinainen (Työterveyslaitos) antoi asiantuntija-apua tutkimushankkeen suunnitteluun, toteuttamiseen sekä hallintointiin.

Seurantatutkimuksen seurantaryhmään kuuluivat Metso Minerals Oy:itä työturvallisuuspäällikkö (valimo) Jorma Aronen, työsuojeluvaltuutettu Aki Järvinen, työturvallisuuspäällikkö Tero Mäkrintala, työterveyslääkäri Aulikki Juntunen ja ylilääkäri Lisa Pelttari. Metalliliiton työalatoimikunnasta seurantaryhmään kuuluivat työsuojeluteknikko Martti Kuningas (Metalliliiton työalatoimikunta sekä Ovako Oy Ab), työympäristöasiantuntija Micke Porkka (Metalliliitto) sekä asiantuntija Aki Sundell (Teknologiatoimisto). Lisäksi seurantaryhmään kuuluivat Työterveyslaitokselta erikoislääkäri Kirsi Koskela, ylilääkäri Panu Oksa, professori Jukka Uitti (Tampereen yliopisto, Työterveyslaitos) sekä erityisasiantuntija Pauliina Toivio.

Muita seurantaryhmään kutsuttuja olivat ylilääkäri Riitta Sauni (STM) sekä tutkimus-
asiamies Ilkka Tahvanainen (Työsuojelurahasto). Tutkimuksen seurantaryhmä piti neljä pa-
laveria, joissa käytiin vilkasta keskustelua. Seurantaryhmän jäsenet toivat esille uusia nä-
kökantoja ja seurantaryhmän asiantuntemus hyödytti tutkimustamme.

Haluamme kiittää Metso Minerals Oy, Tampere -tehtaan esimiehiä, entisiä ja nykyisiä työn-
tekijöitä, työsuojeluorganisaatiota, työterveyshuoltoa, tutkimusten toteuttamiseen osallis-
tuneita henkilöitä sekä tutkimuksen seurantaryhmän jäseniä, jotka osoittivat mielenkiintoa
tutkimustamme kohtaan.

Tampereella 14.11.2014

Tutkimusryhmä

SISÄLTÖ

TIIVISTELMÄ	3
ABSTRACT	5
ALKUSANAT.....	7
1 JOHDANTO.....	3
1.1 Keuhkohtaumatauti (KAT) ja krooninen keuhkoputkitulehdus.....	3
1.2 Pölyaltistumisen yhteys keuhkohtaumatautiin ja krooniseen keuhkoputkitulehdukseen	6
1.3 Altistuminen valimoympäristössä.....	8
1.4 Tutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit keuhkohtaumataudissa ja astmassa.....	8
1.4.1 Uloshengitysilman fraktoidun typpioksidin (NO) mittaus.....	8
1.4.2 Uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaani ja leukotrieeni-B ₄ (LTB ₄)	10
1.4.3 Seerumin tulehdusmarkkerit	10
1.5 Tupakoinnin vaikutukset tulehdusmarkkereihin	12
1.6 Tutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit ja työperäinen altistuminen	13
2 TAVOITTEET	14
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	15
3.1 Aineisto.....	15
3.2 Menetelmät	17
3.2.1 Kyselylomake.....	17
3.2.2 Keuhkojen toimintakoe	18
3.2.3 Uloshengitysilman fraktoidun NO:n mittaus.....	19
3.2.4 Uloshengitysilman kondensaatin keräys.....	19
3.2.5 Verinäytteen otto.....	20
3.2.6 Altistumisen arviointi.....	20
3.3 Tilastolliset menetelmät	21
3.4 Puhalluttajavertailututkimus.....	21

3.5	Tutkimukseen liittyvät eettiset kysymykset	21
3.6	Tietosuojasi asioiden huomiointi	22
4	TULOKSET	23
4.1	Kyselylomakkeen tulokset	23
4.2	Spirometriatulokset	39
4.3	Uloshengitysilman fraktioidun NO-mittauksen tulokset.....	46
4.4	Uloshengitysilman kondensaatin tulehdusmarkkereiden tulokset	47
4.5	Seerumin tulehdusmarkkereiden tulokset	50
4.6	Tulehdusmarkkereiden yhteys löydöksiin	52
4.7	Tulehdusmarkkereiden seuranta-ajan muutokset	58
4.8	Alempien hengitysteiden oireiden, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen keuhkofunktion ilmaantuminen suhteessa tulehdusmarkkeritasoon v. 2004	64
4.9	Alempien hengitysteiden oireiden, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen keuhkofunktion ilmaantuminen seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritason muutokseen	68
4.10	Tulehdusmarkkereiden ja niiden muutosten korrelaatiot	73
5	POHDINTA	74
5.1	Tutkimustavoite 1: Ennustavatko valimotutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit (mm. uloshengitysilman NO) tai niiden muutokset hengityselinoireiden ja keuhkosairauksien kehittymistä (ilmaantumista) ja keuhkotoiminnan (spirometria-arvojen) alenemaa ja korreloivatko tulehdusmarkkereiden muutokset keskenään?	74
5.2	Tutkimustavoite 2: Onko pölyaltistumisen jatkuminen seuranta-ajalla lisännyt tulehdusmuutoksia?	82
5.3	Tutkimustavoite 3: Soveltuvatko uloshengitysilman NO-tutkimus ja uloshengitysilman kondensaatin ja seerumin tulehdusmarkkereiden määrittys keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikan tutkimusmenetelmiksi?.....	87
6	LOPPUYHTEENVETO	90
	LÄHTEET	92
	LIITTEET.....	110

1 JOHDANTO

Työterveyslaitos on selvittänyt aiemmassa valimotutkimuksessaan valimotyöntekijöiden hengitystieoireita ja – sairauksia hyödyntäen uusia menetelmiä (ulohengitysilman fraktioitu NO, ulohengitysilman kondensaatin ja seerumin tulehdusmarkerit) keuhkosairauksien varhaiseksi tunnistamiseksi. Tutkimustulokset on esitetty v. 2008 valmistuneessa lopporaportissa "Työntekijöiden hengitystieoireet ja -sairaudet teräs- ja rautavalimoissa". Kyseisessä valimotutkimuksessa todettiin, että pölyaltistuneilla valimotyöntekijöillä on noin kaksinkertainen riski (OR 1.5 - 3.0) keuhkoputkitulehdukseen, keuhkohtaumatautiin ja astmaoireisiin altistumattomiin verrokkeihin verrattuna. Valimotutkimuksessa käytetyt uudet tutkimusmenetelmät osoittautuivat mielenkiintoisiksi paikallisten ja systeemisten tulehdusreaktioiden tutkimisessa työperäisesti pölyille altistuneilla henkilöillä. (Oksa ym. 2008)

Aiemmassa valimotutkimuksessa todettiin, että alveolaarisen NO:n sekä seerumin CRP:n ja interleukiini-8:n (IL-8) arvot kohoavat lisääntyvän kumulatiivisen pölyaltistuksen myötä myös tupakoinnin askivuosien vakioimisen jälkeen. Verrokeilla todettiin korkeammat seerumin MPO:n, ulohengitysilman kondensaatin 8-isoprostaanin ja bronkiaalisen NO:n arvot. Valimotyöhön liittyvä pölyaltistuminen näytti indusoivan matala-asteisen systeemisen ja alveolaarisen reaktion. (Koskela 2014, käsikirjoitus)

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimuksessa verrattiin samojen henkilöiden seurantatutkimuksen yhteydessä otettujen tulehdusmerkkiainenäytteiden tuloksia aiemman valimotutkimuksen yhteydessä otettujen näytteiden tuloksiin. Tämä antoi mahdollisuuden tutkia tulehdusmerkkiaineita ja niiden yhteyttä altistumiseen tarkemmin. Lisäksi oli mahdollista analysoida, voidaanko näitä tulehdusmerkkiaineita käyttää keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa, eli edeltääkö tulehdusmerkkiaineiden tasojen nousu kliinisen sairauden puhkeamista.

1.1 Keuhkohtaumatauti (KAT) ja krooninen keuhkoputkitulehdus

Keuhkohtaumataudille on tyypillistä pysyvä, usein etenevä, hengitysteiden ahtauma ja keuhkojen hidastunut ulohengitysvirtaus. Keuhkohtaumatautiin liittyy pienten ilmäteiden sairaus (obstruktiivinen bronkioliitti) sekä parenkymaalinen tuho (emfyseema), joiden suhteellinen osuus vaihtelee henkilöstä toiseen (Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2014). Keuhkohtaumataudille tyypillisiä oireita ovat hengenahdistus, yskä ja ysköksien tuotto, joiden voimakkuus voi vaihdella päivästä toiseen (Espinosa de los Monteros ym. 2012, Kessler ym. 2011). Krooninen yskä ja ysköksien tuotto voivat edeltää hengitysteiden

ahtautumaa useilla vuosilla. Toisaalta merkittävä hengitysteiden ahtauma voi myös kehittyä ilman edellä mainittuja oireita (Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2013). Keuhkohtaumataudissa perifeerisiin hengitysteihin ja keuhkoparenkyymin kehittyä krooninen tulehdusreaktio, johon liittyy alveolaaristen makrofagien, neutrofiilien ja T-lymfosyyttien lisääntynyt määrä (Barnes ym. 2014).

Kroonisesta keuhkoputkitulehduksesta (krooninen bronkiitti) on kyse silloin, kun ilmenee pitkäaikaista limannousua keuhkoista vähintään kolmena kuukautena vuodessa ainakin kahtena peräkkäisenä vuotena ja kun taustalla ei ole muuta keuhkosairautta (American Thoracic Society 1962).

Keuhkohtaumatautiin liittyy merkittäviä systeemisiä vaikutuksia. Keuhkohtaumatautiin liittyy usein myös komorbiditeettia, mm. sydän- ja verisuonisairaudet, metabolinen oireyhtymä, tuki- ja liikuntaelimistön sairaudet, osteoporoosi ja keuhkosyöpä. (Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2014)

Yleisin keuhkohtaumataudin ja kroonisen bronkiitin riskitekijä on tupakka, joka nostaa keuhkohtaumataudin riskin 7-kertaiseksi (Blanc ym. 2009). Epidemiologissa tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että myös tupakoimattomille henkilöille voi kehittyä krooninen hengitysteiden ahtauma (Behrendt ym. 2005, Eisner ym. 2010).

Taulukko 1. Keuhkohtaumataudin vaikeusasteiden luokittelu GOLD-suosituksen mukaan (FEV1/FVC < 0.70 bronkodilataation jälkeen) (Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2014)

Vaikeusaste	FEV1 % viitearvosta
GOLD 1	FEV1 ≥ 80 %
GOLD 2	50 % ≤ FEV1 < 80 %
GOLD 3	30 % ≤ FEV1 < 50 %
GOLD 4	FEV1 < 30 %

Kansainvälisen GOLD-suosituksen mukaan keuhkohtaumataudista on kyse silloin, kun spirometriassa FEV1/FVC < 0.70 bronkodilaatiokokeen jälkeen (Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2014). Suomessa keuhkohtaumataudin diagnostinen spirometriakriteeri

poikkeaa edellä mainituista, sillä keuhkohtaumataudin rajana pidetään spirometrialöydöstä FEV1/FVC % < 88 % viitearvosta bronkodilataatiokokeen jälkeen (Duodecim 2014). Myös keuhkohtaumataudin vaikeusasteiden luokittelu poikkeaa Suomessa kansainvälisestä GOLD-luokittelusta. (Taulukot 1 ja 2.)

Taulukko 2. Keuhkohtaumataudin vaikeusasteiden luokittelu Suomessa spirometriatutkimuksen perusteella (FEV1/FVC% viitearvosta <88 %) (Duodecim 2014)

Vaikeusaste	FEV1 % viitearvosta
Lievä	65 % ≤ FEV1 < 80 %
Keskivaikea	45 % ≤ FEV1 < 64 %
Vaikea	45 % < FEV1

Kansainvälisen katsauksen mukaan fysiologisesti todetun keuhkohtaumataudin yleisyys yli 40 -vuotiailla on n. 9-10 % (Halbert ym. 2006). Suomessa keuhkohtaumataudin esiintyvyys on 9.4 % 20 -69 -vuotiaiden ikäryhmässä kansainvälisen GOLD-suosituksen spirometriakriteereitä sovellettaessa. Keuhkohtaumatautia sairastaa suomalaisista miehistä 16 % ja naisista 4 %. (Kotaniemi ym. 2005).

Keuhkohtaumatautiin liittyy maailmanlaajuisesti merkittävää sairastavuutta ja kuolleisuutta. Uusimman ennusteen mukaan vuonna 2030 keuhkohtaumatauti on maailmanlaajuisesti neljänneksi yleisin kuolinsyy, kun vuonna 1990 keuhkohtaumatauti oli kuudennella sijalla. (Mathers ym. 2006) Keuhkohtaumatautiin liittyy kuitenkin edelleen alidiagnosointia, jolla voi olla vaikutusta tilastoihin (Pena ym. 2000, Talamo ym. 2007).

Keuhkohtaumatauti johtaa myös merkittäviin ja lisääntyviin taloudellisiin kustannuksiin (Lopez ym. 2006, Mathers ym. 2006). EU:n alueella hengitystiesairauksiin liittyvät kustannukset ovat 6 % terveydenhuoltokustannuksista ja näistä kustannuksista 56 % liittyy keuhkohtaumatautiin (European Thoracic Society 2003). Vuonna 2008 suomalaisilla oli 5633 hoitajaksoa ja 76290 sairaalahoitopäivää keuhkohtaumataudin vuoksi (Duodecim 2014).

Vuonna 1998 Sosiaali- ja terveysministeriö julkaisi kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja keuhkohtaumataudin valtakunnallisen ehkäisy- ja hoito-ohjelman 1998 - 2007. Suurin osa (70 %) keuhkohtaumataudin hoidon kokonaiskustannuksista liittyy sairaalahoitoon, joten yhtenä ohjelman keskeisenä tavoitteena oli, että keuhkohtaumatautiin liittyvän sairaalahoidon määrä vähenisi 25 %. Hoito-ohjelman aikana keuhkohtaumataudin hoitoketjujen toteutuminen parani ja hoitojärjestelyt selkiytyivät, jonka myötä osaltaan sairaalahoitojaksoissa tapahtui vähenemistä. (Säynäjäkangas ym. 2003) Toisena merkittävänä ohjelman

tavoitteena oli keuhkohtaumatautiin liittyvän kuolleisuuden vähentäminen. Tilastojen mukaan keuhkohtaumatautiin liittyvä kuolleisuus onkin ollut lievästi laskussa vuodesta 1998 lähtien. Keuhkohtaumatautiohjelman seurantaraportin yhdeksi suositukseksi on nostettu myös työperäisen altistumisen vähentäminen edelleen erityisesti pientyöpaikoilla ja ravintoloissa. (Pietinalho ym. 2004)

1.2 Pölyaltistumisen yhteys keuhkohtaumatautiin ja krooniseen keuhkoputkitulehdukseen

Keuhkohtaumataudin työperäisyyden tunnistaminen on vaikeaa, koska keuhkohtaumatauti on monitekijäinen sairaus, joka liittyy vahvasti ei-työperäisiin altisteisiin (American Thoracic Society 2003). Keuhkohtaumataudin työperäisen syyosuuden arvioidaan kuitenkin olevan 15 % (American Thoracic Society 2003, Blanc ym. 2007), joka on samaa suuruusluokkaa kuin työperäisellä astmalla (17,6 %) (Toren ym. 2009).

Altistumiseen pölyille, höyryille, kaasuille ja huuruille on todettu liittyvän kohonnut keuhkohtaumataudin riski (OR 2.11), myös tupakoimattomilla henkilöillä (OR 2.0). Työperäinen altistuminen yhdistettynä tupakointiin nostaa keuhkohtaumataudin riskin 14-kertaiseksi. (Blanc ym. 2009)

Merkittävä valimotyöhön yhdistetty terveyshaitta on silikoosi (Rosenman ym. 1996), mutta pölyaltistuminen valimotyössä voi aiheuttaa myös keuhkohtaumatautia ja emfyseemaa. Lisäksi valimotyöntekijöillä on raportoitu kohonnut riski keuhkosityöpään (American Thoracic Society 2003, Westberg ym. 2013), sydän- ja verisuonitauteihin sekä iskeemiseen sydänsairauteen (Koskela ym. 2000, Palda ym. 2003). Teräsvalimon työntekijöillä on raportoitu merkittävästi alemmat spirometriatulokset (mm. FEV1, PEF, FEV1/FVC) kuin altistumattomilla verrokeilla (Gomes ym. 2001). Lisäksi työntekijöillä, jotka altistuvat työssään korkeille hengittyvän pölyn pitoisuuksille, on todettu alemmat keuhkojen toiminta-arvot kuin kohdallaisen tai matalan altistumisen työtehtävissä työskentelevillä (Gomes ym. 2001, Kuo ym. 1999).

Epidemiologisten tutkimusten perusteella voidaan todeta, että kvartspöly voi johtaa itsenäisesti keuhkohtaumatautiin ilman silikoosimuutoksia. Tämä yhteys on todettu myös tupakoimattomilla henkilöillä. Pitkäaikaisella altistumisella keskimäärin 0.1-0.2 mg/m³ kvartspölytasolle on merkittävä annosvaste tarkasteltaessa kumulatiivisen kvartspölyaltistumisen vaikutusta hengitysteiden obstruktion. (Hnizdo ym. 2003)

Tupakoimattomilla hiilikaivostyöntekijöillä on todettu, että 70 mgv kumulatiivinen altistuminen (altistuminen keskimäärin 2 mg/m³ hengittyvälle pölylle 35 vuoden ajan) johtaa 80/1000 henkilöillä (0.8 %) pölyaltistumiseen liittyvään yli 20 % FEV1-arvon laskuun. Näistä henkilöistä puolestaan 12/1000 (1.2 %) saa yli 35 % aleneman FEV1-arvoon. (Oxman ym.

1993) Kvartsialtistuneilla kultakaivostyöläisillä tupakoinnin on todettu potentoivan pölyaltistumisen vaikutuksia keuhkotoiminnan alenemisen osalta (Hnizdo ym. 1990 a).

Tutkimuksissa on myös todettu, että työskentely 20 vuoden ajan työtehtävissä, joissa altistumistaso kvartsipölylle on korkea, aiheuttaa 3.5 - 12.7 - kertaisen emfyseemariskin verrattuna matalan kvartsipölyaltistumisen työtehtäviin (Hnizdo ym. 2002). Erityisesti tupakoivilla kvartsialtistuneilla kultakaivostyöläisillä on todettu kohonnut riski keuhkohtaumataudin aiheuttamaan kuolemaan (Hnizdo ym. 1990 b).

Rakennustyöläisillä, jotka altistuvat työssään pölyille, huuille tai kaasuille, on todettu kohonnut kuolleisuus keuhkohtaumatautiin; riski on todettu myös tupakoimattomilla rakennustyöläisillä (Bergdahl ym. 2004). Telakkatyöntekijöillä mm. hitsaamisen on todettu liittyvän FEV1-arvon alenemiseen (Chinn ym. 1990). Myös työperäisen altistumisen mm. metallihuuille ja rikkidioksidikaasulle on todettu aiheuttavan kiihtyvää alenemaa FEV1 -arvoon (Humerfelt ym. 1993). Pölyaltistuneilla tunnelityöntekijöillä FVC% - ja FEV1% -arvojen on todettu alentuneen merkittävästi verrattuna kontrolleihin (Ulvestad ym. 2000).

Puuvillapölyn on todettu aiheuttavan kroonisia obstruktiivisia vaikutuksia. Seurannassa tekstiilialan työläisillä puuvillapölyn on havaittu aiheuttavan keskimääräistä suuremman FEV1-arvon laskun. (Christiani ym. 2001, Christiani ym. 1994) Elintarviketeollisuuden työntekijöillä vuosittaisen FEV1- ja MMEF-arvojen aleneman on todettu olevan yhteydessä työperäiseen altistumiseen pölylle ja endotoksiineille (Post ym. 1998).

Kroonisen bronkiitin on todettu liittyvän työperäiseen altistumiseen pölyille, kaasuille, höyryille ja huuille sekä tupakojilla että tupakoimattomilla henkilöillä (Zock ym. 2001, Sudicani ym. 2002, Sunuyer ym. 2005). Merkittävästi pölylle altistuneilla valimotyöntekijöillä on todettu kohonnut kroonisen bronkiitin esiintyvyys (Kärävä ym. 1976). Valimotyöntekijöistä korkein kroonisen bronkiitin esiintyvyys on todettu teräsvalimon sulatuksessa työskentelevillä työntekijöillä (Kuo ym. 1999).

Tupakoimattomilla hiilikaivostyöntekijöillä pölyaltistumiseen liittyvä krooninen bronkiitti on todettu kehittyvän 45/1000 henkilölle (Oxman ym. 1993). Kroonisen bronkiitin esiintyvyyden on todettu lisääntyvän kvartsipölyaltistumisen intensiteetin ja keston lisääntyessä (Hnizdo ym. 2002). Hitsaajilla on todettu altistumattomia henkilöitä enemmän kroonista bronkiittia. Yli 10 vuoden altistuminen hitsaushuuille on todettu itsenäiseksi riskitekijäksi krooniselle bronkiitille tupakoinnin ohella. (Bradshaw ym. 1998) Kroonisen bronkiitin riski on todettu suurentuneeksi myös telakkatyössä (Chinn ym. 1990, Cotes ym. 1989), rakennusalailla, kumi-, muovi- ja tekstiiliteollisuuden aloilla (Vermeulen ym. 2002) sekä maataloudessa (Husman ym. 1987) ja puuteollisuudessa (Mandryk ym. 1999).

1.3 Altistuminen valimoympäristössä

Valimotyöntekijät altistuvat työssään monenlaisille työilman epäpuhtauksille. Työhygieenisissä selvityksissä todetut merkittävimmät altisteet valimotyössä ovat kvartsipöly, hiilimonoksidi, typpioksidit, PAH-yhdisteet, metallihuurut sekä erilaiset hartsien hajoamistuotteet. (Työterveyslaitos 2010 a ja b)

Aiemman valimotutkimuksen yhteydessä tehdyissä pienehiukkasmittauksissa todettiin, että pienhiukkaspitoisuudet olivat korkeita kaikissa mittauspaikeissa. Pienhiukkaspitoisuudet vaihtelivat suuresti ajallisesti ja paikallisesti. (Oksa 2008) Valimotyössä altistuminen ilman epäpuhtauksille vaihtelee riippuen valimon työjärjestelyistä ja valettavan metallin laadusta (Työterveyslaitos 2010 a ja b).

Valimotyöntekijät altistuvat myös kvartsipölylle, joka on peräisin kvartsihiekkasta, jota käytetään kaavauksessa ja keernanteossa. Kvartsihiekan seassa puolestaan käytetään erilaisia kemiallisia yhdisteitä (mm. hartseja) sideaineina kovettamassa hiekkamassaa. Kvartsipöly on edelleen yksi merkittävimmistä työperäisistä altisteista valimotyössä, vaikka altistuminen onkin vähentynyt viime vuosikymmenten aikana. (Andersson ym. 2013)

1.4 Tutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit keuhkohtaumataudissa ja astmassa

1.4.1 Uloshengitysilman fraktioidun typpioksidin (NO) mittaus

Typpioksidi on kaasumainen signaalimolekyylä, joka säätelee monenlaisia toimintoja keuhkoissa ja koko elimistössä. Konstitutiivinen typpioksidisyntaasi (cNOS) syntetisoi sitä pieniä määriä fysiologisissa tiloissa. Tulehdusreaktiossa indusoitava typpioksidisyntaasi (iNOS) tuottaa typpioksidia suuria määriä pitkiäkin aikoja. (Ricciardolo ym. 2003) European Respiratory Societyn (ERS) ja American Thoracic Societyn (ATS) suosituksen mukaan uloshengitysilman NO tulisi mitata uloshengitysilman virtausnopeudella 50 ml/s (American Thoracic Society 2005a).

Uloshengitysilman NO-konsentraation ja keuhkohtaumataudin välisestä yhteydestä on riskitietoa tutkimustietoa. Joissakin tutkimuksissa keuhkohtaumatautipotilailla on todettu kohonneita uloshengitysilman kokonaisNO-pitoisuuksia (Ansin ym. 2001, Corradi ym. 1999, Foschino Barbaro ym. 2007) ja joissakin taas tulokset eivät ole eronneet verrokeista (Lehouck ym. 2010). Kohonneita uloshengitysilman NO-pitoisuuksia on todettu epästabailissa keuhkohtaumataudissa (Maziak ym. 1998, Papi ym. 2000, Kharitonov ym. 2000) tai keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa (Kharitonov ym. 2006, Agusti ym. 1999, Papi ym. 2006, Kersul ym. 2011), erityisesti jos pahenemisvaiheeseen liittyy hengitystieinfektion oireita (Bhowmik ym. 2005). Keuhkohtaumatautipotilaiden uloshengitysilman kokonaisNO-konsentraatiot ovat olleet kuitenkin matalampia kuin astmaatioilla (Kanazawa ym.

1998, Ansarin ym. 2001, Fabbri ym. 2003). Keuhkohtaumatautipotilailla uloshengitysilman NO:n on todettu korreloivan negatiivisesti FEV1% - arvon kanssa (Maziak ym. 1998, Montuschi ym. 2001). Hankalaa keuhkohtaumatautia sairastavilla henkilöillä korkean uloshengitysilman NO:n on todettu ennustavan hyvää vastetta inhaloitavalle kortikosteroidihoitolle (Kunisaki ym. 2008). Tupakoimattomilla keuhkohtaumatautipotilailla 2 viikon inhaloitava kortikosteroidihoito laskee merkittävästi uloshengitysilman NO-pitoisuutta (Martins Ferreira ym. 2001). Uloshengitysilman kokonaisNO:n on todettu olevan koholla myös kroonisessa bronkiitissa samantasoisesti kuin astmaatikoilla (Delen ym. 2000).

Astmaatikoilla uloshengitysilman kokonaisNO on kohonnut (Alving ym. 1993, McSharry ym. 2005, Tilemann ym. 2011). Astmassa kohonnut uloshengitysilman NO kuvastaa melko hyvin sentraalisten tai perifeeristen hengitysteiden eosinofiilivälitteistä tulehdusreaktiota (Barnes ym. 2010). Lievää astmaa sairastavilla henkilöillä, joita ei ole hoidettu inhaloitavilla steroideilla, uloshengitysilman NO:n on todettu kuvastavan hengitysteiden hyperreaktiiviteettia (Dupont ym. 1998). Uloshengitysilman NO:ta voidaan hyödyntää astmadiagnostiikan apuna sekä astman hoidon seurannassa (Taylor ym. 2006).

Ammattiasmatutkimuksissa altistuskokeen jälkeen uloshengitysilman NO on todettu kohonneeksi niillä henkilöillä, joilla alkutilanteessa uloshengitysilman NO on normaali tai lievästi kohonnut ja altistuskokeessa henkilölle kehittyy bronkokonstriktioreaktio. Altistuskokeen yhteydessä kohonnut uloshengitysilman NO kuvastaa hengitysteiden tulehdusreaktiota. (Piipari ym. 2002) Ammattiasmatutkimuksissa kohonneen uloshengitysilman NO:n on todettu ennustavan merkittävää reaktiota metakoliinikokeessa (Moore ym. 2010).

Kohonneen uloshengitysilman NO:n on todettu ennustavan hengityksen vinkunan kehittymistä (Olin ym. 2010). Uloshengitysilman NO on kohonnut niillä henkilöillä, joilla on diagnosoimattomaan astmaan liittyvä krooninen yskä. Sen sijaan niillä kroonista yskää sairastavilla henkilöillä, joilla ei ole taustalla astmaa, uloshengitysilman NO on alentunut terveisiin tupakoimattomiin kontrolleihin verrattuna. (Chatkin ym. 1999)

Alveolaarinen ja bronkiaalinen NO-tuotto voidaan analysoida erikseen mitattaessa uloshengitysilman NO useilla uloshengitysilman virtausnopeuksilla (Tsoukias ym. 1998, George ym. 2004, Silkoff ym. 2000). Useiden virtausnopeuksien menetelmä perustuu matemaattiseen malliin, jossa keuhkot jaetaan kahteen osastoon: alveolaarinen/perifeerinen ja bronkiaalinen/sentraalinen osasto (Tsoukias ym. 1998). Useiden uloshengitysilman virtausnopeuksien menetelmää on käytetty onnistuneesti erottelemaan bronkiaalinen ja alveolaarinen tulehdus astmassa, keuhkohtaumataudissa ja alveoliitissa (Lehtimäki ym. 2001a, Lehtimäki ym. 2000, Högman ym. 2002a, Brindicci ym. 2005, Brindicci ym. 2007).

Uloshengitysilman alveolaarisen NO:n on todettu olevan koholla keuhkohtaumatautipotilailla (Brindicci ym. 2005, Högman ym. 2002a, Hirano ym. 2013) mukaan lukien henkilöt, joilla on krooninen bronkiitti (Brindicci ym. 2005). Kuitenkin myös vastakkaisia tuloksia on

raportoitu (Lehouck ym. 2010, Gelb ym. 2010a, Roy ym. 2007). Astmassa alveolaarisen NO:n on todettu olevan korkein vaikea-asteista astmaa sairastavilla henkilöillä (Berry ym. 2005).

Astmaa sairastavilla henkilöillä uloshengitysilman bronkiaalinen NO on kohonnut (Lehtimäki ym. 2000, Lehtimäki ym. 2001a, Lehtimäki ym. 2002). Lievää - vaikea-asteista astmaa sairastavilla henkilöillä, joilla on inhaloitava kortikoidihoito, sekä bronkiaalinen että alveolaarinen NO ovat kohonneet (Gelb ym. 2004). Inhaloitava glukokortikoidihoito normalisoi astmassa bronkiaalisen NO:n (Lehtimäki ym. 2001a, Lehtimäki ym. 2001b), mutta ei alveolaarista NO:ta (Lehtimäki ym. 2001b, Lehtimäki ym. 2010a). Astmaatikoilla korkeaan bronkiaalisen NO:n arvoon liittyy merkittävämpi FEV1 %:n nousu ja oireiston helpottuminen inhaloitavan glukokortikoidihoiton aikana (Lehtimäki ym. 2010a). Astman pahemisvaiheessa 8 päivän oraalinen prednisolonikuuri palauttaa bronkiaalisen NO:n stabiiliin vaiheen arvoihin (Gelb ym. 2010b).

1.4.2 Uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaani ja leukotrieni-B₄ (LTB₄)

Uloshengitysilman kondensaatti muodostuu pääasiassa vesihöyrystä, mutta se sisältää myös aerosolimuodossa olevia partikkeleita, joiden joukossa on lukuisia biomolekyyliä (Montuschi ym. 2005). Uloshengitysilman kondensaatin keräyksessä voidaan kerätä ei-invasiivisesti keuhkoinflammaatioon liittyviä partikkeleita, kuten isoprostaaneja, leukotrienejä, sytokiinejä, typpioksideja, adenosinia, ammoniakkia ja vetyperoksidia (H₂O₂) (Horváth ym. 2005). Leukotrieni-B₄ (LTB₄) on potentti neutrofiilien kemotaktinen tekijä, jota on käytetty neutrofiilisen hengitystietulehduksen markkerina (Martin ym. 1989). 8-isoprostaania syntyy lipidiperoksikaatiossa ja sitä voidaan käyttää monissa sairauksissa oksidatiivisen vaurion merkinä (Janssen ym. 2001).

Uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaani- ja leukotrieni- B₄ -tasojen on todettu olevan koholla keuhkohtaumataudissa (Montuschi ym. 2003, Montuschi ym. 2000, Kostikas ym. 2003, Kostikas ym. 2005) sekä keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa (Biernacki ym. 2003, Antczak ym. 2012). Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄- ja 8-isoprostaanitason on todettu kohoavan myös astmassa (Kostikas ym. 2005, Montuschi ym. 1999, Montuschi ym. 2002). 8-isoprostaani- tai LTB₄-taso eivät korreloi keuhkofunktion kanssa (Montuschi ym. 1999, Pelclova 2007 ym.). Astmaatikoilla uloshengitysilman kondensaatin LTB₄- tai 8-isoprostaanitaso eivät reagoi inhaloitavaan glukokortikoidihoitoon (Lehtimäki 2010a).

1.4.3 Seerumin tulehdusmarkkerit

CRP on akuutin faasin reaktantti, jota muodostuu pääasiassa maksassa interleukiini-6:n (IL-6) vaikutuksesta (Pepys ym. 2003). Keuhkohtaumatautipotilailla on raportoitu kohonneita CRP-tasoja (Aaron ym. 2010, Chan ym. 2010, Forschino-Barbaro ym. 2007, Pinto-

Plata ym. 2006, Garcia-Rio ym. 2010, Tilemann ym. 2011) ja CRP:n on todettu nousevan keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa (Kersul ym. 2011). Astmassa CRP-taso on yleensä normaali, mutta CRP-tason on todettu kohoavan niillä astmaatikoilla, joilla astmaan liittyy myös alahengitysteiden neutrofiilista tulehdusta (Wood ym. 2012).

IL-6 on pleiotrooppinen tulehdukseen liittyvä sytokiini (Gosset ym. 1991, Manning ym. 2002) ja yksi systeemisen tulehduksen markkereista. Keuhkohtaumataudissa on todettu koholla olevia seerumin IL-6- pitoisuuksia (Chan ym. 2010, Forschino-Barbaro ym. 2007, Broekhuizen ym. 2006, Breyer ym. 2011, Breyer ym. 2012, Karadag ym. 2008). IL-6 kohoaa keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa ja laskee merkittävästi, kun pahenemisvaiheen jälkeen saavutetaan stabiili vaihe (Polosa ym. 2013, Liang ym. 2013). IL-6:n on todettu kohoavan myös joillakin astmaatikoilla (Wood ym. 2012, Lehtimäki ym. 2002). IL-8 on neutrofiilien kemotaktinen tekijä, jonka on todettu olevan koholla keuhkohtaumataudissa (Barnes ym. 2007, Garcia-Rio ym. 2010). IL-8 nousee keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa ja laskee prednisolonihoidon myötä (Gerritsen ym. 2005). IL-8 tason on todettu olevan koholla myös vaikeassa atooppisessa astmassa (Shute ym. 1997). IL-22 -tason on todettu kohoavan sekä allergisessa astmassa (Zhao ym. 2010) että keuhkohtaumataudissa (Zhang ym. 2013).

Adipokiinit (leptiini, resistiini, adiponektiini ja adipsiini) ovat signaaliproteiineja, joita mm. rasvasolut ja tulehdussolut erittävät. Energiametabolian vaikutusten lisäksi adipokiinien on osoitettu säätelevän tulehdusreaktioita myös keuhkoissa. (Sood ym. 2010)

Adipsiini tunnetaan myös komplementtitekijä D:nä, joka on komplementin aktivaation vaihtoehdoisen reitin entsyymi ja liittyy siten tulehdusvasteiden säätelyyn. Adipsiinia tuottavat rasvakudoksen lisäksi myös monosyytti-makrofagit (White ym. 1992). Adipsiinin ja keuhkosairauksien välisestä yhteydestä on toistaiseksi vähän tutkimustietoa. Adipsiinin on todettu liittyvän keuhkokudoksen fibroosiin asbestialtistuneilla henkilöillä (Leivo-Korpela ym. 2012). Adiponektiini on anti-inflammatorinen proteiini, jonka on todettu olevan yhteydessä tulehdussellisiin keuhkosairauksiin, kuten astmaan ja keuhkohtaumatautiin (Garcia ym. 2012, Chan ym. 2010). Adiponektiinin on todettu liittyvän myös emfyseeman kehittymiseen (Carolan ym. 2013). Resistiinin on todettu vahvistavan monien sellaisten tulehdustekijöiden ekspressiota (esimerkiksi IL-1, IL-6, IL-12 ja TNF), jotka osallistuvat kroonisen tulehduksen ja fibroosin kehittymisen mekanismeihin (Bokarewa ym. 2005). Leptiini on proinflammatorinen adipokiini, joka vaikuttaa olevan yhteydessä sekä astmaan että keuhkohtaumatautiin (Sood ym. 2010). Leptiiniipitoisuuksien on todettu nousevan keuhkofunktion heikentyessä (Sin ym. 2003a).

E-selektiini on leukosyyttien adheesioproteiini (Blidberg ym. 2013), joka on keskeisessä asemassa tulehdusvasteen käynnistymisessä sekä astmassa että keuhkohtaumataudissa (Romano ym. 2005, Woodside ym. 2008, Riise ym. 1994).

Myeloperoksidaasi (MPO) on hemiä sisältävä peroksidaasi, jota neutrofiilit ja monosyytit tuottavat (Van der Veen ym. 2009). Kohonneita seerumin MPO-tasoja on todettu sekä keuhkohtaumataudissa (Aaron ym. 2010) että niillä astmaatikoilla, joilla on yöllisiä oireita (Lehtimäki ym. 2002).

YKL-40:n (tunnetaan myös nimellä CHI3L1) on todettu nousevan astmaatikoilla (Chupp ym. 2013, Tang ym. 2010) ja keuhkohtaumatautipotilailla (Holmgaard ym. 2013).

MMP-9 (matrix metalloprotease-9) on aktivoituneiden makrofagien tuottama elastosyyttinen endopeptidaasi. Hiirimalleissa on todettu, että liiallinen MMP-9 tuotto voi johtaa pysyvään alveolaariseen tuhoon. (Atkinson ym. 2011) Seerumin MMP-9 on koholla keuhkohtaumatautipotilailla (Brajer ym. 2008).

1.5 Tupakoinnin vaikutukset tulehdusmarkkereihin

Tupakoinnin tiedetään muuntavan immuunivasteita (Taylor ym. 2010). Tupakointi alentaa uloshengitysilman kokonaisNO:ta (Kharitonov ym. 1995, Barnes ym. 2010) sekä bronkiaalisen NO:n tasoa (Kharitonov ym. 2006, Roy ym. 2007). Tupakoinnilla ei näytä olevan vaikutusta alveolaariseen NO:hon (Kharitonov ym. 2006, Roy ym. 2007, Malinovski ym. 2006), mutta myös päinvastaisia tutkimustuloksia on julkaistu, joissa on todettu kohonneita alveolaarisen NO:n tasoja (Lehouck ym. 2010, Högman ym. 2002b).

Tupakointi nostaa uloshengitysilman kondensaatin LTB₄ - tasoa (Carpagnano ym. 2003). Sen sijaan uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprosstaanitasojen osalta tutkimusnäyttö on ristiriitaista (Montuschi ym. 2000, Kharitonov ym. 2002, Hoffmeyer ym. 2009). 8-isoprosstaanitasojen on raportoitu nousevan akuutisti tupakoinnin jälkeen, mutta sen sijaan tupakoinnin askivuosilla ei vaikuta olevan korrelaatiota 8-isoprosstaanitasoon (Montuschi ym. 2000).

Seerumin CRP-, E-selektiini-, MPO-tasojen on todettu olevan koholla tupakoijilla (Bermudez ym. 2002, Andelid ym. 2007, Ellingsen ym. 2010). Seurantatutkimuksessa MPO-tasojen on todettu kohoavan enemmän tupakoijilla (Andelid ym. 2007) Tupakoinnin yhteydestä seerumin IL-6- tasoon on julkaistu eriäviä tuloksia (Wirtz ym. 2004, Bermudez ym. 2002, Ellingsen ym. 2010). Seerumin IL-8 tason on todettu olevan samanlainen tupakoijilla ja tupakoimattomilla, vaikkakin alveolaaristen makrofagien erittämä IL-8 -taso keuhkoissa on matalampi tupakoijilla (Ohta ym. 1998). Seerumin leptiinitasoon tupakoinnilla vaikuttaa olevan alentava vaikutus (Reseland ym. 2005).

1.6 Tutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit ja työperäinen altistuminen

Kohonneita uloshengitysilman kokonaisNO_x-arvoja on todettu alumiinin valmistuksen työntekijöillä (Lund ym. 2000), selluloosateollisuuden valkaisutyöntekijöillä (Olin ym. 1999, Olin ym. 2004), maanalaisessa työssä (Ulvestad ym. 2001) ja kenkä- ja nahkateollisuudessa (Maniscaldo ym. 2004). Uloshengitysilman kokonaisNO_x:n on todettu kohoavan asbestoosipotilailla (Chow ym. 2009) sekä dieselpakokaasu-altistumisen jälkeen terveillä henkilöillä (Barath ym. 2013).

Kohonneita alveolaarisen NO_x:n pitoisuuksia on todettu asbesti- ja kvartsi-altistumisen jälkeen sekä asbestoosissa (Lehtimäki ym. 2010b, Sauni ym. 2012, Lehtonen ym. 2007, Chow ym. 2009). Lisäksi puun savulle altistumisen on todettu lisäävän alveolaarista NO_x:ta (Barregard ym. 2008).

Uloshengitysilman kondensaatista määritettävistä tulehdusmarkkereista 8-isopropaani- ja leukotrieni B₄-tasojen on todettu olevan koholla asbesti-altistumisen jälkeen ja asbestoosissa (Lehtimäki ym. 2010b, Lehtonen ym. 2007, Chow ym. 2009). Lisäksi 8-isopropaanitason on todettu olevan koholla silikoosissa (Pelclova ym. 2007).

Kvartsi- ja silika-altistuminen aktivoi alveolaarisia makrofageja erittämään proinflammatorisia välittäjäaineita, kuten sytokiinejä, kemokiinejä ja eikosanoideja (Vanhee ym. 1995). IL-6:n on todettu liittyvän pneumokonioottisiin häiriöihin, kuten asbestoosiin ja silikoosiin (Gosset ym. 1991, Manning ym. 2002, Lehtonen ym. 2007). Seerumin IL-6 -tason on raportoitu kohoavan asbesti- ja kvartsi-altistumisen jälkeen (Sauni ym. 2012, Tulinska ym. 2004). Lisäksi kohonneita IL-6 -tasoja on todettu palomiehillä (Swiston ym. 2008) ja asfalttityöntekijöillä (Ulvestad ym. 2007).

Kohonneita IL-8 -tasoja on raportoitu asbesti-, kivivilla- ja lasivilla-altistumisen jälkeen (Tulinska ym. 2004). CRP- ja MPO-tasojen on todettu kohoavan asbestoosissa (Lehtonen ym. 2007). E-selektiini-tasojen on raportoitu nousevan lasivilla-altistumisen jälkeen (Tulinska ym. 2004). Kvartsi-altistumisen on raportoitu nostavan leptiini-, adipsiini-, resistiini- ja adiponektiinitasoja (Sauni ym. 2012). Leptiinitasojen on raportoitu kohonneen pelastustyöntekijöillä WTC-kollapsin yhteydessä (Naveed ym. 2012).

YKL-40, MMP-9 ja IL-22:n osalta tutkimusryhmän tiedossa ei ole tutkimustuloksia, joissa olisi raportoitu näiden markkereiden arvoja työperäisen altistumisen yhteydessä.

2 TAVOITTEET

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimuksen tavoitteena oli selvittää:

1. ennustavatko valimotutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit (mm. uloshengitysilman NO) tai niiden muutokset hengityselinoireiden ja keuhkosairauksien kehittymistä (ilmaantumista) ja keuhkotoiminnan (spirometria-arvojen) alenemaa ja korreloivatko tulehdusmarkkereiden muutokset keskenään,
2. onko pölyaltistumisen jatkuminen seuranta-ajalla lisännyt tulehdusmuutoksia ja
3. soveltuvatko uloshengitysilman NO-tutkimus ja uloshengitysilman kondensaatin ja seerumin tulehdusmarkkereiden määrittäminen keuhkosairauksien varhaisdiagnoosiin tutkimusmenetelmiksi.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

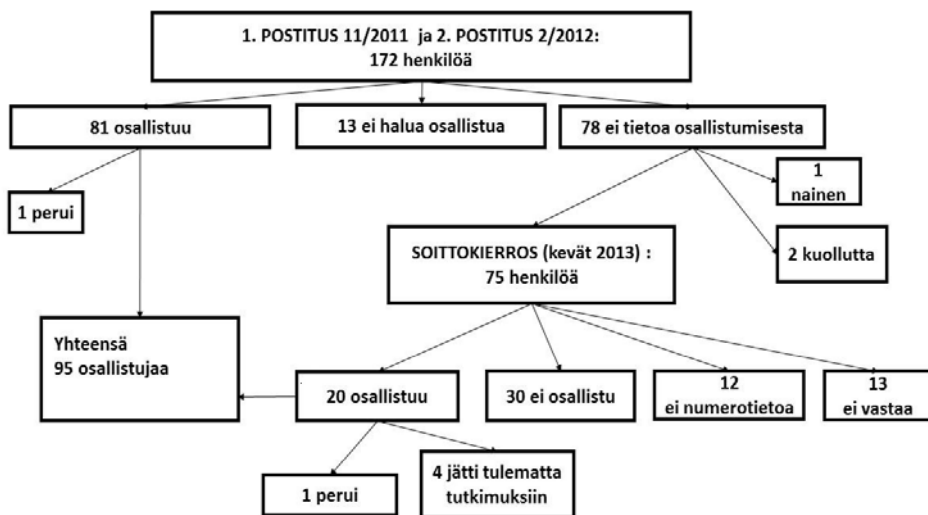
Valimotyöntekijäkohortin seurantatutkimus toteutettiin aiempaan valimotutkimukseen osallistuneessa teräsvalimossa (Metso Minerals Oy, Tampere). Aiempaan valimotutkimukseen osallistui Metso Minerals, Tampere -tehtaalta 249 työntekijää, joista 158 työntekijää oli pölyaltistuneita ja 72 työntekijää altistumattomia verrokkeja.

Seurantatutkimuksen käynnistyessä syksyllä 2011 näistä henkilöistä 172 työntekijää oli edelleen töissä Metso Minerals Oy, Tampere – tehtaalla ja 77 oli poistunut työnantajan palveluksesta. Aiempaan valimotutkimukseen osallistuneiden henkilöiden elossaolo- ja osoite-tiedot poimittiin VTJ-kyselystä.

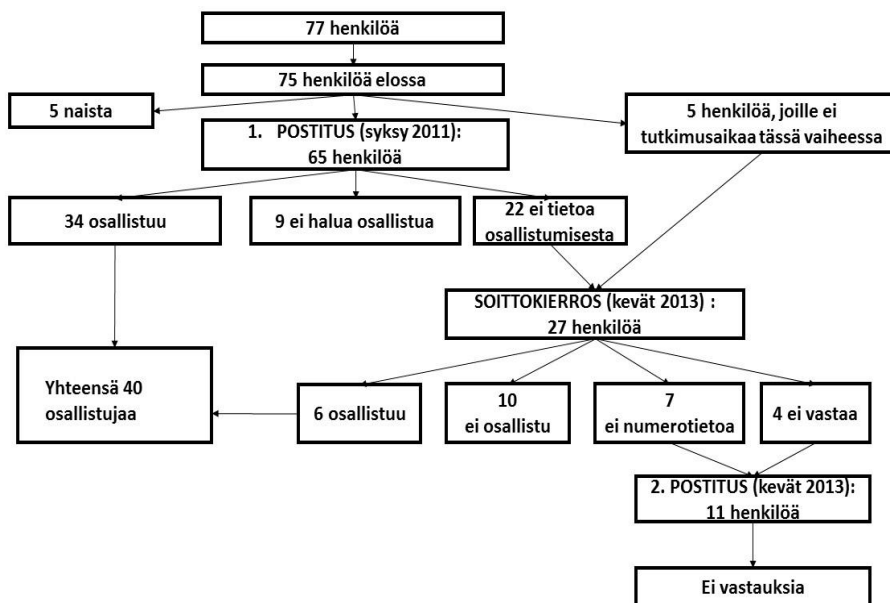
Työssäolevien henkilöiden ja poistuneiden henkilöiden kutsuminen tutkimuksiin on esitetty kuvissa 1 ja 2. Seurantatutkimukseen kutsutuille henkilöille lähetettiin postitse tutkimukseen liittyvät ”Tiedote tutkimuksesta”, ”Tutkittavan suostumus” ja kyselylomake (Litteet 1, 2 ja 3). Alkuvuodesta 2012 Metso Minerals Oy, Tampere- tehtaalla pidettiin työssäoleville tutkimusinfotilaisuuksia viikkopalaverien yhteydessä, joissa työntekijät saivat tietoa tutkimuksesta ja heillä oli mahdollisuus kysyä tutkimukseen liittyvistä asioista.

Poistuneiden henkilöiden tutkimukset tehtiin Työterveyslaitoksella Työlääkätieteen poliklinikan tiloissa 17.11.2011 - 23.2.2012. Vuonna 2012 työssäolevien henkilöiden keuhkojen toimintakokeet tehtiin Metso Minerals Oy, Tampere –tehtaan omassa työterveyshuollossa. Muut seurantatutkimukseen liittyvät tutkimukset tehtiin Metso Minerals Oy, Tampere – tehtaalla alueella tutkimusta varten varatussa neuvottelutilassa työterveyshuollon vieressä, jonne tutkimuslaitteisto siirrettiin Työterveyslaitokselta Tampereelta. Tutkimuksia tehtiin näissä tiloissa kahtena ajanjaksona 28.3.2012 - 25.5.2012 ja 03.10.2012 - 23.11.2012.

Alkuvuodesta 2013 tutkimusryhmä totesi, että tutkimukseen osallistuneiden määrä (115 henkilöä) jäi selvästi suunniteltua alhaisemmaksi. Tuolloin päädyttiin yrittämään lisärekrutointia tutkimukseen ja jatkamaan klinisiä tutkimuksia kevään 2013 aikana. Tutkimukseen saatiin rekrytoitua lisää 21 henkilöä. Näiden henkilöiden (sekä työssäkäyviä että poistuneita) tutkimukset toteutettiin loppukevästä 2013 kokonaisuudessaan Tampereen yliopistolla 23.4.2013 - 04.06.2013.



Kuva 1. Työssäolevien kutsuminen tutkimukseen



Kuva 2. Poistuneiden kutsuminen tutkimukseen

3.2 Menetelmät

3.2.1 Kyselylomake

Tutkimuksessa käytettiin kyselylomaketta (Liite 3), joka pohjautuu suomalaisten asiantuntijoiden epidemiologiseen käyttöön tekemiin Tuohilampi –kyselysarjoihin (Susitaival & Husman 1996).

Kroonisen bronkiitin määritelmän mukaisesti kyselylomakkeesta määritettiin tulosmuuttuja, joka kuvastaa kroonisen keuhkoputkitulehduksen oireita. Tutkitulla katsottiin olevan krooninen keuhkoputkitulehdus, jos hän on vastannut *kysymykseen 4.2* ‘vain limannousua’ tai ‘sekä yskää että limannousua’ ja *kysymykseen 4.4* ‘kyllä’ ja *kysymykseen 4.5* ‘kahtena peräkkäisenä vuonna tai kauemmin’. Lisäksi vastaajalla ei saa olla lääkärin toteamaa astmaa tai keuhkoputkienlaajentumaa (emfyseemaa). (Kuva 3)

4.2 Onko Teillä ollut seuraavia oireita?

- vain yskää 3
 vain limannousua 4 (*siirtykää kysymykseen 4.4*)
 sekä yskää että limannousua 5

4.4 Onko Teillä ollut limannousua lähes päivittäin yhteensä ainakin kolmen kuukauden ajan vuodessa?

- ei 1 (*siirtykää kysymykseen 5.1*)
 kyllä 2

4.5 Onko Teillä ollut kysymyksen 4.4 mukaista limannousua

- vähemmän kuin kahtena peräkkäisenä vuonna? 3
 kahtena peräkkäisenä vuonna tai kauemmin? 4

Kuva 3. Kyselylomakkeen kysymykset 4.2, 4.4 ja 4.5

Kyselylomakkeessa kysyttiin, onko tutkitulla lääkärin toteama astma. Tutkitulla voi olla kysymyksiin perustuen myös diagnosoimaton astma tai astmaan sopivat oireet. Tutkitulla katsottiin olevan diagnosoimaton astma (Tuohilampiaстма), jos hän vastasi *kysymykseen 5.3* ‘kyllä’ ja *kysymykseen 5.3.1* ‘kyllä’. Astmaan sopivista oireista (Tuohilampiaстмаepäily) on kyse silloin, jos tutkittu vastasi *kysymykseen 5.1* ‘kyllä’, *kysymykseen 5.1.3* aikuisena ‘kyllä’ ja *kysymykseen 5.2* muulloinkin ‘kyllä’. (Kuva 4)

5.1 Onko Teillä koskaan ollut yskää, johon on liittynyt hengityksen vinkumista?

- ei 1 (siirtykää kysymykseen 5.3)
 kyllä 2

Missä iässä? (yksi tai useampi vaihtoehto)

- 5.1.1** ennen kouluikää (alle 7-vuotiaana) 2
5.1.2 kouluikässä (7-18-vuotiaana) 2
5.1.3 aikuisena (yli 18-vuotiaana) 2

5.2 Milloin Teillä on ollut yskää, johon on liittynyt hengityksen vinkumista?

- vain hengitystietulehdusten (esim. flunssan tai keuhkoputkentulehduksen) yhteydessä 3
 muulloinkin 4

5.3 Onko Teillä koskaan ollut hengenahdistuskohtauksia, joihin on liittynyt hengityksen vinkumista? (ei tarkoita tavallista hengästymistä)

- ei 1
 kyllä 2

5.3.1 Onko hengityksenne ollut näiden hengenahdistuskohtausten välillä normaalia?

- ei 1
 kyllä 2

Kuva 4 Kyselylomakkeen kysymykset 5.1, 5.2 ja 5.3

3.2.2 Keuhkojen toimintakoe

Keuhkojen toimintakoe (VT-spirometria) suoritettiin ja arvioitiin Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistyksen ja Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen suositusten mukaisesti (Labquality 2011), joissa noudatetaan Euroopan keuhkolääkäriyhdistyksen (ERS) ja American Thoracic Society (ATS) ohjeistoa. Keuhkojen toimintakokeessa vaadittiin vähintään kolme hyväksyttävää maksimaalista ulospuhallusta American Thoracic Society (American Thoracic Society 2005b) standardin mukaisesti. Maksimaalisista uloshengityksen virtaustilavuuskäyristä valittiin korkein forseerattu vitaali kapasiteetti (FVC), forseerattu yhden sekunnin ulospuhallus (FEV1) sekä 50 % virtaus (MEF50). Spirometria-arvot tulkittiin noudattaen Viljasen viitearvoja (Viljanen 1982).

Tutkimuksessa käytettiin Spiromaster (Medikro Oy, Kuopio, Finland) sekä Vmax (Care-Fusion, USA) -virtaustilavuusspirometrejä. Laitteille suoritettiin vertailu laadun varmistamiseksi.

Keuhkojen toimintakokeen yhteydessä bronkodilataatiokoe tehtiin niille henkilöille, joilla todettiin alentunut tulos (FVC% <80 % ja/tai FEV1% <80 % ja/tai FEV% viitearvosta <88 %), mikäli vasta-aihetta bronkodilataatiokokeen suorittamiselle ei ollut. Bronkodilataatiokokeessa FEV1: n ja/tai FVC: n paraneminen vähintään 200 ml lähtöarvosta tai FEV1% ja/tai FVC% paraneminen vähintään 12 % lähtöarvosta tulkittiin astmaan viittaavaksi löydökseksi ja keuhkohtaumatautiin viittaavana löydöksenä pidettiin puolestaan FEV%% < 88 % bronkodilataatiokokeen jälkeen (Duodecim 2012, Duodecim 2014).

3.2.3 Uloshengitysilman fraktioidun NO:n mittaus

Uloshengitysilman fraktioidun NO:n mittaus tehtiin Sievers NOA 280i analysaattorilla (Sievers Instruments, Boulder, Colorado, USA), jossa oli Nofla-anturi (Tampereen yliopisto). Tutkimuksessa käytettiin kahdeksaa virtausnopeutta 400-10 ml/s. Jokaisella nopeudella edellytettiin kolme onnistunutta puhallusta, jotka olivat riittävän voimakkaita vastusta vastaan ja 1-5 % sisällä toisistaan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli n. 30-60 min.

Professori Lauri Lehtimäki (Tampereen yliopisto, Kliinisen farmakologian yksikkö ja TAYS, keuhkoklinikka) tarkisti myöhemmin puhallusten onnistuneisuuden ja laski matemaattisten mallien avulla (käyttäen virtausnopeuksia 100, 200 ja 300 m/s) arvot alveolaariselle (keuhkoparenkyymien) ja bronkiaaliselle (keuhkoputkiston) NO:lle.

3.2.4 Uloshengitysilman kondensaatin keräys

Uloshengitysilman kondensaatin keräys suoritettiin Ecoscreen condenser -keräyslaitteella (Ecoscreen, Jaeger, Hoechberg, Saksa). Tutkittava hengitti laitteen suukappaleeseen tavallista lepo hengitystä n. 15 minuutin ajan. Laitte jäähdytti uloshengitysilman, jolloin uloshengitysilmassa oleva kosteus tiivistyi nesteeksi. Neste jaettiin 0,4 ml putkiin (noin 3-4 kpl/tutkittu) ja laitettiin - 80 °C pakastimeen. Näytteiden siirto tapahtui hiilihappojäähän pakattuna.

Uloshengitysilman kondensaatista määritettiin 8-isoprostaaani (EIA, määrittäysraja 0.8 pg/ml, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, USA) ja leukotrieni-B₄ (LTB₄) (EIA, määrittäysraja 3.9 pg/ml Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, USA). Tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden aiemman valimotutkimuksen yhteydessä syväjäähdytys pakastimeen varastoidut uloshengitysilman kondensaattinäytteet poimittiin myös uudelleen määritettäväksi.

3.2.5 Verinäytteen otto

Tutkituista otettiin kolme koeputkellista verta. Kaksi 5 ml putkea kylmäseentrifugoitiin ja saatu plasma jaoteltiin 0,3 ml putkiin. Näyteputket siirrettiin välittömästi – 80 °C asteeseen pakastimeen. Näytteiden siirto analysoitavaksi tapahtui hiilihappojäähän pakattuna.

Aiemman valimotutkimuksen ja seurantatutkimuksen verinäytteiden plasmasta määritettiin myeloperoksidaasi (MPO) (ELISA, määritysraja 0.4 ng/ml, HyCult Biotechnology, Uden, Alankomaat), E-selektiini (ELISA, määritysraja 391 pg/ml, Platinum ELISA, eBioscience Inc, San Diego, CA, Yhdysvallat), interleukiini-6 (ELISA, määritysraja 0.39 pg/ml, ELISA Ready-SET-Go®, eBioscience Inc, San Diego, CA, Yhdysvallat), interleukiini-8 (ELISA, määritysraja 1.55 pg/ml, Opt EIA BD Biosciences, Erembodegem, Belgia), leptiini (ELISA, määritysraja 15.6 pg/ml, R&D DuoSet ELISA, Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia), IgE (ELISA, määritysraja 2 kU/l, ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia AB, Uppsala, Ruotsi), CRP (ELISA, määritysraja 0.78 ng/l, R&D Quantikine, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia), adipsiini (ELISA, määritysraja 15.6 pg/ml R&D DuoSet ELISA, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia), adiponektiini (ELISA, määritysraja 31.3 pg/ml, R&D DuoSet ELISA, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia), resistiini (ELISA, määritysraja 15.6 pg/ml, R&D DuoSet ELISA, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia), YKL-40 (ELISA, määritysraja 15.6 pg/ml, R&D DuoSet ELISA, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia), MMP-9 (ELISA, määritysraja 3.9 pg/ml, R&D DuoSet ELISA, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia) ja IL-22 (ELISA, määritysraja 3.9 pg/ml R&D DuoSet ELISA, R&D Systems Europe Ltd, Abindgon, Iso-Britannia). Tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden aiemman valimotutkimuksen yhteydessä syväjäähäpakastimeen varastoidut verinäytteet poimittiin myös uudelleen määritettäväksi.

3.2.6 Altistumisen arviointi

Aiemman valimotutkimuksen yhteydessä kokenut työhygieenikko teki altistumismatriisin (JEM) osastoittain ja ammattinimikkeittäin käyttäen hyväksi vuosien 1973 - 2005 työhygieenisten mittausten tuloksia. Altistumismatriisin avulla jokaiselle aiempaan valimotutkimukseen osallistuneelle henkilölle laskettiin koko työhistorian kattava kokonaispölyaltistuminen milligrammavuosina (mgv).

Seurantatutkimuksen yhteydessä ei tehty uutta tarkkaa altistumisarviota. Pölyaltisteisessa työssä olevien tutkittujen työtehtävien arvioitiin pysyneen samanlaisena. Kyselylomakkeen perusteella kukaan pölyaltisteisessä työssä työskennellyt ei ollut siirtynyt altisteettomiin tehtäviin tai päinvastoin seuranta-ajalla. Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä (eläköityneet, tehtaan palveluksesta poistuneet) valimopölyaltistuminen oli päättynyt seuranta-ajalla.

Aiempaan valimotutkimukseen osallistuneiden henkilöiden kokonaispölyaltistumisen (mgv) mediaaniarvo oli 53 mgv, jonka avulla luotiin altistumisluokat ”vähän” (< 53 mgv) ja ”paljon” (> 53 mgv). Seurantatutkimukseen osallistuneiden henkilöiden tulkittiin pysyneen samassa altistumisluokassa seuranta-ajalla.

3.3 Tilastolliset menetelmät

Aineiston tarkastelussa käytettiin perustunnuslukuja ja -jakaumia sekä ristiintaulukointia. Tilastomenetelmistä käytettiin sekä parametrisia että ei-parametrisiä testejä riippuen tulostuottajan jakaumasta. Monimuuttujamenetelmistä käytettiin GLM- malleja sekä logistista regressioanalyysia. Logaritmuunnosta käytettiin analyysissä niille muuttujille, jotka eivät olleet normaalisti jakautuneita. Tulehdusmarkkereiden tulosten sekä tulehdusmarkkereiden seuranta-ajan muutosten korrelaatioita tutkittiin määrittämällä Spearmanin korrelaatiokerroin.

3.4 Puhalluttajavertailututkimus

Seurantatutkimuksen yhteydessä tehtiin yhteensä kolme puhalluttajavertailututkimusta. Puhalluttajavertailututkimuksissa tarkastettiin puhallutustekniikka puhalluttajasta johtuvien mahdollisten virhelähteiden minimoimiseksi. Kaikki keuhkojen toimintakokeita tehneet henkilöt olivat kokeneita puhalluttajia. Merkittäviä eroja puhalluttajien kesken ei todettu puhalluttajavertailututkimuksessa. Puhalluttajavertailututkimuksissa koehenkilöiden FVC% -arvot erosivat 2,7 %, FEV1%-arvot 2,4 % ja FEV%-arvot 3,8 % puhalluttajien välillä.

3.5 Tutkimukseen liittyvät eettiset kysymykset

Tutkimukseen kutsuttaville henkilöille lähetettiin postitse suostumusasiakirja, joka sisälsi tutkimuksen tiedoteosan lisäksi kirjallisen suostumusosan. Tutkittava vahvisti allekirjoituksellaan suostumuksensa seurantatutkimukseen osallistumiseen, aiemmassa valimotutkimuksessa kerättyjen tietojen käyttämiseen seurantatutkimuksessa sekä keuhkojen toimintakoe tulosten luovuttamiseen työterveyshuollosta Työterveyslaitoksen tutkimusryhmälle.

Tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista ja luottamuksellista. Tutkimukseen osallistumisen pystyi keskeyttämään syytä ilmoittamatta milloin tahansa ilman seuraamuksia.

Tutkimus sai puoltavan lausunnon HUS:n koordinoivalta eettiseltä toimikunnalta 24.08.2011.

3.6 Tietosuoja-asioiden huomiointi

Tutkimuksesta on laadittu tieteellisen tutkimuksen rekisteriseloste. Kaikki henkilötietoja sisältävä kirjallinen materiaali säilytetään lukollisissa kaapeissa. Henkilötietoja sisältävät sähköiset tiedostot on suojattu salasanalla. Kyselylomakkeet ja sähköiset tiedostot arkistoidaan arkistointisäännösten mukaisesti.

4 TULOKSET

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimukseen osallistui 135 henkilöä, joista miehiä oli 133 ja naisia 2. Osallistumisprosentti oli 55 %. Altistuneiden osallistumisprosentti oli 52 % ja verrokkien 60 %.

4.1 Kyselylomakkeen tulokset

Tulokset esitetään 133 tutkimukseen osallistuneesta miehestä. Naisten pienen ryhmäkoon vuoksi tuloksia ei esitetä. Tutkituista altistuneita oli 88 henkilöä (66 %), joista 50 henkilöä työskenteli valimotyössä ja 38 henkilöä oli poistunut valimotyöstä. 45 henkilöä (34 %) oli altistumattomia verrokkeja (työssä tai poistunut yrityksen palveluksesta). (Taulukko 3)

Taulukko 3. Tutkittujen (miehet) jakautuminen alaryhmiin

	lukumäärä	prosenttiosuus
valimotyössä	50	37,6 %
poistunut valimotyöstä	38	28,6 %
verrokki	45	33,8 %
yhteensä	133	100 %

Tutkittujen keski-ikä oli 54 vuotta. Valimotyössä olevien keski-ikä oli 52 vuotta, valimotyöstä poistuneiden 61 vuotta ja verrokkien 52 vuotta. Valimotyöstä poistuneet erosivat tilastollisesti merkitsevästi muista ryhmistä ($p < 0.001$). Ryhmät eivät eronneet toisistaan pituuden, painon, BMI:n, askivuosien tai IgE-tason osalta. Tutkitut olivat tupakoineet keskimäärin 11 askivuotta. (Taulukko 4)

Tutkituista säännöllisesti tupakoivia oli 25 henkilöä (19 %) ja tupakoinnin oli lopettanut 64 henkilöä (48 %). Tupakoimattomia henkilöitä oli 44 (33 %). (Taulukko 5) Tutkituista vuonna 2004 säännöllisesti tupakoivia oli 30 %, tupakoinnin lopettaneita 37 % ja tupakoimattomia 33 %. Säännöllisesti tupakoivien määrä on vähentynyt seuranta-ajalla 11 %:lla.

Seuranta-ajalla tupakoinnin oli lopettanut yhteensä 16 tutkittua (aiemmin säännöllisesti tupakoineista 40 %), joista valimotyössä olevia oli 6 henkilöä (ryhmän säännöllisesti tupakoineista 35 %), valimotyöstä poistuneita 3 henkilöä (ryhmän säännöllisesti tupakoineista 18 %) ja verrokkeja 7 henkilöä (ryhmän säännöllisesti tupakoineista 47 %). Yksi verrokki oli aloittanut tupakoinnin uudelleen seuranta-ajalla.

Taulukko 4. Tutkittujen taustatietoja

		valimo- työssä (n=50)	poistunut valimo- työstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)	p-arvo
ikä	ka (haj.) min- max	52 (9,5) 29-64	61 (9,9) 31-71	52 (9,8) 28-68	54 (10,5) 28-71	< 0,0001
pituus	ka (haj.) min- max	180 (6,1) 163-194	178 (5,8) 165-192	179 (6,6) 166-192	179 (6,2) 163-194	n.s.
paino	ka (haj.) min- max	93 (17,2) 65-143	89 (13,9) 70-122	88 (13,4) 64-115	90 (15,1) 64-143	n.s.
BMI	ka (haj.) min- max	28,9 (5,0) 21,4-42,2	28,1 (4,3) 23,1-38,5	27,4 (3,3) 22,5-34,9	28,1 (4,3) 21,4-42,2	n.s.
askivuodet	ka (haj.) min- max	11,5 (12,6) 0-42,0	10,1 (16,0) 0-63,3	11,0 (12,8) 0-52,2	11,0 (13,6) 0-63,3	n.s.
IgE ≥ 110 kU/l (n=123)	n (%)	11 (24 %)	5 (15 %)	11 (24 %)	27 (22 %)	n.s.

Taulukko 5. Tutkittujen tupakointitavat

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
Tupakoi säännöllisesti	11 (22 %)	5 (13 %)	9 (20 %)	25 (19 %)
Lopettanut tupakoinnin	25 (50 %)	17 (45 %)	22 (49 %)	64 (48 %)
Ei ole koskaan tupakoinut säännöllisesti	14 (29 %)	16 (42 %)	14 (31 %)	44 (33 %)

Yrityksen palveluksesta poistuneita seuranta-aikana oli yhteensä (altistuneita tai verrokkeja) 46 tutkittua. Näistä 22 henkilöä (48 %) oli siirtynyt vanhuuseläkkeelle, 7 henkilöä (15 %) varhaiseläkkeelle ja 2 henkilöä (4 %) työkyvyttömyyseläkkeelle. Työttömäksi oli jäänyt 11 henkilöä (24 %), toiseen metalliteollisuuden työpaikkaan siirtyneitä oli 1 henkilö (2 %) ja muuhun työhön oli siirtynyt 3 henkilöä (7 %).

Niistä henkilöistä, jotka olivat siirtyneet pois yrityksen palveluksesta (n=46), 10 henkilöä ilmoitti, että terveydentila oli vaikuttanut päätökseen. Näistä 8 henkilöä oli työskennellyt valimotyössä ja 2 henkilöä oli altistumattomia verrokkeja. 10 henkilöä ilmoitti vaihtaneensa osastoa työssä ollessa terveydentilan vuoksi.

Tutkituista terveydentilansa koki ikäisiinsä verrattuna vähintään hyväksi 101 henkilöä, eli 76 %. Terveydentila oli pysynyt suunnilleen ennallaan tai parantunut 1 vuoden takaiseen tilanteeseen verrattuna 114 henkilöllä eli 86 %:lla. Seurantatutkimukseen osallistuneista aiemmassa valimotutkimuksessa terveydentilansa koki vähintään hyväksi 71 % osallistuneista. Vastaavasti tuolloin terveydentilansa ilmoitti olevan ennallaan tai parempi 1 vuoden takaiseen verrattuna 89 %. (Taulukko 6.)

Jokin kysytyistä alempien hengitysteiden sairauksista oli 37 henkilöllä eli 28 %:lla. Hengityselinsairauden esiintyminen oli yleisintä valimotyöstä poistuneilla henkilöillä, joista 40 %:lla oli jokin kysytyistä alempien hengitysteiden sairauksista. (Taulukko 7.)

Taulukko 6. Koettu terveydentila

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
koettu terveydentila oman ikäisiin verrattuna vähintään hyvä	37 (74 %)	28 (74 %)	36 (80 %)	101 (76 %)
terveydentila suunnilleen ennallaan tai parempi 1 vuoden takaiseen verrattuna	43 (86 %)	31 (82 %)	40 (89 %)	114 (86 %)

Taulukko 7. Jonkin kysytyyn alempien hengitysteiden sairauden esiintyminen

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
tutkitut, joilla on jokin kysytyistä alempien hengitysteiden sairauksista *	12 (24 %)	15 (40 %)	10 (22 %)	37 (28 %)

*yhdeällä tutkitulla voi esiintyä useampi kuin yksi kysytyä alempien hengitysteiden sairaus

Taulukko 8. Lääkärin toteamat alempien hengitysteiden sairaudet

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
krooninen keuhkoputkentulehdus	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
keuhkohtaumatauti	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
keuhkoputkien laajentuma	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
keuhkokuume	4 (8 %)	3 (8 %)	6 (13 %)	13 (10 %)
keuhkopussin tulehdus	3 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (2 %)
keuhkotuberkuloosi	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (1 %)
homepölykeuhko	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
asbestin aiheuttama keuhko-/keuhkopussinmuutos	3 (6 %)	8 (21 %)	2 (4 %)	13 (10 %)
kivipölykeuhko	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
astma	6 (12 %)	1 (3 %)	2 (4 %)	9 (7 %)
muu keuhkosairaus	4 (8 %)	2 (5 %)	3 (7 %)	9 (7 %)
yhteensä	21 (42 %)	17 (45 %)	14 (31 %)	52 (40 %)

Taulukko 9. Jonkin kysytyn alempien hengitysteiden sairauden ilmaantuminen seuranta-ajalla

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimo- työstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
tutkitut, joille ilmaantunut jokin kysytyistä alempien hengitysteiden sairauksista*	8 (16 %)	7 (18 %)	2 (4 %)	17 (13 %)

*yhdelta tutkitulle on voinut ilmaantua seuranta-ajalla useampi kuin yksi kysytty alempien hengitysteiden sairaus

Alempien hengitysteiden sairauksien lukumäärä oli yhteensä 52 kpl eli yhdellä tutkitulla saattoi olla useampi kuin yksi kysytyistä alempien hengitysteiden sairauksista. Lääkärin toteamaa kroonista keuhkoputkitulehdusta, lääkäriin toteamaa keuhkohtaumatautiä ja lääkäriin toteamaa keuhkoputkien laajentumaa oli kutakin yhdellä tutkitulla (1 %). (Taulukko 8)

Asbestin aiheuttamia keuhko- tai keuhkopussimuutoksia oli 13 henkilöllä (10 %). Keuhkopussin tulehduksen oli sairastanut 3 henkilöä (2 %). Kenelläkään tutkituista ei ollut kivipölykeuhkoa eli silikoosia. Lääkäriin toteama astma oli 9 henkilöllä (7 %), joista 6 henkilöä työskenteli valimotyössä, 1 henkilö oli poistunut valimotyöstä ja 2 henkilöä oli verrokkeja. Valimossa työskentelevillä tai valimotyöstä poistuneilla lääkäriin toteama astma oli 8 %:lla, kun taas esiintyvyyden verrokkien joukossa oli 4 %. (Taulukko 8)

Seuranta-ajalla jokin kysytty alempien hengitysteiden sairaus oli ilmaantunut 17 henkilölle, eli 13 prosentille tutkituista. Seuranta-ajalla uusia alempien hengitysteiden sairauksia oli tullut 21 kpl. (Taulukko 9) Kroonista keuhkoputkitulehdusta ja keuhkohtaumatautiä oli molempia ilmaantunut yksi tapaus. Astmatapauksia oli ilmaantunut seuranta-ajalla 3 kpl. Astmatapaukset olivat ilmaantuneet valimopölyille altistuneille henkilöille. (Taulukko 10.)

Lääkäriin toteamia alempien hengitysteiden sairauksia esiintyi eniten tupakoimattomilla henkilöillä (24 tapausta, 55 %:lla ryhmästä) sekä entisillä tupakoijilla (23 tapausta, 36 %:lla ryhmästä). Säännöllisesti tupakoivilla oli vain 5 lääkäriin toteamaa alempien hengitysteiden sairautta (20 %:lla ryhmästä). Todennäköisesti osa säännöllisesti tupakoivista on lopettanut tupakoinnin siinä vaiheessa, kun lääkäri on todennut jonkin alempien hengitysteiden sairauden. Ainoa todettu keuhkohtaumatautitapaus oli säännöllisesti tupakoivalla henkilöllä. Sen sijaan krooninen keuhkoputkitulehdus sekä keuhkoputkien laajentuma olivat tupakoimattomalla henkilöllä. Astma esiintyi 3 entisellä tupakoijalla (5 % ryhmästä) ja 6 tupakoimattomalla (14 % ryhmästä) henkilöllä.

Seuranta-ajalla keuhkohtaumatauti oli ilmaantunut yhdelle säännöllisesti tupakoivalle henkilölle. Lääkäriin toteama krooninen keuhkoputkitulehdus oli puolestaan ilmaantunut tupakoimattomalle henkilölle. Astmatapaukset olivat puolestaan tulleet yhdelle entiselle tupakoijalle ja kahdelle tupakoimattomalle henkilölle. Seuranta-ajalla alempien hengitysteiden sairauksia oli ilmaantunut enemmän tupakoimattomille henkilöille (8 henkilöä, 18 %) kuin entisille tupakoijille tai säännöllisesti tupakoiville henkilöille.

Kyselylomakkeen vastausten perusteella Tuohilampiastma oli 8 henkilöllä (6 %), joista 4 henkilöä työskenteli valimossa, 2 henkilöä oli poistunut valimotyöstä ja 2 henkilöä oli verrokkeja. Tuohilampiastmaepäily oli 10 henkilöllä (8 %), joista valimotyössä olevia oli 4 henkilöä, valimotyöstä poistuneita 3 henkilöä ja verrokkeja 4 henkilöä. (Taulukko 11) Tuohilampiastma oli ilmaantunut seuranta-ajalla 4 henkilölle ja Tuohilampiastmaepäily 7 henkilölle. (Taulukko 12)

Lääkärin toteama astma, Tuohilampiasma ja Tuohilampiasmaepäily esiintyivät osittain päällekkäin. Tuohilampiasma todettiin 5 astmaatikolla sekä 4 henkilöllä, joilla ei ollut todettu astmaa. Tuohilampiasmaepäily todettiin 4 astmaatikolla ja 6 henkilöllä, joilla ei ollut todettu astmaa. Tuohilampiasma ja Tuohilampiasmaepäily menivät vastausten mukaan päällekkäin 4 henkilöllä, näistä 2 henkilöllä oli myös lääkärin toteama astma. (Taulukot 13, 14 ja 15.)

Taulukko 10. Lääkärin toteamien alempien hengitysteiden sairauksien ilmaantuminen seuranta-ajalla

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
krooninen keuhkoputkentulehdus	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
keuhkohtaumatauti	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
keuhkoputkien laajentuma	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
keuhkokuume	2 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	3 (2 %)
keuhkopussin tulehdus	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
keuhkotuberkuloosi	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
homepölykeuhko	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
asbestin aiheuttama keuhko/keuhkopussinmuutos	2 (4 %)	3 (8 %)	1 (2 %)	6 (5 %)
kivipölykeuhko	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
astma	2 (4 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	3 (2 %)
muu keuhkosairaus	2 (4 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	5 (4 %)
yhteensä	9 (18 %)	9 (24 %)	3 (7 %)	21 (16 %)

Taulukko 11. Tuohilampiaelman ja Tuohilampiaemaepäilyn esiintyvyys

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=44)	yhteensä (n=132)
Tuohilampiaema	4 (8 %)	2 (5 %)	2 (4 %)	8 (6 %)
Tuohilampiaemaepäily	4 (8 %)	2 (5 %)	4 (9 %)	10 (8 %)

Taulukko 12. Tuohilampiaelman ja Tuohilampiaemaepäilyn ilmaantuvuus seuranta-ajalla

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
Tuohilampiaema	1 (2 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	4 (3 %)
Tuohilampiaemaepäily	2 (4 %)	1 (3 %)	4 (9 %)	7 (5 %)

Taulukko 13. Lääkärin toteaman astman ja Tuohilampiaelman esiintyvyys

		Tuohilampiaema	
		kyllä	ei
Lääkärin toteama astma	kyllä	5	4
	ei	3	121

Taulukko 14. Lääkärin toteaman astman ja Tuohilampiaemaepäilyn esiintyvyys

		Tuohilampiaemaepäily	
		kyllä	ei
Lääkärin toteama astma	kyllä	4	5
	ei	6	119

Taulukko 15. Tuohilampiaelman ja Tuohilampiaemaepäilyn esiintyvyys

		Tuohilampiaemaepäily	
		kyllä	ei
Lääkärin toteama astma	kyllä	4	5
	ei	6	119

Henkilöillä, joilla oli lääkärin toteama astma, ei ollut samanaikaisesti lääkärin toteamaa keuhkohtaumatautia, lääkärin toteamaa kroonista keuhkoputkitulehdusta tai WHO:n määritelmän mukaista kroonista keuhkoputkitulehdusta.

Lääkärin toteama krooninen keuhkoputkitulehdus eli krooninen bronkiitti oli 1 henkilöllä (1 %). WHO:n määritelmän mukainen krooninen keuhkoputkitulehdus oli oireiden perusteella (yskä, yskösten nousu) 16 henkilöllä (12 %), joista 5 henkilöä työskenteli valimossa, 8 henkilöä oli poistunut valimotyöstä ja 3 henkilöä oli verrokkeja. Valimossa työskentelevillä tai valimotyöstä poistuneilla krooninen keuhkoputkitulehdus oli 15 %:lla verrattuna verrokkien 7 prosenttiin. Yhdellä henkilöllä oli sekä WHO:n kriteerien mukainen krooninen bronkiitti että lääkärin toteama keuhkohtaumatauti. WHO:n määritelmän mukaisista kroonisen bronkiitin tapauksista 13 kpl esiintyi joko säännöllisesti tupakoivilla tai entisillä tupakoijilla, mutta myös tupakoimattomilla henkilöillä esiintyi 3 tapausta. Seuranta-ajalla lääkärin toteama krooninen keuhkoputkitulehdus oli ilmaantunut 1 henkilölle ja WHO:n määritelmän mukainen krooninen keuhkoputkitulehdus 9 henkilölle, joista kaikki olivat joko valimotyössä tai poistuneet valimotyöstä. (Taulukot 16, 17 ja 18.)

Taulukko 16. Lääkärin toteaman kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja WHO:n määritelmän mukaisen keuhkoputkitulehduksen esiintyvyys

	valimotyössä (n=49)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=132)
krooninen keuhkoputkitulehdus (lääkärin toteama)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
krooninen keuhkoputkitulehdus (WHO:n määritelmä)	5 (10 %)	8 (21 %)	3 (7 %)	16 (12 %)

Taulukko 17. WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti tupakointitavan mukaan alaryhmissä

	säännöllisesti tupakoivat (n=25)	entiset tupakoijat (n=64)	tupakoimat- tomat (n=43)	yhteensä (n=132)
krooninen keuhkoputkitulehdus (WHO:n määritelmä)	4 (16 %)	9 (14 %)	3 (7 %)	16 (12 %)

Taulukko 18. Lääkärin toteaman kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja WHO:n määritelmän mukaisen keuhkoputkitulehduksen ilmaantuvuus seuranta-ajalla

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimo- työstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
krooninen keuhkoputkitulehdus (lääkärin toteama)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
krooninen keuhkoputkitulehdus (WHO:n määritelmä)	4 (7 %)	5 (13 %)	0 (0 %)	9 (7 %)

Hengityksen toimintaa kysyttiin pyytämällä vastaajaa rastittamaan 10 cm janaan (0 -100) arvio, miten hän kokee hengityksensä toimivan nykyään (mahdollista tilapäistä flunssaa huomioimatta). Nollan tarkoittaessa "hengitykseni on täysin normaali" ja 100 "hengitykseni on äärimmäisen vaikeaa".

Hengityksen toiminnan keski-arvo oli 16. (Taulukko 19) Aiemmassa valimotutkimuksessa **"Hengityksen toiminnan" keskiarvo oli 11. Seuranta-ajalla tutkimushenkilöiden "hengityksen toiminta" oli muuttunut keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi** ($p=0,018$).

Taulukko 19. Hengityksen toiminta

		valimo- työssä (n=50)	poistunut valimo- työstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
hengityksen toiminta (0-100) *	ka (haj.) min-max	16 (23) 0-85	22 (27) 0-90	11 (21) 0-100	16 (24) 0-100

*0=hengitykseni on täysin normaali, 100=hengitykseni on äärimmäisen vaikeaa

Rasitushengenahdistus kysyttiin kolmella kysymyksellä: "Ahdistaako henkeänne kiihuhtessanne tasamaalla tai kävellessänne loivaa ylämäkeä?" (luokka 1), "Ahdistaako henkeänne kävellessänne tasaisella maalla ikäistenne ihmisten vauhtia?" (luokka 2); "Onko teidän koskaan pysähdyttävä hengenahdistuksen vuoksi kävellessänne omaa vauhtia tasamaalla?" (luokka 3). Hengenahdistus luokiteltiin vaikeimman vaihtoehdon mukaan.

Rasitushengenahdistusta esiintyi jonkinasteisena (luokat 1-3) 15 henkilöllä. (Taulukko 20) Seuranta-ajalla jonkinasteista rasitushengenahdistusta (luokat 1-3) oli ilmennyt 9 tutkitulle ja puolestaan 4 henkilön rasitushengenahdistus oli poistunut seuranta-ajalla.

Taulukko 20. Rasitushengenahdistuksen esiintyminen

Rasitushengenahdistus (0-3)	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
0	46 (92 %)	29 (76 %)	43 (96 %)	118 (89 %)
1	2 (4 %)	4 (11 %)	1 (2 %)	7 (5 %)
2	0 (0 %)	4 (11 %)	0 (0 %)	4 (3 %)
3	2 (4 %)	1 (3 %)	1 (2 %)	4 (3 %)

Taulukko 21. Toistuvien tai pitkäaikaisten nuhaoireiden sekä allergisen nuhan ja lääkärin toteaman allergisen nuhan esiintyvyys

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
Toistuvia tai pitkäaikaisia nuhaoireita muulloin kuin flunssan yhteydessä	15 (30 %)	14 (37 %)	10 (22 %)	39 (29 %)
heinänuha tai muu allerginen nuha	14 (28 %)	9 (24 %)	13 (29 %)	36 (27 %)
lääkärin toteama allerginen nuha	7 (37 %)	2 (17 %)	7 (39 %)	16 (12 %)

Taulukko 22. Toistuvien tai pitkäaikaisten nuhaoireiden sekä allergisen nuhan ja lääkärin toteaman allergisen nuhan ilmaantuvuus seuranta-ajalla

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
Toistuvia tai pitkäaikaisia nuhaoireita muulloin kuin flunssan yhteydessä	7 (14 %)	3 (8 %)	5 (11 %)	15 (11 %)
heinänuha tai muu allerginen nuha	5 (10 %)	3 (8 %)	4 (9 %)	12 (9 %)
lääkärin toteama allerginen nuha	4 (7 %)	1 (3 %)	2 (4 %)	7 (5 %)

Toistuvia tai pitkäaikaisia nuhaoireita muulloin kuin flunssan yhteydessä oli ollut 39 henkilöllä (29 %). Oireen esiintyminen oli yleisempää valimotyössä olevilla ja valimotyöstä poistuneilla henkilöillä kuin verrokeilla. Heinänuha tai muu allerginen nuha oli 36 henkilöllä (27 %). Allerginen nuha oli lääkärin toteama 16 henkilöllä. (Taulukko 21)

Seuranta-ajalla toistuvia tai pitkäaikaisia nuhaoireita muulloin kuin flunssan yhteydessä oli ilmennyt 15 henkilöllä (11 %). Heinänuha tai muu allerginen nuha oli ilmaantunut 12 henkilölle (9 %) ja lääkärin toteama allerginen nuha oli ilmaantunut 7 henkilölle (5 %). (Taulukko 22) Yleisimmät nuhaoireet kaikissa alaryhmissä olivat aivastelu, nenän kutina, nenän tukkoisuus ja kirkkaan eritteen vuotaminen. (Taulukko 23)

Taulukko 23. Erialaisten nuhaoireiden esiintyminen

	valimotyössä (n=26)	poistunut valimotyöstä (n=16)	verrokki (n=18)	yhteensä (n=60)
aivastelu	19 (73 %)	12 (75 %)	12 (67 %)	43 (72 %)
nenän kutina	10 (39 %)	5 (31 %)	9 (50 %)	24 (40 %)
nenän tukkoisuus	20 (77 %)	9 (56 %)	13 (72 %)	42 (70 %)
kirkas erite	17 (65 %)	10 (63 %)	9 (50 %)	36 (60 %)
samea erite	4 (15 %)	1 (6 %)	3 (17 %)	8 (13 %)
limakalvojen kuivuus	7 (27 %)	4 (25 %)	6 (33 %)	17 (28 %)
hajuaistin heikkeneminen	4 (15 %)	2 (13 %)	3 (17 %)	9 (15 %)
nieluun valuva erite	2 (8 %)	5 (31 %)	5 (28 %)	12 (20 %)
jokin muu nuhaoire	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11 %)	2 (3 %)

Taulukko 24. Nuhaoireen esiintyminen viimeisen 12 kuukauden aikana

	valimotyössä (n=26)	poistunut valimotyöstä (n=16)	verrokki (n=18)	yhteensä (n=60)
päivittäin tai lähes päivittäin	8 (31 %)	6 (38 %)	4 (22 %)	18 (30 %)
viikoittain tai joka viikko	3 (12 %)	2 (13 %)	2 (11 %)	7 (12 %)
kuukausittain tai harvemmin	15 (58 %)	8 (50 %)	12 (67 %)	35 (58 %)

Taulukko 25. Huomannut vaihtelua, missä nuhaoire pahenee

	valimotyössä (n=27)	poistunut valimotyöstä (n=17)	verrokki (n=19)	yhteensä (n=63)
huomannut, missä nuhaoire pahenee	21 (78 %)	2 (12 %)	9 (48 %)	32 (51 %)

Taulukko 26. Huomannut vaihtelua, milloin nuhaoire pahenee

	valimotyössä (n=27)	poistunut valimotyöstä (n=17)	verrokki (n=18)	yhteensä (n=62)
huomannut, milloin nuhaoire pahenee	16 (60 %)	3 (18 %)	7 (39 %)	26 (42 %)

Taulukko 27. Nuhaoireen pahenemisen paikka

	valimotyössä (n=21)	poistunut valimotyöstä (n=2)	verrokki (n=9)	yhteensä (n=32)
pahenee työssä	12 (58 %)	1 (50 %)	3 (33 %)	16 (50 %)
pahenee ulkona	8 (38 %)	2 (100 %)	5 (56 %)	15 (47 %)
pahenee kotona	3 (14 %)	0 (0 %)	6 (67 %)	9 (28 %)
pahenee jossakin muualla	2 (10 %)	0 (0 %)	1 (11 %)	3 (9 %)

Taulukko 28. Nuhaoireen pahenemisen ajankohta

	valimotyössä (n=16)	poistunut valimotyöstä (n=3)	verrokki (n=7)	yhteensä (n=26)
pahimmillaan työviikon tai - jakson alussa	1 (6 %)	1 (33 %)	1 (14 %)	3 (12 %)
pahimmillaan työviikon tai - jakson lopussa	4 (25 %)	1 (33 %)	3 (43 %)	8 (31 %)
pahimmillaan milloin tahansa työviikon tai -jakson aikana	11 (69 %)	0 (0 %)	4 (57 %)	15 (58 %)
pahimmillaan vapaapäivinä tai lomilla	1 (6 %)	1 (33 %)	2 (29 %)	4 (15 %)

Viimeisen 12 kuukauden aikana 18 henkilöä (30 % vastanneista) oli potanut nuhaoiretta päivittäin tai lähes päivittäin ja 7 henkilöä (12 % vastanneista) viikoittain tai joka viikko. 35 henkilöllä (60 % vastanneista) nuhaoiretta oli ollut kuukausittain tai harvemmin. (Taulukko 24)

32 henkilöä (51 % vastanneista) oli huomannut vaihtelua, missä nuhaoire pahenee (Taulukko 25) ja 26 henkilöä (42 % vastanneista), milloin nuhaoire pahenee (Taulukko 26). Nuhaoire paheni työssä 16 henkilöllä (50 % vastaajista), joista suurin osa työskenteli valimossa (12 henkilöä). (Taulukko 27) Valimotyössä olevista 11 henkilöä (69 %) ilmoitti nuhaoireen olevan pahimmillaan milloin tahansa työviikon tai -jakson aikana. (Taulukko 28)

Seuranta-ajalla 3 henkilölle oli ilmaantunut työssä pahenevaa nuhaa. Seuranta-ajalla nuhan pahenemisen oli huomannut liittyvän työjakson alkamiseen 3 henkilöä, työjakson loppumiseen 4 henkilöä ja 2 henkilölle oli ilmaantunut nuhaa, joka oli pahimmillaan milloin tahansa työjakson aikana.

Allerginen silmätulehdus oli ollut 23 henkilöllä (17 %), joista allerginen silmä-tulehdus oli lääkärin toteama 11 henkilöllä (36 %). (Taulukot 29 ja 30) Maitorupea, taive- tai atooppista ihottumaa oli ollut 25 henkilöllä (19 %). (Taulukko 31)

Toistuvia hengitystietulehduksia oli sairastanut 14 henkilöä (11 %), joista suurin osa sijoittui valimossa työskentelevien ryhmään (9 henkilöä). (Taulukko 32) Hengitystietulehduksia oli sairastanut viimeisen 12 kuukauden aikana 78 henkilöä (59 %). Yleisimmät hengitystietulehdukset olivat odotetusti flunssa ilman kuumetta (41 % vastaajista) sekä kuumeinen flunssa (nuhakuume) (31 % vastaajista). Kolmanneksi yleisin hengitystietulehdus oli poskiontelotulehdus, jota oli sairastanut viimeisen 12 kuukauden aikana 12 henkilöä (9 %). (Taulukko 33.)

Taulukko 29. Allergisen silmätulehduksen esiintyminen

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
allerginen silmätulehdus	7 (14 %)	2 (5 %)	14 (31 %)	23 (17 %)

Taulukko 30. Lääkärin toteaman allergisen silmätulehduksen esiintyminen

	valimo- työssä (n=12)	poistunut valimotyöstä (n=5)	verrokki (n=14)	yhteensä (n=31)
lääkärin toteama allerginen silmätulehdus	5 (42 %)	1 (20 %)	5 (36 %)	11 (36 %)

Taulukko 31. Maitoruvan, taive- tai atooppisen ihottuman esiintyminen

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
maitorupi, taive- tai atooppisen ihottuma	11 (22 %)	7 (18 %)	7 (16 %)	25 (19 %)

Taulukko 32. Toistuvien hengitystietulehdusten esiintyminen

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
toistuvia hengitystietulehduksia	9 (18 %)	3 (8 %)	2 (4 %)	14 (11 %)

Taulukko 33. Hengitystietulehdusten esiintyminen viimeisen 12 kuukauden aikana

	valimo- työssä (n=49)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=132)
jokin hengitystietulehdus vii- meisen 12 kuukauden aikana	35 (71 %)	16 (42 %)	27 (60 %)	78 (59 %)
flunssa ilman kuumetta	25 (51 %)	11 (29 %)	18 (40 %)	54 (41 %)
kuumeinen flunssa, nuha- kuume	16 (33 %)	8 (21 %)	17 (38 %)	41 (31 %)
nielurisantulehdus, angiina	2 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	3 (2 %)
väli-/keskikorvantulehdus	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	2 (2 %)
poskiontelontulehdus	4 (8 %)	3 (8 %)	5 (11 %)	12 (9 %)
keuhkoputkentulehdus	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	4 (3 %)
keuhkokuume	1 (2 %)	1 (3 %)	1 (2 %)	3 (2 %)
jokin muu hengitystietulehdus	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (1 %)

Mahalaukku – ja ruokatorvioireita oli 69 henkilöllä (52 %) painottuen erityisesti verrokkien ryhmään. (Taulukko 34) Viimeisen 1 vuoden aikana mahalaukku- ja ruokatorvioireiden vuoksi lääkärin vastaanotolla oli käynyt 10 henkilöä (13 %). (Taulukko 35) Närästys oli yleisin mahalaukku-/ruokatorvioire ja närästystä oli kokenut vähintään viimeisen vuoden aikana 51 henkilöä (38 %). Oire oli yleisin verrokkien ryhmässä. Myös muut mahalaukku-/ruokatorvioireet olivat jonkin verran yleisempiä verrokeilla kuin valimotyöntekijöillä tai valimotyöstä poistuneilla henkilöillä. (Taulukko 36)

Taulukko 34. Mahalaukku- ja ruokatorvioireiden esiintyminen

	valimo- työssä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
malalaukku- tai ruokatorvioi- reita	22 (44 %)	16 (42 %)	31 (69 %)	69 (52 %)

Taulukko 35. Lääkärissäkäynnit mahalaukku-/ruokatorvioireiden takia viimeisen 12 kuukauden aikana

	valimo- työssä (n=25)	poistunut valimotyöstä (n=18)	verrokki (n=32)	yhteensä (n=75)
lääkärin vastaanottokäynti oi- reiden vuoksi viimeisen 12 kk:n aikana	3 (12 %)	1 (6 %)	6 (19 %)	10 (13 %)

Taulukko 36. Mahalaukku- ja ruokatorvioireiden esiintyminen viimeisen 12 kuukauden aikana

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
närästys	16 (32 %)	10 (26 %)	25 (56 %)	51 (38 %)
mahansisällön nousemista suuhun	8 (16 %)	6 (16 %)	9 (20 %)	23 (17 %)
ylävatsan poltto	3 (6 %)	1 (3 %)	6 (13 %)	10 (8 %)
äänen käheyttä aamuisin	3 (6 %)	3 (8 %)	7 (16 %)	13 (10 %)
äänen käheyttä yleensä	3 (6 %)	4 (11 %)	6 (13 %)	13 (10 %)
öisiä heräämisiä yskänpuuskiin	2 (4 %)	5 (13 %)	6 (13 %)	13 (10 %)
öisin mahan sisällön nousemista suuhun	1 (2 %)	2 (4 %)	3 (7 %)	6 (5 %)
nielemisvaikeuksia	1 (2 %)	1 (3 %)	3 (7 %)	5 (4 %)

Taulukko 37. Sydän-/verenpainelääkityksen käyttäminen säännöllisesti tai usein

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
sydän-/verenpainelääkityksen käyttäminen säännöllisesti tai usein	16 (32 %)	18 (48 %)	16 (36 %)	50 (38 %)

Taulukko 38. Astmalääkityksen käyttö säännöllisesti tai usein

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
astmalääkityksen käyttäminen säännöllisesti tai usein	6 (12 %)	1 (3 %)	2 (4 %)	9 (7 %)

Taulukko 39. Nuhälääkityksen käyttö säännöllisesti tai usein

	valimotyössä (n=49)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=132)
nuhälääkityksen käyttäminen säännöllisesti tai usein	1 (2 %)	4 (11 %)	2 (4 %)	7 (5 %)

Taulukko 40. Reseptivapaiden mahalaukku-/ruokatorvioireiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttö viimeisen vuoden aikana

	valimotyössä (n=13)	poistunut valimotyöstä (n=7)	verrokki (n=14)	yhteensä (n=34)
Reseptivapaiden mahalaukku-/ruokatorvioireiden lääkityksien käyttö	12 (92 %)	6 (86 %)	13 (93 %)	31 (91 %)

Taulukko 41. Reseptillä olevien mahalaukku-/ruokatorvioireiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttö viimeisen vuoden aikana

	valimotyössä (n=6)	poistunut valimotyöstä (n=7)	verrokki (n=12)	yhteensä (n=25)
Reseptillä olevien mahalaukku-/ruokatorvioireiden lääkityksien käyttö	5 (83 %)	5 (71 %)	8 (67 %)	18 (72 %)

Taulukko 42. Muun lääkityksen käyttö säännöllisesti tai usein

	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	verrokki (n=45)	yhteensä (n=133)
Muun lääkityksen käyttäminen säännöllisesti tai usein	8 (16 %)	15 (40 %)	14 (31 %)	37 (28 %)

Tutkituista 50 henkilöä (38 %) käytti säännöllisesti tai usein sydän-/verenpainelääkitystä. Yleisintä sydän-/verenpainelääkityksien käyttö oli valimotyöstä poistuneilla henkilöillä (48 %). Tutkituista 9 henkilöä (7 %) käytti säännöllisesti tai usein astmalääkitystä. Näistä 6 henkilöä työskenteli valimotyössä. Astmaatikoista 89 % (8/9 henkilöä) käytti säännöllistä astmalääkitystä. Yksi henkilö käytti astmalääkitystä, vaikka astmadiagnoosia ei oltu asetettu. Nuhälääkitystä säännöllisesti tai usein käyttäviä oli 7 henkilöä (5 %), joista suurin osa sijoittui valimotyöstä poistuneiden ryhmään (4 henkilöä). Mahalaukku- ja ruokatorvioireisiin oli käyttänyt reseptivapaita lääkkeitä 31 henkilöä ja reseptilääkkeitä 18 henkilöä viimeisen vuoden aikana. Muuta lääkitystä säännöllisesti tai usein käyttäviä oli 37 henkilöä (28 %), joista vain 8 henkilöä työskenteli valimotyössä. (Taulukot 37 - 42)

4.2 Spirometriatulokset

Altistuneiden henkilöiden spirometriatuloksissa FEV1%, FEV%, FEV% viitearvosta ja MEF50 % olivat tilastollisesti merkitsevästi alemmat kuin altistumattomilla verrokeilla. (Taulukko 43)

Sekä valimotyössä olevien että valimotyöstä poistuneiden henkilöiden spirometriatulokset vaikuttivat olevan alhaisemmat kuin altistumattomilla verrokeilla vaikkakaan ero ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. (Taulukko 44)

Taulukko 43. Spirometriatulokset altistuneilla ja verrokeilla

		verrokki (n=45)	altistuneet (n=88)	p-arvo
FVC%	ka (haj.) min-max	99,6 (14,5) 69-144	97,0 (13,5) 59-135	0,300
FEV1%	ka (haj.) min-max	97,2 (15,2) 57-130	91,6 (14,4) 45-120	0,039
FEV%	ka (haj.) min-max	78,5 (6,5) 63-91	75,9 (7,7) 53-92	0,046
FEV% viitearvosta	ka (haj.) min-max	98 (8,4) 78-115	94,7 (9,5) 67-118	0,047
MEF50 %	ka (haj.) min-max	96,3 (33,9) 29-196	83,4 (29,2) 18-162	0,025

Taulukko 44. Spirometriatulokset valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla

		verrokki (n=45)	valimotyössä (n=50)	poistunut valimotyöstä (n=38)	p-arvo
FVC%	ka (haj.) min-max	99,6 (14,5) 69-144	95,2 (11,3) 64-122	99,3 (15,9) 59-135	0,232
FEV1%	ka (haj.) min-max	97,2 (15,2) 57-130	90,5 (13,4) 62-116	93,1 (15,7) 45-120	0,085
FEV%	ka (haj.) min-max	78,5 (6,5) 63-91	76,1 (6,5) 53-91	75,5 (9,1) 54-92	0,131
FEV% viitearvosta	ka (haj.) min-max	98,0 (8,4) 78-115	95,0 (7,6) 67-113	94,2 (11,6) 67-118	0,132
MEF50 %	ka (haj.) min-max	96,3 (33,9) 29-196	84,3 (27,9) 35-153	82,3 (31,2) 18-162	0,078

Kun aineistosta poistettiin astmaatikat, sekä ne tutkitut, jotka ovat voineet altistua jollekin muulle kuin valimoaltisteelle työstä poissiirtymisen jälkeen (rajattu aineisto) altistuneilla henkilöillä FEV1% ja MEF50 % olivat tilastollisesti merkitsevästi alemmat kuin verrokeilla. Paljon altistuneilla spirometriatulokset vaikuttivat olevan kauttaaltaan alhaisemmat kuin vähän altistuneilla tai verrokeilla. (Taulukko 45)

Taulukko 45. Spirometriatulokset rajatussa aineistossa* altistuneilla, vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla

		verrokki (n=42)	altistuneet (n=76)	altistuneet (n=76)		p-arvo (verrokki vs. altistuneet)
				vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=38)	paljon altistuneet > 53 mgv (n=38)	
FVC%	ka (haj.) min-max	100,8 (14,1) 77-144	96,7 (13,7) 59-135	97,1 (10,9) 75-119	96,3 (16,2) 59-135	0,129
FEV1%	ka (haj.) min-max	98,7 (14,0) 62-130	92,4 (14,2) 45-116	93,3 (10,5) 68-113	91,5 (17,2) 45-116	0,021
FEV%	ka (haj.) min-max	78,9 (6,4) 63-91	76,6 (7,2) 54-92	77,5 (6,3) 64-92	75,7 (7,9) 54-89	0,085
FEV% viitearvosta	ka (haj.) min-max	98,6 (8,3) 78-115	95,7 (9,0) 67-118	96,6 (7,9) 80-118	94,8 (10,0) 67-111	0,086
MEF50 %	ka (haj.) min-max	98,9 (33,0) 29-196	86,3 (29,0) 18-162	89,4 (27,9) 48-162	83,1 (30,1) 18-150	0,034

*rajattu aineisto: aineistosta poistettu astmaatikat sekä ne tutkitut, jotka ovat voineet altistua jollekin muulle kuin valimoaltisteelle työstä poissiirtymisen jälkeen

Taulukko 46. Seuranta-ajan spirometriatuloksen muutos (laskettu vähentämällä arvo(2013)-arvo(2004)) altistuneilla ja verrokeilla

		verrokki (n=45)	altistuneet (n=88)	p-arvo
FVC%	ka (haj.) min-max	+0,1 (10,6) -38 - + 25	+2,2 (8,7) -17 - +26	0,224
FEV1%	ka (haj.) min-max	-3,9 (10,5) -47 - +9	-3,5 (8,0) -20 - +10	0,775
FEV%	ka (haj.) min-max	-3,7 (3,3) -13 - +4	- 5,2 (4,9) -23 - +4	0,036
FEV% viitearvosta	ka (haj.) min-max	-3,6 (4,6) -17 - +7	- 5,8 (6,6) -28 - +7	0,023
MEF50 %	ka (haj.) min-max	- 0,1 (21,0) -65 - +73	- 6,4 (19,0) -56 - + 37	0,083

Taulukko 47. Seuranta-ajan spirometriatuloksen muutos (laskettu vähentämällä arvo(2013)-arvo(2004)) valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla

		verrokki (n=45)	valimotyössä (n=50)	poistunut va- limotyöstä (n=38)	p-arvo
FVC%	ka (haj.) min-max	+0,1 (10,6) -38 - +25	+ 2,2 (8,2) -11 - + 23	+ 2,3 (9,5) -17 - + 26	0,477
FEV1%	ka (haj.) min-max	- 3,9 (10,5) -47 - + 9	- 3,1 (7,5) -19 - + 10	- 3,9 (8,7) -20 - + 8	0,889
FEV%	ka (haj.) min-max	- 3,7 (3,3) -13 - + 4	- 5,4 (4,1) -15 - + 3	- 4,9 (5,9) -23 - + 4	0,155
FEV% viitearvosta	ka (haj.) min-max	- 3,6 (4,6) -17 - + 7	- 5,8 (5,6) -18 - + 7	- 5,9 (7,8) - 28 - + 6	0,125
MEF50 %	ka (haj.) min-max	- 0,1 (21,0) -65 - + 73	- 6,8 (19,2) -56 - + 37	- 5,8 (19,0) - 49 - + 32	0,218

Taulukko 48. Seuranta-ajan spirometriatuloksen muutos (laskettu vähentämällä arvo(2013)-arvo(2004)) rajatussa aineistossa* altistuneilla, vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla

		verrokki (n=42)	altistuneet (n=76)	altistuneet (n=76)		p-arvo (verrokki vs. altistu- neet)
				vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=38)	paljon altistuneet >53 mgv (n=38)	
FVC%	ka (haj.) min-max	+1,3 (8,9) -22 - + 25	+2,1 (8,9) -17 - +26	+0,9 (8,8) -17 - + 23	+3,4 (8,9) -17 - +26	0,606
FEV1%	ka (haj.) min-max	-2,7 (8,2) -26 - + 9	-3,2 (7,8) -20 - +10	-3,7 (7,5) -20 - + 10	-2,7 (8,2) -20 - + 10	0,716
FEV%	ka (haj.) min-max	-3,4 (3,2) -13 - + 4	-4,9 (4,7) - 23 - + 4	-4,5 (4,4) -15 - + 4	-5,4 (5,0) -23 - + 3	0,039
FEV% viitearvosta	ka (haj.) min-max	-3,2 (4,4) -17 - + 7	-5,6 (6,2) -29- + 7	-4,5 (6,2) -18 - + 7	-6,6 (6,2) -29 - + 4	0,019
MEF50 %	ka (haj.) min-max	1,5 (19,0) -46 - + 73	-5,4 (18,2) -56 - + 73	-2,4 (18,5) -42 - + 37	-8,5 (17,5) -56 - + 73	0,054

*rajattu aineisto: aineistosta poistettu astmaatikot sekä ne henkilöt, jotka ovat voineet altistua jollekin muulle kuin valimoaltisteelle työstä poissiirtymisen jälkeen

Seuranta-ajalla tapahtuneet spirometriatulosten muutokset laskettiin vähentämällä arvo(2013) – arvo (2004). Seuranta-ajalla altistuneiden henkilöiden FEV% ja FEV% viitearvosta olivat laskeneet tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin verrokeilla. (Taulukko 46)

Löydös oli vastaava rajatussa aineistossa verrattaessa altistuneiden henkilöiden ja verrokien FEV% ja FEV% viitearvosta tuloksia. (Taulukko 48) Valimotyössä olevien ja valimotyöstä poistuneiden henkilöiden FEV%, FEV% viitearvosta ja MEF50 % vaikuttivat laskeeseen seuranta-ajalla verrokkeja enemmän. (Taulukko 47)

Spirometriassa todettiin alentunut tulos 34 henkilöllä (FVC% <80 % ja/tai FEV1% <80 % ja/tai FEV% viitearvosta <88 %) eli 26 prosentilla tutkituista. Aiemmassa valimotutkimuksessa alentunut spirometriatulos oli 19 henkilöllä, joista 2 henkilön spirometriatulos oli normalisoitunut seuranta-ajalla. Seuranta-ajalla 17 henkilölle oli ilmaantunut alentunut tulos spirometriaan. (Taulukko 49)

Taulukko 49. Alentunut tulos (FVC% < 80 % tai FEV1% < 80 % tai FEV% viitearvosta < 88 %) spirometriassa v. 2004 ja v. 2013

		Alentunut tulos spirometriassa v. 2004	
		kyllä	ei
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	17 (90 %)	17 (15 %)
	ei	2 (11 %)	97 (85 %)

Taulukko 50. Alentuneen spirometriatuloksen (FVC% < 80 % tai FEV1% < 80 % tai FEV% viitearvosta < 88 %) esiintyminen altistuneilla ja verrokeilla

		verrokot (n=45)	altistuneet (n=88)	yhteensä (n=133)	p-arvo
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	7 (16 %)	27 (31 %)	34 (26 %)	0,058
	ei	38 (84 %)	61 (69 %)	99 (74 %)	

Alentuneen spirometriatuloksen esiintyminen vaikutti olevan yleisempää altistuneilla (31 %) kuin verrokeilla (16 %). (Taulukko 50) Valimotyöstä poistuneilla alentunut spirometriatulos todettiin 34 %:lla ja valimotyössä olevilla 28 %:lla. (Taulukko 51) Rajatussa aineistossa (n=118) alentunut spirometriatulos oli 32 %:lla paljon altistuneista ja vähän altistuneista 26 %:lla. (Taulukko 52)

Taulukko 51. Alentuneen spirometriatuloksen (FVC% < 80 % tai FEV1% < 80 % tai FEV% viitearvosta < 88 %) esiintyminen valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla sekä verrokeilla

		verrokki (n=45)	valimo- työssä (n=50)	poistuneet valimo- työstä (n=38)	yhteensä (n=133)	p-arvo
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	7 (16 %)	14 (28 %)	13 (34 %)	34 (26 %)	0,134
	ei	38 (84 %)	36 (72 %)	25 (66 %)	99 (74 %)	

Taulukko 52. Alentuneen spirometriatuloksen (FVC% < 80 % tai FEV1% < 80 % tai FEV% viitearvosta < 88 %) esiintyminen vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla rajatussa aineistossa*

		verrokki (n=42)	vähän altistuneet ≤53 mgv (n=38)	paljon altistuneet >53 mgv (n=38)	yhteensä (n=118)	p-arvo
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	7 (16 %)	11 (26 %)	13 (32 %)	34 (26 %)	0,149
	ei	38 (84 %)	32 (74 %)	28 (68 %)	99 (74 %)	

*rajattu aineisto: aineistosta poistettu astmaatitot sekä ne henkilöt, jotka ovat voineet altistua jollekin muulle kuin valimoaltisteelle työstä poissiiirtymisen jälkeen

Taulukko 53. Alentunut tulos spirometriassa ja lääkärin toteama astma

		Lääkärin toteama astma	
		kyllä	ei
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	7 (5 %)	27 (20 %)
	ei	2 (2 %)	97 (74 %)

Alentunut spirometriatulokset todettiin 7 henkilöllä (78 %), joilla oli lääkärin diagnosoima astma. (Taulukko 53) Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilyistä 8 henkilöllä (58 %) oli alentunut tulos spirometriassa. (Taulukko 54) Henkilöistä, joilla oli lääkärin toteama keuhkohtaumatauti tai lääkärin toteama krooninen bronkiitti tai WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti, alentunut tulos todettiin 5 henkilöllä (30 %). (Taulukko 55)

Taulukko 54. Alentunut tulos spirometriassa ja Tuohilampiaстма/Tuohilampiaстмаepäily

		Tuohilampiaстма tai Tuohilampiaстмаepäily	
		kyllä	ei
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	8 (6 %)	26 (20 %)
	ei	6 (5 %)	93 (70 %)

Taulukko 55. Alentunut tulos spirometriassa ja lääkärin toteama keuhkohtaumatauti/lääkärin toteama krooninen bronkiitti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti

		Lääkärin toteama keuhkohtaumatauti, lääkärin toteama krooninen bronkiitti tai WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti	
		kyllä	ei
Alentunut tulos spirometriassa v. 2013	kyllä	5 (4 %)	29 (22 %)
	ei	12 (9 %)	87 (65 %)

Bronkodilataatiokokeita tehtiin yhteensä 29 kpl, joista 28 kpl tehtiin alentuneiden keuhkojen toiminta-arvojen vuoksi ja yksi päädyttiin tekemään henkilölle, jolla keuhkofunktio oli normaali. Bronkodilataatiokoetta ei voitu tehdä 3 henkilölle sairauden vuoksi, 1 henkilöllä syynä oli laiteongelma ja 2 henkilön kohdalla syytä ei ole kirjattu.

Astmaan viittaava löydös todettiin spirometrian perusteella yhdellä astmaatikolla sekä 8 henkilöllä, joilla ei ollut todettu astmaa (Taulukko 56). Keuhkohtaumatautiin viittaava löydös todettiin 13 henkilöllä, mutta näistä 4 henkilöllä spirometriassa todettiin myös astmaan viittaava löydös (Taulukko 57). Niillä, joilla todettiin keuhkohtaumatautiin viittaava löydös (13 henkilöä), vain 3 henkilöllä oli lääkärin toteama keuhkohtaumatauti, lääkärin toteama krooninen bronkiitti tai WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti (Taulukko 58).

Taulukko 56. Bronkodilataatiokokeessa (n=29) todettu astmaan viittaava löydös (FVC% tai FEV1% paranee 12 % tai 0,2 l) ja lääkärin toteama astma tutkituilla, joille tehtiin bronkodilataatiokoe

		Lääkärin toteama astma	
		kyllä	ei
Astmaan viittaava löydös spirometriassa	kyllä	1 (3 %)	7 (24 %)
	ei	5 (17 %)	16 (55 %)

Taulukko 57. Astmaan viittaava löydös (bronkodilataatiokokeessa FVC% tai FEV1% p-arnee 12 % tai 0,2 l) ja keuhkohtaumatautiin viittaava löydös (bronkodilataatiokokeen jälkeä FEV% viitearvosta <88 %) spirometriassa (bronkodilataatiokoe n=29)

		Keuhkohtaumatautiin viittaava löydös bronkodilataatiokokeen jälkeen	
		kyllä	ei
Astmaan viittaava löydös bronkodilataatiokokeessa	kyllä	4 (14 %) *	4 (14 %)
	ei	9 (31 %) **	12 (41 %) ***

*yksi lääkärin toteama astma ryhmässä, ** 3 lääkärin toteamaa astmaa ryhmässä,

*** 2 lääkärin toteamaa astmaa ryhmässä

Taulukko 58. Keuhkohtaumatautiin viittaava löydös spirometriassa ja lääkärin toteama keuhkohtaumatauti/lääkärin toteama krooninen bronkiitti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti (bronkodilataatiokoe n=29)

		Lääkärin toteama keuhkohtaumatauti, lääkärin toteama krooninen bronkiitti tai WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti	
		kyllä	ei
Keuhkohtaumatautiin viittaava löydös spirometriassa	kyllä	3 (10 %) *	10 (34 %) **
	ei	1 (3 %)	15 (52 %)

*yhdellä tutkitulla ryhmässä myös astmaan viittaava löydös spirometriassa,

** kolmella tutkitulla ryhmässä myös astmaan viittaava löydös spirometriassa

Alentunut funktio todettiin 20 sellaisella henkilöllä, joilla ei ollut lääkärin toteamaa astmaa, lääkärin toteamaa keuhkohtaumatautia tai kroonista bronkiittia, WHO:n määritelmän mukaista kroonista bronkiittia tai kyselylomakkeen vastausten perusteella Tuohilampiastmaa/Tuohilampiastmaepäilyä. Näiden 20 henkilön joukossa, joilla oli alentunut spirometria ilman diagnosoitua sairautta tai alempiä hengitysteiden oireita, todettiin spirometrian bronkodilataatiokokeessa 3 astmaan viittaavaa löydöstä, 4 keuhkohtaumatautiin viittaavaa löydöstä ja 2 löydöstä, joissa oli viitteitä sekä astmaan että keuhkohtaumatautiin.

4.3 Uloshengitysilman fraktioidun NO-mittauksen tulokset

Uloshengitysilman fraktioidussa NO-mittauksessa määritettiin alveolaarinen (perifeerinen) NO (ppb) ja bronkiaalinen (sentraalinen) NO (nl/s). Uloshengitysilman fraktioidun NO:n mitaus suoritettiin 130 tutkimukseen osallistuneelle miehelle. Alveolaarista ja bronkiaalista NO:ta ei pystytty luotettavasti määrittämään tutkimuksen perusteella 16 henkilöltä (12,3 %).

Uloshengitysilman fraktioidun NO:n tulokset esitetään rajatun aineiston 101 henkilöstä. Rajatusta aineistosta on poissuljettu henkilöt, joilla on lääkärin toteama astma sekä Metso Minerals Oy, Tampere – tehtaalta poistuneet henkilöt, jotka ovat voineet Metson työuran jälkeen altistua jollekin muulle työperäiselle altisteelle (n=15).

Taulukko 59. Uloshengitysilman alveolaarisen ja bronkiaalisen NO:n tulokset altistuneilla ja verrokeilla

	verrokki (n=37)	altistuneet (n=64)	p-arvo (vakioimaton)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,0 (1,0)	2,3 (1,0)	0,105	0,116	0,281
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,9 (0,6)	0,8 (0,4)	0,253	0,214	0,165

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Taulukko 60. Uloshengitysilman alveolaarisen ja bronkiaalisen NO:n tulokset valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla

	verrokki (n=37)	valimotyössä olevat (n=34)	poistuneet valimotyöstä (n=30)	p-arvo (vakioimaton)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,0 (1,0)	2,0 (0,9)	2,7 (1,0)	0,003	0,004	0,093
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,9 (0,5)	0,7 (0,4)	1,0 (0,6)	0,055	0,081	0,096

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Uloshengitysilman alveolaarinen NO vaikutti olevan korkeampi altistuneilla kuin verrokeilla. (Taulukko 59) Valimotyöstä poistuneiden henkilöiden alveolaarinen NO oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla, joiden alveolaarinen NO oli samantasoinen. Valimotyöstä poistuneiden henkilöiden alveolaarinen NO erosi tilastollisesti merkitsevästi valimotyössä olevista ja verrokeista myös askivuosilla vakioimisen jälkeen ($p=0,004$) (Taulukko 60). Paljon altistuneilla henkilöillä alveolaarinen NO vaikutti olevan lähes tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin vähän altistuneilla tai verrokeilla, joiden alveolaarinen NO oli lähes samaa tasoa (Taulukko 61). Bronkiaalisen NO:n osalta ei todettu merkittäviä tuloseroja alaryhmittäisessä tarkastelussa (Taulukot 59, 60 ja 61).

Taulukko 61. Uloshengitysilman alveolaarisen ja bronkiaalisen NO:n tulokset vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla

	verrokit (n=37)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=31)	paljon altistu- neet > 53 mgv (n=33)	p-arvo (vakioi- maton)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,0 (1,0)	2,1 (0,8)	2,5 (1,1)	0,052	0,060	0,399
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,9 (0,6)	0,8 (0,5)	0,8 (0,4)	0,476	0,403	0,234

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

4.4 Uloshengitysilman kondensaatin tulehdusmarkkereiden tulokset

Uloshengitysilman kondensaatin keräys saatiin suoritettua jokaiselle 133 tutkimukseen osallistuneelle miehelle. Uloshengitysilman kondensaatin tulehdusmarkkeritulokset esitetään rajatun aineiston 118 henkilöstä. Rajatusta aineistosta on poissuljettu henkilöt, joilla on lääkärin toteama astma sekä Metso Minerals Oy, Tampere -tehtaalta poistuneet henkilöt, jotka ovat voineet Metson työuran jälkeen altistua jollekin muulle työperäiselle altisteelle (n=15).

Uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaanitaso vaikutti olevan korkeampi altistuneilla kuin verrokeilla (Taulukko 62). Valimotyöstä poistuneiden henkilöiden 8-isoprostaanitaso oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin valimotyössä olevilla ja verrokeilla myös askivuosien vakioimisen jälkeen. Alhaisin 8-isoprostaanitaso oli valimotyössä olevilla henki-

löillä. (Taulukko 63) Vähän ja paljon altistuneilla 8-isoprostaani taso vaikutti olevan korkeampi kuin verrokeilla, mutta paljon altistuneiden taso oli alempi kuin vähän altistuneilla. (Taulukko 64)

Taulukko 62. Uloshengitysilmän kondensaatin 8-isoprostaaniarvot altistuneilla ja verrokeilla

	verrokit (n=42)	altistuneet (n=76)	p-arvo (vakioimaton)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
8-isoprostaani pg/ml ka (haj.)	5,88 (1,7)	7,06 (2,0)	0,140	0,183	0,309

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Taulukko 63. Uloshengitysilmän kondensaatin 8-isoprostaaniarvot valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla

	verrokit (n=42)	valimotyössä olevat (n=44)	poistuneet valimotyöstä (n=32)	p-arvo (vakioimaton)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
8-isoprostaani pg/ml ka (haj.)	5,88 (1,7)	5,54 (1,5)	9,87 (2,3)	0,0001	0,001	0,002

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Taulukko 64. Uloshengitysilmän kondensaatin 8-isoprostaaniarvot vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla

	verrokit (n=42)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=38)	paljon altistuneet >53 mgv (n=38)	p-arvo (vakioimaton)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
8-isoprostaani pg/ml ka (haj.)	5,88 (1,7)	7,47 (2,0)	6,68 (2,0)	0,254	0,237	0,108

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Koska merkittävä osa uloshengitysilmän kondensaatin LTB₄-tuloksista jäi alle määrittämissä rajoihin, LTB₄-tuloksia tarkastellaan muista tulehdusmarkkereista poiketen suhteessa määrittämissä rajoihin 3,9 pg/ml. Altistuneilla henkilöillä LTB₄-taso vaikutti ylittävän määrittämissä rajoihin 3,9 pg/ml lähes kaksi kertaa useammin useammin kuin verrokeilla. (Taulukko 65) Verrokeilla

ja valimotyössä olevilla määritysrajan ylittyminen oli yhtä yleistä (17 % ja 18 %), mutta valimotyöstä poistuneilla määritysraja ylittyi selvästi useammin kuin verrokeilla ja työssä olevilla. (Taulukko 66) Vähän ja paljon altistuneilla LTB₄:n määritysrajan ylittäneiden määrä oli suurinpiirtein samaa luokkaa ja noin kaksi kertaa yleisempää kuin verrokeilla. (Taulukko 67)

Taulukko 65. Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄-arvot altistuneilla ja verrokeilla suhteessa määritysrajaan 3,9 pg/ml

	verrokkit (n=42)	altistuneet (n=76)	p-arvo (vakioimaton)
LTB ₄ määritysrajan yli (>3,9 pg/ml)	7 (17 %)	24 (32 %)	0,078
LTB ₄ määritysrajan alle (<3,9 pg/ml)	35 (83 %)	52 (68 %)	

Taulukko 66. Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄- arvot valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla suhteessa määritysrajaan 3,9 pg/ml

	verrokkit (n=42)	valimotyössä olevat (n=44)	poistuneet valimotyöstä (n=32)	p-arvo (vakioimaton)
LTB ₄ määritysrajan yli (>3,9 pg/ml)	7 (17 %)	8 (18 %)	16 (50 %)	0,002
LTB ₄ määritysrajan alle (<3,9 pg/ml)	35 (83 %)	36 (82 %)	16 (50 %)	

Taulukko 67. Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄- arvot vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla suhteessa määritysrajaan 3,9 pg/ml

	verrokkit (n=42)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=38)	paljon altistuneet > 53 mgv (n=38)	p-arvo (vakioimaton)
LTB ₄ määritysrajan yli (>3,9 pg/ml)	7 (17 %)	13 (34 %)	11 (29 %)	0,185
LTB ₄ määritysrajan alle (<3,9 pg/ml)	35 (83 %)	25 (66 %)	27 (71 %)	

4.5 Seerumin tulehdusmarkkereiden tulokset

Verinäyte saatiin otettua 124 tutkimukseen osallistuneesta miehestä. Seerumista määritetyt systeemisten tulehdusmarkkereiden tulokset esitetään rajatun markkeriaineiston 112 henkilöstä.

Kaikkien tutkittujen seerumimarkkereiden taso vaikutti olevan korkeampi altistuneilla kuin verrokeilla. Seerumin myeloperoksidaasitulokset (MPO) erosivat lähes tilastollisesti merkitsevästi altistuneilla ja verrokeilla ($p=0,051$). (Taulukko 68)

Taulukko 68. Seerumimarkkeritulokset altistuneilla ja verrokeilla

	verrokot (n=42)	altistuneet (n=70)	p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakio- oitu#)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
IL-6 pg/ml* ka (haj.)	3,22 (1,5)	3,35 (1,7)	0,679	0,605	0,887
IL-8 pg/ml* ka (haj.)	8,60 (1,3)	8,76 (1,4)	0,776	0,663	0,986
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	16,92 (2,6)	20,84 (3,1)	0,326	0,300	0,414
CRP mg/l* ka (haj.)	0,95 (3,8)	1,38 (2,9)	0,098	0,088	0,249
MPO ng/ml* ka (haj.)	26,82 (1,4)	32,46 (1,8)	0,051	0,058	0,139
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	14,05 (7,2)	14,72 (6,7)	0,619	0,417	0,273
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	5,51 (1,9)	6,21 (2,4)	0,658 #	0,604	0,214
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,07 (0,3)	1,15 (0,3)	0,399 #	0,353	0,733
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,42 (1,3)	3,57 (1,6)	0,352 #	0,292	0,318
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,29 (4,2)	15,17 (3,7)	0,231 #	0,221	0,239
YKL-40 ng/ml* ka (haj.)	33,01 (1,9)	38,07 (1,6)	0,187	0,143	0,447
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	93,52 (1,5)	95,00 (1,6)	0,861	0,825	0,743

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi vakioitu 1: $\ln(\text{askivuodet})$, vakioitu 2: $\ln(\text{askivuodet})$ ja ikä

Taulukko 69. Seerumimarkkeritulokset valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla

	verro- kit (n=42)	valimo- työssä olevat (n=41)	poistuneet valimo- työstä (n=29)	p-arvo (vakioima- ton tai BMI-vaki- oitu#)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
IL-6 pg/ml * ka (haj.)	3,22 (1,5)	3,47 (1,7)	3,19 (1,6)	0,725	0,784	0,278
IL-8 pg/ml * ka (haj.)	8,60 (1,3)	7,98 (1,4)	10,00 (1,4)	0,014	0,003	0,037
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	16,92 (2,6)	20,88 (3,3)	20,79 (2,9)	0,618	0,582	0,608
CRP mg/l * ka (haj.)	0,95 (3,8)	1,36 (2,9)	1,42 (3,0)	0,253	0,225	0,220
MPO ng/ml * ka (haj.)	26,82 (1,4)	26,82 (1,4)	42,93 (2,0)	0,0001	0,0001	0,002
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	14,05 (7,2)	15,51 (6,5)	13,57 (7,0)	0,458	0,605	0,543
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	5,51 (1,9)	5,80 (2,8)	6,85 (2,0)	0,035 #	0,041	0,311
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,07 (0,3)	1,11 (0,3)	1,21 (0,4)	0,143 #	0,108	0,848
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,42 (1,3)	3,67 (1,6)	3,44 (1,7)	0,397#	0,398	0,344
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,29 (4,2)	15,27 (3,5)	15,03 (4,0)	0,467#	0,458	0,471
YKL-40 ng/ml * ka (haj.)	33,01 (1,9)	35,73 (1,6)	41,64 (1,7)	0,218	0,116	0,693
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	93,52 (1,5)	98,80 (1,7)	89,87 (1,5)	0,687	0,736	0,820

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Valimotyössä olevilla seerumimarkkereiden taso vaikutti olevan korkeampi kuin verrokeilla IL-8 ja MPO-tasoa lukuunottamatta. Valimotyöstä poistuneilla IL-8, CRP, MPO, leptiini, adipsiini ja YKL-40 – taso oli korkeampi kuin valimotyössä olevilla. Tilastollisesti merkitseviä eroja todettiin IL-8, MPO:n ja leptiinin osalta myös askivuosien vakioimisen jälkeen. (Taulukko 69)

Seerumimarkkereista CRP, leptiini, adipsiini, YKL-40 ja IL-22 näyttivät nousevan altistumisen lisääntyessä, mutta tilastollisesti merkitseviä eroja ei näiden markkereiden osalta kui-

tenkaan todettu. MPO- ja adiponektiinitasot vaikuttivat olevan korkeimmat vähän altistuneilla, mutta myös paljon altistuneiden arvot olivat korkeammat kuin verrokeilla. (Taulukko 70)

Taulukko 70. Seerumimarkkeritulokset vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla

	verrokit (n=42)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=37)	paljon altistuneet > 53 mgv (n=33)	p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakioitu #)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
IL-6 pg/ml * ka (haj.)	3,22 (1,5)	3,17 (1,5)	3,57 (1,9)	0,557	0,469	0,928
IL-8 pg/ml * ka (haj.)	8,60 (1,3)	8,45 (1,5)	9,13 (1,3)	0,582	0,455	0,971
CRP mg/l * ka (haj.)	0,95 (3,8)	1,37 (3,1)	1,39 (2,7)	0,256	0,234	0,230
MPO ng/ml * ka (haj.)	26,82 (1,4)	34,45 (2,0)	30,31 (1,4)	0,084	0,088	0,023
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	14,05 (7,2)	15,58 (7,4)	13,79 (5,8)	0,498	0,553	0,547
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	5,51 (1,9)	5,84 (2,7)	6,66 (2,2)	0,105 #	0,110	0,384
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,07 (0,3)	1,14 (0,3)	1,16 (0,3)	0,540 #	0,488	0,771
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,42 (1,3)	3,63 (1,6)	3,50 (1,6)	0,521 #	0,477	0,459
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,29 (4,2)	15,45 (3,9)	13,70 (3,0)	0,006 #	0,006	0,002
YKL-40 ng/ml * ka (haj.)	33,01 (1,9)	36,91 (1,7)	39,40 (1,6)	0,372	0,280	0,411
MMP-9 ng/ml * ka (haj.)	93,52 (1,5)	101,62 (1,6)	88,09 (1,7)	0,423	0,447	0,515
IL-22 pg/ml * ka (haj.)	16,92 (2,6)	18,13 (3,2)	24,37 (3,0)	0,317	0,278	0,541

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

4.6 Tulehdusmarkkereiden yhteys löydöksiin

Tulehdusmarkkerituloksista alveolaarinen ja bronkiaalinen NO, IL-6, IL-8, CRP, E-selektiini, adiponektiini, YKL-40 ja MMP-9 näyttivät olevan korkeampia niillä, joilla IgE-taso ylitti 110 kU/l. Tilastollisesti merkitsevä ryhmien välinen ero todettiin kuitenkin vain IL-6:n osalta askivuosien vakioimisen jälkeen. (Taulukko 71)

Taulukko 71. Tulehdusmarkkeritulokset suhteessa IgE-tuloksiin

	IgE-ryhmät		p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakio- oitu #)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
	< 110 kU/l (n=88)	≥ 110 kU/l (n=23)			
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,1 (1,0)	2,3 (1,1)	0,460	0,372	0,525
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,8 (0,5)	1,0 (0,5)	0,189	0,109	0,114
8-isopropaani pg/ml ka (haj.)	6,91 (2,0)	6,04 (1,6)	0,364	0,667	0,472
IL-6 pg/ml* ka (haj.)	3,15 (1,5)	4,10 (2,0)	0,093	0,037	0,075
IL-8 pg/ml* ka (haj.)	8,53 (1,4)	9,11 (1,3)	0,383	0,580	0,823
CRP mg/l* ka (haj.)	1,11 (3,4)	1,64 (2,4)	0,096	0,195	0,410
MPO ng/ml* ka (haj.)	31,18 (1,7)	26,72 (1,4)	0,189	0,236	0,099
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	14,01 (6,6)	16,21 (7,8)	0,172	0,415	0,292
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	6,10 (2,3)	5,57 (2,1)	0,204 #	0,236	0,053
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,12 (0,3)	1,10 (0,3)	0,608 #	0,531	0,225
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,48 (1,4)	3,69 (1,9)	0,451 #	0,545	0,594
Resistiini ng/ml ka (haj.)	15,15 (3,9)	13,84 (3,9)	0,160 #	0,147	0,124
YKL-40 ng/ml* ka (haj.)	35,46 (1,8)	38,41 (1,7)	0,541	0,742	0,748
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	94,69 (1,6)	95,62 (1,4)	0,928	0,983	0,968
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	19,19 (3,1)	19,16 (2,4)	0,995	0,898	0,734

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilyryhmässä E-selektiiniarvo oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi ja YKL-40 lähes tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin vertailuryhmässä. IL-6, IL-8, CRP, leptiini, adipsiini, adiponektiini, MMP-9 ja IL-22 tulokset vaikuttivat olevan myös korkeampia Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilyryhmässä. Alveolaarinen

NO oli puolestaan tilastollisesti merkitsevästi matalampi Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilyryhmässä. (Taulukko 72)

Taulukko 72. Tulehdusmarkkeritulokset Tuohilampiasma/ Tuohilampiasmaepäilyryhmässä

	Tuohilampiasma tai Tuohilampiasmaepäily		p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakioitu #)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
	ei (n=106-112)§	kyllä (n=6)			
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,2 (1,0)	0,9 (0,2)	0,023	0,028	0,042
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,8 (0,5)	1,0 (0,3)	0,559	0,423	0,394
8-isoprostaani pg/ml ka (haj.)	6,71 (1,9)	5,13 (1,5)	0,321	0,732	0,778
IL-6 pg/ml* ka (haj.)	3,25 (1,6)	4,31 (1,9)	0,180	0,293	0,255
IL-8 pg/ml* ka (haj.)	8,61 (1,4)	10,47 (1,2)	0,148	0,306	0,258
CRP mg/l* ka (haj.)	1,17 (3,3)	1,74 (2,2)	0,430	0,521	0,429
MPO ng/ml* ka (haj.)	30,20 (1,7)	30,12 (1,2)	0,990	0,849	0,780
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	13,87 (6,4)	24,97 (5,8)	0,0001	0,001	0,001
Leptiini ng/ml* ka (haj.)	5,68 (2,2)	13,07 (2,2)	0,772 #	0,838	0,981
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,11 (0,3)	1,23 (0,2)	0,581 #	0,515	0,616
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,50 (1,5)	3,84 (1,5)	0,100 #	0,128	0,124
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,86 (3,9)	14,54 (4,4)	0,929 #	0,908	0,922
YKL-40 ng/ml* ka (haj.)	35,24 (1,7)	54,73 (2,0)	0,057	0,121	0,068
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	94,25 (1,6)	97,92 (1,5)	0,843	0,960	0,975
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	18,72 (2,9)	33,33 (1,8)	0,199	0,253	0,229

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

§ tulehdusmarkkereiden tulosten lukumäärä vaihtelee, ilmoitettu min-max

Taulukko 73. Tulehdusmarkkeritulokset krooninen bronkiitti/krooninen bronkiitti (WHO)-ryhmässä

	Lääkärin toteama krooninen bronkiitti tai WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti		p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakioitu #)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
	ei (n=86-101)§	kyllä (n=13-16)§			
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,2 (1,1)	2,3 (0,9)	0,612	0,625	0,920
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,8 (0,5)	0,9 (0,5)	0,521	0,543	0,599
8-isopropaani pg/ml ka (haj.)	6,58 (1,9)	6,67 (1,9)	0,944	0,992	0,783
IL-6 pg/ml* ka (haj.)	3,33 (1,7)	3,23 (1,6)	0,825	0,788	0,601
IL-8 pg/ml* ka (haj.)	8,52 (1,3)	10,39 (1,5)	0,098	0,033	0,059
CRP mg/l* ka (haj.)	1,10 (3,2)	2,15 (3,3)	0,048	0,051	0,100
MPO ng/ml* ka (haj.)	30,05 (1,7)	31,78 (1,5)	0,708	0,687	0,863
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	14,56 (6,6)	14,23 (8,9)	0,872	0,771	0,866
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	5,90 (2,2)	6,51 (2,5)	0,771#	0,757	0,916
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,12 (0,3)	1,07 (0,3)	0,442 #	0,429	0,218
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,58 (1,5)	2,93 (1,6)	0,133 #	0,124	0,115
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,81 (3,7)	15,35 (5,3)	0,628 #	0,631	0,665
YKL-40 ng/ml* ka (haj.)	34,69 (1,7)	49,42 (1,6)	0,024	0,027	0,062
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	92,90 (1,6)	107,09 (1,7)	0,279	0,291	0,262
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	17,97 (3,0)	28,44 (2,3)	0,132	0,141	0,182

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

§ tulehdusmarkkereiden tulosten lukumäärä vaihtelee, ilmoitettu min-max

Krooninen bronkiitti/krooninen bronkiitti (WHO) -ryhmässä CRP ja YKL-40 olivat tilastollisesti merkitsevästi korkeammat kuin vertailuryhmässä. Muutkin tulehdusmarkkerit vaikuttivat olevan korkeampia krooninen bronkiitti/krooninen bronkiitti (WHO) -ryhmässä IL-6, E-selektiiniä, adipsiinia ja adiponektiiniä lukuunottamatta. (Taulukko 73)

Taulukko 74. Tulehdusmarkkeritulokset normaalin ja alentuneen keuhkofunktion ryhmissä

	Keuhkofunktio		p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakioitu #)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
	normaali (n=93)	alentunut (n=25)			
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,2 (1,0)	2,3 (1,0)	0,694	0,625	0,886
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,9 (0,5)	0,8 (0,5)	0,901	0,944	0,945
8-isopropaani pg/ml ka (haj.)	6,70 (1,9)	6,34 (1,9)	0,709	0,767	0,914
IL-6 pg/ml* ka (haj.)	3,23 (1,7)	3,62 (1,6)	0,336	0,507	0,812
IL-8 pg/ml* ka (haj.)	8,52 (1,4)	9,50 (1,4)	0,156	0,320	0,620
CRP mg/l* ka (haj.)	1,06 (3,1)	1,97 (3,3)	0,026	0,035	0,136
MPO ng/ml* ka (haj.)	28,81 (1,5)	36,54 (2,3)	0,045	0,024	0,079
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	13,89 (6,8)	16,81 (6,7)	0,073	0,301	0,161
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	5,51 (2,2)	8,11 (2,1)	0,408 #	0,339	0,817
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,09 (0,3)	1,23 (0,4)	0,277 #	0,328	0,768
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,42 (1,4)	3,88 (1,7)	0,056 #	0,079	0,087
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,24 (3,5)	17,31 (4,7)	0,001 #	0,0001	0,001
YKL-40 ng/ml* ka (haj.)	34,07 (1,7)	45,62 (1,9)	0,026	0,059	0,270
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	91,19 (1,6)	109,03 (1,6)	0,100	0,126	0,091
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	17,68 (3,1)	27,51 (1,9)	0,082	0,108	0,185

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Taulukko 75. Tulehdusmarkkeritulokset lääkärin toteama keuhkohtaumatauti/ spirometriakriteerein keuhkohtaumatautiin viittaava löydös – ryhmässä

	Lääkärin toteama keuhkohtaumatauti tai spirometriassa keuhkohtaumatautiin viittaava löydös (bronkodilataatiokokeen jälkeen FEV% viitearvosta <88 %)		p-arvo (vakioimaton tai BMI-vakioitu #)	p-arvo (vakioitu 1)	p-arvo (vakioitu 2)
	ei (n=107)	kyllä (n=6)			
Alveolaarinen NO ppb ka (haj.)	2,2 (1,0)	2,9 (0,7)	0,088	0,089	0,198
Bronkiaalinen NO nl/s ka (haj.)	0,9 (0,5)	0,6 (0,3)	0,151	0,148	0,117
8-isoprostaani* ka (haj.)	6,76 (1,9)	4,49 (1,7)	0,129	0,102	0,048
IL-6 pg/ml* ka (haj.)	3,31 (1,7)	3,26 (1,3)	0,951	0,920	0,674
IL-8 pg/ml* ka (haj.)	8,63 (1,4)	10,43 (1,4)	0,199	0,213	0,366
CRP mg/l* ka (haj.)	1,18 (3,1)	1,75 (6,6)	0,466	0,479	0,829
MPO ng/ml* ka (haj.)	30,29 (1,7)	28,24 (1,3)	0,761	0,780	0,474
E-selektiini ng/ml ka (haj.)	14,56 (7,0)	12,54 (3,8)	0,523	0,431	0,567
Leptiini ng/ml * ka (haj.)	6,00 (2,3)	4,77 (1,9)	0,688 #	0,658	0,895
Adipsiini µg/ml ka (haj.)	1,12 (0,3)	0,98 (0,58)	0,584#	0,554	0,229
Adiponektiini µg/ml ka (haj.)	3,49 (1,5)	4,09 (1,3)	0,558#	0,601	0,640
Resistiini ng/ml ka (haj.)	14,85 (3,9)	14,59 (3,7)	0,856#	0,846	0,801
YKL-40 ng/ml* ka (haj.)	36,00 (1,7)	37,96 (2,0)	0,835	0,872	0,614
MMP-9 ng/ml* ka (haj.)	95,18 (1,6)	79,93 (1,2)	0,405	0,396	0,440
IL-22 pg/ml* ka (haj.)	19,12 (3,0)	23,88 (1,9)	0,651	0,667	0,834

*tulokset logaritmisoitu ja takaisinmuunnettu, # BMI-vakiointi

vakioitu 1: ln(askivuodet), vakioitu 2: ln(askivuodet) ja ikä

Alentuneen keuhkofunktion ryhmässä CRP, MPO, resistiini ja YKL-40 olivat tilastollisesti merkitsevästi korkeammat kuin normaalin keuhkofunktion ryhmässä. Askivuosien vakioimisen jälkeen CRP, MPO ja resistiini olivat edelleen tilastollisesti merkitsevästi korkeammat alentuneen keuhkofunktion ryhmässä ja YKL-40 lähes tilastollisesti merkitsevästi korkeampi alentuneen keuhkofunktion ryhmässä verrattuna normaalin keuhkofunktion ryhmään. Myös E-selektiini, adiponektiini, IL-22 ja MMP-9 vaikuttivat olevan korkeampia alentuneen keuhkofunktion ryhmässä verrattuna normaalin keuhkofunktion ryhmään. (Taulukko 74)

Lääkärin toteama keuhkohtaumatauti/spirometriassa keuhkohtaumatautiin viittaava löydös (bronkodilataatiokokeen jälkeen FEV% viitearvosta <88 %) – ryhmässä alveolaarinen NO vaikutti olevan korkeampi kuin vertailuryhmässä. Myös IL-8, CRP, adiponektiini, YKL-40 ja IL-22 tulokset olivat korkeammat lääkärin toteama keuhkohtaumatauti/spirometriassa keuhkohtaumatautiin viittaava löydös – ryhmässä kuin vertailuryhmässä. (Taulukko 75)

4.7 Tulehdusmarkkereiden seuranta-ajan muutokset

Tulehdusmarkkereiden seuranta-ajan muutokset esitetään erotuksina, joissa vuoden 2013 tulehdusmarkkeriarvosta on vähennetty vuoden 2004 tulehdusarvo.

Taulukko 76. Seuranta-ajalla tapahtunut muutos alveolaarisessa ja bronkiaalisessa NO:ssa altistuneilla ja verrokeilla

	verrokkit (n=36)	altistuneet (n=59)	p-arvo (vakioimaton)
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,3 (1,3)	+0,5 (1,1)	0,377
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,3 (0,7)	+0,2 (0,4)	0,677

Seuranta-ajalla altistuneiden alveolaarinen NO vaikuttaa kohonneen enemmän kuin verrokeilla. (Taulukko 76) Valimotyössä olevien alveolaarinen NO oli kohonnut hiukan verrokkeja enemmän. Valimotyöstä poistuneilla alveolaarinen NO oli kohonnut noin kaksi kertaa enemmän kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla. (Taulukko 77) Vähän altistuneiden ryhmässä alveolaarinen NO oli kohonnut vain niukasti verrokkeja enemmän, kun taas paljon altistuneilla seuranta-ajan muutos oli verrokkeihin tai vähän altistuneisiin verrattuna noin kaksinkertainen. (Taulukko 78) Seuranta-ajalla bronkiaalisessa NO:ssa ei ollut tapahtunut selkeitä muutoksia alaryhmittäisissä tarkasteluissa. (Taulukot 76, 77 ja 78)

Taulukko 77. Seuranta-ajalla tapahtunut muutos alveolaarisessa ja bronkiaalisessa NO:ssa valimotyössä olevilla, valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla

	verrokit (n=36)	valimotyössä olevat (n=32)	poistuneet valimotyöstä (n=27)	p-arvo (vakioimaton)
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,3 (1,3)	+0,4 (0,9)	+0,8 (1,2)	0,254
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,3 (0,7)	+0,1 (0,3)	+0,3 (0,4)	0,413

Taulukko 78. Seuranta-ajalla tapahtunut muutos alveolaarisessa ja bronkiaalisessa NO:ssa vähän ja paljon altistuneilla sekä verrokeilla

	verrokit (n=36)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=30)	paljon altistuneet > 53 mgv (n=29)	p-arvo (vakioimaton)
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,3 (1,3)	+0,4 (0,9)	+0,7 (1,2)	0,396
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,3 (0,7)	+0,3 (0,4)	+0,2 (0,3)	0,778

Taulukko 79. Seuranta-ajalla tapahtunut muutos 8-isoprostaaniin altistuneilla ja verrokeilla

	verrokit (n=41)	altistuneet (n=76)	p-arvo (vakioimaton)
8-isoprostaani muutos pg/ml ka (haj.)	+0,20 (6,5)	+3,43 (10,2)	0,014

Altistuneilla henkilöillä uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaaniarvo oli noussut seuranta-ajalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin verrokeilla. (Taulukko 79) Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä 8-isoprostaaniarvo oli noussut tilastollisesti merkitsevästi enemmän seuranta-ajalla verrattuna verrokkeihin ja valimotyössä oleviin. (Taulukko 80) Sekä vähän että paljon altistuneilla 8-isoprostaaniarvo oli noussut seuranta-ajalla enemmän kuin verrokeilla, mutta nousu oli selkeintä vähän altistuneilla henkilöillä. (Taulukko 81)

Taulukko 80. Seuranta-ajalla tapahtunut muutos 8-isoprostaanissa verrokeilla, valimotyössä olevilla ja valimotyöstä poistuneilla

	verrokki (n=41)	valimotyössä olevat (n=44)	poistuneet valimotyöstä (n=41)	p-arvo (vakioimaton)
8-isoprostaani muutos pg/ml ka (haj.)	+0,20 (6,5)	+0,51 (4,1)	+7,44 (14,1)	0,005

Taulukko 81. Seuranta-ajalla tapahtunut muutos 8-isoprostaanissa verrokeilla, vähän ja paljon altistuneilla

	verrokki (n=41)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=38)	paljon altistuneet > 53 mgv (n=38)	p-arvo (vakioimaton)
8-isoprostaani muutos pg/ml ka (haj.)	+0,20 (6,5)	+3,78 (11,7)	+3,08 (8,6)	0,049

Taulukko 82. Seuranta-ajalla tapahtuneet muutokset LTB₄-arvoissa verrokeilla ja altistuneilla

	verrokki (n=42)		altistuneet (n=76)	
	LTB ₄ määritysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määritysra- jan* yli v. 2004	LTB ₄ määritysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määritysra- jan* yli v. 2004
LTB ₄ määritysrajan* yli v. 2013	2 (15 %)	5 (17 %)	11 (29 %)	13 (34 %)
LTB ₄ määritysrajan* alle v. 2013	11 (85 %)	24 (83 %)	27 (71 %)	25 (66 %)

*määritysraja 3,9 pg/ml

Seuranta-ajalla uloshengitysilman kondensaatin LTB₄-arvo oli noussut määritysrajan (3,9 pg/ml) yläpuolelle altistuneilla kaksi kertaa useammin kuin verrokeilla (29 % ja 15 %). (Taulukko 82) Valimotyöstä poistuneista 43 % oli siirtynyt määritysrajan yläpuolelle seuranta-ajalla, joka on noin kaksi kertaa useammin kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla (21 % ja 15 %). (Taulukko 83) Vähän altistuneista määritysrajan oli seuranta-ajalla ylittänyt 35 % ja paljon altistuneista 22 %. (Taulukko 84)

Taulukko 83. Seuranta-ajalla tapahtuneet muutokset LTB₄- arvoissa verrokeilla, valimotyössä olevilla ja valimotyöstä poistuneilla

	verrokot (n=42)		valimotyössä olevat (n=44)		poistuneet valimotyöstä (n=32)	
	LTB ₄ määri- tys- rajan* alle v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* yli v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* yli v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* yli v. 2004
LTB ₄ määrittäysrajan* yli 2013	2 (15 %)	5 (17 %)	5 (21 %)	3 (15 %)	6 (43 %)	10 (56 %)
LTB ₄ määrittäysrajan* alle 2013	11 (85 %)	24 (83 %)	19 (79 %)	17 (85 %)	8 (57 %)	8 (44 %)

*määrittäysraja 3,9 pg/ml

Taulukko 84. Seuranta-ajalla tapahtuneet muutokset LTB₄- arvoissa verrokeilla, vähän ja paljon altistuneilla

	verrokot (n=42)		vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=38)		paljon altistuneet >53 mgv (n=38)	
	LTB ₄ määri- tysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* yli v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* yli v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* alle v. 2004	LTB ₄ määri- tysra- jan* yli v. 2004
LTB ₄ määrittäysrajan* yli v. 2013	2 (15 %)	5 (17 %)	7 (35 %)	6 (33 %)	4 (22 %)	7 (35 %)
LTB ₄ määrittäysrajan* alle v. 2013	11 (85 %)	24 (83 %)	13 (65 %)	12 (67 %)	14 (78 %)	13 (65 %)

*määrittäysraja 3,9 pg/ml

Seuranta-ajalla seerumimarkkereista YKL-40 oli altistuneilla noussut ja verrokeilla puolestaan laskenut ryhmien eron ollessa tilastollisesti merkitsevä. Myös IL-22 ja MPO olivat seuranta-ajalla altistuneilla nousseet ja verrokeilla laskeneet, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei kuitenkaan todettu. IL-8 ja leptiini vaikuttavat nousseen seuranta-ajalla enemmän altistuneilla kuin verrokeilla. Adipsiini oli noussut seuranta-ajalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän verrokeilla kuin altistuneilla. E-selektiinitaso oli laskenut seuranta-ajalla sekä altistuneilla että verrokeilla. (Taulukko 85)

Taulukko 85. Seuranta-ajan muutokset seerumimarkkereissa verrokeilla ja altistuneilla

	verrokkit (n=41)	altistuneet (n=69)	p-arvo (vakioimaton tai vakioitu BMI:llä #)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	+1,25 (1,4)	+1,04 (4,1)	0,993
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+0,84 (3,9)	+2,14 (3,7)	0,083
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+1,47 (5,3)	+0,75 (4,5)	0,290
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	-16,79 (38,5)	+1,05 (117,3)	0,148
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-4,35 (6,5)	-2,80 (6,8)	0,054
Leptiini muutos ng/ml ka (haj.)	+0,63 (3,4)	+1,71 (4,3)	0,346 #
Adipsiini muutos µg/ml ka (haj.)	+0,39 (0,2)	+0,12 (0,2)	0,045 #
Adiponektiini muutos µg/ml ka (haj.)	+0,25 (0,8)	+0,24 (1,0)	0,215 #
Resistiini muutos ng/ml ka (haj.)	+0,43 (2,7)	+0,49 (2,7)	0,961 #
YKL-40 muutos ng/ml ka (haj.)	-8,93 (65,1)	+7,34 (19,2)	0,029
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+47,36 (51,4)	+51,56 (60,5)	0,711
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-3,92 (64,1)	+3,39 (76,4)	0,518

#BMI-vakiointi

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä IL-8 ja YKL-40 olivat nousseet seuranta-ajalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla. MPO oli seuranta-ajalla noussut valimotyöstä poistuneilla henkilöillä, kun taas valimotyössä olevien ja verrokien MPO-arvo oli laskenut. Myös resistiini ja leptiini vaikuttavat nousseen enemmän valimotyöstä poistuneilla henkilöillä kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla. (Taulukko 86)

Valimotyössä olevilla henkilöillä MMP-9 oli noussut seuranta-ajalla enemmän kuin valimotyöstä poistuneilla ja verrokeilla. Lisäksi IL-8, leptiini ja YKL-40 olivat nousseet valimotyössä olevilla enemmän kuin verrokeilla. Adipsiini oli noussut eniten verrokeilla. E-selektiiniarvot olivat laskeneet seuranta-ajalla kaikissa ryhmissä. (Taulukko 86)

Seuranta-ajalla IL-8, leptiini ja YKL-40 vaikuttavat nousseen enemmän altistumisen lisäantelyssä. E-selektiinitaso oli laskenut kaikissa alaryhmissä. (Taulukko 87)

Taulukko 86. Seuranta-ajan muutokset seerumimarkkereissa verrokeilla, valimotyössä olevilla ja valimotyöstä poistuneilla

	verrokit (n=41)	valimotyössä olevat (n=41)	poistuneet valimotyöstä (n=28)	p-arvo (va- kikoimaton tai vakioitu BMI: llä#)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	+1,25 (1,4)	+0,59 (4,6)	+1,70 (3,1)	1,000
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+0,84 (3,9)	+1,20 (3,3)	+3,53 (3,8)	0,009
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+1,47 (5,3)	+0,72 (5,0)	+0,80 (3,6)	0,565
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	-16,79 (38,5)	-16,79 (53,3)	+28,15 (172,7)	0,064
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-4,35 (6,5)	-4,49 (7,3)	-0,24 (3,7)	0,002
Leptiini muutos ng/ml ka (haj.)	+0,63 (3,4)	+1,23 (4,0)	+2,42 (4,6)	0,145 #
Adipsiini muutos µg/ml ka (haj.)	+0,39 (0,2)	+0,10 (0,2)	+0,15 (0,2)	0,059 #
Adiponektiini muutos µg/ml ka (haj.)	+0,25 (0,8)	+0,25 (0,9)	+0,22 (1,0)	0,458 #
Resistiini muutos ng/ml ka (haj.)	+0,43 (2,7)	-0,07 (2,3)	+1,32 (3,0)	0,093 #
YKL-40 muutos ng/ml ka (haj.)	-8,93 (65,1)	+3,24 (18,7)	+13,34 (18,5)	0,019
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+47,36 (51,4)	+58,03 (68,5)	+42,08 (46,0)	0,492
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-3,92 (64,1)	0,00 (97,6)	+8,34 (24,0)	0,612

BMI-vakiointi

Taulukko 87. Seuranta-ajan muutokset seerumimarkkereissa verrokeilla, vähän ja paljon altistuneilla

	verrokit (n=41)	vähän altistuneet ≤ 53 mgv (n=37)	paljon altistuneet > 53 mgv (n=32)	p-arvo (va- kioimaton tai vakioitu BMI:llä #)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	+1,25 (1,4)	+1,29 (1,9)	+0,76 (5,7)	0,966
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+0,84 (3,9)	+1,69 (4,0)	+2,66 (3,2)	0,128
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+1,47 (5,3)	+0,67 (5,3)	+0,85 (3,4)	0,494
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	-16,79 (38,5)	+2,11 (159,3)	-0,20 (17,5)	0,341
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-4,35 (6,5)	-2,83 (5,6)	-2,77 (8,1)	0,040
Leptiini muutos ng/ml ka (haj.)	+0,63 (3,4)	+1,54 (4,6)	+1,91 (4,0)	0,485 #
Adipsiini muutos µg/ml ka (haj.)	+0,39 (0,2)	+0,98 (0,2)	+0,15 (0,2)	0,060 #
Adiponektiini muutos µg/ml ka (haj.)	+0,25 (0,8)	+0,11 (1,1)	+0,38 (0,7)	0,229 #
Resistiini muutos ng/ml ka (haj.)	+0,43 (2,7)	+0,34 (3,3)	+0,67 (1,8)	0,857 #
YKL-40 muutos ng/ml ka (haj.)	-8,93 (65,1)	+6,47 (19,6)	+8,35 (18,9)	0,079
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+47,36 (51,4)	+53,24 (51,3)	+49,61 (70,5)	0,903
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-3,92 (64,1)	-10,51 (87,8)	+19,45 (58,1)	0,634

BMI-vakiointi

1.1 Alempien hengitysteiden oireiden, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen keuhkofunktion ilmaantumisen suhteessa tulehdusmarkkeritasoon v. 2004

Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilytapauksien, lääkärin toteaman kroonisen bronkii-
tin/astman/keuhkohtaumataudin/WHO:n määritelmän mukaisen kroonisen bronkiitin
sekä alentuneen funktion ilmaantumisesta seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritasoon

vuonna 2004 arvioitiin jakamalla vuoden 2004 tulehdusmarkkeritulokset korkean ja matalan arvon ryhmään käyttämällä kunkin tulehdusmarkkerin mediaaniarvoa (paitsi uloshengitysilman kondensaatin LTB₄:n osalta käytettiin ryhmittelyä yli ja alle määrittysrajan).

Mikäli alempien hengitysteiden oire/alempien hengitysteiden sairaus/alentunut funktio/edellisten yhdistetty ryhmä -tapauksia oli kaksi kertaa enemmän vuoden 2004 korkean tulehdusmarkkeriarvon ryhmässä, arvioitiin vuoden 2004 korkean tulehdusmarkkerituloksen ennustavan seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta, alempien hengitysteiden sairautta, alentunutta keuhkofunktiota tai näiden yhdistelmää. (Taulukko 88 ja 89)

Seuranta-ajalla Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilytapauksia ilmaantui kaksi kertaa enemmän vuoden 2004 korkean (yli mediaanin oleva) bronkiaalisen NO-, CRP-, IL-8-, IL-22-, leptiini-, E-selektiini- sekä MMP-9 – arvon ryhmään. (Taulukko 88)

Seuranta-ajalla lääkärin toteama krooninen bronkiitti/astma/keuhkohtaumatauti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti – tapauksia ilmaantui kaksi kertaa enemmän vuoden 2004 korkean (yli mediaanin oleva) 8-isoprostaani, CRP, IL-8, IL-22, MPO sekä YKL-40 – arvon ryhmään. (Taulukko 88)

Seuranta-ajalla alentuneen funktion tapauksia ilmaantui kaksi kertaa enemmän vuoden 2004 korkean (yli mediaanin oleva) IL-6, IL-22, MPO, adipsiini, resistiini sekä YKL-40 – arvon ryhmään. (Taulukko 88)

Seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta/alempien hengitysteiden sairautta/alentunutta keuhkofunktiota ilmaantui kaksi kertaa useammin vuoden 2004 korkean (yli mediaanin oleva) CRP, IL-22, MPO, YKL-40 sekä MMP-9 – arvon ryhmään. (Taulukko 89)

Taulukko 88. Alempien hengitysteiden oireiden, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen keuhkofunktion ilmaantuminen seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritasoon vuonna 2004

	tulehdus- markkeriarvo vuonna 2004 (jaettu medi- aaniarvosta tai määrittys- rajasta)	seuranta-ajalla ilmaantunut Tuohilam- piastma tai Tuohilampi- astmaepäily (n=4-7)§	seuranta-ajalla ilmaan- tunut lääkärin toteama krooninen bronkiitti, astma, keuhkoahauma- tauti tai WHO:n määri- telmän mukainen kroo- ninen bronkiitti (n=10-13)§	seuranta- ajalla ilmaantunut alentunut funktio (n=15-17)§
Alveolaarinen NO ppb	korkea	1	7	7
	matala	3	4	8
Bronkiaalinen NO nl/s	korkea	3	7	8
	matala	1	4	7
8-isoprostaani pg/ml	korkea	3	9	9
	matala	4	4	8
LTB ₄ pg/ml	yli määrittys- rajan	0	4	3
	alle määri- tysrajan	7	9	14
IL-6 pg/ml	korkea	4	6	12
	matala	3	4	5
IL-8 pg/ml	korkea	6	7	11
	matala	1	3	6
IL-22 pg/ml	korkea	6	7	13
	matala	1	3	4
CRP mg/l	korkea	6	9	11
	matala	1	1	6
MPO ng/ml	korkea	4	7	14
	matala	3	3	3
E-selektiini ng/ml	korkea	6	6	10
	matala	1	4	7
Leptiini ng/ml #	korkea	6	6	10
	matala	1	4	7
Adipsiini µg/ml #	korkea	2	2	14
	matala	5	8	3
Adiponektiini µg/ml#	korkea	4	2	8
	matala	3	8	9
Resistiini ng/ml #	korkea	3	5	13
	matala	4	5	4
YKL-40 ng/ml	korkea	4	8	13
	matala	3	2	4
MMP-9 ng/ml	korkea	5	6	11
	matala	2	4	6

tulehdusmarkkeriarvo jaettu BMI:llä, § tapausten lukumäärän vaihtelu johtuu tulehdus-
markkeritulosten määrän vaihtelusta

Taulukko 89. Alempien hengitysteiden oireiden, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen keuhkofunktion ilmaantuminen (yhdistelmäryhmä) seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritasoon vuonna 2004

	tulehdusmarkkeriarvo vuonna 2004 (jaettu mediaaniarvosta tai määrittäysrajasta)	seuranta-ajalla ilmaantunut Tuohilampiasma tai Tuohilampiasmaepäily, lääkärin toteama krooninen bronkiitti, astma, keuhkohtaumatauti tai WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti oire tai alentunut funktio (n=24-29)§
Alveolaarinen NO ppb	korkea	13
	matala	13
Bronkiaalinen NO nl/s	korkea	16
	matala	10
8-isoprostaani pg/ml	korkea	17
	matala	15
LTB ₄ pg/ml	yli määrittäysrajan	7
	alle määrittäysrajan	25
IL-6 pg/ml	korkea	17
	matala	12
IL-8 pg/ml	korkea	19
	matala	10
IL-22 pg/ml	korkea	22
	matala	7
CRP mg/l	korkea	21
	matala	8
MPO ng/ml	korkea	21
	matala	8
E-selektiini ng/ml	korkea	18
	matala	11
Leptiini ng/ml #	korkea	18
	matala	11
adipsiini µg/ml #	korkea	15
	matala	14
Adiponektiini µg/ml#	korkea	13
	matala	16
Resistiini ng/ml #	korkea	18
	matala	11
YKL-40 ng/ml	korkea	20
	matala	9
MMP-9 ng/ml	korkea	20
	matala	9

tulehdusmarkkeriarvo jaettu BMI:llä, § tapausten lukumäärän vaihtelu johtuu tulehdusmarkkeritulosten määrän vaihtelusta

4.8 Alempien hengitysteiden oireiden, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen keuhkofunktion ilmaantuminen seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritason muutokseen

Ilmaantuneiden Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilyiden ryhmässä IL-8 oli noussut tilastollisesti merkitsevästi enemmän seuranta-ajalla kuin vertailuryhmässä. Myös IL-6 ja YKL-40 vaikuttivat kohonneen seuranta-ajalla enemmän ilmaantuneiden Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäilyiden ryhmässä kuin vertailuryhmässä. (Taulukko 90)

Seuranta-ajalla ilmaantunut lääkärin toteama krooninen bronkiitti/astma/ keuhko-ah-
taumatauti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti – ryhmässä resistiini/BMI oli noussut tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin vertailuryhmässä. Myös uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaani sekä seerumin IL-6, IL-8, CRP, MPO, YKL-40 ja MMP-9 vaikuttavat nousseen seuranta-ajalla vertailuryhmää enemmän niillä, joille on ilmaantunut seuranta-ajalla alempien hengitysteiden sairaus. (Taulukko 91)

Seuranta-ajalla ilmaantuneen alentuneen keuhkofunktion – ryhmässä IL-8, MPO, resistiini/BMI, YKL-40 ja MMP-9 vaikuttavat kohonneen enemmän kuin vertailuryhmässä, tosin tilastollisesti merkitseviä eroja ei todettu. (Taulukko 92)

Seuranta-ajalla ilmaantunut Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäily/lääkärin toteama krooninen bronkiitti/astma/keuhkoah-
taumatauti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti/alentunut funktio – ryhmässä MMP-9 oli noussut tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin vertailuryhmässä. Myös CRP, IL-8, MPO ja YKL-40 vaikuttavat nousseen vertailuryhmää enemmän alempien hengitysteiden oire/alempien hengitysteiden sairaus/alentunut keuhkofunktio -ryhmässä. (Taulukko 93)

Seuranta-ajalla IL-22 näytti laskevan sekä seuranta-ajalla ilmaantuneessa alempien hengitysteiden oire/ alempien hengitysteiden sairaus/alentunut funktio – ryhmässä että erillisissä alaryhmissä. Myös E-selektiini seuranta-ajalla kaikissa ryhmissä, myös kaikissa vertailuryhmissä. (Taulukot 90 - 93)

Taulukko 90. Alempien hengitysteiden oireiden ilmaantuminen seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritasojen muutoksiin seuranta-ajalla

	seuranta-ajalla ilmaantunut Tuohilampiasma/ Tuohilampiasmaepäily	
	kyllä n= 4-7 §	ei n= 103-125 §
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,04 (1,5)	+0,52 (1,1)
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,24 (0,2)	+0,19 (0,6)
8-isoprostaani muutos pg/ml ka (haj.)	-0,63 (1,6)	+2,53 (9,3)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	+0,74 (1,5)	+0,01 (13,1)
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+4,10 (2,8)*	+1,61 (4,5)*
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+0,42 (1,9)	+1,10 (5,2)
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	-2,56 (19,1)	-3,94 (104,8)
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-2,67 (8,5)	-3,39 (6,9)
Leptiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+ 0,01 (0,2)	+0,04 (0,1)
Adipsiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	+0,004 (0,01)	+0,002 (0,01)
Adiponektiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	+0,01 (0,05)	+0,002 (0,01)
Resistiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	-0,02 (0,1)	+0,01 (0,1)
YKL-40 muutos ng/ml ka (haj.)	+18,26 (33,3)	+3,54 (46,2)
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+30,00 (51,6)	+53,72 (60,4)
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-42,43 (138,1)	+2,87 (62,6)

§ tulehdusmarkkerituloksissa lukumäärän vaihtelua, ilmoitettu min-max

* p=0,022

Taulukko 91. Alempien hengitysteiden sairauksien ilmaantuminen seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkeritasojen muutoksiin seuranta-ajalla

	seuranta-ajalla ilmaantunut lääkärin toteama krooninen bronkiitti /astma/ keuhkohtaumatauti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti	
	kyllä n= 10-13 §	ei n= 96-118 §
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,50 (0,5)	+0,50 (1,2)
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,11 (0,7)	+0,20 (0,5)
8-isoprostaani muutos pg/ml ka (haj.)	+2,80 (7,6)	+2,29 (9,3)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	+2,06 (2,0)	-0,14 (13,3)
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+5,43 (8,5)	+1,44 (3,8)
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+4,23 (8,5)	+0,78 (4,6)
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	+43,76 (150,6)	-8,25 (96,5)
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-1,98 (9,1)	-3,48 (6,8)
Leptiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+0,06 (0,2)	+0,04 (0,1)
Adipsiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	+0,002 (0,01)	+0,002 (0,01)
Adiponektiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	+0,004 (0,03)	+0,002 (0,04)
Resistiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+0,14 (0,33)**	-0,003 (0,12)**
YKL-40 muutos ng/ml ka (haj.)	+13,41 (42,3)	+3,54 (46,1)
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+94,41 (94,4)	+48,62 (55,3)
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-22,22 (118,0)	+1,74 (63,3)

§ tulehdusmarkerituloksissa lukumäärän vaihtelua, ilmoitettu min-max

** p=0,046

Taulukko 92. Alentuneen funktion ilmaantuminen seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritasojen muutoksiin seuranta-ajalla

	seuranta-ajalla ilmaantunut alentunut funktio	
	kyllä n= 13-17 §	ei n= 94-115 §
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,68 (1,1)	+0,48 (1,2)
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,06 (0,6)	+0,21 (0,5)
8-isopropaani muutos pg/ml ka (haj.)	+2,05 (6,8)	+2,41 (9,4)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	-6,04 (33,1)	+1,04 (3,4)
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+3,16 (6,5)	+1,53 (4,0)
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+0,51 (2,2)	+1,15 (5,4)
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	+63,83 (238,8)	-14,92 (48,4)
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-0,72 (5,4)	-3,8 (7,1)
Leptiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+0,08 (0,2)	+0,03 (0,1)
Adipsiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	+0,01 (0,01)	+0,002 (0,01)
Adiponektiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	-0,01 (0,04)	+0,005 (0,04)
Resistiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+0,96 (0,3)	-0,01 (0,09)
YKL-40 muutos ng/ml ka (haj.)	+8,51 (106,3)	+3,72 (26,0)
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+71,90 (56,4)	+49,18 (60,2)
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-17,42 (96,4)	+3,14 (63,5)

§ tulehdusmarkkerituloksissa lukumäärän vaihtelua, ilmoitettu min-max

Taulukko 93. Alempien hengitysteiden oireen, alempien hengitysteiden sairauksien ja alentuneen funktion ilmaantuminen (yhdistelmäryhmä) seuranta-ajalla suhteessa tulehdusmarkkeritasojen muutoksiin seuranta-ajalla

	seuranta-ajalla ilmaantunut Tuohilampiasma/Tuohilampiasmaepäily/lääkärin toteama krooninen bronkiitti/astma/keuhkohtaumatauti/WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti/ alentunut funktio	
	kyllä n= 24-32 §	ei n= 83-99 §
Alveolaarinen NO muutos ppb ka (haj.)	+0,58 (0,9)	+0,48 (1,2)
Bronkiaalinen NO muutos nl/s ka (haj.)	+0,16 (0,5)	+0,20 (0,6)
8-isoprostaani muutos pg/ml ka (haj.)	+1,97 (6,9)	+2,45 (9,8)
IL-6 muutos pg/ml ka (haj.)	-3,01 (25,3)	+1,01 (3,6)
IL-8 muutos pg/ml ka (haj.)	+3,45 (5,6)	+1,24 (3,9)
CRP muutos mg/l ka (haj.)	+1,79 (5,4)	+0,84 (5,0)
MPO muutos ng/ml ka (haj.)	+35,14 (185,4)	-16,37 (49,8)
E-selektiini muutos ng/ml ka (haj.)	-1,43 (5,8)***	-3,97 (7,3)***
Leptiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+0,07 (0,2)	+0,03 (0,1)
Adipsiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	+0,003 (0,01)	+0,002 (0,01)
Adiponektiini/BMI muutos µg/ml ka (haj.)	-0,01 (0,04)	+0,01 (0,04)
Resistiini/BMI muutos ng/ml ka (haj.)	+0,05 (0,2)	-0,005 (0,1)
YKL-40 muutos ng/m ka (haj.)	+8,66 (83,6)	+3,01 (24,5)
MMP-9 muutos ng/ml ka (haj.)	+74,55 (71,6)****	+45,42 (54,8)****
IL-22 muutos pg/ml ka (haj.)	-16,85 (99,4)	+5,06 (55,6)

§ tulehdusmarkkerituloksissa lukumäärän vaihtelua, ilmoitettu min-max

*** p=0,040 ja **** p=0,033

4.9 Tulehdusmarkkereiden ja niiden muutosten korrelaatiot

Tulehdusmarkkereiden tulosten korrelaatiot tutkittiin poikkileikkausasetelmassa. Lisäksi määritettiin seuranta-ajalla tapahtuneiden tulehdusmarkkerimuutosten korrelaatiot.

Seerumin CRP-taso korreloi useiden muiden tulehdusmarkkereiden tasojen kanssa. Havaitsimme seerumin CRP-tason korreloivan positiivisesti IL-6:n, IL-8:n, MPO:n, leptiini/BMI:n, YKL-40:n ja MMP-9:n kanssa. Seerumin CRP-taso korreloi puolestaan negatiivisesti adiponektiini/BMI:n kanssa. Seuranta-ajalla tapahtunut seerumin CRP-muutos korreloi positiivisesti bronkiaalisen NO:n muutoksen ja resistiini/BMI-muutoksen kanssa.

Muutamilla tulehdusmarkkereilla sekä seerumin markeritaso että seuranta-ajalla tapahtunut markeritason muutos näyttivät korreloivan keskenään.

Seerumin YKL-40 taso näytti korreloivan positiivisesti leptiini/BMI:n kanssa ja seuranta-ajalla tapahtunut YKL-40 muutos korreloi leptiini/BMI-muutoksen kanssa. MPO korreloi puolestaan positiivisesti MMP-9:n kanssa ja seuranta-ajalla tapahtunut MPO-muutos korreloi positiivisesti MMP-9-muutoksen kanssa. IL-22 korreloi negatiivisesti adiponektiini/BMI:n kanssa. Seuranta-ajalla tapahtunut IL-22 muutos korreloi negatiivisesti adiponektiini/BMI-muutoksen kanssa.

Alveolaarinen ja bronkiaalinen NO korreloivat positiivisesti seerumin MPO:n kanssa. Lisäksi bronkiaalinen NO korreloi positiivisesti uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaanitason kanssa.

Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄-taso ei näyttänyt korreloivan muiden tulehdusmarkkereiden kanssa. Myöskään seuranta-ajalla tapahtunut LTB₄-tason muutos ei korreloinut muiden tulehdusmarkkereiden muutosten kanssa.

5 POHDINTA

Kysytyjä alempien hengitysteiden sairauksia raportoitiin yhteensä 52 kpl, joista 21 kpl (40 % alempien hengitysteiden sairauksista) oli seuranta-ajalla ilmaantuneita uusia tapauksia. Sekä lääkärin toteamaa kroonista keuhkoputkitulehdusta että lääkärin toteamaa keuhko-ahtaumatauti oli yksi tapaus (1 %) ja nämä tapaukset olivat ilmaantuneet seuranta-ajalla. WHO:n määritelmän mukainen krooninen keuhkoputkitulehdus oli 16 henkilöllä (12 %:lla aineistosta), joista seuranta-ajalla ilmaantuneita tapauksia oli 9 kpl (56 % tapauksista). Seuranta-ajalla ilmaantuneet uudet WHO:n määritelmän mukaiset kroonisen bronkiitin tapaukset olivat kaikki altistuneiden ryhmässä. Lääkärin toteama astma oli 9 tutkitulla (7 %:lla aineistosta), joista uusia astmatapauksia oli ilmaantunut seuranta-ajalla 3 kpl (33 % astmatapauksista). Myös kaikki uudet astmatapaukset olivat ilmaantuneet altistuneiden ryhmään. Seuranta-ajalla lääkärin toteama krooninen bronkiitti, WHO:n määritelmän mukainen krooninen bronkiitti, keuhko-ahtaumatauti tai astma oli ilmaantunut yhteensä 10 henkilölle (8 %:lle aineistosta). Tuohilampiastma tai Tuohilampiastmaepäily oli 14 henkilöllä (11 %:lla aineistosta), joista seuranta-ajalla ilmaantuneita uusia tapauksia oli 7 kpl (50 % tapauksista). 34 henkilöllä (26 %:lla tutkituista) todettiin spirometriassa alentunut tulos (FVC% <80 % ja/tai FEV1% <80 % ja/tai FEV% viitearvosta <88 %). Näistä seuranta-ajalla oli ilmaantunut 17 tapausta eli 50 % kokonaismäärästä. Alentuneen spirometriatuloksen esiintyminen vaikutti olevan kaksi kertaa yleisempää altistuneiden ryhmässä kuin verrokeilla (31 % vs. 16 % ryhmän koosta).

5.1 Tutkimustavoite 1: Ennustavatko valimotutkimuksessa käytetyt tulehdusmarkkerit (mm. uloshengitysilman NO) tai niiden muutokset hengityselinoireiden ja keuhkosairauksien kehittymistä (ilmaantumista) ja keuhkotoiminnan (spirometria-arvojen) alenemaa ja korreloivatko tulehdusmarkkereiden muutokset keskenään?

Seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta, alempien hengitysteiden sairautta tai alentunutta keuhkofunktiota (n=29) vaikuttaa ennustavan vuoden 2004 korkea (yli mediaaniarvon oleva) seerumin CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 ja YKL-40 -arvo.

Kun tarkastellaan erikseen seuranta-ajalla ilmaantuneen alempien hengitysteiden oireen (n=7), ilmaantuneen alempien hengitysteiden sairauden (n=10) ja ilmaantuneen alentuneen keuhkofunktion ryhmiä (n=17), niin voidaan todeta, että kaikissa näissä ryhmissä tapauksia vaikuttaa ennustavan vuoden 2004 korkea seerumin CRP - ja IL-8 - arvo. Seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden sairautta ja seuranta-ajalla ilmaantunutta alentunutta funktiota vaikuttaa ennustavan vuoden 2004 korkea seerumin MPO - MMP-9 ja YKL-40 -arvo. Seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden sairautta ja seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta vaikuttaa ennustavan vuoden 2004 korkea seerumin IL-22 - arvo.

Löydökset viittaavat siihen, että seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta tai alempien hengitysteiden sairautta tai alentunutta funktiota on edeltänyt matala-asteinen systeeminen tulehdusreaktio ennen oireen, sairauden, tai keuhkofunktion aleneman kehittymistä.

Tähän matala-asteiseen tulehdusreaktioon liittyvistä tulehdusmarkkereista keskeisimmät vaikuttavat olevan seerumin CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 ja YKL-40.

Näiden edellä mainittujen tulehdusmarkkereiden osalta tutkimuksessa havaitut tulehdusmerkkiainelöydökset ovat pääasiassa samansuuntaisia, mitä aiemmin on raportoitu liittyvän keuhkohtaumatautiin tai astmaan. Keuhkohtaumatautiin liittyy matala-asteinen systeeminen tulehdus, jota pidetään keskeisenä keuhkohtaumatautiin liittyvien manifestaatioiden kehittymisessä. Myös astmaan liittyy todennäköisesti jonkinasteinen systeeminen tulehdusreaktio. (Wouters ym. 2009)

CRP-tason on todettu nousevan keuhkohtaumataudissa merkinä systeemisestä tulehdusreaktiosta (Foschino-Barbaro ym. 2007, Garcia-Rio ym. 2010, Pinto-Plata ym. 2006, Agusti ym. 2012). CRP-tason on todettu korreloivan käänteisesti keuhkofunktion (Tilemann ym. 2011) ja vuosittaisen FEV1% -muutoksen (Higashimoto ym. 2009) kanssa keuhkohtaumatautipotilailla. Henkilöillä, joilla on vaikea-asteinen hengitysteiden obstruktio, CRP-taso on noin kaksi kertaa todennäköisemmin koholla, kuin niillä, joilla ei ole hengitysteiden obstruktiota (Sin ym. 2003b). CRP-taso liittyy keuhkohtaumataudin vaikeusasteeseen, sillä GOLD III ja IV-potilailla on korkeampi CRP taso kuin GOLD II -potilailla (Broekhuizen ym. 2006). CRP:n on todettu nousevan keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa (Kersul ym. 2011) ja kohonnut CRP-taso on yhteydessä myös dyspneaan keuhkohtaumatautipotilailla (Aaron ym. 2010). CRP on koholla myös niillä astmaatikoilla, joilla astmaan liittyy alahengitysteiden neutrofiilistä tulehdusta (Wood ym. 2012).

CRP:n on todettu korreloivan negatiivisesti FEV1% arvon kanssa keuhkoastmautipotilailla sekä terveillä tupakoimattomilla henkilöillä (Chan ym. 2010). Ranskalaisessa väestötutkimuksessa CRP-tason on todettu olevan käänteisesti yhteydessä FEV1-arvoon. Tutkimukseen osallistui 531 henkilöä, joita seurattiin 8,5 vuotta. Seuranta-ajalla FEV1-alenema vaikutti lisääntyvän suhteessa lähtötilanteen CRP-tasoon. (Shaaban ym. 2006) Islantilaiseen väestötutkimukseen osallistui 938 henkilöä, joilla FEV1- ja FVC-arvot olivat käänteisesti yhteydessä CRP-tasoon. Yhteys korkean CRP-arvon ja matalan FEV1-arvon välillä todettiin vahvemmaksi miehillä. (Thorleifsson ym. 2009)

IL-8 on tärkeä neutrofiilien kemotaktinen tekijä. Keuhkoastmautautiin liittyvälle tulehdusreaktiolle onkin tyypillistä lisääntynyt neutrofiilien määrä. (Barnes ym. 2007) Seerumin IL-8 -tason on todettu olevan koholla keuhkoastmautaudissa (Garcia-Rio ym. 2010, Spruit ym. 2003, de Moraes ym. 2014) ja keuhkoastmautaudin pahenemisvaiheessa (Gerritsen ym. 2005). IL-8-tason ei ole todettu korreloivan keuhkoastmautaudin GOLD-kriteerin mukaisen vaikeusasteen kanssa (Garcia-Rio ym. 2010). IL-8 liittyy myös dyspneaan keuhkoastmautipotilailla (Aaron ym. 2010).

IL-8-tason on todettu olevan korkeampi indusoidussa ysköksessä keuhkoastmautipotilailla kuin tupakoimattomilla tai tupakoivilla kontrollihenkilöillä tai astmaatikoilla (Keatings ym. 1996). Keuhkoastmautipotilailla ysköksen IL-8-tason on myös todettu negatiivisesti korreloivan FEV1/FVC-arvon kanssa, joten IL-8 kuvastaa hengitysteiden inflammatorisen vaikeusastetta (Yamamoto ym. 1997).

Tupakansavu edesauttaa lukuisten pro-inflammatoristen sytokiinien, mm. IL-8:n tuotantoa (Arnsen ym. 2010). ECLIPSE-tutkimuksessa tupakoivilla henkilöillä on todettu korkeampi seerumin IL-8 taso kuin keuhkoastmautipotilailla (tupakoivia tai tupakoinnin lopettaneita, tupakointihistoriaa ≥ 10 askivuotta). Kohonnutta IL-8-tasoa pidetäänkin erityisesti tupakoinnin markkerina (Agusti ym. 2012)

Kohonnut IL-8-taso astmaatikolla viittaa vaikeaan atooppiseen astmaan (Shute ym. 1997). Astmaan liittyy erityisesti eosinofiilinen tulehdus, mutta vaikeaan astmaan näyttää liittyvän myös neutrofiilistä tulehdusta (Barnes ym. 2007).

MPO:n on todettu liittyvän keuhkoastmautautiin, keuhkofunktion aleneman vaikeusasteeseen sekä dyspneaan (Aaron ym. 2010). MPO:ta pidetään neutrofiilisen aktivaation markerina (Zhu ym. 2014). Seerumin MPO on kohonnut niillä astmaatikoilla, joilla on yöllisiä oireita (Lehtimäki ym. 2002). Indusoidun ysköksen MPO-pitoisuuksia on tutkittu enemmän kuin MPO:n seerumitasoja. Keuhkoastmautaudissa ja astmassa on todettu indusoidun ysköksen kohonneita MPO-pitoisuuksia verrattuna kontrolleihin. Lisäksi keuhkoastmautaudissa MPO-taso on korkeampi kuin astmassa. (Zhu ym. 2014, Keatings ym. 1997)

YKL-40:n on todettu kohoavan keuhkohtaumataudissa. Kohtalaista - hyvin vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla henkilöillä plasman korkea YKL-40 -arvo liittyy lisääntyneeseen kuolleisuuteen. (Holmgaard ym. 2013) YKL-40 on kohonnut myös astmassa (Chupp ym. 2013, Tang ym. 2010). YKL-40 korreloi positiivisesti astman vaikeusasteen kanssa (Chupp ym. 2007) ja kohoaa astman pahenemisvaiheessa (Tang ym. 2010). Seerumin YKL-tason on todettu korreloivan negatiivisesti hengitysteiden obstruktion kanssa (Chupp ym. 2007, Tang ym. 2010, Létuvé ym. 2008, Guerra ym. 2013). Keuhkokudoksen YKL-40-tason on todettu korreloivan seerumin YKL-40-tason ja hengitysteiden uudelleenmuotoutumisen (subepiteliaalisen tyvikalvon paksuuden) kanssa (Chupp ym. 2013). YKL-40:n on raportoitu stimuloivan mm. MMP-9- ja IL-8 -tuotantoa (Letuve ym. 2008).

MMP-9 on kohonnut keuhkohtaumataudissa ja korreloi negatiivisesti FEV1-arvon kanssa (Brajer ym. 2008). Keuhkohtaumatautipotilaiden MMP-9-taso näyttää seurannassa korreloivan käänteisesti vuosittaisen FEV1% -muutoksen kanssa mm. tupakoinnin vakioidun jälkeen (Higashimoto ym. 2009). Korkea seerumin MMP-9 -taso on yhteydessä keskimääräistä nopeampaan keuhkofunktion alenemaan seurannassa keuhkohtaumatautipotilailla (Higashimoto ym. 2009). Seerumin MMP-9 -tason ja keuhkohtaumataudin vaikeusasteen välisestä korrelaatiosta on ristiriitaista tutkimustietoa. Toisessa tutkimuksessa MMP-9:n todettiin korreloivan negatiivisesti keuhkohtaumataudin vaikeusasteen kanssa (Pinto-Plata ym. 2012), kun taas toisessa tutkimuksessa todettiin positiivinen korrelaatio (Navratilova ym. 2012). Seerumin MMP-9 taso on yhteydessä keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden määrään (Pinto-Plata ym. 2007). Seerumin MMP-9 -taso on todettu kohonneeksi myös lasten astmassa (Hong ym. 2012)

Seerumin IL-22 -tason on todettu kohoavan allergisessa astmassa (Zhao ym. 2010). IL-22 -taso korreloi positiivisesti astman vaikeusasteen kanssa. Lisäksi sillä on negatiivinen korrelaatio FEV1% ja FEV1/FVC% arvojen kanssa astmaatikoilla. (Zhu ym. 2011) Seerumin IL-22 on kohonnut myös keuhkohtaumataudissa (Zhang ym. 2013). IL-22:lla on sekä proinflammatorisia että anti-inflammatorisia vaikutuksia. IL-22 on tärkeä tekijä esim. astman synnyssä, mutta toisaalta se toimii negatiivisena säätelijänä käynnissä olevassa allergisessa tulehduksessa. (Besnard ym. 2011)

Joidenkin tulehdusmarkkereiden korkealla arvolla vuonna 2004 vaikutti olevan ennustearvoa vain yhdessä alaryhmässä. Tämä liittyy todennäköisesti erilaisiin tulehdusvasteisiin alempien hengitysteiden oireen, alempien hengitysteiden sairauden ja alentuneen keuhkofunktion kehitymisessä, mutta osittain löydökset voivat liittyä myös alaryhmien pieniin kokoihin (n=7-17).

Havaitsimme vuoden 2004 korkean uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaaniarvon ennustavan ainoastaan seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden sairautta.

Löydös on linjassa aiemmin raportoitujen tutkimustulosten kanssa. Aiemmin uloshengitys-ilman kondensaatin 8-isoprostaantasojen on raportoitu kohoavan keuhkohtaumataudissa (Montuschi ym. 2000, Kostikas ym. 2003) ja sen pahenemisvaiheessa (Biernacki ym. 2003, Antczak ym. 2012). 8-isoprostaania pidetään luotettavana oksidatiivisen stressin merkinä ja oksidatiivinen stressi on merkittävä hengitysteiden inflammaation osatekijä keuhkohtaumataudissa (Repine ym. 1997) 8-isoprostaantasojen yhteydestä keuhkohtaumataudin vaikeusasteisiin on julkaistu ristiriitaisia tutkimustuloksia. Yhdessä tutkimuksessa 8-isoprostaantasojen ei todettu korreloivan keuhkohtaumataudin eri vaikeusasteiden kanssa (Kostikas ym. 2003), kun taas toisessa tutkimuksessa 8-isoprostaatin on todettu olevan korkeampi vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla henkilöillä kuin lievää tai kohtalaista keuhkohtaumatautia sairastavilla henkilöillä (Ko ym. 2006). Kohonneita 8-isoprostaantasoja on raportoitu myös astmassa (Montuschi ym. 1999). 8-isoprostaatin ei ole todettu korreloivan keuhkofunktion kanssa (Montuschi ym. 2000).

Vuoden 2004 korkea IL-6 -, resistiini/BMI - ja adipsiini/BMI- arvo vaikuttivat ennustavan vain seuranta-ajalla ilmaantunutta alentunutta funktiota.

IL-6 – löydös on samansuuntainen aiemmin julkaistujen tutkimustulosten kanssa. IL-6 liittyy alentuneeseen keuhkofunktioon (Walter ym. 2008) ja sen on todettu korreloivan negatiivisesti FVC- ja FEV1- tasoihin väestötutkimuksessa (Thorleifsson ym. 2009). IL-6-tason on todettu korreloivan negatiivisesti FEV1%- arvon kanssa sekä terveillä tupakoimattomilla henkilöillä että keuhkohtaumatautipotilailla (Chan 2010). Tutkimuksessamme IL-6:n osalta tapauksia oli jokaisessa alaryhmässä tarkasteltuna enemmän korkean vuoden 2004 arvon ryhmässä, vaikkakin asettamamme raja (kaksi kertaa enemmän tapauksia) ylittyi vain alentuneen funktion osalta. IL-6 – tason on todettu kohoavan keuhkohtaumataudissa (Chan ym. 2010, Broekhuizen ym. 2006, Breyer ym. 2011, Breyer ym. 2012). Keuhkohtaumataudissa IL-6 on korkeampi kuin tupakoijilla, joilla on normaali keuhkofunktio, tai tupakoimattomilla henkilöillä (Agusti ym. 2012). Keuhkohtaumatautipotilailla on raportoitu negatiivinen yhteys IL-6:n ja FEV1% -arvon (Bade ym. 2014) sekä bronkodilataatiokoeen jälkeisen FEV1 % -arvon välillä (Garcia-Rio ym. 2010). IL-6 on kohonnut niillä stabiilissa vaiheessa olevilla astmaatikoilla, joilla voidaan todeta alahengitysteissä neutrofiilistä tulehdusta (Wood ym. 2012) sekä niillä astmaatikoilla, joilla on yöllisiä oireita (Lehtimäki ym. 2002). IL-6 -taso on koholla myös niillä henkilöillä, jotka raportoivat hengenahdistusta (Eilingsen ym. 2010).

Seerumin resistiinitason yhteyttä keuhkofunktioon on tutkittu sekä astmaatikoilla että keuhkohtaumatautipotilailla, joilla seerumin resistiinillä on havaittu käänteinen korrelaatio FEV1% ja FEV1/FVC% kanssa (Al-Mutairi ym. 2011). Vuoden 2004 resistiini/BMI-taso ei tutkimuksessamme ennustanut alempien hengitysteiden sairauden kehittymistä, sillä tapauksia oli yhtä paljon matalan ja korkean vuoden 2004 resistiinitason ryhmissä. Aiemmin resistiinitason on todettu olevan koholla keuhkohtaumatautipotilailla sekä astmaatikoilla,

joilla resistiinitaso liittyy taudin vaikeusasteeseen (Larochelle ym. 2007). Leivo-Korpela ym. eivät todenneet resistiinitasossa eroa astmaatikoilla ja kontrolleilla, mutta korkea resistiinitaso ennusti hyvää vastetta inhaloitavalle kortikosteroidilääkitykselle (Leivo-Korpela ym. 2011). Sen sijaan lapsuusiän astmassa resistiinillä vaikuttaa olevan yllättävästi suojaavaa vaikutusta (Kim ym. 2008).

Adipsiinin yhteydestä keuhkosairauksiin on julkaistu hyvin vähän tutkimustietoa, vaikka adipsiin tiedetään osallistuvan tulehdusvasteiden säätelyyn (White ym. 1992). Adipsiinin on todettu korreloivan positiivisesti keuhkokudoksen fibroosiin kanssa asbestialtistuneilla henkilöillä (Leivo-Korpela ym. 2012). Aineistossamme vuoden 2004 korkea adipsiini/BMI-taso näytti ennustavan nimenomaan vain alentunutta funktiota, sillä muissa alaryhmissä tapauksia ilmaantui enemmän vuoden 2004 matalan adipsiiniarvon ryhmään.

Vuoden 2004 korkean bronkiaalisen NO-, leptiini/BMI - ja E-selektiini -arvon todettiin ennustavan vain seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta.

Bronkiaalisen NO:n osalta löydös on samansuuntainen kuin mitä aiemmin on raportoitu. Aiemmin bronkiaalinen NO on todettu kohonneeksi niillä henkilöillä, joilla on astmaattisia oireita, mutta normaali keuhkofunktio, terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna (Lehtimäki 2005).

Tutkimuksessamme alempien hengitysteiden sairaustapauksia oli lähes kaksi kertaa enemmän vuoden 2004 korkean bronkiaalisen arvon ryhmässä. Bronkiaalisen NO:n on todettu nousevan astmassa (Lehtimäki ym. 2000, Lehtimäki ym. 2001a, Lehtimäki ym. 2002) sekä astman pahenemisvaiheessa, jolloin bronkiaalinen NO on korkeampi kuin lievässä astmassa tai inhaloitavaa glukokortikoidihoitoa vaativassa vaikeassa astmassa (Brindicci ym. 2007). Bronkiaalisen NO:n tasot ovat olleet keuhkohtaumataudissa joko samaa tasoa tai matalampia kuin terveillä kontrolleilla (Lehouck ym. 2010) tai tupakoimattomilla kontrolleilla (Brindicci ym. 2005). Tupakoinnin on todettu alentavan bronkiaalista NO:ta ja koska suurin osa keuhkohtaumatautipotilaista on joko tupakoivia tai entisiä tupakoijia, tupakointi on merkittävä sekoittava tekijä.

Tutkimusryhmän tiedossa ei ole tutkimuksia, joissa leptiinin ja E-selektiinin tasoja olisi tutkittu alempien hengitysteiden oireen yhteydessä. Korkean leptiiniipitoisuuden on todettu väestötutkimuksessa olevan yhteydessä keuhkofunktion heikentymiseen (Sin ym. 2003). Näyttäisi siltä, että leptiinillä olisi yhteyttä astmaan ainakin naisilla (Sood 2006). Toisaalta korkea leptiiniipitoisuus astmaatikolla näyttäisi liittyvän vaikeaan astmaan (Leivo-Korpela ym. 2011). Leptiiniipitoisuuden on raportoitu nousevan keuhkohtaumataudissa (Breyer ym. 2011) ja sen pahenemisvaiheessa (Krommidas ym. 2010). Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa leptiiniipitoisuus on korkeampi kuin keuhkohtaumataudin stabiilissa vaiheessa tai kontrolleilla (Liang ym. 2013).

E-selektiini liittyy tulehdusvasteen käynnistymiseen sekä astmassa että keuhkohtaumataudissa (Romano ym. 2005, Woodside ym. 2008). Allergista astmaa sairastavilla henkilöillä on korkeammat E-selektiinitasot kuin kontroleilla (Janson ym. 2005). E-selektiini on kohonnut myös keuhkohtaumataudissa. Keuhkohtaumatautipotilailla E-selektiinitason on todettu korreloivan negatiivisesti FEV1-arvon kanssa (Riise ym. 1994).

Kun tarkastellaan seuranta-ajalla tapahtuneita tulehdusmarkkereiden muutoksia seuranta-ajalla ilmaantuneessa alempien hengitysteiden oire/ alempien hengitysteiden sairaus/ alentunut keuhkofunktio – ryhmässä sekä pienemmissä alaryhmissä, voidaan todeta, että pääsääntöisesti ne tulehdusmarkkerit, jotka joiden korkea vuoden 2004 arvo ennusti alempien hengitysteiden oireen, alempien hengitysteiden sairauden tai alentuneen funktion kehittymistä, nousivat myös seuranta-ajalla enemmän edellä mainituissa ryhmissä verrattuna kontrolliryhmiin.

Tulehdusmarkkereista oli seuranta-ajalla noussut tilastollisesti merkitsevästi enemmän MMP-9 seuranta-ajalla ilmaantuneessa alempien hengitysteiden oire/ alempien hengitysteiden sairaus/ alentunut keuhkofunktio – ryhmässä, resistiini/BMI seuranta-ajalla ilmaantuneessa alempien hengitysteiden sairaus- ryhmässä ja IL-8 seuranta-ajalla ilmaantuneessa alempien hengitysteiden oireryhmässä kuin vertailuryhmässä. Seuranta-ajalla ilmaantuneen alentuneen keuhkofunktion ryhmässä mikään tulehdusmarkkereista ei ollut noussut tilastollisesti merkitsevästi enemmän seuranta-ajalla kuin vertailuryhmässä.

Seuranta-ajalla ilmaantuneen alempien hengitysteiden oireen/ alempien hengitysteiden sairauden/alentuneen keuhkofunktion ryhmässä MMP-9:n lisäksi CRP, IL-8, MPO ja YKL-40 vaikuttavat nousseen vertailuryhmää enemmän. Edellä mainittujen tulehdusmarkkereiden lisäksi myös uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaani ja seerumin IL-6 vaikuttavat nousseen vertailuryhmää enemmän seuranta-ajalla ilmaantuneiden alempien hengitysteiden sairauksien ryhmässä. Seuranta-ajalla ilmaantuneen alentuneen funktion ryhmässä IL-8, MPO, resistiini/BMI, YKL-40 ja MMP-9 vaikuttavat nousseen enemmän kuin vertailuryhmässä ja seuranta-ajalla ilmaantuneiden alempien hengitysteiden oireiden ryhmässä IL-6 ja YKL-40 vaikuttivat nousseen enemmän kuin vertailuryhmässä.

Sen sijaan IL-22 laski sekä seuranta-ajalla ilmaantuneessa alempien hengitysteiden oire/ alempien hengitysteiden sairaus/alentunut funktio – ryhmässä että erillisissä alaryhmissä verrattuna vertailuryhmään. IL-22 -löydös saattaa selittyä IL-22:n kaksoisroolilla tulehduksen säätelyssä (Besnard ym. 2011).

Kolmella tutkimistamme tulehdusmarkkereista eli alveolaarisella NO:lla, uloshengitysilman kondensaatin LTB₄:llä ja seerumin adiponektiinillä ei vaikuttanut olevan ennustearvoa, kun tutkimme vuoden 2004 korkean tulehdusmarkkeriarvon yhteyttä alahengitystieoireen, alempien hengitysteiden sairauden tai alentuneen funktion kehittymiseen. Toisaalta myös-

kään näiden tulehdusmarkkereiden osalta ei ollut havaittavissa selkeämpää nousua seuranta-ajalla alempien hengitysteiden oire tai alempien hengitysteiden sairaus tai alentuneen funktion ryhmissä verrattuna kontrolliryhmään. On kuitenkin todennäköistä, että alaryhmien pienet ryhmäkoot vaikuttivat tuloksiin. Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄:n osalta näytti, että tapauksia ilmaantui enemmän alle määrittämissä oleviin ryhmiin.

Aiemmat tutkimustulokset uloshengitysilman alveolaarisen NO:n tasoista keuhko- ja astma- ja keuhko- ja astma- taudissa ovat ristiriitaisia. Joissakin tutkimuksissa on raportoitu kohonneita arvoja (Brindicci ym. 2005, Högman ym. 2002a, Hirano ym. 2013) ja joissakin taas alveolaarisen NO:n taso ei ole eronnut kontroleista (Lehouck ym. 2010, Gelb ym. 2010, Roy ym. 2007). Joissakin tutkimuksissa on todettu myös korrelaatio alveolaarisen NO:n ja keuhko- ja astma- taudin vaikeusasteen välillä (Kharitonov ym. 2006, Brindicci ym. 2005). Yhdessä tutkimuksessa keuhko- ja astma- tautipotilailla alveolaarisen NO – arvon ja FEV1-arvon välillä on raportoitu merkittävä negatiivinen korrelaatio (Brindicci ym. 2005). Alveolaarisen NO:n on todettu olevan korkeampi refraktaarisessa astmassa kuin lievässä/keskivaikeassa astmassa tai kontroleilla (Berry ym. 2005). Myös astmaattikoilla, joilla on yöllisiä oireita (yskä, hengityksen vinkuna tai hengenahdistus) alveolaarinen NO on kohonnut (Lehtimäki ym. 2002). Lisäksi niillä henkilöillä, joilla on astmaattisia oireita, mutta normaali keuhkofunktio, alveolaarinen NO on kohonnut terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna (Lehtimäki ym. 2005).

Uloshengitysilman kondensaatin leukotrieni-B₄ -tasojen on todettu olevan koholla keuhko- ja astma- taudissa (Montuschi ym. 2003, Montuschi ym. 2000, Kostikas ym. 2005) ja astmassa (Kostikas ym. 2005, Montuschi ym. 2002, Montuschi ym. 1999). LTB₄ -taso ei kuitenkaan korreloi keuhkofunktion kanssa (Montuschi ym. 1999, Pelclova 2007 ym.)

Alempien hengitysteiden sairauksia ilmaantui erityisesti vuoden 2004 matalan adiponektiininarvon ryhmään (8 vs. 2). Adiponektiinin matalien pitoisuuksien on todettu olevan yhteydessä keuhkofunktion alenemaan (Thyagarajan ym. 2010). Adiponektiini on yhteydessä tulehduksellisiin keuhkosairauksiin, kuten astmaan ja keuhko- ja astma- tautiin (Garcia ym. 2012, Chan ym. 2010). Adiponektiinitason on todettu olevan koholla keuhko- ja astma- tautipotilailla (Breyer ym. 2012). Korkean adiponektiinitason on havaittu ennustavan keuhko- ja astma- tautipotilaiden oireiden lievittymistä inhaloitavan glukokortikoidihoidon aikana (Leivo-Korpela ym. 2014). Adiponektiini korreloi negatiivisesti FEV1%-arvon kanssa keuhko- ja astma- tautipotilailla sekä terveillä tupakoimattomilla henkilöillä (Chan ym. 2010).

Tulehdusmarkkereiden keskinäiset korrelaatiot

Seerumin CRP-taso korreloi useiden muiden tulehdusmarkkereiden tasojen kanssa. Havaitsimme seerumin CRP-tason korreloivan positiivisesti IL-6:n, IL-8:n, MPO:n, leptiini/BMI:n,

YKL-40:n ja MMP-9:n kanssa. Aiemmissä tutkimuksissa CRP:n ja IL-6:n vastaava korrelaatio on todettu keuhkohtaumatautipotilailla (Broekhuizen ym. 2006, Garcia-Rio ym. 2010, Chan ym. 2010). Seerumin CRP-taso korreloi puolestaan negatiivisesti adiponektiini/BMI:n kanssa. Samanlainen korrelaatio on osoitettu aiemmin keuhkohtaumatautipotilailla (Breyer ym. 2012, Krommidas ym. 2010) ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa (Krommidas ym. 2010).

Muutamilla tulehdusmarkkereilla sekä seerumin markkeritaso että seuranta-ajalla tapahtunut markkeritason muutos näyttivät korreloivan keskenään. Seerumin YKL-40 taso näytti korreloivan positiivisesti leptiini/BMI:n kanssa ja seuranta-ajalla tapahtunut YKL-40 muutos korreloi leptiini/BMI-muutoksen kanssa. MPO korreloi puolestaan positiivisesti MMP-9:n kanssa ja seuranta-ajalla tapahtunut MPO-muutos korreloi positiivisesti MMP-9-muutoksen kanssa. IL-22 korreloi negatiivisesti adiponektiini/BMI:n kanssa. Seuranta-ajalla tapahtunut IL-22 muutos korreloi negatiivisesti adiponektiini/BMI-muutoksen kanssa.

5.2 Tutkimustavoite 2: Onko pölyaltistumisen jatkuminen seuranta-ajalla lisännyt tulehdusmuutoksia?

Tulokset viittaavat siihen, että pölyaltistuminen indusoi matala-asteisen systeemisen tulehdusreaktion, jonka merkinä voidaan todeta useiden seerumimarkkereiden korkeampi arvo valimotyössäolevilla verrattuna verrokkeihin. Lisäksi seuranta-ajalla IL-8, leptiini, MMP-9 ja YKL-40 ovat nousseet valimotyössäolevilla enemmän kuin verrokeilla. Näyttää siltä, että pitkäaikainen pölyaltistuminen saa aikaan sellaisia systeemisiä tulehdusmuutoksia, jotka eivät väisty altistuminen päätyttyä valimotyöstä poistumisen jälkeen. Tätä tukee se, että erityisesti IL-8 ja YKL-40 olivat nousseet seuranta-ajalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän valimotyöstä poistuneilla henkilöillä verrattuna valimotyössäoleviin ja verrokkeihin.

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä alveolaarinen NO oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla myös askivuosien vakioimisen jälkeen. Sen sijaan valimotyössä olevien henkilöiden uloshengitysilmän alveolaarinen NO ei eronnut verrokeista.

Seuranta-ajalla valimotyössäolevien henkilöiden alveolaarinen NO oli noussut vain niukasti enemmän kuin verrokeilla, mutta valimotyöstä poistuneilla henkilöillä uloshengitysilman alveolaarisen NO:n nousu oli seuranta-ajalla noin kaksinkertainen verrattuna valimotyössä oleviin tai verrokkeihin.

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä alveolaarinen NO oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla myös askivuosien vakioimisen jälkeen. Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä uloshengitysilman alveolaarisen NO:n nousu oli seuranta-ajalla noin kaksinkertainen verrattuna valimotyössä oleviin tai verrokkeihin.

Paljon altistuneiden henkilöiden alveolaarisen NO:n tulos oli lähes tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin vähän altistuneilla ja verrokeilla. Lisäksi paljon altistuneilla henkilöillä (sisältää sekä työssäolevat että poistuneet paljon altistuneet henkilöt) alveolaarisen NO:n seuranta-ajan nousu vaikutti olevan verrokkeihin verrattuna yli kaksinkertainen ja vähän altistuneisiin verrattuna lähes kaksinkertainen.

Alveolaarinen NO näyttää jatkavan nousuaan valimotyöstä poistumisen jälkeen, vaikka altistuminen päättyy. Alveolaarisen NO:n arvolla ei vaikuta olevan välitöntä riippuvuutta altistumiseen. Alveolaarinen NO näyttää olevan riippuvainen altistumisen määrästä, sillä se kohooa pitkäaikaisen pölyaltistumisen seurauksena myös altistumisen päättymisen jälkeen. Löydös viittaa siihen, että pölyaltistumisen indusoima tulehdusreaktio keuhkokuudoksessa ei poistu pölyaltistumisen päätyttyä, mikäli henkilöillä on taustalla pitkäaikainen pölyaltistuminen. Tätä tukee se, että valimotyöstä poistuneista henkilöistä suurin osa oli pitkän työuran omaavia eläköityneitä henkilöitä, jotka sijoittuvat paljon altistuneiden ryhmään.

Aiemmin Sauni ym. ovat raportoineet, että alveolaarinen NO kohooa kivityöntekijöillä, jotka ovat altistuneet työssään merkittävästi kvartsipölylle. Tutkimuksessa kivityöntekijät olivat työskennelleet altistavassa työssä keskimäärin 31 vuoden ajan. Tutkimuksessa arvioitiin, että kohonnut alveolaarinen NO kuvastaa tulehdusprosessia, joka saattaa edeltää silikoosin radiologisia muutoksia. (Sauni ym. 2012)

Aiemmin alveolaarisen NO:n on todettu olevan koholla asbestoosipotilailla ja kuvastavan keuhkokuudoksen tulehdusreaktiota (Lehtonen ym. 2007). Asbestoosiin liittyy alveoliitti, ympäröivän interstitiumin tulehdus, respiratoristen bronkiolien tulehdus ja fibroosi, joka ulottuu viereiseen alveolaariseen kudokseen (American Thoracic Society 2004). Alveolaarisen NO:n on todettu olevan koholla myös asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla on keuhkokuuvassa rajatasoisia asbestoosimuutoksia (Lehtimäki ym. 2010). Asbestoosia sairastavilla henkilöillä, joilla on diffuusi fibroosi, alveolaarinen NO on korkeampi (Lehtonen ym. 2007). Sen

sijaan asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla on normaali parenkymilöydös, alveolaarinen NO ei ole kohonnut. Tämä viittaa siihen, että kohonnut alveolaarinen NO kuvastaa pulmonaarisen fibroosin astetta ennemmin kuin asbestialtistumista. (Lehtimäki ym. 2010)

Alveolaarisen NO:n on todettu kohoavan myös kokeellisen puusavualtistumiseen liittyen. Puusavualtistuneilla henkilöillä alveolaarinen NO kohosi 3 tuntia altistumisesta viitaten siihen, että altistuminen puusavussaoleville pienhiukkasille ja ultrapienhiukkasille aiheuttaa tulehdusreaktion alemmissa hengitysteissä. (Barregard ym. 2008)

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä 8-isoprostaaniarvo oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin valimotyössäolevilla tai verrokeilla myös askivuosien vakioimisen jälkeen ($p=0,001$). Matalimmat arvot todettiin kuitenkin valimotyössäolevilla. Seuranta-ajalla uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaaniarvo oli noussut huomattavasti enemmän valimotyöstä poistuneiden ryhmässä verrattuna valimotyössäoleviin tai verrokkeihin.

Vähän altistuneilla henkilöillä oli korkeampi 8-isoprostaaniarvo kuin paljon altistuneilla tai verrokeilla. Myös seuranta-ajalla tapahtunut 8-isoprostaaniarvon nousu oli suurinta vähän altistuneiden ryhmässä.

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä LTB₄-määritysraja ylittyi 50 %:lla ja selvästi useammin kuin valimotyössäolevilla ja verrokeilla (18 % ja 17 %). Seuranta-ajalla valimotyöstä poistuneista oli siirtynyt LTB₄-määritysrajan yläpuolelle 43 %, joka on yli kaksi kertaa useammin kuin valimotyössäolevilla tai verrokeilla. LTB₄-määritysrajan ylittyminen ei vaikuta olevan riippuvainen altistumisen määrästä, sillä vähän altistuneista määritysrajan oli seuranta-ajalla ylittänyt 35 % ja paljon altistuneista 22 %.

Aiemmin asbestoosipotilailla on todettu uloshengitysilman kondensaatin kohonnut 8-isoprostaaniarvo (Lehtonen ym. 2007, Chow ym. 2009) ja LTB₄ -arvo (Lehtonen ym. 2007). 8-isoprostaaniarvo liittyy oksidatiivisen stressin asteeseen, kudostuhoon ja fibroosiin. Tätä tukee aiempi löydös, että myös asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla on keuhkokuivassa rajatasoisia asbestoosimuutoksia, on todettu kohonnut 8-isoprostaaniarvo. Sen sijaan niillä asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla ei ole asbestoosimuutoksia, 8-isoprostaaniarvo on normaali. (Lehtimäki ym. 2010) Pelclova ym. ovat todenneet kohonneen uloshengitysilman kondensaatin 8-isoprostaaniarvon asbestille altistuneilla henkilöillä. On kuitenkin huomattava, että kyseisen tutkimuksen tutkimuspopulaatio sisälsi myös ne henkilöt, joilla oli asbestiin liittyviä kuvantamislöydöksiä sisältäen mm. asbestoosin. (Pelclova ym. 2008) Myös silikoosipotilailla on todettu kohonnut uloshengitysilman 8-isoprostaaniarvo. 8-isoprostaaniarvo korreloi positiivisesti sekä silikoosin vaikeusasteen kanssa että kvartsi-altistumisen määrän kanssa (Pelclova ym. 2007.)

Uloshengitysilman kondensaatin LTB₄ -taso on todettu olevan koholla sekä asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla on normaali kuvantamislöydös, että niillä, joilla on rajatasoisia asbestoosimuutoksia. Tämä viittaa siihen, että uloshengitysilman LTB₄ -taso kuvaa asbestialtistumiseen liittyvää tulehdusreaktiota. (Lehtimäki ym. 2010) Toisessa tutkimuksessa uloshengitysilman kondensaatin LTB₄ -taso todettiin kohonneeksi asbestialtistuneilla henkilöillä, joiden keskimääräinen altistumisaika oli ollut 23 vuotta. Tutkituista asbestoosimuutoksia oli lähes 40 %:lla. (Pelclova ym. 2012).

Valimotyössä olevilla seerumimarkkereiden taso vaikutti olevan korkeampi kuin verrokeilla IL-8 ja MPO-tasoa lukuunottamatta. Seuranta-ajalla valimotyössä olevilla henkilöillä MMP-9, IL-8, leptiini ja YKL-40 olivat nousseet enemmän kuin verrokeilla.

Valimotyöstä poistuneilla henkilöillä IL-8, MPO ja leptiini olivat tilastollisesti merkitsevästi korkeammat kuin valimotyössäolevilla tai verrokeilla myös askivuosien vakioimisen jälkeen. Myös crp, adipsiini ja YKL-40 -tulokset vaikuttivat olevan korkeammat valimotyöstä poistuneilla verrattuna valimotyössä oleviin tai verrokkeihin.

Seuranta-ajalla valimotyöstä poistuneilla henkilöillä IL-8 ja YKL-40 olivat nousseet tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla. MPO oli seuranta-ajalla noussut valimotyöstä poistuneilla henkilöillä, kun taas valimotyössä olevien ja verrokien MPO-arvo oli laskenut. Myös resistiini ja leptiini vaikuttavat nousseen enemmän valimotyöstä poistuneilla henkilöillä kuin valimotyössä olevilla tai verrokeilla.

Seerumimarkkereista CRP, leptiini, adipsiini, YKL-40 ja IL-22-taso oli korkeampi altistumisen lisääntyessä. Seuranta-ajalla IL-8, leptiini, YKL-40 vaikuttavat nousseen enemmän altistumisen lisääntyessä.

Tulokset viittaavat siihen, että pölyaltistuminen indusoi matala-asteisen systeemisen tulehdusreaktion, jonka merkinä voidaan todeta useiden seerumimarkkereiden korkeampi arvo valimotyössäolevilla verrattuna verrokkeihin. Lisäksi seuranta-ajalla IL-8, leptiini, MMP-9 ja YKL-40 ovat nousseet valimotyössäolevilla enemmän kuin verrokeilla.

Näyttää siltä, että pitkäaikainen pölyaltistuminen saa aikaan sellaisia systeemisiä tulehdusmuutoksia, jotka eivät väisty altistuminen päättyttyä valimotyöstä poistumisen jälkeen. Tätä tukee se, että erityisesti IL-8 ja YKL-40 olivat nousseet seuranta-ajalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän valimotyöstä poistuneilla henkilöillä verrattuna valimotyössäoleviin ja verrokkeihin. Toisaalta näiden seerumimarkkereiden taso näyttää nousevan kumulatiivisen altistumisen lisääntyessä, joten näiden seerumimarkkereiden taso näyttää olevan riippuvainen altistumisen määrästä.

Aiemmin seerumin IL-8 -taso on raportoitu kohonneeksi asbestille, lasivillalle ja kivivillalle altistuneilla henkilöillä, joilla mediaanialtistumisaika asbestille oli 25 vuotta ja kivi- tai lasivillalla 16 vuotta. Kyseisessä tutkimuksessa arvioitiin, että mineraalikuiduille altistuneilla

henkilöillä IL-8 on herkin tulehdusta osoittava markkeri. (Tulinska ym. 2004) Toisaalta IL-8-tason raportoitu olevan koholla niillä kemikaalityöntekijöillä, joilla on bronkiittin tai kroonisen bronkiitin oireita (Keman ym. 1997).

Kvartsialtistuneilla henkilöillä kohonneella leptiinitasolla näytti olevan yhteys kvartsialtistumiseen (Sauni ym. 2012). Lisäksi leptiinitasojen on raportoitu kohonneen pelastustyöntekijöillä, jotka altistuivat pölylle WTC-kollapsin yhteydessä (Naveed ym. 2012).

MPO- tasojen on todettu kohoavan asbestoosissa (Lehtonen ym. 2007). MPO on todettu kohonneeksi myös niillä asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla on keuhkokuvassa rajatasoisia asbestoosimuutoksia. Sen sijaan niillä asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla ei ollut todettavissa kuvastamislöydöksiä, MPO oli normaali. (Lehtimäki ym. 2010)

CRP- tasojen on todettu kohoavan asbestoosissa (Lehtonen ym. 2007). Valimotyöntekijöillä ja metallijauhetehtaan työntekijöillä on todettu CRP:n nousu toisen työvuoron jälkeen (Ohlson ym. 2010). Toisessa tutkimuksessa hitsaushuuruille altistuvilla henkilöillä CRP-nousu todettiin jo ensimmäisen työvuoron aikana (Kim ym. 2005).

Seerumin IL-6 -tason on raportoitu kohoavan asbesti- ja kvartsialtistumisen jälkeen (Sauni ym. 2012, Tulinska ym. 2004) sekä asbestoosissa (Lehtonen ym. 2007). IL-6 on todettu kohonneeksi myös niillä asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla on keuhkokuvassa rajatasoisia asbestoosimuutoksia. Sen sijaan niillä asbestialtistuneilla henkilöillä, joilla ei ollut todettavissa kuvantamislöydöksiä, IL-6 oli normaali. (Lehtimäki ym. 2010)

Lisäksi kohonneita IL-6 -tasoja on todettu palomiehillä puusavualtistumisen jälkeen (Swiston ym. 2008) ja asfalttityöntekijöillä työjakson jälkeen (Ulvestad ym. 2007). Pölylle altistuneilla tunnelin rakennustyöntekijöillä on todettu IL-6 -tason nousu työvuoron aikana (Hilt ym. 2002). Myös valimotyöntekijöillä ja metallijauhetehtaan työntekijöillä on todettu kohonnut työvuoron jälkeinen IL-6 taso, joka kuitenkin lähti laskuun seuraavien työvuorojen jälkeen (Ohlson ym. 2010).

Aiemmin kvartsialtistuneilla henkilöillä on todettu kohonnut adipsiini- ja resistiinitaso. Myös kohonneella adiponektiinitasolla näytti olevan yhteys kvartsialtistumiseen. (Sauni ym. 2012) Lasivilla-altistuneilla henkilöillä on todettu kohonnut E-selektiinitaso. (Tulinska ym. 2004)

YKL-40, MMP-9 ja IL-22:n osalta tutkimusryhmän tiedossa ei ole tutkimustuloksia, joissa olisi raportoitu näiden markkereiden arvoja työperäisen altistumisen yhteydessä.

5.3 Tutkimustavoite 3: Soveltuvatko uloshengitysilman NO-tutkimus ja uloshengitysilman kondensaatin ja seerumin tulehdusmarkkereiden määrittäminen keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikan tutkimusmenetelmiksi?

Tutkimuksessa käytetyt tutkimusmenetelmät osoittautuivat lupaaviksi tulevaisuuden menetelmiksi pölyaltistumiseen liittyvän paikallisen ja systeemisen tulehdusreaktion havaitsemiseen. Toisaalta nämä menetelmät osoittautuivat myös mahdollisiksi tulevaisuuden työkaluiksi keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa, sillä kohonneilla tulehdusmarkkeriarvoilla näytti olevan ennustearvoa mm. sairauden havaitsemisessa, ennenkuin kliininen sairaus puhkeaa.

Toistaiseksi tutkimuksessa käyttämillemme tulehdusmarkkereille ei ole olemassa viitearvoja normaalin ja poikkeavan tuloksen erottamiseksi. Tulehdusmarkkerituloksia voidaan tarkastella vain ryhmätasolla vertaamalla ryhmien tulehdusmarkkeritasoja. Tulosten tulkittaa vaikeuttavat useat sekoittavat tekijät (esim. tupakointi, ikääntyminen, sairaudet), joiden yhteyks tulehdusmarkkeritasoihin tunnetaan vielä puutteellisesti.

Sekä seerumi- että uloshengitysilman kondensaatinäytteet vaativat syväjäälämpötilaa (-80 °C) näytteenotosta analysointivaiheeseen saakka. Tämä voidaan toteuttaa joko syväjäähäpakastimen avulla tai lyhytaikaisesti sijoittamalla näytteet hiilihappojäähän. Koska tulehdusmarkkereiden määrittämissarjoilla voidaan saada toisistaan poikkeavia tuloksia, vertailtavat näytteet tulee analysoida yhtä aikaa.

Tutkimuksessa käytettyjen tutkimusmenetelmien osalta tarvitaan vielä lisätutkimuksia, ennen kuin niiden käyttö voidaan vakiinnuttaa.

Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimus toteutettiin suuressa teräsvalimossa, joka osallistui myös aiempaan valimotutkimukseen. Kyseisessä valimossa on tehty työhygieenisia mitauksia aina 1970-luvulta saakka, joten työpaikan työhygieeninen taso on varsin hyvin tie-

dossa. Aiemmassa valimotutkimuksessa näiden mittaustulosten ja työntekijöiden työhistorian avulla määritettiin kullekin osallistujalle kumulatiivinen kokonaispölyaltistuminen (mgv). Kokeneet työhygieenikot tekivät kumulatiivisen altistumisen arvion, joten arviota voidaan pitää melko luotettavana. Altistumisen arviota vaikeutti kuitenkin se, että suojainten käytön historiaa ei pystytty tarkasti määrittämään.

Tutkimuksessa pystyimme vakioimaan tulokset askivuosien osalta. Tupakoinnin vakiointi on tärkeää, sillä tupakoinnilla tiedetään olevaan vaikutuksia tulehdusmarkkereihin.

Tutkimuksessa määritettiin uudelleen aiemman valimotutkimuksen yhteydessä otetut uloshengitysilman kondensaatin ja seerumin tulehdusmarkkerit. Näytteitä oli säilytetty syväjäähdytyksessä seuranta-ajan. Aiemmat ja uudet näytteet määritettiin samanaikaisesti samoilla määrittysarjoilla, jotta määrittysarjoista johtuvat erot voitiin välttää. Toisaalta joidenkin markkereiden osalta määrittysmenetelmissäkin oli tapahtunut muutosta seuranta-ajalla, jolloin vanhojen ja uusien markkeritulosten vertaaminen olisi ollut mahdotonta.

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimuksen osallistumisprosentti oli 55 % (135 henkilöä), jota voidaan pitää kohtalaisena. Tutkimukselle asetetusta osallistujatavoitteesta (200 henkilöä) jäätin selvästi lisäkrytoinnin jälkeenkin. Tämän myötä alaryhmittäisessä tarkastelussa ryhmäkoot jäivät tavoitetta pienemmiksi vaikuttaen tilastanalyysiin.

Johtopäätöksissä tulee olla varovainen, koska seuranta-aineistomme on liian pieni ja valikoitunut antakseen luotettavan vastauksen sairauksien syntyä ennustavaan kysymykseen. Lisätutkimukset sellaisessa työntekijäjoukossa, jossa sairastuneita on enemmän, antaisivat lisätietoa.

Seurantatutkimus toteutettiin yhdessä suuressa valimossa, joka vaikeuttaa tulosten yleistämistä koko valimoteollisuuteen. Tulokset ovat yleistettävissä suuren kokoluokan valimoon, mikäli työntekijöiden altistumishistoria milligrammavuosina on määritettävissä.

Harhojen käsittely

Seurantatutkimukseen osallistuneet olivat keskimäärin vanhempia kuin osallistumattomat ($p < 0.001$). Osallistujat ja osallistumattomat eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi pölyaltisteisten työvuosien, pölyaltistumisen milligrammavuosien tai spirometriatulosten osalta. Osallistujat ja osallistumattomat eivät eronneet tilastollisesti merkittävästi myöskään koetun terveydentilan, hengityselinsairauksien esiintyvyyden, tupakointitavan, tupakoinnin askivuosien tai aiemman valimotutkimuksen markkeritulosten osalta. Siten on epätodennäköistä, että seurantatutkimuksen osallistujiin liittyisi merkittävää valikoitumisharhaa.

Terve-työntekijävaikutus on mahdollinen, sillä valimotyöntekijöille tehdään terveystarkastus ennen työtehtävien aloittamista sekä säännöllisesti työuran aikana. Työntekijät, joilla on entuudestaan hengityselinsairauksia, hakeutuvat epätodennäköisesti valimotyöhön. Toisaalta henkilöt, joille ilmaantuu hengitysteiden oireita, saattavat vaihtaa työpaikkaa terveydellisten syiden vuoksi. On myös mahdollista, että poistuneista henkilöistä tutkimukseen osallistuneet olivat parempikuntoisia kuin osallistumattomat.

Aiemmassa valimotutkimuksessa kysyttiin 80 aiemmalta valimotyöntekijältä syitä työstä poisjäämiseen. Terveydelliset syyt olivat vaikuttaneet työstä possiirtymiseen 40 %:lla ja näistä 22 %:lla hengityselinoireet olivat pääasiallinen terveydellinen syy. Tässä tutkimuksessa yrityksen palveluksesta poistuneita (altistuneita tai verrokkeja) oli 46 tutkittua. Näistä 22 % (10 henkilöä) ilmoitti, että terveydentila oli vaikuttanut siirtymiseen pois yrityksen palveluksesta. Näistä 8 henkilöä oli työskennellyt valimotyössä ja 2 henkilöä oli altistumattomia verrokkeja. Lisäksi 22 % (10 henkilöä) ilmoitti vaihtaneensa osastoa työssä ollessa terveydentilan vuoksi.

Muistamisharha on mahdollinen, mikäli osallistujat muistavat epätarkasti kyselylomakkeessa tiedusteltuja tietoja, esim. todettuja sairauksia tai oireita. Muistamisharha on myös mahdollisesti vaikuttanut aiemmassa valimotutkimuksessa tehtyyn altistumisarvioon, mikäli osallistuja on muistanut epätarkasti työhistoriatietojaan. Tällainen muistamisharha on voinut vaikuttaa tutkitun sijoittumiseen altistumisalaryhmittäisessä tarkastelussa.

6 LOPPUYHTEENVETO

Valimotyö on muuttunut viimeisten vuosikymmenten aikana, niin kuin työelämä muutenkin. Kuitenkin valimotyössä altistutaan edelleen merkittävästi erilaisille hiukkas- ja pölymäisille altisteille, jotka vaikuttavat työntekijöiden hengityselinterveyteen.

Aiemmassa valimotutkimuksessa vuonna 2004 totesimme muun muassa, että alveolaarisen NO:n sekä seerumin CRP:n ja interleukiini 8:n arvot kohoavat sitä enemmän, mitä enemmän henkilö on pölyille altistunut. Tämä tutkimus tehtiin, jotta voitaisiin selvittää, enakoivatko kohonneet tulehdusmerkkiaineiden tasot myöhemmin mahdollisesti ilmeneviä hengitystieoireita, keuhkojen toimintakokeiden muutoksia tai hengityselinsairauksia. Kiinnostuksen kohteena oli myös, lisääkö pölyaltistumisen jatkuminen tulehdusmuutoksia, joita markkeritasot heijastavat.

Tässä tutkimuksessa saatiin lukuisia kiinnostavia tuloksia. Positiivista oli, että seuranta-aikana tupakointi oli vähentynyt. Seuranta-aikana ilmaantui kolme astmatapausta ja 9 tapaus kroonista keuhkoputkitulehdistusta. Kaikki tapaukset olivat valimopölylle altistuneille henkilöille, mikä viittaa siihen, että valimopöly voi edelleen aiheuttaa työperäisiä sairauksia. Samoin tietyt keuhkojen toimintakokeiden tulokset laskivat valimotyössä olevilla tai siitä poistuneilla verrokkeja enemmän.

Löydökset viittaavat siihen, että seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta, -sairautta tai alentuneita keuhkojen toimintakoetuloksia on edeltänyt matala-asteinen systeeminen tulehdusreaktio, joka on ollut havaittavissa jo vuonna 2004 tehdyissä tutkimuksissa. Tähän matala-asteiseen tulehdusreaktioon liittyvistä tulehdusmarkkereista keskeisimmät vaikuttavat olevan ennustemielessä seerumin CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 ja YKL-40.

Seuranta-ajalla altistuneiden uloshengityksen alveolaarinen NO vaikutti kohonneen enemmän kuin verrokeilla ja paljon altistuneilla noin kaksi kertaa enemmän kuin vähän altistuneilla. Tämä viittaa siihen, että valimopölyaltistuminen voi aiheuttaa lievääasteisen tulehduksen keuhkorakkulatasolla, mikä heijastuu alveolaarisen NO:n määrään ja siten alveolaarista NO:ta voitaisiin käyttää, jos halutaan seurata valimoaltistumisen vaikutuksia ennen kuin ne näkyvät tavanomaisissa tutkimuksissa tai koettuina oireina.

Valimotyöstä poistuneiden henkilöiden uloshengitysilman alveolaarisen NO:n nousu oli noin kaksinkertainen verrattuna valimotyössä oleviin tai verrokkeihin. Löydös viittaa siihen, että pölyaltistumisen indusoima tulehdusreaktio keuhkokudoksessa ei pysähdy pölyaltistumisen päätyttyä, minkä vuoksi altistumisen rajoittaminen työaikana (tekniset ratkaisut, suojainten käyttö) on tärkeää myös työuran jälkeistä aikaa ajatellen.

Näiden tulosten yleistettävyyttä rajoittaa se, että tutkimukselle asetettu osallistujatavoite jäi saavuttamatta ja sen vuoksi osallistujien lukumäärä jäi valitettavasti suhteellisen vähäiseksi. Tulokset kuvastavat muutoksia ryhmätasolla, ja menetelmien käyttäminen yksilötason diagnostiikkaan edellyttää lisätutkimuksia. Valimotyöhön on lähtökohtaisesti valittu henkilöitä, joilla ei ole ollut merkittäviä hengityselinsairauksia, ja toisaalta työstä on poistunut henkilöitä, joilla on ollut terveydellisiä syitä. Myös tutkimuksiin ovat mahdollisesti osallistuneet varsinkin työstä poistuneista henkilöistä ne, jotka ovat terveempiä kuin poistuneet keskimäärin.

Huolimatta näistä rajoituksista tämä tutkimus antaa ainutlaatuista tietoa valimoaltistumisen pitkäaikaisvaikutuksista hengitystieoireisiin ja -sairauksiin, keuhkojen toimintakokeisiin sekä seerumin ja uloshengitysilman tulehdusmarkkereihin ja näiden keskinäisistä suhteista.

Näiden tutkimustulosten valossa tulehdusmarkkerit ja niiden seuranta-ajan muutokset heijastavat pölyaltistumisen indusoimia muutoksia sekä työntekijän pitkää työhistoriaa pölyssä työssä. Lisäksi tutkimuksessa käytettyjä tulehdusmarkkereita sekä niiden seuranta-ajan muutoksia voidaan käyttää osin ennustavina tekijöinä alempien hengitysteiden oireiden ja sairauksien sekä alentuneen keuhkofunktion kehittymisessä.

Jatkotutkimukset sellaisessa työntekijäjoukossa, jossa sairastuneiden määrä olisi suurempi, antaisi tärkeää lisätietoa. Tutkimuksessa käytettyjen tutkimusmenetelmien osalta tarvitaan myös vielä lisätutkimuksia, ennen kuin niiden käyttö voidaan vakiinnuttaa.

LÄHTEET

Aaron SD, Vandemheen KL, Ramsay T, Zhang C ym. Multi analyte profiling and variability of inflammatory markers in blood and induced sputum in patients with stable COPD. *Respir Res* 2010 Apr 22; 11: 41.

Agusti AGN, Villaverde JM, Togores B. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 523-528.

Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W ym. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7(5): e37483.

Al-Mutairi SS, Mojiminiyi OA, Shihab-Eldeen A, Rammah TA ym. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers. *Dis Markers* 2011; 31(1): 1-7.

Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993 Oct; 6(9): 1368-70.

American Thoracic Society. Committee on diagnostic standars for nontuberculous respiratory diseases. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 85: 762-9.

American Thoracic Society Statement: Occupational Contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787-797.

American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715.

American Thoracic Society. Recommendations for standardised procedures for the offline and online measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005a; 160: 2104-2117.

American Thoracic Society. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005b; 26: 319-338.

Andelid K, Bake B, Rak S, Lindén A ym. Myeloperoxidase as a marker of increasing systemic inflammation in smokers without severe airway symptoms. *Respir Med* 2007 May; 101(5): 888-95.

Andersson L, Bryngelsson IL, Ohlson CG, Nayström P ym. Quartz and Dust Exposure in Swedish Iron Foundries. *J Occup Environ Hyg* 2013; 6: 9-18.

Ansarin K, Chatkin JM, Ferreira IM, Gutierrez CA ym. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function. *Eur Respir J* 2001 May; 17(5): 934-8.

Antczak A, Ciebada M, Pietras T, Piotrowski WJ ym. Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic oxidative pulmonary disease. *Arch Med Sci* 2012 May 9;8(2):277-85.

Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 May; 34(3): J258-65. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.003.

Atkinson JJ, Lutey BA, Suzuki Y, Toennies HM ym. The role of matrix metalloproteinase-9 in cigarette smoke-induced emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Apr 1;183(7):876-84.

Bade G, Khan MA, Srivastava AK, Khare P ym. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 Aug 5;9: 759-73. doi: 10.2147/COPD.S61347. eCollection 2014.

Barath S, Mills NL, Adelroth E, Olin AC ym. Diesel exhaust but not ozone increases fraction of exhaled nitric oxide in a randomized controlled experimental exposure study of healthy human subjects. *Environ Health* 2013 Apr 20; 12: 36.

Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007 May; 119(5): 1055-62; quiz 1063-4.

Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG ym. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010 Sep; 138(3):682-92.

Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014 Mar; 35(1): 71-86.

Barregaard L, Sallsten G, Andersson L, Almstrand AC ym. Experimental exposure to wood smoke: Effects on airway inflammation and oxidative stress. *Occup Environ Med* 2008; 65(5):319-24.

Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005; 128: 1239-44.

Bergdahl IA, Torén K, Eriksson K, Hedlund U ym. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004; 23: 402-406.

Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE ym. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002 May 1; 89(9): 1117-9.

Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M ym. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986-991.

Besnard AG, Sabat R, Dumoutier L, Renauld JC ym. Dual Role of IL-22 in allergic airway inflammation and its cross-talk with IL-17A. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 May 1;183(9):1153-63.

Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J* 2005 Dec; 26(6):1009-15.

Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58(4):294-8.

Blanc P, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Mar; 11(3):251-7.

Blanc P, Iribarren C, Trupin L, Earnest G ym. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009 Jan; 64(1):6-12.

Blidberg K, Palmberg L, James A, Billing B ym. Adhesion molecules in subjects with COPD and healthy non-smokers: a cross sectional parallel group study. *Respir Res.* 2013 May 1;14:47.

Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U ym. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005 May 1; 174(9):5789-95.

Bradshaw LM, Fishwick D, Slater T, Pearce N. Chronic bronchitis, work related respiratory symptoms, and pulmonary function in welders in New Zealand. *Occup Environ Med.* 1998 March; 55(3): 150-154.

Brajer B, Batura-Gabryel H, Nowicka A, Kuznar-Kaminska B ym. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J Physiol Pharmacol* 2008 Dec;59 Suppl 6:145-52.

Breyer MK, Rutten EP, Vernooij JH, Spruit MA ym. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir Med* 2011 Jul;105(7):1046-53.

Breyer MK, Rutten EP, Locantore NW, Watkins ML ym.; ECLIPSE Investigators (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints). Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2012 Sep; 42(9):983-91.

Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB ym. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 52-59.

- Brindicci C, Ito K, Barnes PJ, Kharitonov SA. Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity. *Chest* 2007 May; 131:1353-62.
- Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17-22.
- Carolan BJ, Kim YI, Williams AA, Kechris K ym. The association of adiponectin with computed tomography phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Sep 1; 188(5):561-6.
- Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased inflammatory markers in the exhaled breath condensate of cigarette smokers. *Eur Respir J* 2003 Apr; 21(4):589-93.
- Chan KH, Yeung SC, Yao TJ, Ip MS ym.; COPD Study Group of the Hong Kong Thoracic Society. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Sep; 14(9):1193-200.
- Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P ym. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1810-13.
- Chinn DJ, Stevenson IC, Cotes JE. Longitudinal respiratory survey of shipyard workers: effects of trade and atopic status. *Br J Ind Med* 1990 Feb; 47(2):83-90.
- Chow S, Campbell C, Sandrini A, Thomas PS ym. Exhaled breath condensate biomarkers in asbestos-related lung disorders. *Respir Med* 2009 Aug; 103(8):1091-7.
- Christiani DC, Wang XR, Pan LD, Zhang HX ym. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-yr follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar; 163(4):847-53.
- Christiani DC, Ye TT, Wegman DH, Eisen EA ym. Cotton dust exposure, across-shift drop in FEV1, and five-year change in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Nov; 150(5 Pt 1):1250-5.
- Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM ym. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007 Nov 15; 357(20):2016-27.
- Corradi M, Majori M, Cacciani GC, Consigli GF ym. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999 Jul; 54(7):572-5.
- Cotes JE, Feinmann EL, Male VJ, Rennie FS ym. Respiratory symptoms and impairment in shipyard welders and caulker/burners. *Br J Ind Med* 1989 May; 46(5):292-301.
- De Moraes MR, da Costa AC, Corrêa Kde S, Junqueira-Kipnis AP ym. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers

with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 Jul 29;9:735-43. doi: 10.2147/COPD.S64135. eCollection 2014.

Delen FM, Sippel JM, Osborne ML, Law S ym. Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis: comparison with asthma and COPD. *Chest* 2000 Mar; 117(3):695-701.

Duodecim. Käypä hoito –suositus. Keuhkohtaumatauti. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Julkaistu 13.06.2014. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset>. Viitattu 15.11.2014.

Duodecim. Käypä hoito -suositus. Astma. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Julkaistu 24.09.2012. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset>. Viitattu 15.11.2014.

Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyper-responsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar; 157(3 Pt 1):894-8.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D ym. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:693-718.

Ellingsen DG, Ulvestad B, Andersson L, Barregard L. Pneumoproteins and inflammatory biomarkers in asphalt pavers. *Biomarkers* 2010; 15(6):498-507.

Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ, Jareno J ym. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48:3-7.

European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.

Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G ym. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:418-424.

Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, Cagnazzo MG ym. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(4):753-63.

Garcia P, Sood A. Adiponectin in pulmonary disease and critically ill patients. *Curr Med Chem* 2012; 19(32):5493-500.

Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L ym. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res* 2010; 25:11:63.

Gelb AF, Taylor CF, Nussbaum E, Gutierrez C ym.. Alveolar and airway sites of nitric oxide inflammation in treated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; Oct 1; 170(7): 737-41.

Gelb AF, Flynn Taylor C, Krishnan A, Fraser C. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD. *Chest* 2010a; 137(8):575-84.

Gelb AF, George SC, Silkoff PE, Krishnan A ym. Central and peripheral airway/alveolar sites of exhaled nitric oxide in acute asthma. *Thorax* 2010b; Jul 65(7):619-25.

George SC, Högman M, Permutt S ym. Modeling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 2004; 96: 831-839.

Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM ym. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005 Jan; 99(1):84-90.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://www.goldcopd.org/>. Viitattu 14.11.2014.

Gomes J, Lloyd OL, Norman NJ, Pahwa P. Dust exposure and impairment of lung function at a small iron foundry in a rapidly developing country. *Occup Environ Med* 2001 Oct; 58(10):656-62.

Gosset P, Lassalle P, Vanhée D, Wallaert B ym. Production of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 by human alveolar macrophages exposed to in vitro coal mine dust. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 431-6.

Guerra S, Halonen M, Sherrill DL, Venker C ym. The relation of circulating YKL-40 to levels and decline of lung function in adult life. *Respir Med* 2013 Dec; 107(12):1923-30.

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E ym. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006 Sep; 28(3):523-32.

Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H ym. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009 Aug; 103(8):1231-8.

Hilt B, Qvenild T, Holme J, Svendsen K ym. Increase in interleukin-6 and fibrinogen after exposure to dust in tunnel construction workers. *Occup Environ Med* 2002 Jan; 59(1):9-12.

Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H, Minakata Y ym. Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD. *J Breath Res* 2013 Dec; 7(4):046002. doi: 10.1088/1752-7155/7/4/046002.

Hnizdo E, Baskind E, Sluis-Cremer GK. Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners. *Scand J Work Environ Health* 1990 a Dec; 16(6): 411-22.

Hnizdo E. Combined effect of silica dust and tobacco smoking on mortality from chronic obstructive lung disease in gold miners. *Br J Ind Med* 1990 b Oct; 47(10): 656-64.

Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; Oct15; 156(8): 738-46.

Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003; 60: 237-243.

Hoffmeyer F, Harth V, Bunger J, Bruning T ym. Leukotriene B₄, 8-iso-prostaglandin F₂ alpha, and pH in exhaled breath condensate from asymptomatic smokers. *J Physiol Pharmacol* 2009 Nov; 60 Suppl 5: 57-60.

Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, Madsen H ym. Plasma YKL-40 and all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2013 Dec 30; 13: 77.

Hong Z, Lin YM, Qin X, Peng JL. Serum MMP-9 is elevated in children with asthma. *Mol Med Rep* 2012 Feb; 5(2): 462-4.

Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, ym. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005 Sep; 26(3): 523-48.

Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, Nilssen S ym. Decline in FEV₁ and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993 Sep; 6(8): 1095-103.

Husman K, Koskenvuo M, Kaprio J, Terho EO ym. Role of environment in the development of chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987; 152: 57-63.

Högman M., Holmkvist T., Wegener T ym. Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. *Respir Med* 2002a; 96(1): 24-30.

Högman M, Holmkvist T, Wälinder R, Meriläinen P ym. Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. *Clin Sci (Lond)*.2002b Jul; 103(1): 15-9.

Janson C, Ludviksdottir D, Gunnbjörnsdottir M, Björnsson EH ym.; BHR-study group. Circulating adhesion molecules in allergic and non-allergic asthma. *Respir Med* 2005 Jan; 99(1): 45-51.

- Janssen LJ. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:L1067-82.
- Kanazawa H, Shoji S, Yoshikawa T, Hirata K ym. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1998 Oct; 28(10): 1244-50.
- Karadag F, Karul AB, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung* 2008 Nov-Dec; 186(6): 403-9.
- Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb; 153(2): 530-4.
- Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Feb; 155(2): 449-53.
- Keman S, Willemse B, Tollerud DJ, Guevarra L ym. Blood interleukin-8 production is increased in chemical workers with bronchitic symptoms. *Am J Ind Med* 1997 Dec; 32(6): 670-3.
- Kersul AL, Iglesias A, Rios Á, Noguera A ym. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Broncopneumol* 2011 Apr; 47(4): 176-83.
- Kessler R, Partridge MR, Miravitelles M, Cazzola M ym. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37: 264-72.
- Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V ym. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug; 152(2): 609-12.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000 Oct; 16(4): 781-92.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 1: 1-32.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory responses. *Chest* 2006 Nov; 130(5): 1541-6.
- Kim JY, Chen JC, Boyce PD, Christiani DC. *Occup Environ Med* 2005 Mar; 62(3): 157-63. Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES ym. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Sep; 19(6): 535-40.

Ko FW, Lau CY, Leung TF, Wong GW ym. Exhaled breath condensate levels of 8-isoprostane, growth related oncogene alpha and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006 Apr; 100(4): 630-8.

Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factors predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol* 2000 Oct1; 152(7): 628-32.

Koskela K, Oksa P, Sauni R, Linnainmaa M ym. Pulmonary inflammation in foundry workers. *Käsikirjoitus* 2014.

Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P ym. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest*. 2003 Oct; 124(4): 1373-80.

Kostikas K, Gaga M, Papatheodorou G, Karamanis T ym. Leukotriene B4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma. *Chest*. 2005 May; 127(5): 1553-9.

Kotaniemi JT, Sovijärvi A, Lundbäck B. Chronic obstructive pulmonary disease in Finland: prevalence and risk factors. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2005; 3: 331-9.

Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokerta A ym. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med* 2010; 104 (1): 40-6.

Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS ym. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Ther Adv Respir Dis* 2008 Apr; 2(2): 55-64.

Kuo HW, Chang CL, Liang WM, Chung BC. Respiratory abnormalities among male foundry workers in central Taiwan. *Occup Med (Lond)* 1999 Nov; 49(8): 499-505.

Kärävä R, Hernberg S, Koskela RS, Luoma K. Prevalence of pneumoconiosis and chronic bronchitis in foundry workers. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2 Suppl 1: 64-72.

Labquality 2011. Spirometria- ja PEF-mittausten suoritus ja tulkinta. *Moodi* 3/2011, 12. painos.

Larochelle J, Freiler J, Dice J, Hagan L. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *J Asthma* 2007 Sep; 44(7): 509-13.

Lehouck A, Carremans C, De Bent K, Decramer M ym. Alveolar and bronchial exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2010; 104(7): 1020-6.

Lehtimäki L, Turjanmaa V, Kankaanranta H, Saarelainen S ym. Increased bronchial nitric oxide production in patients with asthma measured with a novel method of different exhalation flow rates. *Ann Med* 2000; 32: 417-423

Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Hahtola P ym. Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001a; 163: 1557-1561.

Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V ym. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J* 2001b; 18: 635-639.

Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V ym. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J* 2002; 20: 841-845.

Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V ym. Peripheral inflammation in patients with asthmatic symptoms but normal lung function. *J Asthma*. 2005 Sep; 42(7): 605-9.

Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annala I ym. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur Respir J* 2010a; 35: 72-78.

Lehtimäki L, Oksa P, Järvenpää R, Vierikko T ym. Pulmonary inflammation in asbestos-exposed subjects with borderline parenchymal changes on HRCT. *Respir Med* 2010b Jul; 104(7): 1042-9.

Lehtonen H, Oksa P, Lehtimäki L, Sepponen A ym. Increased alveolar nitric oxide concentration and high levels of leukotriene B(4) and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in patients with asbestosis. *Thorax* 2007; 62: 602-607.

Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, Nieminen R ym. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma. *J Inflamm (Lond)* 2011; 8: 12.

Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Nieminen R, Oksa P ym. Adipokine adiponectin is associated with the degree of lung fibrosis in asbestos-exposed workers. *Respir Med*. 2012 Oct; 106(10): 1435-40.

Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, Nieminen R ym. Adiponectin is associated with dynamic hyperinflation and a favourable response to inhaled glucocorticoids in patients with COPD. *Respir Med* 2014 Jan; 108(1): 122-8.

Létuvé S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M ym. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008 Oct 1; 181(7): 5167-73.

Liang R, Zhang W, Song YM. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. *Mol Med Rep.* 2013 May; 7(5): 1470-6.

Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD ym. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.

Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers? *Occup Environ Med* 2000; 57: 274-278.

Malinowski A, Janson C, Holmkvist T, Norbäck D ym. Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Eur Respir J* 2006 Aug; 28(2): 339-45.

Mandryk J, Alwis KU, Hocking AD. Work-related symptoms and dose-response relationships for personal exposures and pulmonary function among woodworkers. *Am J Ind Med* 1999 May; 35(5): 481-90.

Maniscaldo M, Grieco L, Galdi A, Lundberg JO ym. Increase in exhaled nitric oxide in shoe and leather workers at the end of the work-shift. *Occup Med (Lond)* 2004; 54: 404-7.

Manning CB, Vallayathan V, Mossman BT. Diseases caused by asbestos: mechanisms of injury and disease development. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 191-200.

Martin TR, Pistorese BP, Chi EY, Goodman RB ym. Effects of leukotriene B₄ in the human lung. Recruitment of neutrophils into the alveolar spaces without a change in protein permeability. *J Clin Invest* 1989; 84: 1609-1619.

Martins Ferreira I, Hazari MS, Gutierrez C, Zamel N ym. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6): 1012-1015.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.

Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P ym. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar; 157(3 Pt 1): 998-1002.

McSharry CP, McKay IC, Chaudhuri R, Livingston E ym. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jul; 116(1): 88-93.

Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J ym. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jul; 160(1): 216-20.

Montuschi P, Collins JV, Ciabattomi G, Lazzeri N ym. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep; 162 (3 Pt 1): 1175-7.

Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001 Aug; 120(2): 496-501.

Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr; 109(4): 615-20.

Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattomi G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003; 58(7): 585-8.

Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin Chim Acta* 2005 Jun; 356(1-2): 22-34.

Moore VC, Anees W, Jaakkola MS, Burge CB ym. Two variants of occupational asthma separable by exhaled breath nitric oxide level. *Respir Med* 2010 Jun; 104(6): 873-9.

Naveed B, Weiden MD, Kwon S, Gracely E ym. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185; 392-399.

Navratilova Z, Zatloukal J, Kriegova E, Kolek V ym. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012 Aug; 17(6): 1006-12.

Ohlson CG, Berg P, Bryngelsson IL, Elihn K ym. Inflammatory markers and exposure to occupational air pollutants. *Inhal Toxicol* 2010 Nov; 22(13): 1083-90.

Oksa P ym. Työntekijöiden Ohta T, Yamashita N, Maruyama M, Sugiyama E ym. Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1998; 92: 922-927.

hengitystieoireet ja – sairaudet teräs – ja rautavalimoissa. Loppuraportti Työsuojelurahastolle. Työterveyslaitos. Tampere 2008.

Olin AC, Ljungkvist G, Bake B, Hagberg S ym. Exhaled nitric oxide among pulpmill workers reporting gassing incidents involving ozone and chlorine dioxide. *Eur Respir J* 1999; 14: 828-831.

Olin AC, Andersson Em Andersson M, Granung G ym. Prevalence of asthma and exhaled nitric are increased in bleachery workers exposed to ozone. *Eur Respir J* 2004 Jan; 23(1): 87-92.

Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L ym. Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Feb 15; 181(4): 324-7.

Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, Stock SR ym. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 38-48.

Palda VA. Is foundry work a risk for cardiovascular disease? A systematic review. *Occup Med (Lond)* 2003 May; 53(3): 179-90.

Papi A, Bellettato CM, Bracchioni F, Romagnoli M ym. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 May 15; 173(10): 1114-21.

Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F ym. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Nov; 162(5): 1773-7.

Pelclová D, Fenclová Z, Kacer P, Navrátil T ym. 8-isoprostane and leukotrienes in exhaled breath condensate in Czech subjects with silicosis. *Ind Health* 2007 Dec; 45(6): 766-74.

Pelclová D, Fenclová Z, Kacer P, Kuzma M ym. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress in exhaled breath condensate in subjects with asbestos exposure. *Ind Health* 2008 Oct; 46(5): 484-9.

Pelclová D, Fenclová Z, Včková S, Lebedová J ym. Leukotrienes B4, C4, D4 and E4 in the exhaled breath condensate (EBC), blood and urine in patients with pneumoconiosis. *Ind Health* 2012; 50(4): 299-306.

Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA ym. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-9.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003 Jun 15; 111(12): 1805-1812.

Pietinalho A, Kontula E. Kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja keuhkohtaumataudin ehkäisy- ja hoito-ohjelman väliraportti valmistunut. *Suomen Lääkärilehti* 2004; 36: 3299-3302.

Piipari R, Piirilä P, Keskinen H, Tuppurainen M ym. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 1532-1537.

Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M ym. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006 Jan; 61(1): 23-8.

- Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D ym. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax* 2007 Jul; 62(7):595-601.
- Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, de Torres JP ym. Inflammatory and repair serum biomarker pattern: association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res* 2012 Aug 20; 13: 71.
- Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, Morjaria JB ym. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med* 2013 Oct; 8(7):567-74.
- Post W, Heederik D, Houba R. Decline in lung function related to exposure and selection processes among workers in the grain processing and animal feed industry. *Occup Environ Med* 1998 May; 55(5):349-55.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: oxidative stress study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
- Reseland JE, Mundal HH, Hollung K, Haugen F ym. Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005 Jul; 73(1)43-9.
- Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003 Feb; 58(2): 175-82.
- Riise GC, Larsson S, Löfdahl CG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1673-1677.
- Romano SJ. Selectin antagonists : therapeutic potential in asthma and COPD. *Treat Respir Med* 2005; 4(2): 85-94.
- Rosenman KD, Reilly MJ, Rice C, Herzberg V ym. Silicosis among Foundry Workers. Implication for the Need to Revise the OSHA Standard. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 890-900.
- Roy K, Borrill ZL, Starkey C, Hazel AL ym. Use of different exhaled nitric oxide multiple flow rate models in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 651-9.
- Sauni R, Oksa P, Lehtimäki L, Toivio P ym. Increased alveolar nitric oxide and systemic inflammation markers in silica-exposed workers. *Occup Environ Med* 2012 Apr; 69(4): 256-60.
- Shaaban R, Kony S, Driss F, Leynaert B ym. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respir Med* 2006 Dec; 100(12): 2112-20.
- Shite JK, Vrugt B, Lindley IJ, Holgate ST ym. Free and complexed interleukin-8 in blood and bronchial mucosa in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jun; 155(6): 1877-83.

Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1218-1228.

Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003a Aug; 58(8): 695-8.

Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of car-diovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003b Mar 25; 107(11): 1514-9.

Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006 Apr; 61(4): 300-5.

Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* (1985) Mar 2010; 108(3): 744-753.

Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A ym. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-1. *Thorax* 2003; 58: 752-756.

Suadicani P, Hein HO, Meyer HW, Gyntelberg F. Exposure to cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53-75 years: the Copenhagen Male Study. *Occup Environ Med* 2001 Mar; 58(3): 160-4.

Sunuyer J, Zock JP, Kromhout H, Garcia-Esteban R ym.; Occupational Group of the European Community Respiratory Health Survey. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Nov 1; 172(9): 1139-45.

Susitaival P, Husman T (toim.) ja Tuohilampiryhmä. Tuohilampi-kysymyssarjat - Kyselylomakkeisto hengityselinten, ihon ja silmien yliherkkyyssairauksien väestötutkimuksia varten. Hakapaino Oy Kuopio 1996, 104 s.

Swiston JR, Davidson W, Attridge, Li GT ym. Wood smoke exposure induces a pulmonary and systemic inflammatory response in firefighters. *Eur Respir J* 2008 Jul; 32(1): 129-38.

Säynäjäkangas O, Lampela P, Pietinalho A, Kontula E ym. Keuhkohtaumataudin valtakunnallinen ehkäisy- ja hoito-ohjelma puolivälissä. *Suomen Lääkärilehti* 2003; 46: 4729-4732.

Táلامo C, De Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R ym. Diagnosis labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131: 60-7.

Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B ym. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J* 2010 Apr; 35(4): 757-60.

Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006 Sep; 61(9):817-27.

Taylor JD. COPD and the response of the lung to tobacco smoke exposure. *Pulm Pharmacol & Ther* 2010; 23: 376-83.

Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I ym. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland. *Respir Med* 2009 Oct; 103(10): 1548-53.

Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Smith LJ, Kalhan R ym. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res* 2010 Dec 9; 11: 176.

Tilemann L, Gindner L, Meyer F, Szecsenyi J ym. Differences in local and systemic inflammatory markers in patients with obstructive airways disease. *Prim Care Respir J* 2011 Dec; 20(4): 407-14.

Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009 Jan 29; 9: 7.

Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* 1998 Aug; 85(2): 653-66.

Tulinska J, Jahnova E, Dusinska M, Kuricova M ym.. Immunomodulatory effects of mineral fibres in occupationally exposed workers. *Mutat Res* 2004 Sep 3; 553(1-2): 111-24.

Työterveyslaitos. KAMAT-tietokortti. Valimon sulatus-, valu-, tyhjennys-, puhdistus- ja vii-meistelytyöt. <http://www.ttl.fi/partner/kamat/tietokortteihin/sivut/default.aspx>. Päivitetty 22.04.2010a. Viitattu 15.11.2014.

Työterveyslaitos. KAMAT-tietokortti. Valimotyö: malliveistämöt, hiekanvalmistus, keernanteke, kaavaus. <http://www.ttl.fi/partner/kamat/tietokortteihin/sivut/default.aspx>. Päivitetty 22.04.2010b. Viitattu 15.11.2014.

Ulvestad B, Bakke B, Melbostad E, Fuglerud P ym. Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers. *Thorax* 2000 Apr; 55(4): 277-82.

Ulvestad B, Lund MB, Bakke B, Djupesland PG ym. Gas and dust exposure in underground construction is associated with signs of airways inflammation. *Eur Resp J* 2001; 17: 416-21.

Ulvestad B, Randem BG, Hetland S, Sigurdardottir G ym. Exposure, lung function decline and systemic inflammatory response in asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33(2): 114-12.

- Walter RE, Wilk JB, Larson MG, Vasan RS ym. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest* 2008 Jan; 133(1): 19-25.
- Van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2009 Nov; 11(11): 2899-937.
- Vanhée D, Gosset P, Boitelle A, Wallaert B ym. Cytokines and cytokine network in silicosis **and coal workers' pneumoconiosis**. *Eur Respir J* 1995; 8: 834-842.
- Vermeulen R, Heederik D, Kromhout H, Smit HA. Respiratory symptoms and occupation: a cross-sectional study of the general population. *Environ Health* 2002 Dec 9; 1(1): 5.
- Westberg H, Andersson L, Bryngelsson IL, Ngo Y ym. Cancer morbidity and quartz exposure in Swedish iron foundries. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86: 499-507.
- White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS ym. Human adipsin is identical to complement factor D and is ex-pressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992; 267: 9210-13.
- Viljanen AA, Halttunen PK, Kreuz KE, Viljanen BC. Spirometric studies in non-smoking, healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 159: 5-20.
- Wirtz PH, von Känel R, Kunz-Ebrecht S, Ehlert U ym. Enhanced glucocorticoid sensitivity of cytokine release from circulating leukocytes stimulated with lipopolysaccharide in healthy male smokers. *Brain Behav Immun* 2004 Nov; 18(6): 536-43.
- Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA ym. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012 Jul; 142(1): 86-93.
- Woodside DG, Vanderslice P. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *BioDrugs* 2008; 22(2): 85-100.
- Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Is there a connection? *Proc Am Thoracic Soc* 2009; 6: 638-647.
- Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A ym. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997 Aug; 112(2): 505-10.
- Zhang L, Cheng Z, Liu W, Wu K. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and spu-tum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2013 Aug; 10(4): 459-65.
- Zhao Y, Yang J, Gao YD, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151(4): 297-307.

Zhu A, Ge D, Zhang J, Teng Y ym. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res* 2014; 19(1): 12.

Zhu J, Cao Y, Li K, Wang Z ym. Increased expression of aryl hydrocarbon receptor and interleukin 22 in patients with allergic asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011 Sep; 29(3): 266-72.

Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H ym. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. An international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun; 163(7): 1572-7.

LIITTEET

1. Tiedote tutkimuksesta
2. Suostumus
3. Kyselylomake

LIITE 1

TIEDOTE TUTKITTAVALLE

Valimotyöntekijöiden 6 v. seurantatutkimus – Uloshengitysilman tulehdusmarkerit työperäisten keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa

Pyydämme Teitä osallistumaan tutkimukseen, jossa tutkitaan valimotyöntekijöiden keuhkoputkien ja keuhkojen terveydentilaa samoilla tutkimusmenetelmillä kuin aiemmassa valimotutkimuksessa, johon olette osallistuneet v. 2004-2006.

Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tieteellisen seurantatutkimuksen tarkoituksena on selvittää, voidaanko valimotyöntekijöillä havaita aiemmassa valimotutkimuksessa käytettyjen tutkimusmenetelmien avulla sellaisia hengitysteiden tulehdusmuutoksia, joita työilman epäpuhtaudet olisivat voineet aiheuttaa.

Tutkimuksen kulku ja sisältö

Tutkimuksessa selvitetään keuhkoputkien ja keuhkojen terveydentilaa. Tutkimuksessa saatuja tuloksia verrataan aiemman valimotutkimuksen tuloksiin. Seurantatutkimuksessa hyödynnetään Teistä aiemmassa valimotutkimuksessa kerättyä tietoa sekä tutkimustuloksia. Lisäksi tutkimuksessa hyödynnetään seuranta-ajalla työterveyshuollossa tehtyjen keuhkojen toimintakoetutkimusten tuloksia.

Valimossa työskenteleville henkilöille tehdään keuhkojen toimintakoe keuhkoputkien laajennuskokeella omassa työterveyshuollossa tavanomaisen terveystarkastuksen yhteydessä (ns. määräaikaistarkastuskäynti). Entisten valimotyöntekijöiden kaikki tutkimukset suoritetaan Työterveyslaitoksella.

Ennen erillistä tutkimuskäyntiä tutkittavat täyttävät oirekyselylomakkeen, jonka pääpaino on alahengitystieoireissa. Oirekyselylomaketta täydennetään tarvittaessa tutkimuskäynnillä. Tutkimuskäynnillä tehdään uloshengitysilman NO-mittaus sekä uloshengitysilman kondensaatin keräys tulehduksen merkkiaineiden määrittystä varten. Lisäksi otetaan veri-

näyte, josta määritetään myös tulehduksen merkkiaineita. Valimossa työskentelevillä tutkimuskäynti tapahtuu yrityksen tiloissa. Tutkimuskäynti kestää noin 1,5 h. Entisten valimotyöntekijöiden tutkimuskäynti Työterveyslaitoksella kestää noin 2 h.

Valmistautuminen keuhkojen toimintakokeisiin

Nautintoaineet ja ruokailu

- 2 tuntia tupakoimatta, ilman kahvia, teetä, kola-juomia ja muita piristäviä aineita sekä välttämällä raskasta ateriaa (ei kuitenkaan ravinnotta).
- 1,5 vuorokautta ilman alkoholia

Lääkkeiden käyttö

- Kaikkia säännöllisiä lääkkeitä jatketaan normaalisti (myös astmalääkkeitä)
- Särkylääkkeiden käyttöä tutkimusta edeltävän vuorokauden aikana tulisi välttää
- Mahdollisesta särkylääkkeen ja Nitro-lääkkeiden käytöstä tulisi kertoa tutkijoille

Tutkimukseen liittyvät hyödyt ja riskit

Tutkimustulokset auttavat löytämään uusia menetelmiä keuhkosairauksien varhaistoteamiseksi sekä yleisemmin työterveyshuollon kehittämiseksi. Tutkimukset ovat helppoja ja vaivattomia suorittaa. Verinäytteen otto aiheuttaa osalle tutkituista mahdollista kipua ja epämukavuutta.

Luottamuksellisuus, tietojen käsittely ja säilyttäminen

Teistä kerättyä tietoa ja tutkimustuloksia käsitellään luottamuksellisesti henkilötietolain edellyttämällä tavalla. Henkilötunnistettavat tiedot tallennetaan suojattuina Työterveyslaitoksen tutkimusarkistoon. Yksittäisille tutkimushenkilöille annetaan tunnuskoodi ja tieto säilytetään koodattuna tutkimustiedostossa. Tulokset analysoidaan ryhmätasolla koodattuina, jolloin yksittäinen henkilö ei ole tunnistettavissa ilman koodiavainta. Koodiavainta, jonka avulla yksittäisen tutkitavan tiedot ja tulokset voidaan tunnistaa, säilyttävät (erikoislääkäri

Kirsi Koskela ja erityisasiantuntija Pauliina Toivio) eikä tietoja anneta tutkimuksen ulkopuolisille henkilöille. Lopulliset tutkimustulokset raportoidaan ryhmätasolla eikä yksittäisten tutkittavien tunnistaminen ole mahdollista.

Vapaaehtoisuus

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista ja voitte keskeyttää tutkimukseen osallistumisen koska tahansa syytä ilmoittamatta. Tutkimuksesta kieltäytyminen tai sen keskeyttäminen ei vaikuta millään tavalla hoitoon.

Korvaukset

Tutkimukseen osallistumisesta ei makseta palkkiota. Tutkimukset ovat tutkittaville maksuttomia. Entisille valimotyöntekijöille maksetaan tutkimuskäynnin matkakustannukset yleisen kulkuneuvon mukaan.

Tutkimustuloksista tiedottaminen

Koska tutkimustuloksia pystytään tulkitsemaan vain ryhmätasolla, tutkittaville ei toimiteta henkilökohtaisia tutkimustuloksia. Tutkimuksen loputtua tutkittavat saavat lyhyen yhteenvedon ryhmätason tutkimustuloksista.

Lisätiedot

Lisätietoja antaa tarvittaessa päätutkija Kirsi Koskela, Työterveyslaitos, Tampere, puh. 030 4748684, gsm. 043 8200452, s-posti kirsi.koskela@ttl.fi. Tutkimuksen lääketieteellisenä vastuuhenkilönä toimii Riitta Sauni, Työterveyslaitos, Tampere, puh. 030 474 8650, gsm. 040 5156829, s-posti: riitta.sauni@ttl.fi.

LIITE 2

TUTKITTAVAN SUOSTUMUS**Valimotyöntekijöiden 6 v. seurantatutkimus**

Olen saanut riittävästi kirjallista ja suullista tietoa tutkimuksesta "Valimotyöntekijöiden 6 v. seurantatutkimus - Uloshengitysilman tulehdusmarkerit työperäisten keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa" ja haluan osallistua siihen.

Olen tietoinen tutkimuksen tarkoituksesta ja luottamuksellisuudesta. Minulla on ollut mahdollisuus esittää tutkijoille kysymyksiä koskien tutkimusta. Olen tietoinen, että osallistuminen on vapaaehtoista ja että voin keskeyttää osallistumiseni syytä ilmoittamatta milloin tahansa ilman seuraamuksia.

Annan suostumukseni, että rastimerkintöjeni (X) mukaisesti:

Työterveyslaitos saa käyttää tässä tutkimuksessa aiemman valimotutkimuksen tuloksiani

Kyllä Ei

Työterveyslaitos saa hyödyntää tässä tutkimuksessa työterveyshuollossa vuosina 2004-2012 tehtyjen keuhkojen toimintakokeiden tuloksiani

Kyllä Ei

Työterveyslaitos saa käyttää tutkimustuloksiani tässä ja mahdollisissa myöhemmissä tutkimuksissa, joissa tutkitaan kroonisia keuhkosairauksia

Kyllä Ei

paikkakunta

____/____/____
päivämäärä

tutkittavan allekirjoitus

nimenselvennys

henkilötunnus

tutkittavan kotiosoite

suostumuksen vastaanottajan
allekirjoitus

nimenselvennys

LIITE 3

Valimotyöntekijöiden 6 v. seurantatutkimus - Uloshengitysilman tulehdusmarkkerit työperäisten keuhkosairauksien varhaisdiagnostiikassa -**KYSELYLOMAKE**

Täytä kyselylomake huolellisesti ja tuo se tullessasi tutkimuskäynnille.

Jos jokin kysymys jää epäselväksi, keskustele siitä tutkimuksen yhteydessä.

OHJEITA TUTKITTAVALLE**Valmistautuminen keuhkojen toimintakokeisiin**

Nautintoaineet ja ruokailu

- 2 tuntia tupakoimatta, ilman kahvia, teetä, kola-juomia ja muita piristäviä aineita sekä välttäen raskasta ateriaa (ei kuitenkaan ravinnotta).
- 1,5 vuorokautta ilman alkoholia

Lääkkeiden käyttö

- Kaikkia säännöllisiä lääkkeitä jatketaan normaalisti (myös astmalääkkeitä)
- Särkylääkkeiden käyttöä tutkimusta edeltävän vuorokauden aikana tulisi välttää.
- Mahdollisesta särkylääkkeen ja Nitro-lääkkeiden käytöstä tulisi kertoa tutkijoille.

Ohjeita ja esimerkkejä kyselylomakkeen täytöstä

1. Rastita itseesi soveltuva vastausvaihtoehto / vastausvaihtoehdot, esim.

ei 1

kyllä 2

2. Rastita vain yksi vastausvaihtoehto, ellei kysymyksen perässä ole annettu toisenlaista ohjetta, esim.

Onko Sinulla ollut oireita? (yksi tai useampia vaihtoehtoja)

ennen kouluikää (alle 7-vuotiaana) 2

kouluiässä (7-18-vuotiaana) 2

aikuisena (yli 18-vuotiaana) 2

3. Jos vastausvaihtoehdon jäljessä on lisäkysymys (esim. mikä?), kirjoita vastaus viivalle, esim.

_____ kuukautta tai _____ vuotta (arvio riittää)

Missä? _____

4. Vastaa kysymyksiin numerojärjestyksessä, ellei valitsemasi vastausvaihtoehdon jälkeen neuvota siirtymään suoraan tiettyyn kysymykseen, esim.

ei 1 (siirry kysymykseen 1.12)

kyllä 2

5. Älä kiinnitä huomiota ruutujen numerointiin. Vaihtoehto "ei" on aina 1 ja "kyllä" 2.

Ohjeet vastaajille on kirjoitettu kursivilla tekstillä.

TUTKIMUSHENKILÖKUNTA TÄYTTÄÄ ALLA OLEVIEN KENTTIEN HARMAAT KOHDAT

TYÖTERVEYSLAITOS	VALIMO	VA	
------------------	--------	----	--

	KYSELY	SPIRO	NO	ECOSCREEN	VERINÄYTE	HUOM
EI						
KYLLÄ						
PVM						
TUTKIJA						

1. HENKILÖ- JA TYÖTIEDOT, YLEINEN TERVEYDENTILA

1.1 Sukunimi _____

1.2 Etunimet _____

1.3 Henkilötunnus _____

1.4 Sukupuoli nainen 3

mies 4

1.5 Ammatti _____

1.6 Puhelinnumero _____

1.7 Työnantaja _____

1.8 Työsasto _____

1.9 Valimotyössä/ muussa työssä tai eläkkeellä

valimotyössä 3

muussa työssä tai eläkkeellä 4

1.10 Poisjääntivuosi _____

2.1 **Onko nykyinen terveydentilanne ikäsiinne verrattuna omasta mielestänne?**

erinomainen 3

varsin hyvä 4

hyvä 5

tydyttävä 6

huono 7

2.2 **Jos vertaatte nykyistä terveydentilaanne siihen, mitä se oli vuosi sitten, onko se**

paljon parempi 3

jonkin verran parempi 4

suunnilleen ennallaan 5

jonkin verran huonompi 6

paljon huonompi 7

III SAIRAUDET
3.1 Onko lääkäri todennut Teillä jonkin seuraavista hengityselinsairauksista?

	ei	kyllä	toteamisvuosi (arvio riittää)
1. Krooninen keuhkoputkentulehdus eli krooninen bronkiitti	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
2. Keuhkohtaumatauti			
3. Keuhkonlaajentuma eli emfyseema)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
4. Keuhkoputkien laajentumat (bronkiektasiat)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
5. Keuhkokuume	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
6. Keuhkopussin tulehdus (pleuriitti)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
7. Keuhkotuberkuloosi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
8. Homepölykeuhko (allerginen alveoliitti)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
9. Asbestin aiheuttama keuhko/ keuhkopussimuutos (asbestoosi, plakit)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
10. Kivipölykeuhko (silikoosi)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
11. Muu keuhkosairaus	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Mikä? _____			

3.2 Käytättekö säännöllisesti tai usein seuraavia lääkkeitä?

			Lääkkeen nimi ja annos
3.2.1 Sydän-/verenpainelääkitys	en <input type="checkbox"/> 1	kyllä <input type="checkbox"/> 2	

3.2.2 Astmalääkitys	en <input type="checkbox"/> 1	kyllä <input type="checkbox"/> 2	

3.2.3 Nuhalääkitys	en <input type="checkbox"/> 1	kyllä <input type="checkbox"/> 2	

3.2.4 Muu lääkitys	en <input type="checkbox"/> 1	kyllä <input type="checkbox"/> 2	

IV YSKÄ JA LIMANNOUSU**4.1 Onko Teillä ollut pitkään jatkunutta yskää tai lisääntyntä limannousua? (vain yksi vaihtoehto)**

ei koskaan 1 (siirtykää kysymykseen 5.1)

viimeisten 12 kuukauden aikana 2

vain aikaisemmin 3

4.2 Onko Teillä ollut seuraavia oireita?

vain yskää 3

vain limannousua 4 (siirtykää kysymykseen 4.4)

sekä yskää että limannousua 5

4.3 Onko Teillä ollut kysymyksessä 4.2 kuvattua yskää

vähemmän kuin kahtena peräkkäisenä vuonna? 3

kahtena peräkkäisenä vuonna tai kauemmin? 4

4.4 Onko Teillä ollut limannousua lähes päivittäin yhteensä ainakin kolmen kuukauden ajan vuodessa?

ei 1 (siirtykää kysymykseen 5.1)

kyllä 2

4.5 Onko Teillä ollut kysymyksen 4.4 mukaista limannousua

vähemmän kuin kahtena peräkkäisenä vuonna? 3

kahtena peräkkäisenä vuonna tai kauemmin? 4

V YSKÄ JA HENGENAHDISTUS

5.1 **Onko Teillä koskaan ollut yskää, johon on liittynyt hengityksen vinkumista?**

ei 1 (siirtykää kysymykseen 5.3)

kyllä 2 → Missä lässä? (yksi tai useampi vaihtoehto)

5.1.1 ennen kouluikää (alle 7-vuotiaana) 2

5.1.2 kouluiässä (7-18-vuotiaana) 2

5.1.3 aikuisena (yli 18-vuotiaana) 2

5.2 **Milloin Teillä on ollut yskää, johon on liittynyt hengityksen vinkumista?**

vain hengitystietulehdusten (esim. flunssan tai

keuhkoputkentulehduksen) yhteydessä 3

muulloinkin 4

5.3 Onko Teillä koskaan ollut hengenahtuskohtauksia, joihin on liittynyt hengityksen vinkumista? (ei tarkoita tavallista hengästymistä)

ei 1

kyllä 2 → **5.3.1 Onko hengityksenne ollut näiden hengenahtuskohtausten välillä normaalia?**

ei 1

kyllä 2

5.4 Onko Teillä koskaan ollut astmaa?

ei 1

kyllä 2 → **5.4.1 Onko astma lääkärin toteama?**

ei 1

kyllä 2 vuonna _____ (arvio riittää)
(5.4.2)

5.5 Ahdistaako henkeänne kiiruhtaessanne tasamaalla tai kävellessänne loivaa ylämäkeä?

ei 1

kyllä 2

5.6 Ahdistaako henkeänne kävellessänne tasaisella maalla ikäistenne ihmisten vauhtia?

ei 1

kyllä 2

5.7 Onko teidän koskaan pysähdyttävä hengenahdistuksen vuoksi kävellessänne omaa vauhtia tasamaalla?

ei 1

kyllä 2

5.8 Rastittakaa alla olevaan janaan arvionne, miten koette hengityksenne toimivan nykyään (mahdollista tilapäistä flunssaa ei huomioida).

0 ----- 100

hengitykseni on

täysin normaali

hengitykseni on

äärimmäisen vaikeaa

VI NUHA

6.1 Onko Teillä ollut toistuvia tai pitkäaikaisia nuhaoireita (tukkoisuutta, aivastelua, limaneritystä) muulloin kuin flunssan tai muun hengitystietulehduksen yhteydessä?

ei 1

kyllä 2

6.2 Onko Teillä koskaan ollut heinänuhaa tai muuta allergista nuhaa?

(aivastelua, nenän tukkoisuutta tai nuhaa esim. siitepölyistä tai eläimistä)

ei 1

kyllä 2 →

6.2.1 Onko allerginen nuha lääkärin toteama?

ei 1

kyllä 2

en osaa sanoa 0

Jos Teillä ei ole ollut toistuvia nuhaoireita eikä allergista nuhaa, siirtykää kysymykseen 7.1.

6.3 Missä nuhaoireenne ovat tuntuneet pahenevan? (yksi tai useampia vaihtoehtoja)

työssä 2

kotona 2

ulkona 2

muualla tai muussa tilanteessa, 2

missä? _____

en ole huomannut vaihtelua 1

en ole työssä 2

6.4 Milloin nuhaoireenne ovat yleensä olleet pahimmillaan?

(yksi tai useampia vaihtoehtoja)

- työviikon tai -jakson alussa 2
- työviikon tai -jakson lopussa 2
- milloin tahansa työviikon tai -jakson aikana 2
- vapaapäivinä tai lomalla 2
- en ole huomannut vaihtelua 1
- en ole työssä 1

6.5 Mitä seuraavista nuhaoireista Teillä on yleensä ollut?

(yksi tai useampia vaihtoehtoja)

- aivastelu 2
- nenän kutina 2
- nenän tukkoisuus 2
- kirkas erite 2
- samea erite 2
- nenän limakalvojen kuivuus 2
- hajuainin heikkeneminen 2
- nieluun valuva erite 2
- muut, **mitä?** _____ 2

6.6 Miten usein Teillä on ollut nuhaoireita viimeisten 12 kuukauden aikana?

(vain yksi vaihtoehto)

- päivittäin tai lähes päivittäin 7
- viikoittain tai lähes joka viikko 6
- kuukausittain tai lähes joka kuukausi 5
- harvemmin 4
- vain kausittain 3

VII SILMÄOIREET

7.1 Onko Teillä koskaan ollut allergista silmätulehdusta?

(silmien punoitusta ja kutinaa esim. siitepölyistä tai eläimistä)

ei 1

kyllä

2 →

7.2.1 Onko allerginen silmätulehdus lääkärin toteama?

ei

1

kyllä

2

en osaa sanoa 0

VIII

IHO-OIREET

8.1 Onko Teillä koskaan ollut kutisevaa ihottumaa, jota on sanottu maitoruveksi, taiveihottumaksi tai atooppiseksi ihottumaksi?

ei

1

kyllä

2

en tiedä

0

IX

TUPAKOINTI

9.1 Oletteko koskaan tupakoinut säännöllisesti?

(=lähes joka päivä ainakin yhden vuoden ajan)

en

1

(siirtykää kysymykseen 9.3)

kyllä

2

9.2

Merkitkää seuraavaan taulukkoon tupakointiaikanne ja tupakoinnin määrä keskimäärin tänä aikana. Jos olette selvästi muuttanut tupakointitapojanne (pitänyt lakkoja, vähentänyt oleellisesti tupakointia, siirtynyt savukkeista sikareihin jne.) merkitkää jokainen erilainen tupakointijakso erikseen.

Esimerkki: Henkilö on tupakoinut vuodesta 1966 vuoteen 1984 askin päivässä, pitä-nyt tupakkalakon vuodesta 1985 vuoteen 1988 ja aloittanut uudelleen vuonna 1989 ja lopettanut vuonna 1991 ja polttanut tänä aikana ½ askia päivässä:

Aloittamisvuosi	Lopettamisvuosi	savukkeita/pv	piipullista/pv	sikaria/pv
1966	1984	20		
1989	1991	10		

Täyttäkää tähän. Arvio riittää.

Aloittamisvuosi	Lopettamisvuosi	savukkeita/pv	piipullista/pv	sikaria/pv

9.3 Oletteko koskaan tupakoinut satunnaisesti?

(=vähintään kerran viikossa vähintään vuoden ajan)

en 1 (siirtykää kysymykseen 10.1)

kyllä 2

9.4 Merkitkää seuraavaan taulukkoon satunnainen tupakointiaikanne ja tupakoinnin määrä keskimäärin tänä aikana. Jos olette selvästi muuttanut tupakointitapojanne (pitänyt lakkoja, vähentänyt oleellisesti tupakointia, siirtynyt savukkeista sikareihin jne.) merkitkää jokainen erilainen tupakointijakso erikseen.

Täyttäkää tähän. Arvio riittää.

Aloittamisvuosi	Lopettamisvuosi	savukkeita/pv	piipullista/pv	sikaria/pv

9.5 Koska olette tupakoinut viimeksi? *(vain yksi vaihtoehto)*

- eilen tai tänään 3
- kaksi päivää - yksi kuukausi sitten 4
- yli yksi kuukausi - puoli vuotta sitten 5
- yli puoli vuotta - vuosi sitten 6
- yli vuosi sitten 7

X HENGITYSTIETULEHDUKSET

10.1 Onko Teillä ollut toistuvia hengitystietulehduksia?

ei 1

kyllä 2 → **Missä iässä?** *(yksi tai useampi vaihtoehto)*

ennen kouluikää (alle 7-vuotiaana) 2

kouluiässä (7-18-vuotiaana) 2

aikuisena (yli 18-vuotiaana) 2

en tiedä 0

10.2 Onko Teillä ollut seuraavia hengitystietulehduksia viimeisten 12 kuukauden aikana? (yksi tai useampia vaihtoehtoja)

		Kuinka monta	Kuinka	Kuinka monta	Kuinka monta
					kävitte
					lääkärissä
					niiden vuoksi?
flunssa ilman kuumetta	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
kuumeinen flunssa, nuhakuume	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
nielurisatulehdus, angiina	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
välikorvantulehdus (keskikorvantulehdus)	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
poskiontelotulehdus	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
keuhkoputkentulehdus	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
keuhkuume	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
muu, mikä? _____	<input type="checkbox"/> 2	_____	_____	_____	_____
ei mitään hengitystietulehduksia viimeisten 12 kuukauden aikana	<input type="checkbox"/> 1				

XI MAHALAUKKU- JA RUOKATORVIOIREET

11.1 Onko Teillä ollut

	tänään	viimeisen viikon	viimeisen kuukauden	viimeisen vuoden aikana
närästystä				
(rintalastan takaista polttoa)	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
mahan sisällön				
nousemista suuhun	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
ylävatsan polttoa	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
äänen käheyttä aamulla	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
äänen käheyttä yleensä	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
öisin heräämistä				
yskänpuuskiin	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
öisin heräämistä mahan				
sisällön nousemiseen suuhun	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
nielemisvaikeuksia	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
ei mitään edellä mainituista	<input type="checkbox"/> 1			

jos Teillä ei ole ollut mitään edellä mainittuja oireita siirrykää kysymykseen 11.4.

11.2 Jos Teillä on ollut edellä mainittuja oireita, oletteko käyttäneet niihin lääkkeitä?

	tänään	viimeisen viikon	viimeisen kuukauden	viimeisen vuoden aikana
ilman reseptiä saatavia lääkkeitä	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
minkä nimisiä				

lääkärin määräämiä lääkkeitä	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
minkä nimisiä				

11.3 Jos Teillä on ollut edellä mainittuja oireita (kysymys 11.1), oletteko käynyt niiden takia lääkärin vastaanotolla viimeisen vuoden aikana?

en 1

kyllä 2

11.4 Onko Teille tehty närästysleikkaus?

ei 1

kyllä 2

12. TYÖHISTORIA V. 2004 LÄHTIEN

Kirjoittakaa alla olevaan taulukkoon aika järjestyksessä minä vuosina ja millä osastoilla olette toimineet Lokomolla vuodesta 2004 lähtien. Jatkakaa tähän päivään tai yrityksestä poisjääntiin saakka. Kirjoittakaa aina uudelle riville, jos ammattinimike tai työvaihe on vaihtunut.

Osasto	Ammattinimike	Työvaihe (sulatus, kaavaus, keernan teko, valu, tyhjennys, puhdistus, kunnossapito, muu -mikä)	Työssäolovuodet
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____

13. TYÖHISTORIA MUISSA VALIMOISSA V. 2004 LÄHTIEN

Kirjoittakaa alla olevaan taulukkoon missä MUISSA valimoissa olette olleet työssä, missä työvaiheessa ja millä ammattinimikkeellä vuodesta 2004 lähtien. Kirjoittakaa aina uudelle riville, jos työpaikka, työvaihe tai ammattinimike on vaihtunut.

Valimo	Ammattinimike	Työvaihe (sulatus, kaavaus, keernan teko, valu, tyhjennys, puhdistus, kunnossapito, muu -mikä)	Työssäolovuodet
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____

14. TYÖHISTORIA MUISSA TÖISSÄ V. 2004 LÄHTIEN

Kirjoittakaa alla olevaan taulukkoon aika järjestyksessä minä vuosina ja missä MUISSA TÖISSÄ KUIN VALIMOISSA olette toiminut vuoden 2004 jälkeen.

Ammattiala tai työ	Työnantaja	Ammattinimike	Työssäolovuodet
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____
			V. _____ - V. _____

15. KYSYMYKSIÄ VALIMOTYÖN LOPETTANEILLE

15.1 Kun siirrytte pois Lokomon palveluksesta, menittekö silloin (rastittakaa oikea vaihtoehto)

15.1.1. Toiseen metalliteollisuuden työpaikkaan 2

mihin? _____

15.1.2 Muuhun työhön 2

mihin? _____

15.1.3 Työttömäksi 2

15.1.4 Varhaiseläkkeelle 2

15.1.5 Työkyvyttömyyseläkkeelle 2

15.1.6 Vanhuuseläkkeelle 2

15.2 Vaikuttiko terveydentilanne siirtymiseen pois Lokomon palveluksesta?Ei 1Kyllä 2**Mikä sairaus tai oire?**

15.3 Vaihdoitteko työssä ollessanne osastoa terveydentilanne vuoksi?En 1Kyllä 2**Miltä osastolta mihin?**

Mikä sairaus tai oire oli vaihdon perusteena?

Kiitos vastauksistanne!

Valimotyöntekijöiden seurantatutkimuksessa selvitettiin, ennakoivatko kohonneet tulehdusmarkkeritasot myöhemmin mahdollisesti ilmeneviä hengitystieoireita, keuhkojen toimintakokeiden muutoksia tai hengityselinsairauksia sekä lisäksi pölyaltistumisen jatkuminen seuranta-ajalla tulehdusmuutoksia, joita tulehdusmarkkeritasot heijastavat.

Seurantatutkimuksen löydökset viittaavat siihen, että seuranta-ajalla ilmaantunutta alempien hengitysteiden oiretta, - sairautta tai alentunutta keuhkofunktiota on edeltänyt matala-asteinen systeeminen tulehdusreaktio. Tähän matala-asteiseen tulehdusreaktioon liittyvistä tulehdusmarkkereista keskeisimmät vaikuttavat olevan ennustemielessä seerumin CRP, IL-8, IL-22, MPO, MMP-9 ja YKL-40.

Valimopölyaltistuminen näyttää aiheuttavan lieväästeisen tulehduksen keuhkorakkulatasolla, joka on havaittavissa uloshengitysilman alveolaarisen NO:n määrän nousuna seuranta-ajalla.

Työterveyslaitos
Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Topeliuksenkatu 41 a A, 00250 Helsinki

www.ttl.fi

ISBN 978-952-261-505-3 (nid.)

ISBN 978-952-261-506-0 (PDF)



Työterveyslaitos | Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health