

Basofiliaktivaatiotesti (BAT) ja IgD-vasta-aine kosteusvaurioaltistumisen osoittamisessa

TYÖSUOJELURAHASTON LOPPURAPORTTI, hanke 114168

Putus Tuula, IndoorAid
Kantele, Jussi, Turun yliopisto
Luosujärvi Riitta, HUS

Johdanto

Kosteus- ja homevauriot ovat erittäin yleisiä suomalaisessa rakennuskannassa. Eniten on tutkittu asuntoja ja koulurakennuksia sekä jossain määrin sairaalarakennuksia. 25 vuoden tutkimustyön aikana on etsitty käytännön diagnostiikkaan sopivia mittausmenetelmiä ja keinoja kosteusvauriomikrobien vaikutusmekanismien luotettavaan osoittamiseen. Aiemmin laajasti käytetyt mikrobispesifiset IgG-vasta-aineet korreloivat altistumisen kanssa, mutta niitä ei ole voinut käyttää juuri muiden sairauksien kuin alveoliitin ja ODTS:n diagnostiikan apuna. Lisäksi IgG-vasta-aineet eivät laske odotetulla tavalla altistumisen päättymisen jälkeen. IgM- ja IgA-vasta-aineiden käytöstä on vain niukasti tutkimuskokemusta. IgE-vasta-aineiden ja oireiden välinen korrelaatio on aikaisemmissa tutkimuksissa ollut hyvä, mutta antigeeneja on huomattavan vähän kosteusvauriomikrobien suureen määrään verrattuna. Vielä vähemmän on käytettävissä ihotestiuutteita ja provokaatiokokeiden uutteita. Tutkimuskäytössä olleet menetelmät, kuten nenälavaatiotekniikka ja indusoitu yskösnäyte eivät ole saavuttaneet laajempaa käyttöä menetelmien työläyden, korkean hinnan ja epäspesifisyyden vuoksi. Aikaisemmin nivelsairauksien diagnostiikassa kokeillut tuoreveren solujen luokitukseen ja aktivaatioon perustuvat testit ovat myös melko kalliita ja epäspesifejä. Olemme aikaisemmin havainneet lymfosyyttien alaluokkien ja aktivaation yhteyden homealtistukseen ja sen yhteydessä esiintyvässään niveleoireiluun ja reumasairauksiin. Basofiilisia soluja ei ole aikaisemmin tutkittu suomalaisissa kosteusvauriorakennuksissa altistuneilla.

Luotettavia diagnostisia apuvälineitä on siis vähän ja vain astman diagnosiikka voidaan tehdä suhteellisen luotettavasti PEF-seurannan, spirometrian ja hyperreaktiviteetin mittareiden avulla. ODTS:n ja alveoliitin diagnostiikassa aiemmin käytetyt bronkoalveolaarinen lavaatio, diffuusiokapasiteetti ja biopsia ovat nykyisin vain harvoin käytettyjä diagnostiikan välineitä, mikä on mahdollisesti johtanut näiden sairauksien alidiagnostiikkaan. Sekä potilaan että työnantajan ja vakuutusyhtiöiden oikeusturvan mukaista olisi, jos käytettävissä olisi luotettavia ja valideja, riittävän herkkiä ja spesifejä edullisia ja toistettavia mittareita sekä altistumisen että ärsytys- ja yliherkkyysoireiden osoittamiseen. Tähänastinen tutkimus on osoittanut, että kosteusvaurion yhteydessä syntyy vain harvoin IgE-välitteistä herkistymistä. Pikemminkin soluvälitteiset, viivästyneen yliherkkyyden muodot ovat oirekuvan ja hoitovasteen perusteella todennäköisempi ja useammin esiintyviä. Soluvälitteinen immuunivasteen muutos on kliinisesti kiinnostava, koska soluvälitteinen vaste johtaa todennäköisesti inflammaatioon, usein kudusvaurioon ja mahdollisesti joskus keuhkofibroosiin ja nivelen tuhoutumiseen.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata uusia immunologisia markkereita, basofiilisten valkosolujen aktivaatiota koehenkilöiden työpaikoilta eristetyillä mikrobeilla, uusia vasta-ainetestejä (IgD ja IgA) sekä matala-asteisen inflammaation merkkiaineita, interleukiineja, seerumin ja ulosteen kalprotektiinia ja fibroblastien kasvutekijä FGF-21 tasoja kosteusvauriomikrobeilla altistuneilla ja altistumattomilla. Kohteiksi valittiin sekä naisvaltaisia (hoitoala, opetusala) että miesvaltaisia aloja (yliopistorakennukset ja palolaitokset)

Tutkimuksen käytännön toteutus kohtasi monenlaisia esteitä. Jo aikaisemmin tutkimuskohteeksi valitut rakennukset korjattiin ennen kuin tutkimus pääsi kunnolla käyntiin. Helsingin yliopiston tutkijoilla ja muilla yhteistyötahoilla oli jossain määrin toisistaan poikkeavat tavoitteet ja toisistaan poikkeavat työskentelykulttuurit ja -tavat. Eräillä rakennusteknisillä konsulteilla ei ollut aiempaa kokemusta tutkimustyöstä. Tästä johtuen oli merkittäviä vaikeuksia saada mikrobinäytteitä sovitulla tavalla tutkimukseen osallistuvista kohteista. Näytteitä ei toimitettu joko lainkaan (koulurakennukset), näytteitä ei kerätty tarvittavalla huolellisuudella ja sovitulla laajudella tai annettujen ohjeiden mukaisesti (kohteesta 3 saatiin vain toksisia kantoja rakennuksen yhdestä

kerroksesta) tai sitten näytteenoton yhteydessä tapahtui jokin muu virhe eikä näytteissä kasvanut mitään (paloasema, kohde 5). Näiden hankaluuksien vuoksi päättökijä otti itse tarvittavat rakennus- ja pölynäytteet kohteesta 1, 2 sekä 5 ja 6. Tästä aiheutui ylimääräisiä kustannuksia. Helsingin yliopiston tutkija otti pölynäytteitä kohteista 7-9, mutta niitä ei toimitettu laboratorioon heti vaan vasta noin kahden kuukauden kuluttua, minkä vuoksi näytteitä ei enää voitu viljellä. Vertailurakennuksista saatiin vain pintanäytteitä, koska vaurioitumattomia rakenteita ei voitu rikkoa tutkimusta varten.

Kosteusvauriokuntoarvion tai -kuntotutkimuksen teki aina rakennustekniikan asiantuntija tai käytettiin olemassa olevia kuntotutkimuksia (kohteet 1, 3 ja 5 sekä koulurakennukset). Vaurioitumattomien rakennusten löytäminen vertailukohteeksi oli jossain määrin hankalaa, koska ennen hankkeen alkua valitut vertailurakennukset osoittautuivat jossain määrin vaurioituneiksi ja jouduttiin nopealla aikataululla etsimään uusia vertailurakennuksia. Vauriorakennuksia oli sen sijaan tarjolla runsaasti. Kohteiden valinta oli tehty rakennusteknisten ominaisuuksien ja sijainnin mukaan, ei käyttäjien oireilun perusteella. Kaikki kohteet oli alun perin valittu 200 km säteellä pääkaupunkiseudusta, koska tuoreveren solut eivät kestä pitkäaikaista kuljetusta. Kuitenkin monista syistä tutkimus keskittyi lopulta pääasiassa seeruminäytteiden tutkimiseen ensimmäisten kolmen kohteen tutkimisen jälkeen.

Käytännön syistä tutkimus eriytyi kahteen eri osaan, joista **alkuperäisen tutkimussuunnitelman mukaisen BAT-tutkimuksen** toteutti T:mi IndooAid yhteistyökumppaneineen ja toisen osan toteutti ja raportoi Helsingin yliopiston tutkijaryhmä dosentti Kirsi Vaalin johdolla. Dosentti Vaalin ryhmä HOME2014 toimi päättökijan alihankkijana ja tutkimusryhmän otsikkona oli **Uudet tulehdusmerkkiaineet sisäilmämikrobien altistuksen analytiikassa**. Dosentti Vaalin työryhmä haki lisärahoitusta useista lähteistä omaa tutkimustaan varten, joka keskittyi pääosin yleiseen immunologiseen perustutkimukseen erityisesti suolistosairauksien osalta. Pääosa rahoituksesta tuli kuitenkin BAT-tutkimuksen budjetista. Tämän työryhmän tutkimuksen tulokset ovat tutkimusraportin liitteenä siltä osin, kun tuloksia on luovutettu IndoorAid'ille.

Basofiiliaktivaatiotestin kokeilu ei tuottanut tuloksia. Dosentti Vaalin työryhmä teki basofiilisolulla analyysijä kohteesta 1, 2 ja 3 joillakin henkilöllä, mutta tulokset eivät olleet konsistentteja eikä kokeiluja jatkettu. Kohteen 3 verrokkeja kohteesta 4 ei tutkittu lainkaan eikä basofiilikokeilujen alkuperäistä dataa ei ole luovutettu loppuraporttiin joitakin liitteessä olevia kuvia lukuun ottamatta. Sen sijaan dosentti Vaalin työryhmän analytiikan painopiste siirtyi seerumin inflammatiovasteiden tutkimiseen. Kohteen 3 ja 4 seeruminäytteet tutkittiin BAT-tutkimuksen suunnitelman mukaisesti (interleukiinit ja seerumin homevasta-aineet). Lisäksi tutkittiin suunnitelmasta poiketen laajasti ulosteen mikrobivasta-aineita kohteista 3 ja 4. Kun kovin merkittäviä löydöksiä ei havaittu BAT-tutkimuksen suunnitelmaan kirjatuilla menetelmillä (IgD ja IgA) ja kun kävi ilmi, että osa tutkimustuloksista oli kadonnut, IndoorAid keskeytti tutkimuksen kliinisen osan helmikuussa 2016 johtoryhmän ja rahoittajan valvojan konsultoinnin jälkeen. Paloasemien (kohteet 7-10) näytteitä ei analysoitu, koska työympäristönäytteitä ei toimitettu viivytyksettä viljelyjä suorittavaan laboratorioon (pölynäytteet) ja ensimmäiset seerumit saatiin IndoorAid'ille vasta 3.3.2016.

Kaikkia tutkimuksen onnistumiseen vaikuttavia tekijöitä ei pystytty ennakoimaan. Tutkimushankkeen analyysivaiheen aikana Helsingin yliopiston Meilahden laitosten välittömässä läheisyydessä suoritettiin räjäytystöitä. Tärinä on saattanut aiheuttaa herkkien laitteiden toimintahäiriöitä ja homeitiöiden vapautumista viljelyalustoilta. Helsingin yliopiston tutkijat saivat myös itse oireita (mm. muistihäiriöitä ja keskittymisvaikeuksia) toksisia mikrobeja käsitellessään. Osa tutkimustuloksista katosi yliopiston tietokoneen kovalevyiltä. Näytteiden keräystä ei pystytty enää uusimaan, koska tutkimuskohteita oli korjattu (kohde 3, koulut) ja osasta rakennuksia oli

siirrytty muihin tiloihin (kohde 1). Kaksi nuorempaa tutkijaa, joiden oli määrä kirjoittaa väitöskirja tutkimusaineistosta, siirtyi muihin tehtäviin.

Yhteenvedona BAT-tutkimuksen tuloksista voidaan todeta, että tutkimukseen osallistuvien kohteiden oirekyselyistä ja rakennusten mikrobiologisesta tutkimuksesta saatiin arvokasta uutta tietoa koskien kosteusvauriorakennusten terveyshaittoja ja korjausten onnistumista. Kosteusvaurioon liittyvistä mikrobikasvustoista tunnistettiin useita herkistäviä ja potentiaalisesti toksiineja tuottavia mikrobisukuja (kuten *Aspergillus versicolor*, *Stachybotrys*, *Trichodema*, *Chaetomium* ja *Streptomyces*-suvun sädesienet). Turun yliopiston omana työnä samoista kohteista tehty laskeutuneen pölyn toksisuuden mittaaminen osoitti merkittävää toksisuutta niissä rakennuksissa, missä oli kasvanut potentiaalisesti toksiineja tuottavia kantoja. Tutkimuksen tähän osioon ei käytetty merkittävästi BAT-hankkeen rahoitusta.

Sisäilmatutkimuksen kokonaisuuden kannalta on myös tärkeää tietää, mitkä immunologiset mittarit eivät korreloi altistumisen kanssa. Basofiiliaktivaatiotesti ei osoittautunut käyttökelpoiseksi tässä aineistossa (kohteet 1 ja 3). Kohteissa 1-4 tehtyjen immunologisten tutkimusten mukaan herkän CRP:n ja IL1-alfan taso assosioitui altistumiseen jonkin verran, mutta merkitsevää yhteyttä ei havaittu. Mitokondriotesti FGF-21 korreloi erittäin merkittävästi altistumisen sekä oireilun ja eräiden sairauksien kanssa. IgG ei korreloinut altistumistietojen kanssa tässä aineistossa toisin kuin aikaisemmissa tutkimuksissa. IgE-homevasta-aineet korreloivat positiivisesti ja eräiden mikrobien osalta tilastollisesti merkittävästi altistumisen kanssa. IgA- ja IgD-vasta-aineiden korrelaatioissa altistumiseen ei ollut selvää löydöstä. Trendi oli eri mikrobien osalta jopa vastakkaisuuntainen. IgA-taso korreloi negatiivisesti altistumisen kanssa, mutta merkitsevää eroa ei todettu. Seerumin IL-4, IL-6 ja TNF-alfa sekä seerumin ja ulosteen kalprotektiini eivät korreloineet altistumisen kanssa.

Mitään testatuista uusista immunologisista testeistä ei voida suositella käytännön potilasdiagnoosiin homealtistuksen yhteydessä. Vanhoista testeistä parhaiten toimi homespesifi-IgE-vasta-aine. Uusista testeistä FGF21-testin selkeä positiivinen korrelaatio altistumiseen ja oireiluun on kiinnostava löydös ja edellyttää lisätutkimuksia suuremmilla aineistoilla, mutta FGF21-testi ei kuitenkaan ole homealtistukselle spesifi vaan se nousee myös muissa sairauksissa ja tiloissa, kuten sydänsairauksissa, diabeteksessa ja maksasairauksissa.

Tutkimus osoitti kosteusvauriomikrobien aiheuttavan oireita ja sairastavuutta sekä nais- että miesvaltaisilla työpaikoilla. Oireilu ei ollut yhteydessä psykososiaalisiin tekijöihin, kuten koettuun työkuormitukseen ja stressiin.

Kaikkien tutkimuksessa mukana olleiden työpaikkojen sitoutuminen hankkeen toteutukseen oli erittäin hyvä. Tutkimusryhmä kiittää kaikkia tutkimukseen osallistuneita, tutkimuksen onnistumiseen myötävaikuttaneita työterveyshuollon ja työsuojelun ammattilaisia, työnantajia, osallistuneiden laitosten laboratorihenkilökuntaa ja tutkimuksen rahoittajia, erityisesti Työsuojelurahastoa arvokkaasta tuesta. Alihankkijoina toimineita Mikrobioni Oy:tä, Turun yliopiston aerobiologian yksikköä, biokemian laitosta ja Vita-Laboratoriot Oy:tä kiitän ammattitaitoisesta avusta altistumisen mittaamisessa.

Tammisaarella huhtikuussa 2016

Tuula Putus
professori
tutkimushankkeen johtaja
T:mi IndoorAid

Katsaus kirjallisuuteen ja tutkimuksen tausta

Kosteus- ja homevauriot ovat yleisiä suomalaisessa rakennuskannassa. On arvioitu lähes miljoonan kansalaisen altistuvan sisäilman epäpuhtauksille. Eniten on tutkittu asuntoja, kouluja (THL:n monet tutkimukset) ja toimistotyöpaikkoja (TTL) sekä jossain määrin sairaalarakennuksia (Haverinen ym 1999, Hellgren ym 2009 ja 2011) ja hoitoalan työpaikkoja (Pennanen ym. 2005, Luosujärvi ym. 2003). Tutkimusryhmämme on aikaisemmin selvittänyt paitsi hengitystiesairauksien, kuten infektioiden ja astman yhteyttä kosteusvauriomikrobeille altistumiseen, myös homeiden ja sädesienten aiheuttamien immunologisten vasteiden yhteyttä niveloireisiin ja –sairauksiin (Husman ym. 2002, Luosujärvi ym. 2003). Tässä tutkimuksessa oli tarkoituksena ensimmäisen kerran selvittää Steiner-koulujen ja palomiesten altistumisen, oireilun ja sairauksien erityispiirteitä.

Äskettäin on myös julkaistu Työsuojelurahaston rahoittama tutkimus Lapinlahden terveyskeskuksen sisäilmaongelman pitkäaikaishaitoista henkilökunnan nivelsairauksiin, työkykyyn ja työhyvinvointiin (Vallius ym 2015). Tässä tutkimuksessa tutkittiin kosteusvaurion pitkäaikaisvaikutuksia vammaispalvelun työntekijöillä. Myöskään tätä kohderyhmää ei ole tiettävästi laajemmin tutkittu Suomessa.

Yliopistorakennuksissa on myös ollut merkittäviä kosteus- ja homevaurioita ja sairastavuutta. Selvityksiä ja tutkimuksia on tehty sekä Itä-Suomen yliopiston kampuksella että Rovaniemellä ja Oulussa (Haverinen-Shaughnessy ym. julkaisemattomia aineistoja) että monissa Aalto-yliopiston rakennuksissa. Tässä tutkimuksessa oli mukana laaja yliopistokohde, jota oli tutkimassa myös Vahanen Oy ja Helsingin yliopiston ympäristömikrobiologian laitos.

Paloasemien sisäilmaongelmia ei ole aikaisemmin laajemmin tutkittu. Tässä hankkeessa tutkittiin useita paloasemia Etelä-Suomen alueelta. Kyseessä on ensimmäinen tämän ammattiryhmän sisäilmaolosuhteisiin kohdistunut sisäilmatutkimus myös maailmanlaajuisesti.

BAT-tutkimushanke tukeutui rakennusteknisen osion puolesta muihin selvityksiin ja tutkimuksiin sekä ulkopuolisiin konsultteihin, koska työryhmässä ei ollut rakennusteknistä asiantuntijaa. Hanke koostui toisiaan täydentävistä osioista: rakennusteknisestä osasta (ulkopuoliset konsultit), mikrobiologisesta osasta (Mikrobioni Oy ja TY aerobiologian yksikkö sekä HY ympäristömikrobiologian laitos), toksikologisesta osasta (TY biokemian laitos), terveysosioista (IndoorAid) ja immunologisesta osasta (HY HOME2014-hanke).

Aineisto ja kohteet

Tutkimussuunnitelmassa oli mainittu hanke toteutettavaksi Steiner-kouluissa näiden muusta väestöstä poikkeavien ravintotottumusten ja lääkkeiden käyttötapojen vuoksi. Lisäksi oli suunniteltu kohteiksi miesvaltaisia työpaikkoja.

Tutkimussuunnitelmassa mainittu koulukohde (Steiner-koulut) jäi pois kliinisestä tutkimuksesta useammasta syystä. Ensiksi Steiner-koulun rakennuksista saatiin vain mikrobiviljelyjen tulokset, mutta kantoja ei saatu talteen puhtaaksiviljelyä varten. Rakennustekninen yhteistyökumppani ei toimittanut näytteitä sovitusti rakenneavausten yhteydessä, koska näytteenoton valtuuksista oli epäselvyyttä. Kohteeseen tehtyjen korjausten jälkeen ei näytteenottoa pystytty enää jälkikäteen uusimaan. Oirekyselyt tehtiin kahteen kertaan, mutta immunologisia näytteitä ei otettu. Maaliskuussa 2016 tiedusteltiin uudelleen kohteen halukkuutta osallistumiseen, koska kohde pyysi uutta tarjousta oirekyselyn uusimisesta. Yhteistyö ei tässä vaiheessa enää toteutunut, vaikka osa henkilökunnasta (n. 20 henkilöä) olisi halunnut osallistua tutkimuksen kliiniseen osaan. Näin ollen elintapojensa osalta kiinnostava tutkimusjoukko jäi hankkeesta pois tutkimussuunnitelmasta poiketen. Oirekyselyn tulokset on raportoitu tässä loppuraportissa.

Kohde 1: Vammaisten hoitolaitos Uudellamaalla, vauriokohde, joka tutkimuksen aikana siirtyi väistötiloihin ja sitten takaisin korjattuihin tiloihin. Kohteen 20 työntekijästä 16-17 osallistui toistettuihin kyselyihin ja 13 antoi verinäytteen.

Kohde 2: Vammaisten hoitolaitos Uudellamaalla, vertailukohde, jonka työntekijöistä 7 osallistui oirekyselyyn ja antoi seeruminäytteen.

Kohde 3: kosteusvaurioitunut yliopistorakennus pääkaupunkiseudulla. Oirekyselyyn vastasi 140 henkilöä, mikä on 70 % rakennuksen henkilökunnasta. Heistä 29 antoi verinäytteen immunologisia tutkimuksia varten.

Kohde 4: yliopistorakennus samalla kampuksella, kunnossa oleva vertailukohde. 18 henkilöä antoi verinäytteen immunologisia tutkimuksia varten.

Kohde 5: kosteusvaurioitunut paloasema Itä-Suomessa, 44 henkilöä vastasi kyselyyn ja 26 henkilöä antoi verinäytteen immunologisiin tutkimuksiin

Kohde 6: kosteusvaurioitunut paloasema Itä-Suomessa. 38 henkilöä vastasi kyselyyn ja 22 henkilöä on antoi verinäytteen immunologisia tutkimuksia varten.

Kohde 7: vaurioitunut paloasema pääkaupunkiseudulla: 27 henkilöä antoi verinäytteen immunologisia tutkimuksia varten. Näistä 8 ei täyttänyt kyselylomaketta.

kohteet 8-10: vertailupaloasemia Uudellamaalla, yhteensä 33 henkilöä antoi verinäytteen ja heistä 9 ei täyttänyt oirekyselyä.

Yhteensä 317 henkilöä täytti oirelomakkeen ja 175 henkilöä antoi verinäytteen. Osa verinäytteen antaneista toimitti myös ulostenäytteen HOME2014-ryhmän käyttöön.

Hankkeen onnistumisen seuranta

Hankkeelle nimettiin ohjausryhmä, jonka jäseninä olivat HUSin ja Turun yliopiston edustajat. T:mi IndoorAidin ja Helsingin yliopiston välille solmittiin kirjallinen yhteistoimintasopimus.

Johtoryhmän ja rahoittajan valvojan kanssa käytyjen neuvottelujen jälkeen hanke päätettiin keskeyttää maaliskuussa 2016, kun selvisi, etteivät keskeiset immunologiset mittarit toimineet toivotulla tavalla, osa tutkimuksen tuloksista oli kadonnut Helsingin yliopistolla ja lisäksi HOME2014 oli toteuttanut osan analyyseistä tutkimussuunnitelmasta ja eettisestä luvasta poikkeavalla tavalla.

Kohteissa järjestettiin useita tiedotustilaisuuksia hankkeen käynnistysvaiheessa ja tulosten valmistuttua ennen loppuraportin kirjoittamista. Kukin hankkeeseen osallistunut sai omat tuloksensa käyttösä. Kohteiden työterveyshuolto osallistui tiedotustilaisuuksiin kohteissa 1 ja 3 sekä 5 ja 6.

Tulokset ja johtopäätökset

Tässä hankkeessa pyrittiin käyttämään hyödyksi rakennuksissa aiemmin tehtyjä sisäilmaselvityksiä, mikrobimittauksia ja rakenneteknisiä selvityksiä siten, ettei hankkeen varoja tarvinnut käyttää altistumistietojen uudelleen mittaamiseen. Tässä otettiin tietoinen riski, koska samalla ei voitu varmistaa näytteenotto-olosuhteita ja näytteiden käsittelyssä tai säilytyksessä mahdollisesti tapahtuvia puutteita ja virheitä. Valitettavasti tietyt riskit toteutuivat myös tavallisesti luotettavien ja pitkään alalla toimineiden asiantuntijoiden osalta, joten osa näytteistä jouduttiin ottamaan kahteen kertaan ja osassa kohteista altistumisen arviointi jäi mainituista virheistä johtuen epävarmaksi tai kokonaan toteuttamatta (vertailukohteet 2 ja 4). Korjausten osalta hankkeen aikataulu ei riittänyt kaikkien korjausten onnistumisen arviointiin. Lisäksi osassa kohteista tapahtui uusia vesivahinkoja hankkeen aikana (kohde 5 ja 7).

Immunologisten menetelmien toimivuus, tulosten valmistumisen aikataulu ja hyödynnettävyys eivät vastanneet odotuksia. Tämän vuoksi osa immunologisista tutkimuksista jouduttiin teettämään jälkikäteen Työterveyslaitoksen Kuopion toimipisteessä jäljellä olevista seeruminäytteistä. Tämä tarjosi kuitenkin mahdollisuuden laaduntarkkailuun ja validointianalyysien tekemiseen uusiin menetelmiin verrattuna.

Materiaalinäytteet

Rakennusmateriaalinäytteitä kerättiin rakennuksessa todetuista vaurio- ja korjauskohteista basofiili-aktivaatiotestiä ja muita immunologisia testejä varten. Kohteesta 1 ja 2 T:mi IndoorAid'in edustaja otti pintapölynäytteitä ja materiaalinäytteitä. Puhtaaksi viljeltyjä mikrobikantoja käytettiin immunologisissa testeissä, mutta immunologisten analyysien tulokset joutuivat kadoksiin Helsingin yliopistolla.

Kohteesta 3 otti mikrobinäytteitä Helsingin yliopiston ympäristömikrobiologian laitoksen edustaja. Puhtaaksiviljeltyt kannat (*Penicillium expansum*, *Aspergillus versicolor*, *Trichoderma*

sp., *Trichoderma viride* ja *Astrota luteoalba*) toimitettiin Haartman-instituuttiin immunologisia määrittämiä varten. Basofiiliaktiiviatutkimuksia ja Elispot-tutkimuksia tehtiin kohteeseen 3 työntekijöiden näytteillä, mutta ei vertailurakennuksen näytteillä, kun löydökset eivät HOME2014-ryhmän mielestä olleet järkeviä. Mikrobin määrityksiä ei saatu tietoja ja helmikuussa 2016 paljastui, että näytteitä oli otettu vain kohteeseen 3 III kerroksesta eikä koko rakennuksen alueelta. Näin ollen altistumistiedot kohteeseen 3 kuvasivat vain kuuden tutkimushenkilön altistumisympäristöä rakennuksen ylimmässä kerroksessa.

Verrokkikohteesta 4 ei saatu mikrobinäytteitä.

Paloasemilta (kohteet 5 ja 6) T:mi IndoorAidin edustaja otti materiaali- ja pölynäytteitä. Näytteet viljeltiin ja mikrobit tunnistettiin Mikrobioni Oy:ssä Kuopiossa. Näytteissä todettiin mm. *Stachybotrya*, *Aspergillus versicoloria*, *A. nigeriä*, *Penicilliumia* ja *Streptomyces*-suvun sädesieniä. Myös pintapölynäytteissä todettiin erilaisia kosteusvauriomikrobeja.

Kohteesta 7 IndoorAid otti materiaalinäytteen rakennuksen liikuntasalun kohdalta, josta oli todettu vesivuoto. Näyte tutkittiin ja tunnistettiin Turun yliopiston aerobiologian yksikössä. Näytteestä kasvoi runsaasti *Streptomyces*-suvun sädesieniä, runsaasti *Phoma* ja niukasti *Stachybotrya*. Helsingin yliopiston edustaja otti tammikuun alussa paloasemilta lisää näytteitä, mutta näytteet toimitettiin tutkittavaksi vasta maaliskuun alussa eikä niiden viljelyä pidetty enää tarkoituksenmukaisena, koska näytteitä oli varastoitu huoneenlämmössä yli kahden kuukauden ajan.

Pinnoille laskeutunutta ns. yläpölyä toimitettiin tutkittavaksi Turun yliopiston biokemian laitokselle kohteista 5 – 10. Näytteiden pölyn toksisuus analysoitiin *E. coli* lux-tekniikalla täydentävänä altistumismittauksena. Näiden analyysien tulokset raportoidaan toisessa TSR:n rahoittamassa hankkeessa.

Materiaalinäytteitä pyrittiin kohdistamaan erityisesti sellaisiin tiloihin, joissa oli havaittavissa kosteusvaurion merkkejä ja oleskelutiloihin, joissa oli oireiltu.

Oirekyselyt

Terveystiedon kerääminen tapahtui sähköpostin välityksellä lähetetyillä oirekyselylomakkeilla, jotka olivat pääosin samoja kuin TSR:n hankkeissa nr. 99145, sekä nivelsairauksien ja homealtistuksen yhteyttä selvittelevissä hankkeissa (mm. hanke no 100349) ja Lapinlahden kunnan kehittämishankkeessa 114176 (Vallius ym. 2015).

Kohteessa 1 kyselyjä tehtiin toistuvasti ja sen kohteen vertailukohteessa 2 yhden kerran. Kohteessa 3 ja 4 kysely tehtiin kerran ja toteutettujen korjausten jälkeen kohteeseen 3 tehtiin seurantakysely huhtikuussa 2016.

Kohteissa 5 ja 6 oirekyselyt tehtiin vuonna 2015 ja kohteissa 7-10 talvella 2015-16. Lisäksi on suunnitteilla palomiehille valtakunnallinen oirekysely ammattikohtaisen vertailuaineiston saamiseksi. Valtakunnallisen kyselyn tulokset julkistetaan kesäkuussa 2016.

Steinerkouluissa tehtiin oirekysely kahdessa vauriorakennuksessa ja yhdessä vertailukohteessa. Vauriorakennuksissa kyselyt toistettiin ennen korjauksia ja niiden jälkeen.

Immunologiset tutkimukset

Uuden altistumisen arviointimenetelmän, basofiiliaktivaatiotestin kehitystyö käynnistyi Haartman-insituutissa yhteistyössä IndoorAid'in ja Turun yliopiston tutkijoiden kanssa talvella 2014-15. HUSin ja Helsingin yliopiston eettisen toimikunnan hyväksynnän saamiseen meni useita kuukausia syksyllä 2015. Kliinisten pilottinäytteiden ottaminen, analytiikan pystyttäminen ja testaus laboratoriossa veivät aluksi paljon aikaa. Tämän vuoksi soluaktivaatiotestin käytöstä Steiner-kouluissa luovuttiin, koska korjaukset oli tehtävä kiireellisesti ja myöhemmin kohde ei enää ollut kiinnostunut tutkimukseen osallistumisesta.

BAT-testin ja ELISPOT-testin menetelmät on kuvattu liitteessä, samoin IgD, IgA, IgG- ja IgE-testin menetelmäosuus. Osa näytteistä tutkittiin perinteisin menetelmin Työterveyslaitoksen Kuopion aluetoimipisteessä (kohteet 1 ja 2, joiden tulokset katosivat dosentti Vaalin yksikössä) sekä kaikkien vaurioituneiden palolaitosten näytteet, joita ei ehditty tutkia ennen tutkimuksen klinisen vaiheen keskeyttämistä.

Tavoitteet

Rakennusteknisen osion tavoitteena oli selvittää kosteusvaurioiden mekanismi ja varmistaa rakennusten luokituksen oikeellisuus (vaurio/vertailurakennus). Mikrobiologisen osion tavoitteena oli karakterisoida mikrobiologinen altistuminen viljelyyn perustuvilla menetelmillä, tunnistaa mikrobit sukutasolle ja tuottaa puhtaaksiviljelmät immunologisia tutkimuksia varten. Terveysosion tavoitteena oli kuvata oirekyselyn avulla työskentelyolosuhteista, mitata koettua sisäilman laatua, oireilua, infektiosairastavuutta ja lääkärin toteamia sairauksia. Yhdessä kohteessa (1) päästiin myös vertaamaan oireilun määrän muutoksia ennen korjauksia ja korjausten jälkeen. Tutkimuksen immunologisessa osassa mitattiin immuunipuolustuksen vasteita puolustussoluista, seerumista ja ulosteesta. Tutkimuksen immunologisen osan tavoitteena oli arvioida uusien aikaisemmin testaamattomien immunologisen vasteenmittauksen soveltuvuutta altistumisen osoittajana ja toisaalta oireilun ja sairastavuuden objektiivisena kuvaajana.

Hanke liittyy aikaisempiin Työsuojelurahaston rahoittamiin tutkimusprojekteihin (TSR hanke no 100349 ja kehittämisavustus 114176). Tutkimuskokonaisuus on luonteva jatkumo aikaisemmille kosteusvaurioiden terveystutkimuksille, toksikologiselle tutkimukselle (Atosuo ym. 2015) ja immunologiselle tutkimukselle, jota on aikaisemmin tehty yhteistyössä Työterveyslaitoksen, Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen, Kuopion yliopistollisen sairaalan, Turun yliopiston ja T:mi IndoorAidin välillä.

Hankkeen tavoitteena oli arvioida immunologisten parametrien korrelaatiota oireiluun ja sairastavuuteen. Korjausta odottavissa tiloissa arvioitiin myös ilmanpuhdistimien käytön hyötyä ja yhdessä kohteessa arvioitiin myös korjausten onnistumista lähtötilanteeseen verrattuna.

Tutkimuksen **päättävöitteena** oli kuvata kosteusvauriomikrobien aiheuttamia tulehdusvasteita periferisestä verestä basofiilien aktivaatiotestin avulla (BAT) sekä analysoida mikrobispesifejä IgD-vasta-aineita, joiden määrityksessä ei ole yhtä suuria teknisiä ongelmia kuin IgM-vasta-aineiden analytiikassa.

Toissijaisena tavoitteena oli tutkia seerumin mikrobispesifien IgG-, IgE- ja IgA-vasta-aineiden soveltuvuutta altistumisen osoittamiseen ja näiden immunologisten vasteiden korrelaatiota oireiluun ja lääkärin toteamiin sairauksiin käyttäen antigeenina rakennuksesta juuri viljellyn mikrobin puhtaaksi viljellyn viljelmän tuoretta puhdistettua antigeenia.

Muina toissijaisina tavoitteina oli selvittää epäspesifien tulehdusvälittäjäaineiden soveltuvuutta altistumisen osoittamiseen tai korrelaatioon oireiden kanssa. Testattavia markkereita olivat herkkä CRP, seerumin ja ulosteen kalprotektiini sekä interleukiinit IL1-alfa, IL-4, IL-6 ja TNF-alfa. Mitokondrioiden toimintaa osoittavina markkereina analysoitiin FGF-21 ja GDF-15 kokonaispitoisuus ja 5-kertaisena laimennoksena.

Näiden lisäksi dosentti Vaalin HOME2014-työryhmä päätti tutkia myös mikrobispesifejä IgG-, IgE-, IgD- ja IgA-luokan vasta-aineita ulosteesta. Tällaista analytiikkaa ei tiettävästi ole tehty koskaan aikaisemmin. Edelleen dosentti Vaalin työryhmä analysoi seerumin glutationin, vehnän ATI-antigeenin IgG, IgA ja IgD-vasta-ainetta ulosteesta sekä ATI-KV ja ATI-2. Näitä analyyssejä tehtiin vain kohteen 3 ja 4 näytteistä. Kaikkia näitä parametreja on tutkittu neljällä eri laimennoksella, johon on kulunut suuri määrä työtunteja ja reagensseja. Helmikuussa 2016 tutkimus keskeytettiin, koska vehnän antitrypsiinin inflammaatiiovasteiden tutkiminen ei enää millään tavalla

liittynyt tutkimuksen aihepiiriin eikä myöskään ulosteiden immunologista tutkimusta ollut ennakkohyväksytty HUSin eettisessä toimikunnassa. Tässä vaiheessa tutkimukseen myönnetty varat oli kokonaisuudessaan käytetty eikä palomiesten näytteiden analysointiin ollut enää varoja, joten palomiesten tutkimukset jouduttiin rahoittamaan kokonaan IndoorAid'in omana työnä.

TRS:n rahoituksen loputtua tutkittiin palomiesten näytteistä lopuksi herkkä CRP ja mikrobispesifit IgE-vasta-aineet homeille ja sädesienille, samoin kuin mikrobispesifit IgE-vasta-aineet kohteista 1 ja 2 Työterveyslaitoksen Kuopion aluetoimipisteessä, koska vastaavia tuloksia ei saatu dosentti Vaalin HOME2014-työryhmältä hankkeen alkuvaiheen tulosten katoamisen vuoksi. Myös pölyn toksisuuden testaus tehtiin BAT-hankkeen ulkopuolisella rahoituksella.

Tutkimuskohteiden kuvaus ja kenttävaiheen toteutus

Kohteet tutkimussuunnitelman mukaisessa järjestyksessä: (Kosteusvauriokohde KV, Kontrollirakennus vert).

Steiner-koulut (3 kpl, 2 KV ja vert.) kahdella eri paikkakunnalla (pelkkä rakennetekninen tutkimus ja kyselyt, vauriokohteissa kaksi kertaa). Kosteusvauriokohde ei halunnut osallistua tutkimuksen kliniseen osaan vaan päätyi tiivistyskorjaukseen, jonka jälkeisen oirekyselyn tulokset ovat tässä raportissa.

Kohde 1, KV: Hoiva-alan yritys, kosteusvaurion vuoksi väistötiloissa vanhassa kivirakenteisessa sairaalarakennuksessa, joka myös osoittautui kosteusvaurioituneeksi, (n=18). Kliiniset näytteet, useita kyselyjä. Naisvaltainen työpaikka.

Kohde 2 vert: Edellisen kohteen kontrollirakennus, vastaavanlainen hoiva-alan yksikkö, n=7, yksi kysely ja kliiniset näytteet, naisvaltainen työpaikka.

Kohde 3, KV: yliopistorakennus (valmistunut 1967) pääkaupunkiseudulla, kysely ja kliiniset näytteet, rakennetekniset ja mikrobiologiset näytteet. Miesvaltainen työpaikka.

Kohde 4, edellisen vertailurakennus: yliopistorakennus (valm.v. 2005, sama kampus), kysely ja kliiniset näytteet, ei mikrobiologisia näytteitä. Miesvaltainen työpaikka.

Kohde 5 KV: Paloasema Itä-Suomessa.

Kohde 6 KV: Paloasema Itä-Suomessa.

Kohde 7 KV: Paloasema pääkaupunkiseudulla, mikrobinäytteet, rakennetekninen tutkimus ja kliiniset näytteet.

Kohde 8 vertailu: Paloasema pääkaupunkiseudulta, vain kysely ja kliiniset näytteet sekä pölynäytteitä.

Kohde 9 vertailu: Paloasema pääkaupunkiseudun ympäryskunnasta, kysely ja kliinisiä näytteitä, pölynäytteitä.

Kohde 10 vertailu: Paloasema pääkaupunkiseudun ympäryskunnasta, kysely ja kliinisiä näytteitä, pölynäytteitä. Kaikki paloasemat ovat miesvaltaisia työpaikkoja.

Kohteista 5-10 otettiin kliinisiä näytteitä ja pölynäytteitä, mutta ne saatiin tutkittavaksi vasta 3.3.2016, jolloin tutkimus oli jo keskeytetty. Helmikuussa 2016 tuli ilmi, että kohteiden 1 ja 2 alkuvuonna 2015 kerättyjen kliinisten näytteiden tulokset olivat valtaosin (hCRP ja kalprotektiinianalyysjä lukuun ottamatta) kadonneet Helsingin yliopistolla. HOME2014-työryhmä keskittyi siis pääasiassa kohteiden 3 ja 4 analyysiin.

Vertailtavat ryhmät olivat tutkimussuunnitelman mukaan:

1. altistuneet oireilevat
2. altistuneet oireettomat
3. altistumattomat oireilevat
4. altistumattomat oireettomat

Vaikeinta oli saada tutkimukseen mukaan altistuneita oireettomia, jotka eivät olleet yhtä kiinnostuneita tutkimuksesta kuin oireiset. Myös vertailukohteiden oireisten ryhmä jäi hyvin pieniksi näytteenottajan valikoitua pääasiassa oireettomia mukaan tutkimukseen.

Taulukko 1. Mitatut altistus- ja vasteemittaustestit ja toteuttajien välinen työnjako.

kohde	rakenne- tekninen	mikrobiol näytteet	pöly- näytteet	kysely	BAT	inflammaatio- testit	S-Ig	F-Ig	TTL Ig
1 KV*	on	on	ei	on us.	on	CRP+kalpro	kateissa	kateissa	tehty
2 vert*	ei	ei	ei	on	?	CRP+kalpro	?	?	tehty
3 KV	on	on III krs	ei	on	on	kaikki	HY	HY	
4 vert	ei	ei	ei	on	ei	kaikki	HY	HY	
5 KV paloas.	on	on	on	on	ei	CRP			tehty
6 KV paloas.	on	on	on	on	ei	CRP			tehty
7 KV paloas.	on	on	on	on	ei	CRP			tehty
8 vert paloas.	on		on	on	ei	CRP			
9 vert paloas	on		on	on	ei	CRP			
10 vert paloas	ei		on	on	ei	CRP			

- tuloksia kateissa HY työryhmältä, kohteet 5-10 ei ollut analysoitu 3.3.16 mennessä, jolloin hanke keskeytettiin

keltainen T:mi IndoorAidin vastuulla, mikrobiologiset näytteet teetettiin TY aerobiologian yksikössä ja Mikrobioni Oy:ssä, pölynäytteet TY:n biokemian osastossa

harmaa HY toteutunut/kateissa oleva osuus, valkoiset ruudut toteutumatta jäänyt

HOME2014-ryhmän osuus

turkoosi teetettiin Vita-Laboratoriossa (herkkä CRP)

violetti home-IgE-vasta-aineet teetettiin Työterveyslaitoksella hankkeen päätyttyä

Menetelmät

Oirekyselyt tehtiin sähköpostin välityksellä. Kyselylomakkeena käytettiin Örebro- ja Tuohilampilomakkeisiin perustuvia oirelomakkeita, jotka oli täydennetty työoloja tiedustelevilla spesifeillä kysymyksillä (hoitoala, tutkimus ja paloasemat). Ryhmätason vertailut tehtiin luokkamuuttujien osalta khiin-neliötestillä ja Fisherin eksaktilla testillä sekä jatkuvien muuttujien osalta t-testillä ja monimuuttujamallituksilla. Kaikki analyysit tehtiin SPSS22-ohjelmalla.

Rakenninäytteiden ottaminen ja mikrobien puhtaaksiviljely ja tunnistus mikrobiologian laboratorioissa

Näytteet otettiin 75 %:lla spriillä puhdistetuilla työkaluilla puhtaisiin Minigrip-pusseihin, merkittiin huonetilan numerolla ja toimitettiin postitse laboratorioon (Mikrobioni Oy ja Turun yliopiston aerobiologian yksikkö). Laskeutuneen pölyn näytteet otettiin kostutetulla pumpulipuikolla laboratorion toimittamaan steriiliin putkeen, jossa oli pieni määrä keittosuolaliuosta. Näyte kerättiin 10x10 cm:n suuruiselta alueelta kaapin tai hyllyn päältä. Materiaalinäytteet otettiin kohdista, joissa oli näkyvä kosteusvaurio, halkeama, tai havaittavissa materiaalin irtoamista (maali, laasti, muovimatto, akustolevy, vanerin pinta tms.). Materiaalinäytteen irrottamisessa käytettiin spriillä puhdistettuja työkaluja ja suojahansikkaita.

Lisäksi kerättiin ns. yläpölyä toksisuustutkimusta varten. Pölynäytteet lähetettiin Turun yliopiston biokemian laitokselle.

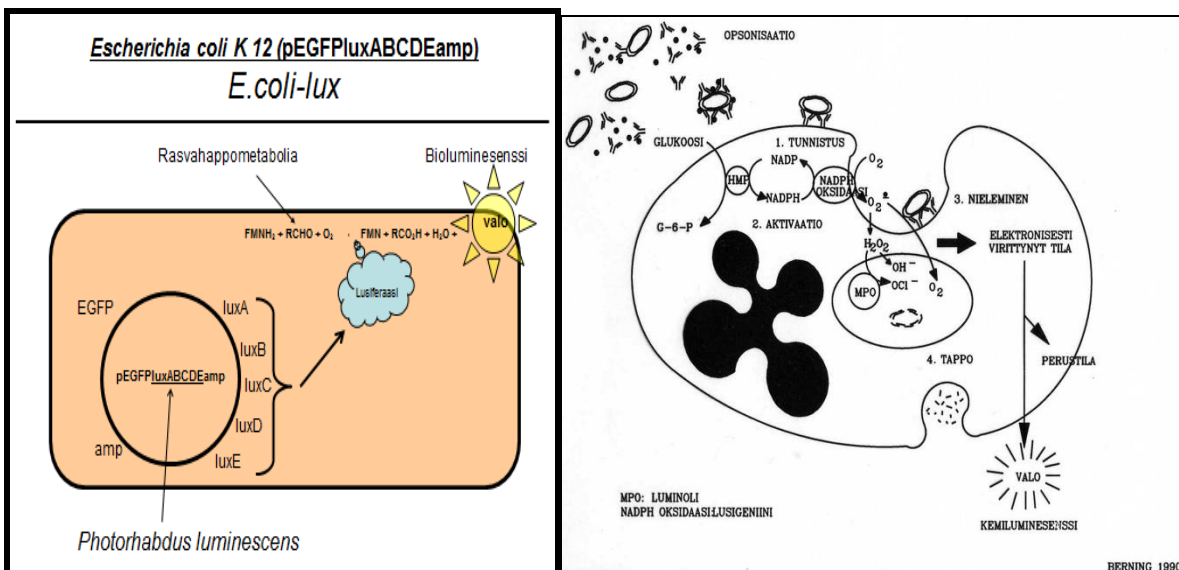
E. coli lux-menetelmä

Rakennuksen sisäilman kokonaistoksisuus määritellään aiemmin kehitetyllä *E. coli*-lux bakterikoetinmenetelmällä tai ihmisen granulosityttisten neutrofiilien aktiivisuussmittauksilla, joko pölynäytteistä tai sisäilmasta kondensoidusta vesinäytteestä.

Pölynäytteitä kerätään käyttäen kuitupuikkoja, joilla pyyhkäistään kohteiden yläpintoja ja saadaan puikkoihin kertymään tarvittava, (vähintään 1 mg) pölymäärä. Yläpöly on historiallista ja kondenssivesi päiväkohtaista. Näytteet uutetaan vedellä ja DMSO:lla, jolloin saadaan analysoitua vesiliukoiset ja rasvaliukoiset toksiinit.

a) E.coli-lux-testi (bioluminesenssi)

Käytetään rekombinantti-*E.coli* K12:a, joka on transformoitu *Photobacterium luminescens* luxABCDE geneilla ja tuottaa konstitutiivisesti bioluminesenssisignaalia, joka on suoraan verrannollinen elävien solujen lukumäärään (Kuva 1). Näin ollen signaalin väheneminen on suoraan verrannolliseen toksisuuteen. Menetelmällä voidaan toksiinit jakaa neljään eri luokkaan: vesifaasin toksiinit, orgaanisen faasin toksiinit, bakterisoluseinää läpäisemättömät sekä bakterisoluseinän läpäisevät toksiinit (siis vaikuttaako kyseinen toksiini solukalvoihin vai solun sisäisiin systeemeihin esim. biosynteesit tai energiantuotanto) (Atosuo ym. 2013).



Kuva 1 a) *E.coli*-lux:n bioluminesenssin tuotto b) fagosyyttien kemiluminesenssin tuotto

Pölyn toksisuutta analysoitiin paloasemilta 5, 6 ja 7 sekä vertailurakennuksesta, joka ei kuulunut BAT-hankkeeseen.

TULOKSET

Oirekyselyt

Kohde 1. Hoitoyksikkö ja kohde 2 vertailukohde

Kyselyyn vastasi 17 henkilöä, joista kaksi oli miehiä. Vastaaajista 40 % tupakoi. Hoitoyksikön vertailukohteessa oli 7 vastaajaa joista 1 oli mies. Vauriokohteen vastaajista yli 75 % ilmoitti työpaikalla olevan näkyviä kosteusvaurion merkkejä. Osa tiloista oli suljettu oireilun vuoksi.

Taulukko 2. Koetut sisäilmahaitat viikoittain tai päivittäin (% vastanneista)

	kohde 1 v. 2014	kohde 1 v. 2015	vertailuryhmä, kohde 2
veto	27	27	29
korkea lämpötila	63	7	0
vaihteleva lämpötila	16	32	0
matala lämpötila	16	19	0
kuiva ilma	72	50	29
tunkkaisuus	82	76	14
kostea ilma	41	7	0
riittämätön ilmanvaihto	73	76	0
homeen haju	89	42	0
viemärin haju	57	71	14
muut hajut	62	71	17
tupakasavu	31	0	0
melu	92	63	43
heikko valaistus	38	33	0
pöly, lika	59	44	0

Taulukko 3. Koetut viikoittain tai useammin ilmenevät oireet edeltävän 12 kuukauden aikana (% vastanneista)

	kohde 1 v.2014	kohde 1 v.2015	vertailuryhmä, kohde 2
tukkoisuus	64	53	28
kirkas nuha	32	26	0
samea nuha	23	19	0
kurkkukipu	53	31	14
käheys	56	50	14
nenäverenvuoto	7	0	0
kuiva yskä	47	31	14
limannousu	23	12	17
hapennälkä	46	7	0
rasituksessa	34	6	0
yöyskä	38	6	0
hengenahdistus	8	12	0
hengityksen vinkuna	8	0	0
vinkuva yskä	25	0	0
kipu hengitysteissä	57	47	43
silmäoireet	69	63	14

väsymys	69	20	14
pää tuntuu raskaalta	51	36	14
päänsärky	27	30	0
nivelkivut	26	35	0
aamujäykkyys	20	26	0
nivelissä	30	25	0
lihaskivut	6	12	14
selkäkivut	14	6	14
rytmihäiriöt	6	24	28
rintakivut	30	18	14
huimaus	47	18	28
muistihäiriöt	53	29	14
keskittymisvaikeudet	33	12	43
ärtyneisyys	6	0	0
puutumista raajoissa	33	13	43
lihasnykinää	30	50	29
unihäiriöitä	33	57	72
kasvojen iho-oireet			
käsien iho-oireet			

Taulukko 4. Lääkärin toteamat sairaudet (% vastanneista).

	kohde 1 v. 2014	kohde 1 v. 2015	vertailuryhmä, kohde 2
astma	17	20	0
allerginen nuha	8	13	0
atooppinen ihottuma	0	7	0
allerginen silmätulehdus	0	7	0
kohonnut verenpaine	25	13	0
nivelrikko	25	20	0
nivelreuma	0	0	0
hypotyreoosi	8	7	0

Mikrobiologiset tulokset

Kannat, jotka hoitolaitoksen vauriorakennuksesta löytyivät, olivat *Cladosporium*, *Trichoderma*, *Aspergillus niger* ja *Alternaria*. Nämä viljeltiin Turun yliopiston Aerobiologisessa yksikössä ja puhtaaksi viljellyt kannat lähetettiin Helsingin yliopistolle antigeenieristystä ja immunologisia analyysejä varten. Tuloksia immunologisista analyyseistä ei saatu Helsingin yliopiston HOME2014-ryhmältä, koska tulokset katosivat. Kohteen 1 henkilökunta muutti uusin korjattuihin tiloihin elokuussa 2015, joten uusia verinäytteitä ei voinut ottaa siinä vaiheessa, kun tuli tieto tulosten katoamisesta. Ainoastaan kalprotektiini- ja CRP-tulokset saatiin HOME2014-ryhmältä. Tämän jälkeen jäljellä oleva seerumi lähetettiin analysoitavaksi Työterveyslaitokselle.

Vertailurakennuksessa (kohde 2) ei ollut kosteusvaurioita eikä rakennenäytteitä otettu. Myös pölyä oli pinnoilla niin vähän, ettei viljelyä voitu tehdä.

Immunologisina tutkimuksina tehtiin herkkä CRP, joka oli kaikilla tutkituilla matala (keskiarvo altistuneilla 1,02 ja verrokeilla 2,4), sekä seerumin kalprotektiini (ka altistuneilla 6,56 ja verrokeilla 6,95) ja ulosteen kalprotektiini, joka vauriokohteessa oli kahdella ulosteen kalprotektiinin osalta jonkin verran koholla ja vertailukohteessa yhdellä koholla (ka altistuneilla 161,56, verrokeilla 96,42). Altistuneista vain yhdellä oli kalprotektiiniarvoon korreloivia vatsavaivoja.

Työterveyslaitoksen Kuopion aluetoimipisteessä tutkittiin IgE-vasta-aineet paneeli 7:lle, jossa on kahdeksan yleisintä kosteusvauriomikrobia. Kolmella kohteen 1 työntekijällä todettiin positiivisia IgE-luokan homevasta-aineita kosteusvauriomikrobeille. Yhdellä heistä oli astma. Myös vertailurakennuksen työntekijöistä kahdella oli jokin IgE-vasta-aine koholla paneelissa 7.

Taulukko 5. Kohteessa 1 ja 2 tehdyt immunologiset tutkimukset.

	altistunut ryhmä n=15	vertailuryhmä n=5
hCRP	1,02	2,40
S-kalprotektiini	6,56	6,95
F-kalprotektiini	161,56	96,42
IgE-vasta-aineet		
- A. versicolor neg	100 % neg	1 posit. / 5 tutkittua
- Chaetomium globosum neg	100 % neg	2 posit./5 tutkittua
- Fusarium neg	100 % (tutkittu 13 näytettä)*	kaikki neg./4 tutkittua*
- Stachybotrys neg	93 % neg	4 neg.
- Stachybotrys 0,5 kU/l	7 % (1 hav.)	1 posit/ 5 tutkittua
- Streptomyces albus 0,5 kU/l	7 % (1 hav.)	1 posit/5 tutkittua
- Strept. halstedii 0,5 kU/l	7 % (1 hav.)	2 posit./5 tutkittua = 40 %
- Trichoderma citrinovir. 0,5	8 % (1 hav./12 tutkitusta)*	1 posit./5 tutkittua
- Tritirachium 0,7 kU/l	8 % (1 hav./12 tutkitusta)*	kaikki neg./4 tutkittua*
- jokin positiivisuus paneelissa 7	20 % (3 hav./15 tutkittua)	2 posit. / 5 tutkittua = 40 %

- Kaikista tutkittavista ei ollut käytettävissä tarpeeksi seerumia, koska HOME2014 työryhmältä saatiin vain jäljellä oleva 2 ml putki, joka joillakin tutkittavilla oli vajaa tai sisälsi vain muutamia tippoja seerumia.

Kohteet 3 ja 4

Sekä kosteusvaurioitunut rakennus 3 että sen kontrollirakennus 4 olivat punatiilisiä yliopistorakennuksia samalta kampukselta.

Vastaajia oli vauriorakennuksesta 121 kpl ja vertailurakennuksesta 19 kpl (joista yksi kyselyyn osallistunut ei käynyt verinäytteissä). Vauriorakennuksen 121 työntekijästä 71 % oli miehiä.

Kukaan heistä ei katsonut altistuvansa työtiloista johtuville haitoille. Vain 6 % vertailurakennuksen työntekijöistä tupakoi. Vauriorakennuksen työntekijöistä 29 kävi antamassa kliinisiä näytteitä, mutta heistä neljä ei vastannut kyselyyn. Aineistossa käsitellään niiden tulokset, joista on sekä kysely että kliiniset näytteet.

Keväällä 2016 kohteisiin tehtiin vielä seurantakysely kohteessa 3 tehtyjen korjausten onnistumisen arvioimiseksi. Kiinteistön omistaja ei sallinut kyselyn tekemistä kaikille työntekijöille, vaan vain BAT-tutkimuksen kliniseen osaan osallistuneille. Tähän seurantakyselyyn vastasi 28 henkilöä kohteista 3 ja 4.

Taulukko 6. Koetut sisäilmahaitat viikoittain tai päivittäin (% vastanneista) kohteessa 3 (n=29) ja 4 (n=18).

	kohde v. 2014	kohde 3 v. 2016 (n=18)	vertailukohde v. 2015
veto	15	7	0
korkea lämpötila	10	4	0
vaihteleva lämpötula	10	8	0
matala lämpötila	16	8	11
kuiva ilma	27	16	0
tunkkaisuus	42	19	6
riittämätön ilmanvaihto	47	22	0
homeen haju	9	0	0
viemärin haju	4	4	0
muut hajut	12	0	0
tupakasavu	1	0	0
melu	14	11	17
heikko valaistus	7	4	6
pöly, lika	37	35	12

Korjaustyön jälkeen sisäilmatekijät vähenivät selvästi, mutta havaintoja tunkkaisuudesta ja ilmanvaihdon riittämättömyydestä oli edelleen joka viidennellä vastaajalla ja pölystä joka kolmannella vastaajalla. Erot vertailuryhmään olivat merkittävät suuria.

Oireiden ero samaa työtä tekevään vertailuryhmään verrattuna oli merkittävän suuri vaurio- ja vertailurakennuksen välillä. Kohteessa 3 esiintyi sekä ärsytys- että yleisoireita, silmäoireita ja iho-oireita. Korjaus vähensi useimpia oireita, mutta korjauksen jälkeen mm. iho-oireita oli aikaisempaa enemmän. Tämä saattaa johtua remonttipölystä, koska pölyisuudesta oli paljon havaintoja myös korjausten jälkeen tehdyssä kyselyssä.

Taulukko 7. Koetut viikoittain tai useammin ilmenevät oireet edeltävän 12 kuukauden aikana.

	kohde 3 v.2014	kohde 3 v.2016	vertailukohde v. 2015
tukkoisuus	41	29	0
vesinuha	11	4	6
samea nuha	31	0	0
kurkkukipu	22	15	6
käheys	24	15	6
nenäverenvuoto	6	4	0
kuiva yskä	19	11	0
limannousu	5	4	0
hapennälkä rasituksessa	12	8	0
yöyskä	4	0	0
hengenahdistus	8	4	0
hengityksen vinkuna	4	4	0
vinkuva yskä	1	0	0
kipu hengitysteissä	3	0	0
silmäoireet	30	15	11
väsytys	32	25	6
pää tuntuu raskaalta	17	8	0
päänsärky	14	11	6
nivelkivut	17	21	6
aamujäykkyys nivelissä	21	11	6
lihaskivut	18	11	0
selkäkivut	22	11	12
rytmihäiriöt	7	11	0
rintakivut	2	0	0
huimaus	10	4	6
muistihäiriöt	15	8	11
keskittymisvaikeudet	18	11	0
ärtyneisyys	19	11	0
lihasnykinää	8	4	0
unihäiriöitä	22	37	28
kasvojen iho-oireet	22	29	6
käsien iho-oireet	27	36	12

Astma ja muut allergiasairaudet olivat kohteessa 3 tavanomaisella tasolla ja kohteessa 4 oli astmaatikkoja tavanomaista enemmän. Muiden sairauksien yleisyydessä ei ollut merkittäviä poikkeamia aikuisväestön keskimääräisestä tasosta.

Taulukko 8. Lääkärin toteamat sairaudet (% vastanneista).

	kohde 3 v. 2014	kohde 3 v. 2016	vertailukohde 4
astma	8	9	13
allerginen nuha	15	18	0
atooppinen ihottuma	5	9	0
allerginen silmätulehdus	2	0	0
kohonnut verenpaine	9	9	13
nivelrikko	5	14	25
nivelreuma	1	0	0
hypotyreoosi	2	5	0

Immunologiset tutkimukset kohteissa 3 ja 4.

Seeruminäytteistä analysoitiin herkkä CRP, IL1-alfa, IL-4 ja IL-6 sekä TNF-alfa. Vauriokohteen tulehdusmarkkereiden arvoja verrattiin vertailukohteen vastaaviin arvioihin.

Herkkä CRP ja IL1-alfa, IL-4, ja IL-6 olivat hypoteesin mukaisesti altistuneilla korkeammalla tasolla kuin vertailuryhmällä. Sen sijaan TNF-alfa ja seerumin kalprotektiini sekä glutationi olivat altistuneilla hypoteesin vastaisesti matalammalla tasolla kuin vertailuryhmässä. Todettujen arvojen hajonta oli suuri. Mikään näistä eroista ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Mitokondrioiden toimintaa mittaava FGF-21 oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi altistuneiden ryhmässä kuin vertailuryhmässä. Samoin GDF15-arvot olivat altistuneilla selvästi korkeammat kuin vertailuryhmässä. Löydös on mahdollinen objektiivinen osoitus mitokondrioiden mahdollisesta toimintahäiriöistä homealtistumisen yhteydessä.

Taulukko 9. Inflammaatiota mittaavat tunnusluvut kohteessa 3 ja 4 altistus- ja vertailuryhmässä (ka, p-arvo).

	altistusryhmä n=24	vertailuryhmä n=16	p
h-CRP	2,04	1,35	0,11
IL1-alfa	996	858	0,10
IL-4	54467	53451	0,78
IL-6	444	402	0,34
TNF-alfa	244	360	0,39
S-kalprotektiini	5,18	6,19	0,41
glutationi	187,0	204,6	0,24
FGF-21	572,5	152,3	0,001
GDF laimennos	1051,1	563,4	0,004
GDF pg/ml	5255,2	2817,3	0,004

Naisilla tulehdusmarkkereiden keskiarvot olivat korkeammat kuin miehillä TNF-alfaa lukuun ottamatta, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Myöskään edeltävänä vuonna sairastetut hengitystieinfektiot eivät selittäneet tulehdusarvoja tilastollisesti merkitsevästi.

Astmaatikoilla (joita oli 4 henkilöä) kaikki inflammaatiomarkkerit olivat matalammalla tasolla kuin ei astmaatikoilla. Ero ei tosin ollut tilastollisesti merkitsevää, mutta ero oli vastakkainen kuin yleensä sisäilmapotilailla.

Allerginen nuha korreloi positiivisesti IL-4 ja IL-6-pitoisuuksiin, mutta ei muihin tulehdusmarkkereihin, esim. ei CRP-arvon kanssa. Erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Mitokondrion kasvutekijä FGF-21 ja GDF-15, joita on pidetty sekä harvinaisten mitokondriosairauksien että diabeteksen ja sydänlihaksen kudonvaurion mittarina olivat selvästi korkeammalla tasolla altistuneiden ryhmässä. Myös allergista nuhaa sairastavilla FGF-21-tasot olivat korkeammat, mutta ero ei ollut merkitsevä. Naisilla FGF-21-tasot olivat korkeammat kuin miehillä. Vastaavaa eroa ei havaittu GDF15-arvossa. Sydänsairaus ja verenpainetauti eivät korreloineet FGF21-tasoon, pikemminkin hypertoniaa sairastavilla taso oli muita matalampi. Rytmihäiriöpotilailla arvot olivat selvästi korkeammat kuin muilla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Diabeetikoita ei ollut aineistossa riittävästi erojen testausta varten.

Sekä neurologiset oireet (muistihäiriöt, ärtyneisyys, väsymys) että yleisoireet kuten väsymys ja lihaskivut korreloivat tilastollisesti merkitsevästi FGF21-arvoihin ja samoin muistihäiriöt ja keskittymisvaikeudet korreloivat merkitsevästi GDF15-arvon kanssa. Samansuuntainen trendi oli päänsäryssä ($p=0.10$) ja niveloireissa ja nivelrikossa, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. GDF15-arvo korreloi merkitsevästi nivelkipujen kanssa ja samansuuntainen trendi oli havaittavissa väsymyksen ja lihaskipujen sekä GDF15-arvojen välillä.

Hengitystieoireista tukkoisuus, nuha ja kuiva yskä sekä silmien kuivuus korreloivat FGF21-tasoon mutta ei GDF-arvoihin. Hengitystieinfektioista nuhakuume korreloi sekä FGF- että GDF-arvoihin tilastollisesti merkitsevästi.

IgG-vasta-aineet homeille olivat hiukan korkeammat altistuneilla altistumattomiin verrattuna mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Ero oli suurin Chaetomiumin kohdalla.

IgE-vasta-aineet olivat merkitsevästi korkeammat IgE-homevasta-aineissa altistusryhmässä muiden paitsi Chaetomiumin osalta, jonka vasta-aine oli korkeampi vertailuryhmässä. Erot olivat hyvin pienet, vaikka tilastollinen merkitsevyys saavutettiin. IgE-vasta-aineet homeille eivät olleet astmaatioilla korkeammat kuin ei-astmaatioilla. Mikään muukaan seerumin homevasta-aine ei korreloinut astman kanssa. Naisilla home-IgE-arvot olivat korkeammat kuin miehillä, Trichoderman osalta ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Seerumin IgD-vasta-aineiden osalta tulokset olivat ristiriitaiset, eri mikrobiantigeeneilla osa arvoista oli merkitsevästi korkeampia altistuneilla ja osa altistumattomilla.

Seerumin **IgA-vasta-aineissa** ei havaittu merkitseviä eroa. Löydökset altistuneiden ja verrokkien välillä menivät ristiin jopa saman homesuvun kohdalla (*Trichoderma*). Sukupuolten välillä ei havaittu eroja. IgD ja IgA eivät korreloineet astman tai allergisen nuhan kanssa. Ruoka-aineallergioiden yhteyttä vasta-aineresponsiin ei voitu arvioida, koska tutkimusjoukossa oli vain kaksi ruoka-aineallergiaa sairastavaa.

Taulukko 10. Seerumin IgE-, IgG- IgD ja IgA-vasta-aineet altistuneilla ja vertailuryhmässä (ka, p-arvo).

	altistusryhmä	vertailuryhmä	p
IgE Pen. exp	0,26	0,14	0,03
IgE A. vers	0,25	0,18	0,02
IgE Trich viride	0,24	0,15	0,09
IgE Chae glob	0,26	0,28	0,05
IgE Trich sp.	0,33	0,22	0,02
IgG Pen. exp	2,22	1,63	0,96
IgG A. versicolor	1,62	1,39	0,72
IgG Trich viride	3,22	2,71	0,45
IgG Chae glob	4,25	1,09	0,11
IgG Trich sp.	0,73	0,64	0,41
IgD Pen. exp	0,86	1,04	0,28
IgD A. vers	0,63	1,30	0,006
IgD Trich viride	0,76	0,71	0,23
IgD Chae glob	3,39	0,43	0,01
IgD Trich sp.	0,45	0,41	0,01
IgA Pen. exp	0,93	1,13	0,23
IgA A. vers	0,98	1,06	0,62
IgA Trich viride	1,26	1,33	0,33
IgA Chae glob	1,19	1,15	0,63
IgA Trich sp.	1,19	1,01	0,24

Ulosteen homespesifit IgE-vasta-aineet eivät korreloineet työpaikan altistusympäristöön. IgG-vasta-aineista *A. versicolor* ja *Chaetomium globosum* IgG-vasta-aine korreloi altistumiseen, mutta erot olivat hyvin pienet. Muiden homeiden osalta erot olivat vähäiset ja altistumisen suhteen vastakkaiset. Ulosteen IgD-vasta-aineet tai IgA-vasta-aineet eivät korreloineet altistumiseen minkään mikrobin osalta.

Mikään ulosteen homevasta-aineista ei korreloinut vatsavaivojen kanssa. Aineistossa oli vain kolme henkilöä, jolla oli vatsavaivaa viikoittain tai useammin.

Taulukko 11. Ulosteen mikrobispesifit vasta-aineet altistuneilla ja vertailuryhmässä (ka, p-arvo).

	altistusryhmä	vertailuryhmä	p
IgE Pen. expansum	0,14	0,14	0,06
IgE A. versicolor	0,12	0,13	0,30
IgE Trich. viride	0,13	0,16	0,84
IgE Chae globosum	0,17	0,17	0,18
IgE Trich sp.	0,14	0,16	0,06
IgG Pen. expansum	1,36	1,00	0,23
IgG A. versicolor	1,16	1,08	0,02
IgG Trich viride	1,01	1,10	0,25
IgG Chae globosum	0,93	0,71	0,01
IgG Trich sp.	0,70	0,85	0,08
IgD Pen. expansum	0,70	0,57	0,72
IgD A. versicolor	1,32	1,58	0,14
IgD Trich viride	0,78	0,59	0,58
IgD Chae globosum	0,88	0,83	0,24
IgD Trich sp.	0,86	0,88	0,91
IgA Pen. expansum	0,62	0,50	0,11
IgA A. versicolor	0,64	0,68	0,96
IgA Trich viride	0,63	0,70	0,84
IgA Chae globosum	0,60	0,58	0,80
IgA Trich sp.	0,78	0,70	0,39

Kohteessa 1 on tehty Helsingin yliopiston HOME2014-työryhmän toimesta useille tutkimuspotilaille kaikilla neljällä rakennuksesta löydetyllä mikrobikannalla BAT-aktivaatiotesti kolmella eri laimennoksella virtausytometriatekniikalla. Ilmeisesti myös joitakin verrokkeja testattiin. Tulokset osoittivat joidenkin yksilöiden kohdalla basofiilien annosvasteista aktivoitumista, mutta tuloksissa oli myös toisten yksilöiden kohdalla ristiriitaisuuksia. Käytetyt annokset olivat kaikista mikrobeista 10, 100 ja 1000 ng/ml. BAT-testejä tehtiin myös kohteen 3 verinäytteillä, mutta dosentti Vaalin työryhmä ei jatkanut näitä analyysejä kohteen 3 verrokeilla, kun tulokset olivat joko niukkoja tai epäjohdonmukaisia (ks. tarkemmin liite 1). Tämän jälkeen dosentti Vaalin johtama ryhmä ryhtyi testaamaan IgD- ja IgA-vasta-aineita ensin seerumista ja sittemmin myös ulosteesta eikä tutkimussuunnitelman mukaisia analyysejä viety loppuun. Mm. paloasemien näytteet jäivät kokonaan analysoimatta.

HOME2014-työryhmä dosentti Vaalin johdolla analysoi seerumin IgG-, IgE-, IgD- ja IgA- sekä ulosteen IgG-, IgE-, IgD- ja IgA- määrityksillä neljällä eri laimennoksella sekä edelleen **vehnän** IgG-, IgE-, IgD-, IgA-, ATI-KV-, ATI-1- ja ATI-2-määrityksillä neljällä eri laimennoksella. Seerumin immunoglobuliinimääritykset homeelle kuuluivat tutkimussuunnitelmaan, mutta **ulosteen homevasta-aineiden analyysit ja myöskään vehnän IgG-, IgE-, IgD- ja IgA-analyysit eivät sisällyneet alkuperäiseen tutkimussuunnitelmaan**, vaan tutkimussuunnitelmassa mainittiin, että ulosteesta oli määrä viljellä home- ja hiivasieniä sekä oli aikomus hakea tätä tarkoitusta varten rahoitusta muualta. Tällaista muuta rahoitusta ei kuitenkaan ole saatu.

Ulosteen vehnän IgE-vasta-aineita oli altistuneilla hiukan enemmän kuin altistumattomilla, mutta IgG-luokan vehnävasta-aineita (ATI-1) oli enemmän altistumattomilla ja ATI-2vasta-aineita enemmän altistuneilla. Vehnä-IgA:ta oli altistumattomilla enemmän, toisaalta ATI-2 altistuneilla enemmän. Vehnän IgD-vasta-aineet menivät samalla tavalla ristiin. Löydös oli ristitiitainen eri ATI-analyyseissä (1 ja 2). Vaikka ero oli vehnä IgG:n ja vehnä IgE:n osalta tilastollisesti merkitsevä, löydöksen kliininen merkitys jäi epäselväksi, koska kummassakaan ryhmässä ei ollut vatsaoireisia muutamaa henkilöä enempää eikä löydös korreloinut vatsaoireisiin. Astma ei korreloinut mihinkään vehnävasta-aineisiin.

Taulukko 12. Ulosteen vehnä-vasta-aineet altistuneilla ja altistumattomilla.

	altistusryhmä	vertailuryhmä	p-arvo
vehnän IgA ATI-1	0,22	0,32	0,31
vehnän IgA ATI-2	0,21	0,16	0,93
vehnän IgD ATI-1	1,41	1,44	0,11
vehnän IgD ATI- 2	1,48	1,62	0,46
vehnän IgE ATI-1	0,23	0,21	0,02
vehnän IgE ATI-2	0,27	0,19	0,01
vehnän IgG ATI-1	0,55	0,92	0,01
vehnän IgG ATI-2	0,76	0,63	0,01

Paloasemien tulokset

Kohteet 5-10 olivat Etelä-Suomessa sijaitsevia palosemia. Kohteet 5-7 olivat vaurioituneita rakennuksia ja 8-10 vaurioitumattomia rakennuksia. Kohteista 5-6 otettiin myös mikrobiologisia

näytteitä (materiaali- ja pölynäytteitä), jotka tutkittiin Mikrobioni Oy:ssä Kuopiossa ja kohteesta 7 otetut materiaalinäytteet tutkittiin Turun yliopiston aerobiologian yksikössä. Kaikista vauriokohteista otettiin ns. yläpölynäytteitä, joiden toksisuusanalyysit tehtiin Turun yliopiston biokemian laitoksella E. coli-lux-testillä kohteista 5, 6 ja 7 otetuista näytteistä.

Kaikilla paloasemilla tehtiin oirekysely ja vapaaehtoisista otettiin verinäytteet ja osasta myös sylki- ja ulostenäytteet. Nämä oli määrä analysoida Helsingin yliopiston HOME2014-työryhmän toimesta, mutta näytteiden keräyksen päätyttyä tutkimusmääräraha oli lopussa ja hanke jouduttiin keskeyttämään. Osa seerumeista saatiin IndoorAid'in haltuun ja tuoreverinäytteet, uloste- ja sylkinäytteet jäivät Helsingin yliopistolle.

IndoorAid'in omalla rahoituksella seerumista tutkittiin herkkä CRP ja seerumin IgE-vasta-aine (paneeli 7) Työterveyslaitoksen Kuopion aluetoimipisteessä. Altistumismittaukset tehtiin kohteissa 5, 5 ja 7 tutkimussuunnitelmassa mainitulla tavalla ja mikrobit tunnistettiin Mikrobioni Oy:ssä (kohteet 5 ja 6) ja Turun yliopiston aerobiologian yksikössä (kohde 7). Vertailupaloasemilta ei saatu mikrobinäytteitä. HOME2014-ryhmä otti pölynäytteitä, mutta niitä ei toimitettu tutkittavaksi.

Sisäympäristöolosuhteet kosteusvaurioituneilla paloasemilla olivat varsin huonot. Jopa yli puolet työntekijöistä koki haittaa viikoittain tai päivittäin sisäilmatekijöiden vuoksi. Erot vertailupaloasemiin olivat myös tilastollisesti merkitseviä.

Taulukko 13. Koettu sisäilman laatu kosteusvaurio- ja vertailupaloasemilla

	vauriopaloasemat n=112	vertailupaloasemat n=34	p-arvo
veto	31	18	n.s.
korkea lämpötila	10	0	0.03
vaihteleva lämpötila	25	12	n.s.
matala lämpötila	15	10	n.s.
kosteaa ilmaa	9	6	n.s.
kuiva ilma	54	21	0.001
tunkkaisuus	40	6	0.001
riittämätön ilmanvaihto	52	18	0.01
homeen/maakellarin haju	16	6	n.s.
viemärin haju	23	15	n.s.
muut hajut	19	12	n.s.
tupakasavu	4	3	n.s.
melu	18	24	n.s.
heikko valaistus	15	12	n.s.
pöly, lika	27	21	n.s.
liuottimet	13	21	n.s.
pakokaasut	40	26	0.01
savulta haisevat varusteet	33	29	n.s.

Viikoittain tai päivittäin ilmenevät oireet olivat vauriopaloasemilla erittäin yleisiä. Jopa puolet vastaajista koki erilaisia oireita, joista tavallisin oli nenän tukkoisuus. Muita hengitystieoireita ja yleisoireita oli joka neljännellä ja silmäoireita jopa 40 %:lla. Iho-oireita oli lähes 30 %:lla. Vertailupaloasemien työntekijät ovat muuta aikuisväestöä terveempiä, koska ko. työhön valitaan nimenomaan terveitä ja hyväkuntoisia nuoria. Näin myös monet ryhmien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä. Itse työhön liittyvät altisteet, kuten varusteista aiheutuva oli yhtä yleinen sekä vaurio- että vertailukohteissa.

Taulukko 14. Koetut viikoittain tai useammin ilmenevät oireet edeltävän 12 kuukauden aikana vaurio- ja vertailupaloasemilla.

	vauriopaloasemat	vertailupaloasemat	p-arvo
tukkoisuus	52	18	0.01
vesinuha	25	0	0.01
samea nuha	9	3	n.s.
kurkkukipu	20	9	n.s.
käheys	25	3	0.01
nenäverenvuoto	8	6	n.s.
kuiva yskä	16	6	n.s.
limannousu	8	3	n.s.
hapennälkä rasituksessa	11	9	n.s.
yöyskä	10	0	n.s.
hengenahdistus	5	0	n.s.
hengityksen vinkuna	8	0	n.s.
vinkuva yskä	5	0	n.s.
kipu hengitysteissä	1	0	n.s.
silmäoireet	39	12	0.01
väsytys	25	15	n.s.
pää tuntuu raskaalta	13	3	n.s.
päänsärky	10	10	n.s.
nivelkivut	21	12	n.s.
nivelturvotus	8	7	n.s.
aamujäykkyys nivelissä	18	18	n.s.
valkosormisuus	5	3	n.s.
lihaskivut	14	15	n.s.
selkäkivut	16	9	n.s.
virtsatieoireet	1	0	n.s.
rytmihäiriöt	5	3	n.s.
verenpaineen vaihtelu	7	3	n.s.
huimaus	5	0	n.s.
muistihäiriöt	4	3	n.s.
keskittymisvaikeudet	5	0	n.s.
ärtyneisyys	6	6	n.s.
lihasnykinä	3	0	n.s.
unihäiriöitä	11	3	(0.08)
tinnitus	10	18	n.s.
vatsakipu	3	0	n.s.
ripuli	7	6	n.s.

kasvojen iho-oireet	28	13	(0.09)
käsien iho-oireet	28	16	n.s.

Palomiehen työhön valintakriteerinä on hyvä terveys ja erinomainen fyysinen kunto. Astmaa sairastavia ei oteta palomiehen ja pelastajan tehtäviin. Kuitenkin vauriopaloasemilla oli astmaatikkoja yhtä paljon kuin aikuisväestössä keskimäärin. Työn ja työympäristön altisteista aiheutuva astman puhkeamisen riski oli toteutunut vauriopaloasemilla mutta ei vertailupaloasemilla, missä kenelläkään palomiehen työtä tekevillä ei ollut astmaa. Astman puhkeaminen aiheuttaa usein muutoksia palomies-pelastajan työkuvaan. Esimerkiksi astmaatikko ei voi tehdä savusukellusta eikä vesipelastajana sukeltajan tehtäviä. Muissa allergiasairauksissa ei ollut eroja vaurio- ja vertailupaloasemien välillä. Reumasairauksissa oli pieni ero, mutta muissa kroonisissa sairauksissa ei havaittu merkittäviä eroja vaurio- ja vertailupaloasemien välillä.

Taulukko 15. Lääkärin toteamat sairaudet (% vastanneista)

	vauriopaloasemat	vertailupaloasemat	p-arvo
astma	6	0	n.s.
allerginen nuha	16	12	n.s.
atooppinen ihottuma	1	0	n.s.
allerginen silmätulehdus	0	0	n.s.
kohonnut verenpaine	16	12	n.s.
nivelrikko	20	18	n.s.
nivelreuma	0	0	n.s.
selkärankareuma	3	0	n.s.
hypotyreoosi	0	3	n.s.

Immunologiset tutkimukset paloasemilla

Vauriokohteissa herkän CRP:n keskiarvo oli vauriokohteissa hiukan matalampi (1,1) kuin vertailukohteissa (1,2) hypoteesin vastaisesti. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Helsingin yliopiston HOME2014-työryhmältä toimitettiin maaliskuun alussa 2016 vain alle 2ml jäljellä olevaa seerumia IndoorAid:ille, jonka vuoksi 29 havainnon seerumimäärä oli riittämätön laajaa immunoglobuliinianalyysiä varten. Työterveyslaitoksen Kuopion alueyksikössä analysoitiin paneeli 7:n 5-8 mikrobille kohteiden 5 ja 6 käytettävissä olevista seeruminäytteistä. Kohteen 5 käytettävissä olevassa 22 näytteessä ei ollut yhtään IgE-positiivista ja kohteen 6 17 tutkituista yhdellä oli Chaetomium-IgE-vasta-aine positiivinen 0,5 kU/l.

Steiner-koulujen tulokset

BAT-tutkimusta varten tehtiin oirekyselyjä useampaan Steiner-kouluun kahdessa suuressa kaupungissa. Steiner-koulut mainittiin alkuperäisessä tutkimussuunnitelmassa siksi, että haluttiin

tarkastella 'vaihtoehtoisen' elämäntavan vaikutusta kosteusvauriomikrobeille altistumiseen, immuunipuolustukseen ja homesairaudesta toipumiseen. Steiner-kouluissa sekä oppilaille että henkilökunnalle tarjotaan pääasiassa luomuruokaa, steinerilaiseen elämäntapaan kuuluu lisäksi antibioottien ja muiden lääkkeiden välttäminen ja terveelliset elämäntavat, stressin hallinta jne. USA:ssa on paljon tutkittu 7. pv adventistien ja muiden valtaväestön elämäntavoista poikkeavien ryhmien allergiasairauksien yleisyyttä ja havaittu merkittäviä eroja. Suomessa ei Steiner-kouluja lukuun ottamatta vastaavia alaryhmiä juuri ole, jotka olennaisesti poikkeaisivat valtaväestön elämäntavoista. Kuitenkin yhteistyö Steiner-koulujen kanssa ei onnistunut kovin hyvin, koska korjattavista rakennuksista ei saatu mikrobinäytteitä tutkimuskäyttöön kuten oli sovittu ja korjaus tehtiin tiivistyskorjauksella. Korjausten jälkeen tehdyssä seurantakyselyssä ei kliiniseen tutkimukseen halukkaita vastaajia tarjoutunut riittävästi, joten kliinis-immunologisesta tutkimuksesta jouduttiin luopumaan. Kyselytutkimusten tuloksia esitellään tässä loppuraportissa, koska Steiner-koulujen tarjoama näkökulma oli aivan keskeinen alkuperäisessä tutkimussuunnitelmassa.

Sisäympäristötekijät olivat Steiner-kouluissa samanlaisia kuin muissakin vaurioituneissa kouluissa. Tiivistyskorjausten jälkeen koettu sisäilman laatu ei juurikaan parantunut. Vain kosteaa ilmaa ja viemärin hajuja oli havaittu vähemmän. Sen sijaan vetoisuus ja lämpötilan vaihtelu, ilman kuivuus, melu ja pölyisyys hättäsivät aikaisempaa useammin tiivistyskorjausten jälkeen.

Steinerkoulu no. 2 sijaitsi toisella paikkakunnalla, myös suuressa kaupungissa. Kohdetta tutkittiin kosteusvaurion epäilyn vuoksi, mutta suurempia mikrobivaurioita ei löydetty. Tämän kohteen ongelmien selvittely jatkuu edelleen. Lämpöoloissa ja siivouksen tasossa oli parantamisen varaa, mutta tunkkaisuudesta, ilmanvaihdon riittävydestä ja hajuista oli tässä kohteessa vähemmän valituksia. Mikrobikasvuun viittaavia hajuja ei ollut juuri lainkaan.

Taulukko 16. Koetut sisäilmahaitat kosteusvaurioituneissa Steiner-kouluissa ja vertailukoulussa.

	koulu 1, n=64	koulu 1 seuranta, n=46	koulu 2, n=60
veto	32	41	31
korkea lämpötila	13	10	6
vaihteleva lämpötila	23	33	21
matala lämpötila	32	29	28
kosteaa ilmaa	16	0	2
kuiva ilma	20	29	14
tunkkaisuus	46	47	33
riittämätön ilmanvaihto	56	53	30

homeen/maakellarin haju	22	21	2
viemärin haju	26	14	4
muut hajut	22	25	6
tupakasavu	0	0	2
melu	54	65	59
heikko valaistus	41	48	30
pöly, lika	23	35	38

Koulun tiloissa 25 %:lla oli havaintoja kosteusvaurioista omista tiloissa ja 19 %:lla muualla. 11 % työskenteli väistötiloissa. Vain 5 % koulun henkilökunnasta tupakoi.

Korjausten yhteydessä 72 % vastaajista oli vaihtanut työtiloja ja viidennes oli kokenut hyötyä terveydentilassaan väistötiloihin siirtymisestä.

Tiivistyskorjausten jälkeen lähes kaikki oireet olivat yleistyneet, eräät oireet jopa voimakkaasti. Myös eräät lääkärin toteamat sairaudet olivat yleistyneet. Koska vain puolet kyselyyn vastanneista olisi ollut halukas luovuttamaan verinäytteen, klinisistä tutkimuksista luovuttiin Steiner-koulu 1 osalta. Steiner-koulu 2 sijaitti niin kaukana laboratoriosta, ettei BAT-analyysyjä olisi voinut tehdä.

Taulukko 17. Koetut oireet kosteusvaurioituneissa Steiner-kouluissa ennen korjauksia ja niiden jälkeen (%)

	koulu 1, n=64	koulu 1 seuranta, n=46	koulu 2, n=60
tukkoisuus	26	49	33
kirkas nuha	13	22	10
samea nuha	4	6	3
kurkkukipu	8	19	7
käheys	25	30	18
nenäverenvuoto	0	2	2
kuiva yskä	16	23	9
limannousu	5	7	7
hapennälkä rasituksessa	15	17	7
yöyskä	5	4	7
hengenahdistus	7	9	4
hengityksen vinkuna	3	0	4
vinkuva yskä	0	0	0
kipu hengitysteissä	0	5	2
silmäoireet	27	44	25
väsytys	29	46	48
pää tuntuu raskaalta	16	30	27
päänsärky	7	21	14
nivelkivut	10	16	15
aamujäykkyys nivelissä	2	19	17
lihaskivut	9	17	19

selkäkivut	13	16	11
rytmihäiriöt	7	9	7
rintakivut	2	2	2
huimaus	12	16	13
muistihäiriöt	6	11	12
keskittymisvaikeudet	8	11	15
ärtyneisyys	13	18	26
puutumista raajoissa	3	12	18
lihasnykinää	3	5	2
unihäiriöitä	22	12	31
kasvojen iho-oireet	29	32	32
käsien iho-oireet	45	50	39

Taulukko 18. Astma ja allergiasairaudet Steiner-kouluissa

	koulu 1, n=64	koulu 1 seuranta, n=46	koulu 2, n=60
astma	13	9	16
allerginen nuha	11	24	10
atooppinen ihottuma	6	15	6
allerginen silmätulehdus	4	3	6
kohonnut verenpaine	17	18	14
nivelrikko	8	15	8
nivelreuma	0	0	0
selkärankareuma	0	0	2
hypotyreoosi	6	6	8

Psykososiaaliset kuormitustekijät ja stressi

Stressin kokemus ja psykososiaaliset kuormitustekijät

Työviihtyvyydessä ei ollut eroja altistuneiden ja altistumattomien välillä muualla kuin vaurioituneessa yliopistorakennuksessa, jossa työviihtyvyys oli selvästi alentunut.

Taulukko 19. Viihtyvyys työssä

	kohde1 n=17	kohde2 n=7	kohde3 n=121	kohde4 n=18	alt.palo- miehet n=112	vertailu palomiehet n=34	Steiner- koulu 1	Steiner- koulu, seuranta	Steiner- koulu 2
erinomaisesti	19	20	12	19	25	21	34	31	27
hyvin	40	30	30	70	50	51	58	60	58
kohtalaisesti	41	50	48	11	24	28	8	9	14
huonosti	0	0	7	0	1	0	0	0	2

Työ koettiin mielenkiintoiseksi ja innostavaksi kaikissa tutkituissa ammattiryhmissä. Korkeimmat luvut olivat hoitoalan työssä ja toisessa Steiner-koulussa. Hiukan yllättävästi työn mielenkiintoisuus ja innostavuus oli heikoimmalla tasolla kosteusvaurioituneen teknisen yliopiston ryhmässä.

Taulukko 20. Työ on mielenkiintoista ja innostavaa (%)

	kohde1	kohde2	kohde3	kohde4	alt.palo- miehet	vertailu palomiehet	Steiner- koulu 1	Steiner- koulu, seuranta	Steiner- koulu 2
useimmiten	94	100	65	89	82	72	86	81	92
joskus	0	0	33	11	18	22	10	19	5
harvoin	6	0	1	0	1	6	5	0	3
ei koskaan	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Työkuormitus koettiin suurimmaksi vaurioituneessa yliopistorakennuksessa ja toisessa Steiner-koulussa. Vastaavasti työkuormitus koettiin hieman yllättäen vähäisimmäksi hoitoalan työntekijöiden ja palomiesten ryhmissä.

Taulukko 21. Työtä on liian paljon (%)

	kohde 1	kohde 2	kohde 3	kohde 4	alt.palo- miehet	vertailu palomiehet	Steiner- koulu 1	Steiner- koulu, seuranta	Steiner- koulu 2
useimmiten	12	0	23	11	10	3	6	14	22
joskus	47	57	59	67	43	33	63	53	54
harvoin	41	43	13	22	41	64	29	33	22
ei koskaan	0	0	5	0	6	0	2	0	2

Vaikutusmahdollisuudet suhteessa omaan työhön koettiin parhaiksi hoitoalan kosteusvaurio-ongelmaisessa ryhmässä sekä yliopiston vertailuryhmässä ja Steiner-koulun vertailuryhmässä. Vaikutusmahdollisuudet koettiin heikoimmiksi palomiesten altistumattomassa vertailuryhmässä.

Taulukko 22. Hyvät mahdollisuudet vaikuttaa työhön ja työoloihin

	kohde1	kohde2	kohde3	kohde4	alt.palomiehet	vertailu palomiehet	Steiner-koulu 1	Steiner-koulu 1, seuranta	Steiner-koulu 2
useimmiten	53	29	35	50	25	17	42	44	57
joskus	41	71	46	33	41	20	44	51	35
harvoin	6	0	18	17	29	43	13	5	7
ei koskaan	0	0	1	0	5	20	2	0	2

Vertaistuki oli paras hoitoalan ongelmakohteessa ja yliopistorakennuksen vertailuryhmässä.

Palomiehillä ja Steiner-kouluissa vertaistuki oli myös hyvällä tasolla. Heikointa vertaistuki oli kusteusvauriosta kärsivässä yliopistorakennuksessa.

Taulukko 23. Saan tarvittaessa apua työtovereiltani

	kohde1	kohde2	kohde3	kohde4	alt.palomiehet	vertailu palomiehet	Steiner-koulu 1	Steiner-koulu, seuranta	Steiner-koulu 2
useimmiten	82	57	53	89	72	71	61	60	75
joskus	18	43	29	6	23	23	35	40	22
harvoin	0	0	16	6	5	6	3	0	2
ei koskaan	0	0	2	0	0	0	0	0	2

Koetun stressin määrä oli hyvin erilainen tutkituilla ammattialoilla. Stressitaso oli suurin Steinerkouluissa ja jonkin verran myös hoitoalalla. Steinerkoulussa stressitaso lisääntyi rakennuksen tiivistyskorjauksen jälkeen. Miesvaltaisista työpaikoista yliopistotyö oli stressaavampaa kuin palomiesten työ.

Taulukko 24. Minulla on työhön liittyvää stressiä

	kohde1	kohde2	kohde3	kohde4	alt.palomiehet	vertailu palomiehet	Steiner-koulu 1	Steiner-koulu, seuranta	Steiner-koulu 2
useimmiten	6	14	18	11	7	0	3	19	20
joskus	35	71	54	44	32	20	54	47	52

harvoin	59	0	21	44	46	54	39	33	25
ei koskaan	0	14	7	0	16	26	3	2	3

Pohdinta

Tämä tutkimus vahvistaa aikaisemmin julkaistuja tutkimustuloksia, jotka osoittavat kosteusvaurion johtavan merkittävään mikrobikasvuun rakenteissa. Syntyneistä mikrobikasvustoista osa voi tuottaa toksisia metaboliatuotteita. Laskeutuneen pölyn toksisuus voidaan todentaa esimerkiksi E. coli lux-testillä (Atosuo ym. 2013) ja toksisuus korreloi melko hyvin potentiaalisesti toksisten mikrobisukujen osoittamiseen viljelyyn perustuvilla menetelmillä.

Samoin tutkimus vahvistaa aiemmat tutkimustulokset siitä, että kosteusvauriomikrobeille altistuminen johtaa sisäilman koetun laadun merkittävään heikkenemiseen, ärsytys- ja yleisoireiden sekä silmä- ja iho-oireiden yleisyyden nousuun ammatista riippumatta. Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet tämän assosiaation pääasiassa opetusalan ja hoitoalan naisvaltaisissa ammateissa (mm. Patovirta ym. 2003, Luosujärvi ym. 2003, Hellgren ym 2009). Tässä hankkeessa osoitimme saman oirejakauman sekä teknisen alan yliopistorakennuksissa että paloasemilla miesvaltaisissa työpaikoissa.

Tämän tutkimuksen varsinaisena tavoitteena ei ollut korjausten onnistumisen seuranta, mutta hankkeen sivulöydöksenä saimme tietoa myös väistötilojen hyödyistä – tai pikemminkin hyödyttömyydestä, jos väistötilatkin osoittautuvat kosteusvaurioituneeksi, kuten kohteen 1 tapauksessa tapahtui. Lisäksi Steiner-koulujen kyselytutkimus osoitti, etteivät terveelliset elintavat ja luomuravinto suojaa kosteusvauriomikrobien haitoilta. Lisäksi Steiner-koulun tiivistyskorjaus osoitti, etteivät oireet vähene tiivistyskorjausten jälkeen, jos mikrobikasvustoja ei poisteta rakenteista. Aikaisemmat THL:n tekemät tutkimukset ovat osoittaneet, että perusteellinen koulurakennuksen korjaus edistää käyttäjien terveyden palautumista paremmin kuin osittaiset korjaukset (Meklin 2002 ja Patovirta väitöskirjat 2005).

Tutkimuksissa on aikaisemmin osoitettu IgE-vasta-aineiden korreloivan allergiaoireisiin ja -sairauksiin sekä IgG-vasta-aineiden korreloivan altistumiseen (TTL:n tutkimushankkeet Työsuojelurahaston rahoituksella, mm. Jaakkola ym. 2003, Pennanen ja Putus 2005, Reiman ym.

2005). Lisäksi on aikaisemmin osoitettu lymfosyyttien aktivaatiotestin korreloivan altistumiseen ja oireiluun kosteusvaurioituneissa hoitoalan laitoksissa (Husman ym 2002, Pennanen ym. 2005, Luosujärvi ym. 2003).

Tämän tutkimuksen päätavoitteena oli testata basofiilisolujen aktivaatiotestin ja uusien vasta-ainetestien soveltuvuutta kosteusvauriomikrobeille altistuneiden työntekijöiden immunologisen vasteen objektiiviseen osoittamiseen ja mahdollisesti myös käytännön diagnostiikkaan.

Basofiiliaktivaation analysointia ei ollut aiemmin testattu kosteusvauriokohteissa altistuneilla. Jo lähtökohtaisesti kyse olikin ns. riskihankkeesta, jolla yritettiin hakea uutta objektiivista menetelmää kosteusvauriomikrobeille altistuneiden diagnostiikkaa varten. Elimistön puolustussolujen tutkimiseen oli hyvät perustelut, sillä aikaisemmin oli osoitettu lymfosyyttien eri alaluokkien ja aktivaatiotason muuttuvan homealtistuksen ja nivelsairauksien yhteydessä (Husman ym 2003 ja Putus ym. 2006 seurantatutkimus). Lisäksi tiedettiin mykobakteerien vaikuttavan puolustussoluihin tavalla, jota pystytään mittaamaan ELISPOT-testin avulla. Jo vuosikymmenien ajan on ollut selvää, että IgE-välitteinen immuunipuolustuksen reaktio on melko harvinainen homealtistuksen yhteydessä. Myöskään IgG-vasta-aineiden mittaamisella ei ole saavutettu hyviä tuloksia oireilevien ja sairastuneiden tutkimisessa homepölykeuhkosairautta lukuun ottamatta. Majvik-suosituksen mukaan IgG-vasta-aineita suositellaan määritettäväksi lähinnä ryhmätasolla altistumisen osoittamiseen (Reiman ym. 1998, Uitti ym. 2007). Tämän hankkeen päätavoitteena oli testata basofiilitestin toimivuutta ja toissijaisena tavoitteena oli lisäksi testata IgD-vasta-aineen määrityksen toimivuutta kosteusvauriomikrobien altistumisen osoittajana ja oireilun syntymekanismien selittäjänä immuunipuolustuksessa.

Näiden lisäksi testattiin myös muita immuunivasteen markkereita, joista osa oli aikaisemminkin hometutkimuksissa käytettyjä, kuten IL-1, IL4, IL-6 ja TNF-alfa. Osa uusista testatuista menetelmistä oli aivan uusia, aiemmin testaamattomia, kuten mitokondrioiden toimintaa testaava FGF-21. IndoorAid'in yhteistyökumpanina toiminut Helsingin yliopiston HOME2014-työryhmä testasi laajasti myös tutkimussuunnitelmassa mainitsemattomia menetelmiä, mm. ulosteen homevasta-aineita ja vehnävasta-aineita sekä glutationia, minkä vuoksi tutkimuksen rahoitus kulutettiin loppuun ennen kuin paloasemien näytteitä oli ehditty analysoida. Laajojen tutkimussuunnitelmasta poikkeavien analyysien vuoksi tutkimukseen varatut resurssit loppuivat ennen kuin paloasemien näytteitä ehdittiin testata. Näin ollen tuloksia oli laajasti käytettävissä vain kahdesta rakennuksesta suunnitellun kymmenen sijasta.

BAT-testin tuloksia oli käytettävissä jonkin verran vain kahdesta kohteesta (1 ja 3) ja yhdestä pienestä verrokkikohteesta (kohde 2). HOME2014-työryhmän päätutkijan mukaan testi ei osoittautunut toimivaksi ja siksi kohteen 3 verrokkiaineistoa eli kohdetta 4 ei enää tutkittu. Tulokset on esitetty tarkemmin loppuraportin liitteessä. Menetelmästä ei ole käytettävissä aiempaa kirjallisuutta sisäilmatutkimuksessa. BAT-tutkimuksen alkuperäistiedostoa ei ole toimitettu IndoorAid'ille, joten myöskään ryhmäkohtaista analysointia eikä aineiston yhdistämistä ei sen vuoksi ole voitu tehdä. BAT-testin toimimattomuus on ilmoitettu suullisesti ja liitteessä on yksi kuva löydöksistä. Tätä analyysiä ei voida suositella homepotilaiden kliinisiin tutkimuksiin.

Homespesifi IgD-vasta-aine ei myöskään osoittautunut toimivaksi mikrobialtistuksen osoittajana tai oireilun mekanismien selittäjänä. Menetelmää testattiin vain kahdessa kohteessa viidellä toksiinia tuottavalla mikrobilla, jotka oli kasvatettu ja tunnistettu Helsingin yliopiston ympäristömikrobiologian laistoksella kohteen 3 III kerroksesta. Ei-toksisia mikrobeja ei testattu. IgD-vasta-ainetestistä ei ole aiempaa kirjallisuutta sisäilmatutkimuksen yhteydessä, ainoastaan aspergilloosipotilaiden diagnostiikasta. Myöskään tätä testiä ei voida suositella homepotilaiden diagnostiikkaan löydösten niukkuuden ja osittain ristiriitaisten löydösten vuoksi.

Testatuista IgG- ja IgA-vasta-aineista kohteissa 3 ja 4 saatiin hyvin niukasti löydöksiä ja ne olivat osittain ristiriitaisia suhteessa altistumiseen eikä selkeitä korrelaatioita ollut myöskään oireiluun tai sairastavuuteen. IgA-testistä ei ole käytettävissä aiempaa kirjallisuutta sisäilmatutkimuksen yhteydessä. Ulosteen tai seerumin kalprotektiinilla, glutationilla tai ulosteen vasta-aineilla ei ollut korrelaatiota kosteusvaurioaltistumiseen eikä selkeää korrelaatiota oireisiin tai sairastavuuteen. Näiden tekijöiden tutkimista ei ollut mainittu tutkimussuunnitelmassa, vaan kyse oli HOME2014-työryhmän omasta hypoteesista (ks. tarkemmin liite). Vastaavia tuloksia kohteista 1 ja 2 ei ole käytettävissä herkkää CRP:tä ja kalprotektiinia lukuun ottamatta, koska analyysitulokset katosivat Helsingin yliopistolla. Aineistossamme IgA oli altistuneilla matalampi kuin verrokeilla. Aikaisemmin IgA-vasta-aineita on tutkittu vain aspergilloma- ja ABPA-potilailla, joilla on todettu korkeita IgA-vasta-ainetasoja (Kurup ym. 1990). Lisäksi Brummund ym. (1987) on esittänyt, että IgD- ja IgA-vasta-aineiden avulla voisi parantaa aspergilloosipotilaiden ja ABPA-potilaiden diagnostiikkaa. Omat tuloksemme olivat siis näistä poikkeavia, mutta emme toisaalta tutkineet aspergilloosi- ja ABPA-tapauksia vaan huomattavasti lievemmin oireilevia kosteusvauriorakenusten työntekijöitä, jotka olivat altistuneet muille mikrobeille kuin *Aspergillus fumigatus*lle.

Homespesifeistä vasta-aineista korreloi parhaiten sekä oireisiin että altistumiseen IgE-vasta-ainetesti sekä HY:n tuloksissa kohteissa 3 ja 4 että Työterveyslaitoksen testi kohteissa 1 ja 2. Paloasemilla 5 ja 6 sen sijaan havaittiin IgE-positiivisuutta vain yhdellä työntekijällä. Samanlaisia tuloksia on todettu aikaisemminkin sekä koululaisilla, opettajilla että ammattitautiaineistoissa (Taskinen vk 2001, Karvala vk 2014, Reiman ym. 2005, Putus ym. 2006). Palomiehiltä ei tiettävästi ole aikaisemmin analysoitu homevasta-aineita.

Sen sijaan HY:n työryhmän IgG-vasta-aine ei korreloinut kovin vahvasti altistumiseen tai tulokset olivat ristiriitaisia aikaisempiin Työterveyslaitoksen analyysihin ja kansainvälisiin tuloksiin verrattuna (Patovirta ym. 2003, Jaakkola ym, Savilahti ym 2002, Reiman ym 2005, Rydjord ym 2005 ja 2007).

Herkkä CRP ei tässä tutkimuksessa korreloinut altistumiseen eikä oireiluun. Myöskään interleukiinit tai TNF-alfa eivät selvästi korreloineet altistumiseen tai oireiluun. CRP on epäspesifi akuutin vaiheen proteiini, joka nousee sekä virusinfektioissa että varsinkin bakteeritulehduksissa. Kuitenkin on osoitettu myös matalampien CRP:n tasojen olevan yhteydessä inflammaatioon ja erilaisiin kudsvaurion muotoihin. Aikaisemmin on osoitettu interleukiini-1-betaalla olevan yhteys kosteusvauriomiktobeihin. Tässä tutkimuksessa HY:n HOME2014-työryhmä määrittäi kuitenkin IL-1-alfan, jolla ei havaittu vastaavaa yhteyttä. IL-4:n tiedetään olevan yhteydessä allergiareaktioon ja IL-6 on aiemmin osoitettu olevan yhteydessä altistumiseen kosteusvauriomikrobeille (Huttunen ym. 2003). Hellgren työryhmineen on aiemmin osoittanut altistumisella ja nenälavaationesteen matalalla TNF-alfa-tasolla olevan yhteyttä (Hellgren ym. 2009). Tämä tutkimus osoitti samansuuntaisia tuloksia seerumin TNF-alfan ja altistumisen välillä. Kaikki interleukiinit ovat kuitenkin epäspesifejä vasteita eikä niitä voi sen vuoksi edelleenkaan suositella homealtistuksen osoittamiseen.

Hankkeen mielenkiintoisin ja samalla ainoa uusi löydös oli seerumin FGF-21-tekijän voimakas korrelaatio altistumiseen. Kosteusvauriorakennuksessa seerumin FGF21-taso oli merkitsevästi korkeampi kuin vertailurakennuksessa. Professori Mirja Salkinoja-Salonen työryhmineen on aikaisemmissa tutkimuksissaan osoittanut home- ja bakteeritoksiinien vaikuttavan haitallisesti solun energia-aineenvaihdunnasta vastaavien mitokondrioiden ja ATP-pumpun toimintaan. FGF-21 on kliinisessä lääketieteessä käytetty mitokondriosairauksien markkeri (Fisher ja Maratos-Flier 2016), jonka on osoitettu korreloivan myös muiden sairauksien ja tilojen soluvaurioihin, mm. sydäninfarktin ja muiden lihasvaurioiden yhteydessä sekä diabeettisessa nefropatiassa (Hui ym. 2016, Mao ym. 2016). FGF-21:lla saattaa olla myös osuutta aivojen metabolian säätelyssä,

hermosolujen suojauksessa ja kognitiossa (Sa-Nguanmoo ym. 2016) sekä sokeri- ja insuliiniaineenvaihdunnassa ja metabolisen oireyhtymän synnyssä (Bisgaard ym. 2014). FGF21 aktivoituu myös maksan kuormituksen ja sydänlihaksen kuormituksen, sepelvaltimotaudin, sydämen vajaatoiminnan ja oksidatiivisen stressin yhteydessä (Yang ym. 2013, Planavila ym. 2015). Tässä aineistossa sydänsairautta tai verenpainetautia sairastavilla FGF21-arvo oli matalampi kuin muilla, mutta ero ei ollut merkitsevä. Sen sijaan huimauksesta, muistihäiriöistä, ärtyneisyydestä ja keskittymisvaikeuksista kärsivillä FGF21-taso oli tilastollisesti merkitsevästi korkeammalla tasolla kuin oireettomilla. Kyseessä on uusi mielenkiintoinen havainto, joka saattaa selittää miksi kosteusvauriokohteissa altistuvilla on neurologisia oireita.

FGF21-tasot terveessä väestössä tunnetaan vielä huonosti, mutta tanskalaisessa aineistossa tytöillä oli merkitsevästi korkeammat arvot kuin pojilla, mutta arvot eivät korreloineet esimerkiksi painoindeksiin, veren rasva-arvoihin tai leptiinitasoihin (Bisgaard ym. 2014). Myös omassa aineistossamme naisilla oli merkitsevästi korkeammat FGF21-arvot kuin miehillä.

FGF21:lla ei tiettävästi ole yhteyttä allergiasairauksiin tai hengitystieinfektioihin. Tässä aineistossa astmaatikoilla ja allergista nuhaa potevilla oli korkeammat FGF21-arvot verrattuna terveisiin, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Monet hengitystieoireet, kuten tukkoisuus, nuha ja yskä ja silmien kuivuus korreloivat myös merkitsevästi FGF21-tasoihin.

FGF21 on kohonnut reumapotilailla (Hulejová ym. 2012) ja osallistuu niveltulehduksen oksidatiivisen stressin säätelyyn (Yu ym. 2016). Tässä aineistossa nivelrikkopotilailla FGF21-taso oli selvästi korkeampi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Tässä tutkimuksessa oiretasojen ero altistuneiden ja altistumattomien välillä oli suuri sekä miehillä että naisilla. Löydös on yhtenevä aiempien tutkimusten kanssa (Husman ym 2003, Putus ym. 2005, Patovirta ym 2003). Tutkimuksen ainoassa naisvaltaisessa työpaikassa oireet ja infektiosairaudet vähenivät puolessa vuodessa, kun työpaikka siirtyi vauriotuneista väistötiloista takaisin perusteellisesti korjattuihin tiloihinsa. Tämäkin löydös on yhdensuuntainen aiemmin julkaistujen koulututkimusten kanssa (mm. Taskinen vk 2001, Patovirta ym. 2003).

Kosteusvauriorakennuksissa myös miehillä esiintyy oireilua, infektiosairauksia ja tiettyjen sairauksien ylimäärää. Vastaavia tuloksia on julkaistu aikaisemmin mm puolustuslaitoksen työntekijöillä, maanviljelijöillä, uimahallien työntekijöillä, sahoilla ja rakennusmiehillä (Rydjord

ym 2007). Palomiehillä astma ja astmaoireet yleistyvät kosteusvauriorakennuksissa, vaikka heidät valitaan ammattiinsa täysin terveinä. Tupakointi ja savukaasuille altistuminen eivät selitä oireilun eroja. Palomiehiä ei ole tässä laajuudessa aikaisemmin tutkittu. Palomiesten tutkimusta on jo jatkettu valtakunnallisella oirekyselyllä.

Kosteusvaurioituneissa rakennuksissa kasvoi viljelyyn perustuvissa tutkimuksissa kosteusvauriota indikoivia mikrobeja, jotka kohteessa 3 olivat toksiineja tuottavia. Paloasemakohteissa rakennuksissa, joissa kasvoi potentiaalisesti toksiineja tuottavia mikrobeja, osa pintapölynäytteistä oli toksisia E. coli lux-testillä mitattuna (Atosuo ym. 2016). Samoissa rakennuksissa työntekijöillä oli enemmän oireita kuin vertailukohteissa. Toksiinitestien merkitys on ollut kiistanalainen, mutta tässä tutkimuksessa todettiin hyvä korrelaatio perinteisten viljelyyn perustuvien mikrobien tunnistusmenetelmien ja myös oireilun kanssa.

Psykofyysiset tekijät ja stressi eivät tässä tutkimuksessa selittäneet altistuvien oireita verrattuna altistumattomiin. Sen sijaan eri ammattiryhmien välillä todettiin työkuormituksessa ja stressissä huomattavia eroja.

Johtopäätökset

Mikrobivasta-aineiden löydökset olivat yhdensuuntaisia aikaisemmin julkaistujen tutkimusten kanssa. Parhaiten altistumiseen ja oireiluun korreloivat mikrobispesifit IgE-vasta-ainetutkimukset.

Hankkeessa saatiin alustavaa näyttöä FGF21-testin soveltuvuudesta sekä altistumisen että oireilun objektiiviseen osoittamiseen ryhmätasolla. Löydöksen merkityksen arviointi edellyttää jatkotutkimuksia suuremmilla aineistoilla sekä toistettavuuden ja validisuuden tarkempaa arviointia. Testi on kuitenkin biologisesti uskottava, verraten halpa ja nopeasti analysoitavissa.

Sen sijaan basofiilisolujen aktivaatiotesti (BAT) ja uudet IgD- ja IgA-vasta-ainetestit tai inflammaatiomarkkerit eivät osoittautuneet soveltuviksi kosteusvauriomikrobeille altistuneiden potilaiden diagnostiikkaan. Myöskään ulosteesta analysoitavat vasta-aineet, herkkä CRP tai kalprotektiini eivät vaikuta lupaavilta sisäilmatutkimuksen diagnostisilta työvälineiltä.

Tiedotus ja julkaisut

Tutkimushankkeeseen liittyvää sisäistä tiedottamista tehtiin yhteistyössä ohjausryhmän jäsenten kanssa. Hankkeen etenemisestä ja tehdyistä havainnoista tiedotettiin sisäisesti kenttävaiheen aikana johtoryhmälle ja myös rahoittajalle.

Ulkoista tiedottamista tehtiin tutkimuskohteissa ennen kenttävaiheen alkamista, mikrobiologisten näytteiden tuloksista, kyselyn/kyselyjen tuloksista sekä korjausten jälkeisestä oiretason muutoksesta ja kohteessa 1 ilmanpuhdistimien käytön hyödyistä. Oirekyselyt toteutettiin ennen mikrobiologisten näytteiden tuloksista kertomista, jottei altistumisesta tietoisuus vaikuttaisi vastaamiseen ja oireiden raportointiin. Ryhmätason tuloksista tiedotettiin kohteissa ja kukin osallistuja sai omat tuloksensa kirjallisesti haltuunsa tutkimuksen kenttävaiheen päätyttyä.

Hankkeessa ei täysin pystytty ratkaisemaan niitä tyypillisiä haasteita, joita liittyy rakennusteknistä tarkastusta tekevien asiantuntijoiden, kliinisten tutkijoiden ja näytteenottajien väliseen kommunikaatioon, käyttäjien kokemusten ja palautteen kirjaamiseen sekä hankkeen sisäiseen tiedonkulkuun kenttävaiheen aikana. Tämän vuoksi mikrobiologisia näytteitä ottava taho pääsi hävittämään osan eristetyistä mikrobeista ja kliinisten näytteiden ottaja päätti vaihtaa vertailurakennuksia kesken kenttävaiheen ja jättää oireilevia verrokkeja pois aineistosta. Näin olleen yksi vertailtava ryhmä jouduttiin jättämään kokonaan pois. Hankkeessa havaittiin myös eri tutkimusryhmien ja jopa yliopistojen väliset erot toimintakulttuurissa, aineiston käsittelyn huolellisuudessa ja tutkimussuunnitelman noudattamisessa. Tällaiset ongelmat eivät olleet ennakoitavissa, koska hankkeessa mukana olevat tutkijat olivat kokeineita, dosenttitason tutkijoita. Erilaiset tavoitteet, odotukset ja toimintakulttuurit johtivat myös nuorten tutkijoiden hakeutumiseen pois HY:n tutkijaryhmästä.

Hankkeen tuloksista on lähetetty abstrakti kansainväliseen kongressiin ja tuloksia esitettiin mm. Sisäilmastoseminaarissa 2016 kahdessa suullisessa esitelmässä. Hankkeessa tutkimustyönsä aloittaneet kaksi väitöskirjantekijää valittavasti ovat siirtyneet muihin tehtäviin, mutta aineistosta käytetään osia FM Eetu Suomisen väitöskirjaan (laskeutuneen pölyn toksisuuden testaus, jota ei mainita alkuperäisessä tutkimussuunnitelmassa). Pölyn toksisuuden analytiikan tuloksia esitellään myös kansainvälisessä Indoor Air-kongressissa Ghentissä.

Tuloksista osa (Steiner-koulujen oirekyselyt, ilmanpuhdistimien käyttökokemukset, kosteusvauriokorjausten hyöty terveystutkimuksilla mitattuna) ja Työterveyslaitoksella tehdyt immunologiset vasteenmittaukset julkaistaan 2-3 tieteellisenä artikkelina. Lisäksi tuloksista tiedotetaan kansainvälisten kongressien, seminaarien ja muiden tieteellisten kokousten ja jatkokoulutustilaisuuksien yhteydessä mm. työterveyslääkäreille, työsuojeluhenkilöstölle ja kuntien terveydensuojeluviranomaisille. Aineiston terveysseurannasta, erityisesti sen pitkäaikaisseurannan osiosta järjestetään erillinen seminaari, johon anotaan erillistä rahoitusta Työsuojelurahastolta. Tuloksissa tarkastellaan yli 10 vuoden ajalta kertynyttä aineistoa, jossa on seurattu eri tavoilla tehtyjen korjausten hyötyjä ja immunologisen vasteen muutoksia Työterveyslaitoksen vakiintuneilla menetelmillä mitattuna ja niitä verrataan nyt kehitettyjen uusien menetelmien tuomiin tuloksiin.

Hankkeesta tähän mennessä julkaistut artikkelit ja abstraktit

Putus T, Vaali K, Kingsley E, Suominen E, Atosuo J, Lilius EM. Terveystilat kosteusvaurioituneilla paloasemilla. Sisäilmayhdistyksen raportti 34, 2016, s. 153-158.

Atosuo J, Putus T, Suominen E, Lilius EM. Erottaako E. coli lux-menetelmä vauriokohteet terveistä rakennuksista? Sisäilmayhdistyksen raportti 34, 2016, s. 289-294.

Lisäksi lähetetty useita abstrakteja Indoorair2016-kongressiin Ghentissä kesällä 2016.

Aiemmat päähakijan tähän hakemukseen liittyvät hankkeet, joissa on Työsuojelurahaston rahoitus:

Husman T et al. Kosteusvauriorakennusten henkilökunnan niveloireet ja -sairaudet. Kosteusvaurion ja autoimmuunitautien yhteys, Työsuojelurahaston loppuraportti, numero 100354, 2003.

Nousiainen M, Husman T, Iivanainen E et al. Siilinjärven kunnan Toivalan yläasteen sekä kirkonkylän päiväkodin ja toimintakeskuksen henkilökunnan oireilua ja sisäilmatekijöitä koskeva tutkimus. Kaasumaiset epäpuhtaudet, mykobakteerit ja niveloireet kosteusvauriokohteissa. Kehittämishanke 99145, 2000.

Kirjallisuusviitteet

Atosuo J. Novel cellular luminescence probes for immunological and toxicological assessments. Annales Universitatis Turkuensis. Ser. A1 2015. Dissertation.

Atosuo J, Putus T, Suominen E, Lilius EM. Erottaako E. coli lux-menetelmä vauriokohteet terveistä rakennuksista? Sisäilmayhdistyksen raportti 34, 2016, s. 289-294.

Bisgaard A, Sorensen K, Johannsen TH, Helge JW, Andersson AM, Juul A. Significant gender difference in serum levels of fibroblast growth factor 21 in Danish children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014; (1). doi: 10.1186/1687-9856-2014-7.

- Brummund W, Resnick A, Fink JN, Kurup VP. Aspergillus fumigatus –specific antibodies in allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergilloma: evidence for a polyclonal antibody response. *J Clin Microbiol* 1987 25 (1): 5-9.
- Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 223-41.
- Haverinen U, Hoffren H, **Husman T**, Kinnunen R, Koivisto J, Korkalainen H, Laukkanen M, Lindberg R, Niemi H, Nykänen A, Petelius J, Pietilä S, Saarakkala M-L, Taskinen M, Toivola M, Vepsäläinen K, Sundgren V. Sairaalarakennusten erityispiirteet kosteus- ja homeongelmien ratkaisemisessa. - hallinnollinen, rakennustekninan, mikrobiologinen ja terveystvaikutustutkimus. *Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 20/ 1999*.
- Hellgren UM, Leino M, Aarnisalo AA, Mussalo-Rauhamaa H, Alenius H, Reijula K. Low tumor necrosis factor alpha levels and neutrophil counts in nasal lavage after mold exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(3):210-5.
- Hellgren UM, Hyvärinen M, Holopainen R, Reijula K. Perceived indoor air quality, air-related symptoms and ventilation in Finnish hospitals. In *J Occup Med Environ Health* 2011;24(1):48-56.
- Hui X, Feng T, Liu Q, Gao Y, Xu A. The FGF21-adiponectin axis in controlling energy and vascular homeostasis. *J Mol Cell Biol* 2016; Mar 18, Epub ahead of print.
- Hulejová H, Andrés Cerezo L, Kuklová M, Pecha O, Vondráček T, Pavelka K, Vncovský J, Haluzík M, Senolt L. *Physiol Res* 2012; 61 (5): 489-94.
- Husman T, Haverinen U, Koivisto J, Toivola M, Laitinen S. Moisture damage and mold exposure in a hospital building. Health effects and IgG-antibodies among personnel. *Indoor Air* 2002. The Ninth International Conference on Indoor Air Quality and Climate. Monterey California USA 29.6.-7.7.2002.
- Husman T, Luosujärvi R, Pelkonen J, Tuomainen A. Kosteusvauriorakennusten henkilökunnan niveleireet ja –sairaudet - kosteusvaurion ja autoimmuunitautien yhteys. *Työsuojelurahaston loppuraportti, hanke 100349, 2003*.
- Huttunen K, Hyvärinen A, Nevalainen A, Komulainen H, Hirvonen MR. Production of proinflammatory mediators by indoor air bacteria and fungal spores in mouse and human cell lines. *Environ Health Perspect*. 2003 Jan;111(1):85-92.
- Jaakkola MS, Laitinen S, Piipari R, Uitti J, Nordman H, Haapala AM, Jaakkola JJ. Immunoglobulin G antibodies against indoor dampness-related microbes and adult-onset asthma: a population-based incident case-control study. *Clin Exp Immunol* 2002; Jul;129(1):107-12
- Kurup VP, Resnick A, Kalbfleisch J, Fink JN. Antibody isotype response in Aspergillus-induced diseases. *J Lab Clin Med*. 1990; 115 (3): 298-303.
- Lorenz W, Sigrist G, Shakibaei M, Mobasheri A, Trautmann C. A hypothesis for the origin and pathogenesis of rheumatoid diseases. *Rheumatol Int* 2006; 26(7):641-54.
- Luosujärvi RA, Husman TM, Seuri M, Pietikäinen MA, Pollari P, Pelkonen J, Hujakka HT, Kaipainen-Seppänen OA, Aho K. Joint symptoms and diseases associated with moisture damage in a health center. *Clin Rheumatol* 2003; 30(11):2460-8.

- Mao S, Ren X, Zhang J. The emerging role of fibroblast growth factor 21 in diabetic nephropathy. *J Recept Signal Transduct Res* 2016; Feb 12: 1-7 (Epub ahead of print).
- Meklin T. Microbial exposure and health in schools – effects of moisture damage and remediation. National Public Health Institute A13/2002. Dissertation.
- Olsson AR, Wingren G, Skogh T, Svernell O, Ernerudh J. Allergic manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *APMIS* 111; 940-4, 2003.
- Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med* 61; 233-8, 2004.
- Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Aetiological factors of importance for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 33; 300-6, 2004.
- Patovirta RL, Reiman M, Husman T, Haverinen U, Toivola M, Nevalainen A. Mould specific IgG antibodies connected with sinusitis in teachers of mould damaged school: a two-year follow-up study. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16(3):221-30.
- Planavila A, Redondo-Angulo I, Villaroya F. FGF21 and cardiac physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 31 (6):133.
- Pennanen S, Pippuri M, Putus T, Reiman M. Terveystuotohenkilösten altistuminen sisäilman biologisille pölyille. *Ympäristö ja terveys* 2005; 8: 63-65.
- Putus T, Reiman M, Pennanen S. Herkistymistä mittaavat mikrobispesifit IgE-vasta-aineet väestössä. *Sisäilmastoseminaari Dipoli Espoo 16.-17.2.2005*, 221-224.
- Putus T, Luosujärvi R, Pelkonen J, Pennanen S, Reiman M, Torvinen E, Tuomainen A. Nivelsairaudet ja oireet kosteusvaurioituneilla työpaikoilla – jatko- ja seurantatutkimus. Työsuojelurahaston loppuraportti, hanke 103097, 2006.
- Putus T, Hyvärinen A, Reiman M, Halla-Aho J, Korppi M, Nevalainen A. Lasten IgG-vasta-ainetasot ja yhteys asunnon kosteus- ja homevaurioon. *Sisäilmastoseminaari Espoo 2006*, 187-192.
- Putus T, Rauhaniemi J, Luosujärvi R, Vallius M, Vaali K. Pitkäaikaisseuranta kosteusvauriorakennuksen työntekijöiden niveloireista ja –sairauksista. *Sisäilmastoseminaari 2015*, 315-320.
- Reckner Olsson Å, Skogh T. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand J Work Environ Health* 26: 243-249, 2000.
- Reiman M, Seuri M, Vahteristo M, Laitinen S, Husman T, Pekkanen J, Nevalainen A. IgG-luokan homevasta-aineiden käyttö. *Suom lääkl* 1998; 53(18-19):2199-2104.
- Reiman M, Putus T, Pennanen S. Mikrobispesifiset IgG-vasta-aineet suomalaisväestössä. *Ympäristö ja terveys* 2005; 8: 60-62.
- Reiman M, Putus T, Pennanen S. Mikrobispesifit IgG-vasta-aineet suomalaisväestössä. *Sisäilmastoseminaari Dipoli Espoo 16.-17.2.2005*, 195-200.

- Rydjord B, Hetland G, Wiker HG. Immunoglobulin G antibodies against environmental moulds in a Norwegian healthy population shows a bimodal distribution for *Aspergillus versicolor*. *Scand J Immunol* 2005; 62(3):281-8.
- Rydjord B, Eduard W, Stensby B, Sandven P, Michaelsen TE, Wiker HG. Antibody response to long-term and high-dose mould-exposed sawmill workers. *Scand J Immunol* 2007;66(6):711-8.
- Sa-Nguanmoo P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Potential roles of fibroblast growth factor in the brain. *Metab Brain Dis* 2016; 31 (2):239-48.
- Savilahti R, Uitti J, Laippala P, Husman T, Reiman M. Immunoglobulin G antibodies of children exposed to microorganisms in a water-damaged school. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(6):438-42.
- Taskinen T. Moisture and mould problems in school buildings. A clinical study on the health effects in schoolchildren. National Public Health Institute A9/2001. Dissertation.
- Uitti J, Putus T, Lappalainen S, Palomäki E, Reijula K. Kosteus- ja homevauriot työpaikoilla ja kodeissa. Terveydenhuollon rooli terveyshaittojen tutkimisessa. *Suom lääkl* 2007;62:903-908.
- Vallius M, Putus T. Sisäilman laadunvarmistus ja henkilökunnan terveysvasteet terveyskeskuksen peruskorjaushankkeessa. Työsuojelurahaston kehittämishankkeen loppu raportti 114176. 2015.
- Vojdani A, Thrasher JD, Madison RA, Gray MR, Heuser G, Campbell AW. Antibodies to molds and satratoxin in individuals exposed in water-damaged buildings. *Arch Environ Health* 2003;58(7):421-32.
- Yang C, Lu W, Lin T, You P, Ye M, Huang Y, Jiang X, Wang C, Wang F et al. Activation of liver FGF21 in hepatocarcinogenesis and during hepatic stress. *BMC Gastroenterology* 2013; Dec open access.
- Yu Y, Li S, Liu Y, Tian G, Yuan Q, Bai F, Wang W, Zhang Z, Ren G, Zhang, Li D. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ameliorates collagen-induced arthritis through modulating oxidative stress and suppressing nuclear factor-kappa B pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 25 (1), Epub Jan 16.

Liite 1. Uudet tulehdusmerkkiaineet sisäilmämikrobien altistuksen analytiikassa

Kirjallisuuskatsaus

Kosteusvauriodiagnostiikan ongelmat

Tähän mennessä allerginen yliherkkyys, klassinen tyyppi I luokan allergia on määritelty helpoimmin tilanteessa, jossa potilaalla on sekä oireet että IgE-luokan vasta-aineita tai positiivinen ihopistotestitulokset. Kosteusvauriohomeet eivät kuitenkaan tuota klassista tyyppi I luokan oirekuvaa kuin suhteellisen harvoin, alle 25 %:lla oireilevista henkilöistä ja noin 10 %:lla väestöstä. Ihopistotestipositivisuus (prick-testi) on Suomessa ulkoilmassa yleisillä homeilla verraten harvinaista: sekä *Alternaria alternata* että *Cladosporium herbarum* antoivat < 3 % tapauksessa positiivisen tuloksen, vaikka oireina oli 58 %:lla ihottuma, 44 %:lla astma ja 31 %:lla riniitti (Reijula, Leino et al. 2003). Koska kosteusvauriohomeille on ihopistotestiuutteita saatavissa vain rajoitetusti (n. 6 kpl), ihopistotestiä ei voida soveltaa diagnostisena menetelmänä kosteusvaurioaltistuneiden diagnostiikassa. Harvat allergologit ovat olleet aiheesta kiinnostuneita, sillä heidän käyttämänsä ja tuntemansa diagnostiset menetelmät ovat useimmissa tapauksissa antaneet negatiivisia tuloksia oireilevillakin potilailla.

Basofiiliaktivaatiotestin hyödyt, ongelmat ja soveltuvuus

Basofiiliaktivaatiotestistä eli BAT testistä on kertynyt lupaavia tuloksia lääke- ja ruoka-aineallergioiden diagnostiikassa. Yleisesti allergologia ei ole Suomessa käyttänyt BAT-testiä, vaikka testin käyttö on kansainvälisesti lisääntynyt kaikissa länsimaissa. Testin etu on siinä, että basofiiliset solut voivat aktivoitua IgE- tai ei-IgE-välitteisesti. Ei-IgE-välitteinen basofiilisen solun aktivoitumisen aiheuttama reaktio voi tapahtua joko IgG-, IgA-, IgD-välitteisesti tai täysin ilman immunoglobuliinimolekyyliä. Viime mainittu aktivoituminen voi tapahtua hyvin tehokkaan kemotaktisen peptidin kuten N-formyyylimetioniini-leusiini-fenyylialaniinin eli fMLP:n välityksellä. Tämän peptidin alkurakenne, N-formyyylimetioniini on tyyppilinen bakteerien tuottama rakenne, kun taas eukaryoottisolut tuottavat ei-formyloitua oligopeptidimetioniinin rakennetta. Tosin fMLP:tä on yleisimmin käytetty, kun on tutkittu aktivoituneita luontaisen immuniteetin puolustussoluja kuten neutrofiilejä tai makrofaageja (Schiffmann, Corcoran et al. 1975). Basofiilien aktivoituminen ja immuunivaikutukset näyttävät syntyvän sekä luontaisen että adaptiivisen immuniteetin kautta. Miten basofiilit lopulta aktivoituvat, ei ole tarkkaan vielä selvitetty. Joka tapauksessa niiden rooli on ilmeisen tuntematon, sillä vasta niinkin myöhään kuin 2009 on japanilaisryhmä voinut kehittää basofiilipuutteisen hiiren. Tällaiset ns. knock-out hiiret ovat olleet erittäin merkittävässä asemassa immunologisessa perustutkimuksessa monelaisia tekijöitä tutkittaessa. Sama tutkijaryhmä on myös todennut, että ihmisesti basofiilien tunnistus on ollut tähän mennessä virheellistä varsinkin, kun kyse on histologisista määrittämisistä. Näin ollen he katsoivat, että basofiilien tutkimus on päässyt alkuun vasta vuodesta 2009 alkaen.

BAT-testi on helppo soveltaa kliniseen käyttöön, sillä siihen on kaupallisesti saatavia valmiiksi testattuja allergeeneja ja analyysit on nopeasti tehtävissä tuntemattomillekin antigeeneille. Vaikka kaupallisesti antigeeneja on tarjolla jopa noin 200, mykologisia preparaatteja on vain 4 erilaista: *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* sekä *Alternaria tenuis*. Näistä homeista mikään ei ole kosteusvauriomikrobi. Ongelmana voidaan pitää myös sitä, että testiin ei voida käyttää pakastettuja verinäytteitä. Potilasnäytteeksi kelpaa vain K-EDTA veri, joka pitää analysoida viimeistään 48 h:n, mieluiten 24 h:n sisällä näytteen otosta. Yhden kerran kokemuksemme mukaan näyttäisi siltä, että tällainen veriputken näyte ei kestä lentolähetystä, sillä solut kärsivät ilmeisesti ilmanpaineen vaihtelusta. Solujen on oltava eläviä, jotta aktivaatioreaktio voi tapahtua. Koska BAT on ainoa ei-IgE-välitteinen testimenetelmä ja koska sitä voidaan käyttää ilman että potilasta altistetaan, on sen suosio kasvamassa uutena lupaavana diagnostisena allergiatutkimusmenetelmänä.

Menetelmän haittapuolena voidaan pitää sitä, että määrittäminen vaatii varsin kalliin laitteiston, virtaussytometrisen mittauksen. Kuitenkin laitevaatimukset muutoin ovat pienet: laitteella ei tarvitse olla kuin punaisen (Phycoerytriini, PE) ja vihreän fluoresenssin (FITC, fluoreskeeni isotiosyanaatti)

mittauskanavat. Kun laite on esisäädetty tälle menetelmälle, syntyviä partikkelikenttiä ei juurikaan tarvitse enää säätää ja ajot sujuvat erittäin toistettavasti tutkijasta ja tutkittavasta huolimatta.

B-ELISPOT testi

B-ELISPOT testillä mitataan juuri hiljattain aktivoituneita B-soluja (plasmablasteja), jotka ovat elimistössä kypsymiskierrolla, matkalla kohdekudokseensa. Täten pystymme mittaamaan juuri tapahtunutta altistusta, eikä tällä menetelmässä aiemmin tapahtunut altistuminen kyseiselle homeelle haittaisi tuloksien tulkintaa. ELISPOT-menetelmä on hyvin herkkä. Sillä voidaan mitata vastetta yhden solun tarkkuudella. Se onkin paljon herkempi menetelmä kuin seerumin vasta-aine pitoisuuksien mittaaminen. Tätä menetelmää on käytetty paljon mm. rokotevasteiden mittaamiseen. Näistä syistä oletimme, että B-ELISPOT soveltuisi hyvin homealtistuneiden diagnostiikkaan. B-ELISPOTissa mitataan vain aktiivisesti vasta-aineita tuottavia soluja, mikä osoittautuikin hometutkimuksen kannalta ongelmaiseksi. Me emme saaneet tuloksia tällä menetelmällä. Syynä tähän voi olla, että homeet tappoivat plasmoplastit, emmekä siksi voineet havaita niitä tällä menetelmällä tai sitten syystä tai toisesta homealtistuneilla ei ollut spesifisesti tutkituille homeille vasta-aineita tuottavia soluja.

Seerumin tulehdusmerkkiaineet: herkkä C-reaktiivinen proteiini (hs CRP) ja MRP8/14

Ehdottomasti yleisin kliinisessä käytössä oleva tulehdusmerkkiaine on ollut CRP. Tästä on olemassa myös herkempi muoto, high sensitive CRP, jonka määritykset tässä tutkimuksessa tilattiin Vita-Laboratorio Oy:lta. MRP8 (S1008A) ja MRP14 (S1009A) proteiinien muodostama heterodimeerinen kompleksi on uusi myeloidisten solujen erilaistumisen ja tulehduksen merkkiaine, jota on vasta alettu käyttää etsittäessä näyttöä akuutista sepelvaltimon tulehduksista (Healy, Pickard et al. 2006), lapsuusiän reumassa (Frosch, Strey et al. 2000) ja elinsiirtojen tulehdusanalytiikassa. MRP:n monomeerit ovat valmiiksi varastoituneina solujen sisälle, jolloin solut pystyvät vapauttamaan ne varastoistaan nopeammin kuin CRP:n, jonka tuotanto vastaavassa tilassa vasta käynnistyy. MRP8/14, toiselta nimeltään kalprotektiini, on todennäköisesti herkempi merkkiaine kuin kliinisesti eniten käytetty C-reaktiivinen proteiini eli CRP. Paitsi että MRP8/14:lla on antimikrobiaalinen funktio, se kutsuu myös neutrofiilejä ja monosyyttejä tulehduspaikalle.

Mitokondriomarkkeri Fibroblast Growth Factor-21 (FGF-21)

Tutkimuksen tausta

BAT testi katsottiin olevan mahdollinen uusi testi homealtistuneiden diagnostiikkaan, sillä siinä aktivaatio tapahtuu myös ei-IgE-välitteisesti ja koska määrittäminen voidaan tehdä koeputkessa potilasta altistamatta. Lisäksi oli aiempaa epäilyä siitä, että nimenomaan basofiilit voisivat olla vaikeaoireisilla potilailla oleellisessa roolissa (punaiset ja turvonnut kasvot). Basofiilit sijaitsevat anatomisesti alueilla, joilla altistuminen tapahtuu ensimmäisenä (hengitystiet, tonsillat). Basofiilit ja B-solut, joita molempia oli tutkittu hyvin vähän kosteusvaurio-ongelmatiikassa, ovat myös soluja, joiden pinnalla on useimmiten IgD vasta-aineita. IgD:n immunologinen rooli on edelleen tuntematon.

Aineistot

Aineisto kerättiin kohteista, joissa oli riittävästi miehiä. Tähän asti tutkimusaineistot ovat olleet naisvaltaisilta työpaikoilta ja haluttiin tutkia naisten ja miesten välisiä mahdollisia eroja. Palomiehet ovat oivallinen tutkimusryhmä kosteusvauriomikrobien oireiden tutkimiseen, sillä he ovat lähes kaikki miehiä, heillä on kovat kuntovaatimukset ja he viettävät pitkiä jaksoja kohteessa (työvuorot ovat 24 h työssä, mutta 3 vrk vapaalla). Tällöin he harrastavat liikuntaa sekä nukkuvat kohderakennuksessa. Fyysinen rasitus lisää altistumista hengitysteiden kautta.

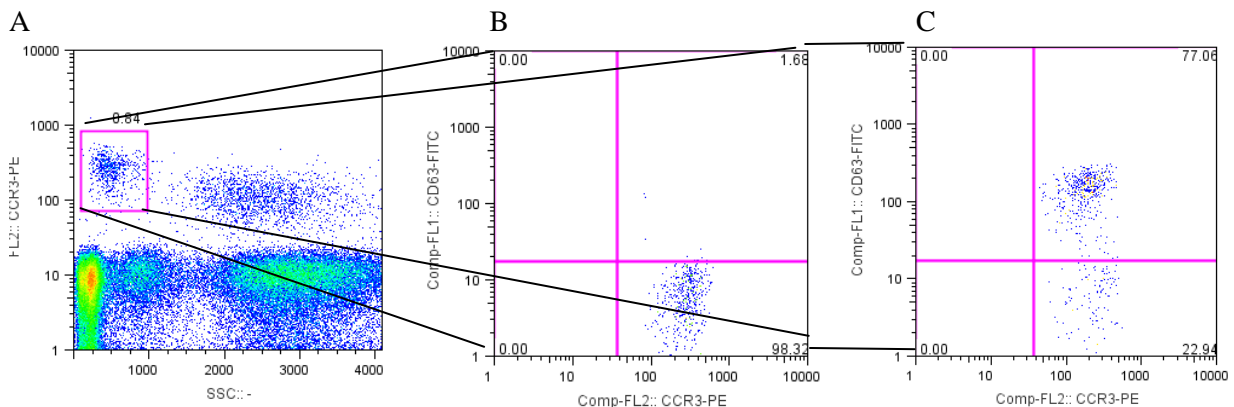
Näytteitä kerättiin noin 50 palomiehestä, mutta näitä näytteitä ei HY:n laboratoriossa kuitenkaan tutkittu yhteisen tutkimusprojektin aikana.

Puhtaaksiviljeltyjen kantojen uutto ja proteiinipitoisuuden määrittäminen

Puhtaaksiviljellyt identifioidut kannat lähetettiin laboratorioista (Mikrobioni Oy ja Turun yliopiston aerobiologian yksikkö) Medicumiin Bakteriologian ja immunologian osastolle, jossa ne uutettiin. Osa lähetetyistä näytteistä käsiteltiin kaapimalla maljalta kasvustoa homogenisointiputkiin ja proteaasipitoiseen puskuriin (PBS-Tween-Piercen protease cocktail, KOODI). Osa mikrobinäytteistä siirrettiin ensin Becton & Dickinsonin Saboraud® putkiin, joissa näytettä kasvatettiin työntekijälle turvallisemmassa muodossa. Saboraud-putkia pyöritettiin huoneen lämmössä 3-4 vrk, jolloin putkessa ei havaittu enää kasvua. Tämän jälkeen Saboraud-putket sentrifugoitiin ja pohjasakka siirrettiin homogenisointiputkiin. Kummassakin tapauksessa putkien mikrobinäytteet siirrettiin 0,2 g Ø zirconia (FIRMA) sisältäviin ???, homogenisoitiin ravistelemalla MP:n homogenisaattorilla 5 x 20 sek. ajan 5 min välein 5,5 teholla. Tämän jälkeen näytteet sentrifugoitiin ja supernatantista määritettiin proteiinipitoisuus BCA (Pierce?) menetelmällä. BAT-testissä uutteita käytettiin useassa eri pitoisuudessa (1 ng/ml – 1 µg/ml), immunoglobuliinimäärityksissä ELISA levyt pohjustettiin 2 µg/ml ja ELISPOT-määrityksissä käytetty proteiinipitoisuus oli 20 µg/ml.

BAT testauksen menetelmä

Analysoitaessa basofiileja virtausytometrisesti voidaan detektiossa käyttää paitsi basofiilien perusjoukon virtaus-alueetta (kuva 1A), myös tämän alueen sisällä tekemällä uutta analyysiä vasta-aineiden avulla (kuvat 1B ja 1C). Tämä alajoukko tunnistetaan fluoresoivilla leimoilla varustettujen vasta-aineiden avulla, jolloin tunnistus tapahtuu solujen pintarakenteen perusteella. Näistä pintarakenteista ns. CD63:n määrä nousee basofiilin pinnalla, kun solut aktivoituvat (Sainte-Laudy, Vallon et al. 1994). Tällöin antigeeni sitoo reseptorit ristiin, jolloin solu aktivoituu ja tämä mallittaa *in vivo* tilannetta. Positiivisina kontrolleina testin toimivuudesta voidaan käyttää joka testihenkilön kohdalla sekä IgE:tä ristiinsitovaa FcεRI:tä (IgE-välitteinen kontrolli) että fMLP:tä (ei-IgE-välitteinen kontrolli, vaikutusmekanismi tuntematon). Tämän jälkeen eri antigeenit (tässä mikrobit) testataan kukin eri putkissa kasvavassa konsentraatioissa. Testissä toinen fluoresoiva väri sitoutui CCR3-pintarakenteeseen, joka taas on PE leimattu. CCR3 on vieläkin spesifisempi aktivaation merkkiaine kuin CD63: se sitoutuu vain basofiileihin ja syöttösoluihin, mutta koska syöttösolut ajautuvat virtausytometriassa aivan eri alueille johtuen syöttösolujen erilaisesta koko- ja varaus- sekä muotoseikoista, aktivoituneet basofiilit erottuvat näin erinomaisesti muista soluista (Uguccioni, Mackay et al. 1997, Ducrest, Meier et al. 2005).



Kuva 1: A) BAT testin näkymä kun basofiilien joukko (rengastettu ylhäällä vasemmalla) on koon, muodon ja varauksen mukaisesti rengastettu koko verisolunäytteestä. Pysty akselilla (y-akselilla) on kuitenkin erottelu solut CCR3-PE värin mukaan. Basofiilien määrä koko näytteestä on esitetty prosentteina (0,84 %). B) Kohdan A:n joukko on nyt uudelleen tarkastelussa mutta stimuloimatta vielä antigeenillaan, mutta nyt x-akselilla joukkoa tarkastellaan CCR3-PE värin mukaan ja pysty akselilla CD63-FITC värin mukaan. Basofiilit asettuvat tässä kokonaan oikealle alas (osuus 98,32 %) ilman että solut ovat aktivoituneet, sillä kyseessä on kontrolliputki, johon ei ole lisätty mitään aktivoivaa reagenssia. C) Putki johon aktivoiva antigeeni on lisätty. Aktivoituneiden solujen osuus on nyt 77 %, aktivoitumattomien 22,94 %.

BAT-testissä käytimme sveitsiläisen Bühlmannin tarjoamaa valmiskittiä, joka tarjosi valmiiksi leimatut CCR3- ja CD63-vasta-aineet, IgE- ja ei-IgE-välitteiset kontrollit (FcεRI ja fMLP) sekä koko työprotokollan. Kokeilimme vielä Bühlmannin kaupallisia valmiiksi oikeaan pitoisuuteen titrattuja homepreparaatteja (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* sekä *Alternaria tenuis*). Näitä homepreparaatteja kokeiltiin vain siinä tapauksessa, että vastaavat kannat olivat löytyneet rakennuskohteista.

B-ELISPOT testin menetelmä

B-ELISPOT menetelmässä laskimoverestä eristettään mononukleaarisolut Ficoll-Paque tiheysgradienttisentrifugoinnin avulla. Tämän jälkeen solut laitetaan erittämään vasta-aineita halutulla antigeenilla pohjustetulle (tässä tapauksessa eri homeilla) mikrotiitterilevyille. Antigeenille spesifiset vasta-aineet sitoutuvat antigeenirakenteisiin ja sitoutuneet vasta-aineet voidaan havainnollistaa entsyymiin konjugoidun sekundaarivasta-aineen avulla. Substraatti sekoitetaan agarosiin, jolloin entsyymien hajottaessa substraattiaan (värillinen reaktiotuote), syntyy jokaisen vasta-ainetta erittäneen solun kohdalle värillinen täplä (spotti). Jokaisen täplän katsotaan vastaavan yhtä pohjustusantigeenille spesifistä solua.

Ulostenäytteiden keruu

Tutkimushenkilöt siirsivät ulostenäytteensä välittömästi näytteenoton jälkeen -20 °C pakkaseen. Heille oli annettu näytteen kuljettamista varten Sarstedtin styroksipakkaus, jossa oli pakastettava kylmäpakkaus näyteputkille. Tällöin saimme näytteet välittömästi näytteen oton jälkeen pakastettuina laboratorion ilman että näytteet sulivat kertaakaan.

Ulostenäytteiden kalprotektiini-määritykset

Ulostenäytteet säilytettiin -70 °C:n lämpötilassa määritykseen asti. Näyte otettiin CalexCap (Bühlmann Laboratories, Basel, Sveitsi) tikulla ja kalprotektiininäytteen uutto tapahtui välittömästi CalexCap näytteenoton putkessa. Näytteet seisoivat yli yön puskurissa, jotta kaikki näytteet olivat liuenneita ennen määrityksiä. Määrityksessä näyte otettiin CalexCap putken toisesta päästä ELISA määritystä varten (EK-CAL2-WEX, Bühlmann Laboratories; Sveitsi).

Ulostenäytteiden homogenisointi immunoglobuliinien määrityksiä varten

Ulostenäyte otettiin jo kertaalleen sulatetusta ulostenäyteputkesta, sillä immunoglobuliinien määritykset ovat erittäin robusteja sulatukselle ja jäädytykselle. Näytteet punnittiin ja niihin lisättiin 3- tai 6 -kertainen määrä uuttopuskuria (Piercen protease inhibiittori cocktail liuotettuna 10 mM PBS, pH 7,4:n). Ulostetta oli näin 1,66 µg/µl puskuria. Näytteet homogenoitiin FastPrep® -24 laitteella (MP Biomedicals; USA) käyttäen 0,2 g Ø zirconia (FIRMA). Homogenisointia tehtiin 5 x 20 sek. ajan 5 min välein 5,5 teholla. Tämän jälkeen näytteet sentrifugoitiin ja supernatantista määritettiin mikrobispesifiset immunoglobuliinit (IgG, IgE, IgA ja IgD).

Mikrobispesifiset immunoglobuliini-määritykset seerumista ja ulosteesta

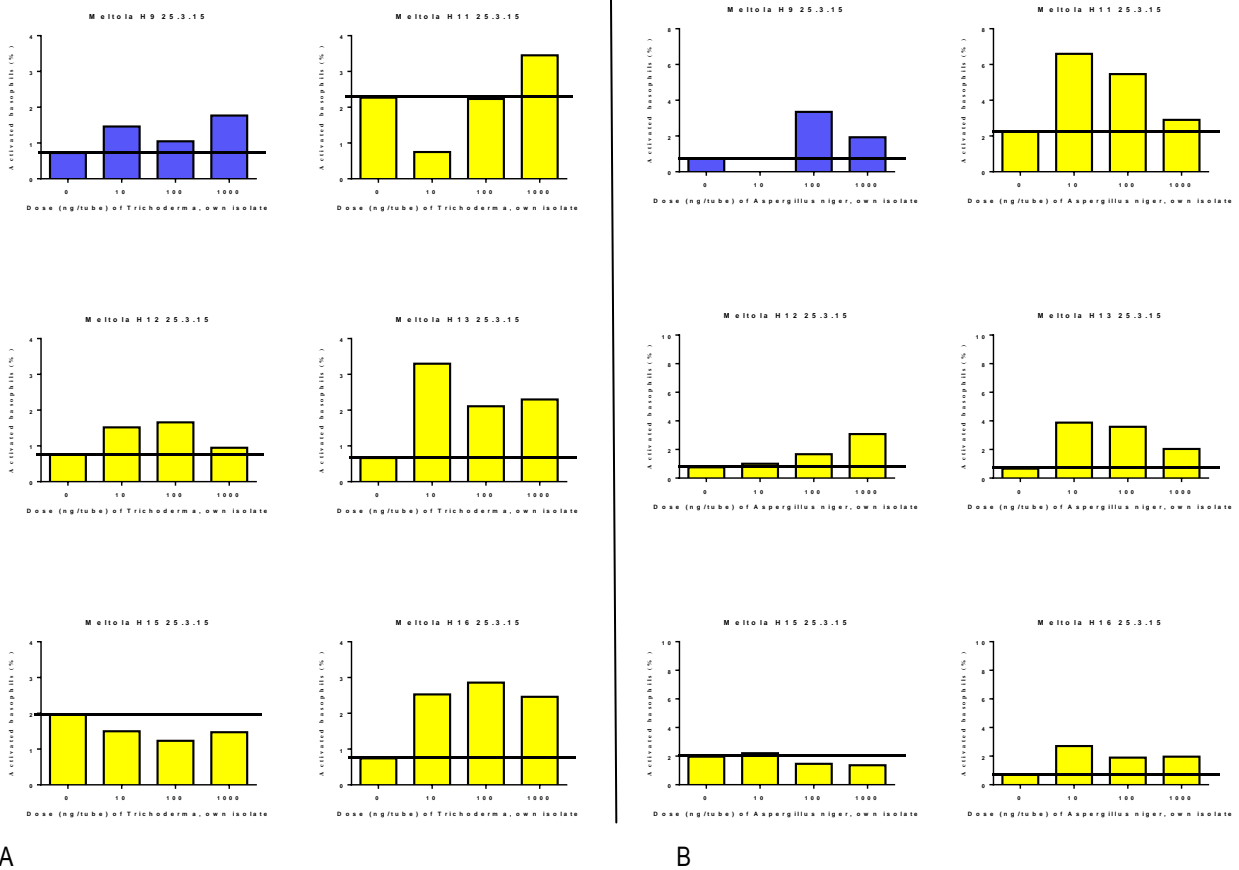
Määritys tehtiin ns. antigeenin pohjustusmenetelmällä käyttäen 2 µg/ml testattua homepreparaattia PBS puskurissa pH:ssa 7,4 yön yli +4°C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen mahdollisesti levyille jääneet tyhjät alueet pohjustettiin 3 % BSA:lla huoneen lämmössä 2 h ajan ja tutkittavien näytteet lisättiin mikrotiitterilevyn kuoppiin. Vasta-ainemääritykset tehtiin aina 3-4 eri laimennoksessa riippuen immunoglobuliinista. Näytteiden inkubaatioaika oli yli yön tasaisen tuloksen saamiseksi. IgG, IgE, IgD ja IgA immunoglobuliinit erotettiin seuraavana päivänä käyttäen kyseisiä humaani-spesifisiä HRPO konjugaatteja (Southern Biotech, USA) ja TMB (firma) puskuria.

Seerumin muut kaupalliset ELISA määritykset

Seerumin tulehdusmarkkeri MRP8/14, ulosteen kalprotektiini (molemmat Bühlmann Laboratories: Sveitsi), mitokondriomarkkeri FGF-21 (Biovendor, Brno, Tšekki) määritykset tehtiin kittien ohjeiden mukaisesti ja mitattiin mikrotiitterilevylukijalla 450 nm aallonpituudella.

Tilastolliset menetelmät

Määritystuloksista immunoglobuliinitulokset laskettiin parittomalla Student T-testillä Welchin korajuksella eroja kontrollien ja altistuneiden välillä. Muut tulokset laskettiin ei-parametrisella Mann-Whitneyn testillä.



Kuva 2: Esimerkkitulo annosvasteisesta altistuksesta A) Trichoderman ja B) Aspergilluksen utteilla 4 eri yksilöllä. Sinisellä merkity yksilö (H9) arvioitiin samassa rakennuksessa oireettomaksi. Annosvasteisuuden kääntyessä laskevaksi tulokseksi (Kuva 2B, H11), katsotaan, että solut alkavat uutteen toksisuuden vuoksi kuolla. Positiivisuudeksi voidaan katsoa tulostaso, joka kaksinkertaisesti ylittää kontrolliputken (0 ng/ml uutetta) antaman tuloksen.

vertailukohde?

Kohde 2: Toimistorakennus (valmistunut 1967) Espoossa

Vertailukohde

Pohdinta

Julkaistut artikkelit ja abstraktit

- Kirsi Vaali, Ekumi Kingsley, Sari Pakkanen, Maria A. Andersson, Mirja Salkinoja-Salonen, Riitta Luosujärvi: Serum immunoglobulin A antibodies against toxin-producing microbes are reduced in indoor air symptomatic cases. *Indoor Air. The 14th international conference on indoor air quality and climate July 3rd-8th 2016, Ghent (Gent), Belgium. Accepted abstract.*

Kirjallisuusviitteet

Ducrest, S., F. Meier, C. Tschopp, R. Pavlovic and C. A. Dahinden (2005). "Flowcytometric analysis of basophil counts in human blood and inaccuracy of hematology analyzers." *Allergy* **60**(11): 1446-1450.

Frosch, M., A. Strey, T. Vogl, N. M. Wulffraat, W. Kuis, C. Sunderkotter, E. Harms, C. Sorg and J. Roth (2000). "Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium

and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **43**(3): 628-637.

Healy, A. M., M. D. Pickard, A. D. Pradhan, Y. Wang, Z. Chen, K. Croce, M. Sakuma, C. Shi, A. C. Zago, J. Garasic, A. I. Damokosh, T. L. Dowie, L. Poisson, J. Lillie, P. Libby, P. M. Ridker and D. I. Simon (2006). "Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events." *Circulation* **113**(19): 2278-2284.

Reijula, K., M. Leino, H. Mussalo-Rauhamaa, M. Nikulin, H. Alenius, J. Mikkola, P. Elg, O. Kari, S. Makinen-Kiljunen and T. Haahtela (2003). "IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*." *Ann Allergy Asthma Immunol* **91**(3): 280-287.

Sainte-Laudy, J., C. Vallon and J. C. Guerin (1994). "[Analysis of membrane expression of the CD63 human basophil activation marker. Applications to allergologic diagnosis]." *Allerg Immunol (Paris)* **26**(6): 211-214.

Schiffmann, E., B. A. Corcoran and S. M. Wahl (1975). "N-formylmethionyl peptides as chemoattractants for leucocytes." *Proc Natl Acad Sci U S A* **72**(3): 1059-1062.

Ugucioni, M., C. R. Mackay, B. Ochensberger, P. Loetscher, S. Rhis, G. J. LaRosa, P. Rao, P. D. Ponath, M. Baggiolini and C. A. Dahinden (1997). "High expression of the chemokine receptor CCR3 in human blood basophils. Role in activation by eotaxin, MCP-4, and other chemokines." *J Clin Invest* **100**(5): 1137-1143.

References

1. Purokivi M. *Eur Respir J* 2001; 18: 951-958.
2. Karvala K. Dissertation FIOH, Univ. of Helsinki 2012.
3. Huttunen K et al *Env Health Perspect* 2004; 112: 659-65.
4. Lorenz W et al. 2006; 26: 641-54.
5. Olsson et al *Occup Environ Med* 2004; 61: 233-8.
6. Rubio A et al. *Allergy* 2011; 66:92-100.
7. Doberer D et al. *Br J Pharmacol* 2010; 161:1751-62.
8. Karasuyama et al. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 9-13.
9. Karasuyama H et al. *Ann Rev* 2011; 29:45-69.
10. Chen K and Cerutti A. *Immunol Rev* 2010; 237: 160-79.
11. Vladutiu AO, Netto D. *Clin Chem* 1982; 28: 1409-10
12. Myllykangas-Luosujärvi R et al. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 833-6.
13. Luosujärvi RA et al. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 381-5.
14. Husman T et al *Kosteusvauriorakennusten henkilökunnan niveloireet ja -sairaudet. Kosteusvaurion ja autoimmuunitautien yhteys, Työsuojelurahaston loppuraportti* 2003.
15. Mussalo-Rauhamaa H, et al. *Suom lääkl* 1998; 53(18-19): 2177-2185.
16. Dearborn et al. *Paediatrics* 2002; 110: 627-37.
17. Ocmant ym. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1234-45.