



Työterveyslaitos

Tietoa työstä

Kemikaalien aiheuttamat välittömät työperäiset iho- ja hengitystieallergiat

LOPPURAPORTTI TYÖSUOJELURAHASTON
TUTKIMUS- JA KEHITTÄMISHANKKEESTA
NRO 110161

Eva Helaskoski
Hille Suojalehto
Outi Kuuliala
Maria Pesonen
Kristiina Aalto-Korte

Kemikaalien aiheuttamat välittömät työperäiset iho- ja hengitystieallergiat

LOPPURAPORTTI TYÖSUOJELURAHASTON TUTKIMUS- JA KEHITTÄMISHANKKEESTA NRO 110161

Eva Helaskoski, Hille Suojalehto, Outi Kuuliala,
Maria Pesonen, Kristiina Aalto-Korte

Työterveyslaitos

Yliherkkyyssairauksien hallinta -tiimi

Topeliuksenkatu 41 a A

00250 Helsinki

www.ttl.fi

Tietoa työstä -julkaisusarjassa julkaistaan tutkimusraportteja, koosteita ja selvityksiä Työterveyslaitoksen kaikilta tutkimusaloilta.

Toimitus: Eva Helaskoski, Kristiina Aalto-Korte

Kansi: Mainostoimisto Albert Hall Finland Oy Ltd

© 2013 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Julkaisu on toteutettu Työsuojelurahaston tuella.

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

ISBN 978-952-261-330-1 (nid.)

ISBN 978-952-261-331-8 (PDF)

Juvenes Print, Tampere 2013

TIIVISTELMÄ

Työperäinen altistuminen erilaisille kemikaaleille on Suomessa edelleen hyvin yleistä. Monet työssä käytettävät kemikaalit kykenevät aiheuttamaan herkistymisoireita niille altistuville henkilöille. Herkistymisen seurauksena altistuneelle työntekijälle voi kehittyä ammattitautina esim. astma, nuha tai kosketusnokkosihottuma (kontaktiurtikaria).

Työsuojelurahaston rahoittamassa projektissa olemme selvittäneet kemikaalien aiheuttamien välittömien työperäisten allergisten iho- ja hengitystiesairauksien esiintyvyyttä ja aiheuttajia Suomessa sekä arvioineet nykyisiä diagnostisia käytäntöjä. Tutkimuksessa arvioimme ihopistokokeiden ja ihon avotestin käyttöä välittömien kemikaaliallergioiden diagnostiikassa. Tutkimuksen aineiston muodosti Työterveyslaitoksen Helsingin työlääkietieteen klinikan potilasaineisto yli kahdenkymmenen vuoden ajalta.

Tutkimuksemme perusteella ihopistokokeiden käytettävyys kemikaalien aiheuttamien välittömien allergioiden diagnostiikassa vaihtelee huomattavasti kemikaaliryhmästä riippuen. Orgaanisten happoanhydridien kohdalla ihopistokokeet toimivat varsin luotettavasti herkistymisen osoittamiseksi. Isosyanaattien, persulfaattien ja Kloramiini T:n osalta ihopistokokeet antavan hyvän tuen diagnostiikassa, joskaan kielteiseksi jäävä ihopistokoe ei sulje pois ammattitautia. Sen sijaan ihopistokokeet (met)akrylaateilla, amiinikovetteilla, etanoliamiineilla, metalleilla sekä kolofonilla ja mäntyhartsilla eivät tutkimuksemme mukaan anna luotettavia tuloksia, joten näiden käyttöä kemikaaliherkistymisen diagnostiikassa ei voi suositella. Ihopistokokeet tarjoavat nopean ja tutkittavan kannalta vaivattoman ja turvallisen tutkimusmenetelmän. Tutkimusjakson aikana ei todettu lainkaan vakavia yleisreaktioita kemikaaleilla suoritettujen ihopistokokeiden yhteydessä.

Yleisimmät kontaktiurtikarian aiheuttajat olivat orgaaniset happoanhydridit ja persulfaattiyhdisteet hiusten vaalennustuotteissa. Ihon avotesti on luotettava tutkimusmenetelmä kontaktiurtikariadiagnoosin vahvistamiseksi. Lähes kaikilla tutkittavilla, joilla ihon avotesti oli positiivinen, oli myös todettu positiivinen ihopistokoetus samalla kemikaalilla. Ihon avotestaus ei näin ollen aina ole välttämätön diagnoosin asettamiseksi, jos oirekuva on tyypillinen ja ihopistokoe positiivinen.

SAMMANFATTNING

Yrkesmässig exponering för olika kemikalier är fortfarande mycket vanligt i Finland. Många av de kemikalier som används i arbetet är kapabla att orsaka allergisymtom hos personer som kommer i kontakt med dem. Till följd av sensibilisering kan exponerade arbetstagare utveckla en yrkessjukdom såsom astma, snuva eller kontakturtikaria.

I det av Arbetarskyddsfonden finansierade projektet har vi utrett förekomsten och orsakarna till arbetsrelaterade allergiska hud- och luftvägssjukdomar i Finland, samt utvärderat de nuvarande diagnostiska metoderna. Vi utvärderade användningen av pricktester och öppna hudtester i diagnostiken av omedelbara kemikalieallergier. Forskningsmaterialet bestod av patientmaterialet vid Arbetshälsainstitutets arbetsmedicinska klinik i Helsingfors under en period på över tjugo år.

På basen av undersökningsresultaten varierar användbarheten av pricktester utförda med kemikalier avsevärt beroende på kemikaliegrupp. Pricktester med organiska syraanhydrider fungerar tillförlitligt för att påvisa sensibilisering. Pricktester med isocyanater, persulfater och Kloramin T ger ett bra stöd för diagnosen, men ett negativt pricktest utesluter inte en yrkessjukdom. Pricktester med (met)akrylater, aminhårdare, etanolaminer, metaller, samt kolofonium och tallharts verkar inte ge tillförlitliga resultat, så användning av dessa vid diagnostisering av kemikalieallergier kan inte rekommenderas. Pricktesterna erbjuder en snabb undersökningsmetod, som är trygg och lindrigt påfrestande för den undersökta. I undersökningsmaterialet noterades inga allvarliga allergiska reaktioner i samband med pricktester med kemikalier.

De vanligaste orsakerna till kontakturtikaria var organiska syraanhydrider och persulfater i hårblekningsprodukter. Öppet hudtest är en tillförlitlig testmetod för att bekräfta kontakturtikariadiagnosen. Nästan alla patienter, som hade ett positivt öppet hudtest, visade också positiva pricktestresultat för samma kemikalie. Öppet hudtest är således inte alltid nödvändigt för att ställa diagnosen om symptombilden är typisk och pricktestet positivt.

ABSTRACT

Occupational exposure to various chemicals is still very common in Finland. Many of the chemicals used at work are capable of causing sensitization to people exposed to them. As a result of sensitization exposed workers may develop an occupational disease, such as asthma, rhinitis, or contact urticaria.

In this project, funded by the Finnish Work Environment Fund, we have determined incidences and causes of work-related allergic skin and respiratory diseases in Finland, as well as assessed the current diagnostic practices. We have evaluated the use of skin prick tests and open skin tests in the diagnosis of immediate chemical allergies. The study population consisted of the patient material of the occupational medicine clinic at the Finnish Institute of Occupational Health in Helsinki for a period of more than twenty years.

According to the results of our study the usability of skin prick tests in the diagnosis of immediate allergies varies substantially depending on the group of chemical. Skin prick tests with organic acid anhydrides work quite reliably for demonstrating sensitization. Prick tests with isocyanates, persulfates and Chloramine T also provide a good support for the diagnosis, although a negative prick test does not rule out an occupational disease. Skin prick tests with (meth)acrylates, amine hardeners, ethanolamines, metals, as well as rosin and tall oil rosin were not found to give reliable results, so their use in the diagnosis of chemical allergies cannot be recommended. Skin prick tests provide a fast diagnostic method, which is safe and easy for the patient. No severe adverse effects connected to prick tests with chemicals were noted during the study period.

The most common causes of contact urticaria were organic acid anhydrides and persulfates in hair bleach. Open skin test is a reliable test method to confirm the diagnosis of contact urticaria. Almost all subjects who had a positive open skin test also showed a positive skin prick test to the same chemical. Open skin test is therefore not always necessary for the diagnosis, if the symptoms are typical for contact urticarial and the prick test is positive.

SISÄLTÖ

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | LÄHTÖKOHTA JA TAUSTA | 3 |
| 1.1 | Kemikaalit työelämässä | 3 |
| 1.2 | Kemikaalien aiheuttama herkistyminen | 3 |
| 1.3 | Kemikaalien aiheuttamat allergiset työperäiset sairaudet..... | 4 |
| 1.4 | Välittömien kemikaali-allergioiden diagnostiikka..... | 5 |
| 1.5 | Välittömien kemikaali-allergioiden tutkimukset Työterveyslaitoksella..... | 5 |
| 2 | TUTKIMUKSEN TAVOITTEET | 7 |
| 3 | AINEISTO JA MENETELMÄT | 9 |
| 3.1 | Tutkimuksen aineisto | 9 |
| 3.2 | Ihopistokokeet kemikaaleilla | 9 |
| 3.3 | Spesifin IgE:n määrittäminen | 12 |
| 3.4 | Ihon avotestaus..... | 13 |
| 4 | TULOKSET | 14 |
| 4.1 | Ihopistokokeet..... | 14 |
| 4.1.1 | Orgaaniset happoanhydrit | 14 |
| 4.1.2 | Isosyanaatit..... | 14 |
| 4.1.3 | Epoksihartsi..... | 14 |
| 4.1.4 | Persulfaatit | 15 |
| 4.1.5 | Kloramin T | 15 |
| 4.1.6 | Met(akrylaatit)..... | 15 |
| 4.1.7 | Amiinit..... | 16 |
| 4.1.8 | Etanoliamiinit..... | 16 |
| 4.1.9 | Atsiridiini | 16 |
| 4.1.10 | Klorheksidiini | 16 |
| 4.1.11 | Formaldehydi | 17 |
| 4.1.12 | Glutaraldehydi | 17 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.1.13 | Kolofoni ja mäntyhartsi..... | 17 |
| 4.1.14 | Metallit | 17 |
| 4.1.15 | Parafenyleenidiamiini, pyrokatekoli ja ammoniumtioglykolaatti | 18 |
| 4.2 | Kemikaalien aiheuttamat kontaktiurtikariat ja ihon avotestit | 18 |
| 4.2.1 | Orgaaniset happoanhydritit | 18 |
| 4.2.2 | Persulfaatit..... | 20 |
| 4.2.3 | Hiusten kesto­värit..... | 21 |
| 4.2.4 | Kloramin T | 21 |
| 4.2.5 | Isosyanaatit | 22 |
| 4.2.6 | Muiden kemikaalien aiheuttamat kontaktiurtikariat | 23 |
| 5 | POHDINTA | 24 |
| 5.1 | Ihopistokokeet kemikaalien aiheuttamien välittömien allergisten ammattitautien diagnostiikassa. | 24 |
| 5.1.1 | Kemikaalit, joiden kohdalla ihopistokokeet tukevat diagnostiikkaa | 24 |
| 5.1.2 | Kemikaalit, joiden kohdalla ihopistokokeiden hyöty diagnostiikassa on rajallinen | 25 |
| 5.1.3 | Kemikaalit, joiden kohdalla ihopistokokeista ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä diagnostiikassa..... | 26 |
| 5.2 | Kontaktiurtikarioiden diagnostiikka..... | 28 |
| 5.3 | Tulosten hyödyntäminen..... | 29 |
| 5.4 | Tiedottaminen tutkimuksen tuloksista | 29 |
| 6 | YHTEENVETO | 31 |
| | Lähteet | 32 |

1 LÄHTÖKOHTA JA TAUSTA

1.1 Kemikaalit työelämässä

Suomalaisen työelämän nopeasta muutoksesta huolimatta työhön liittyvä altistuminen kemikaaleille on edelleen erittäin yleistä. On arvioitu, että Suomessa yli miljoona työntekijää altistuu työssään jossain määrin erilaisille pölyille, kaasuille tai muille kemikaaleille ja että noin 40.000 työntekijää altistuu työssään päivittäin merkittävästi kemikaaleille (1). Altistumista kemikaaleille tapahtuu hyvin monella alalla ja erilaisissa työtehtävissä erityisesti teollisuudessa, mutta myös esim. terveydenhuoltoalalla ja palvelualoilla, kuten siivous- ja kampaamotyössä. Altistumiseen vaikuttavat oleellisesti käytettävien kemikaalien ominaisuudet, käyttötapa- ja määrät, työskentelyolosuhteet, työtilan ilmastointi ja työntekijöiden henkilökohtainen suojautuminen. Työntekijöiden ja työnjohdon on tärkeä tuntee työssä käytettävien aineiden ominaisuudet ja näistä mahdollisesti aiheutuvat terveysvaikutukset, jotta työperäisiin terveysriskeihin voidaan vaikuttaa ennaltaehkäisevästi.

1.2 Kemikaalien aiheuttama herkistyminen

Kemikaalin kyky aiheuttaa allergisia herkistymistä riippuu oleellisesti aineen reaktioherkyydestä ja muista kemiallisista ominaisuuksista (2). Riskiin herkistyä työssä käytettävälle kemikaaleille vaikuttaa merkittävästi myös kemikaalin käsittelymäärä- ja tapa sekä työssä käytettävä suojautuminen. Yksittäisen henkilön herkistymisriskiin vaikuttavat lisäksi yksilölliset perinnölliset ja hankitut ominaisuudet, jotka monimuotoisella tavalla ovat yhteisvaikutuksessa ympäristön kanssa (3).

Kemikaalit kykenevät aiheuttamaan kahdentyyppistä herkistymistä. Pienimolekulaariset kemikaalit aiheuttavat ensisijaisesti ns. viivästynyttä, soluvälitteistä (tyyppi IV) allergiaa, joka tyyppillisesti ilmenee ihon allergisena kosketusihottumana.

Välitön, ns. IgE-välitteinen herkistyminen on tyypillistä suurimolekulaarisille, luonnosta peräisin oleville valkuaisaineille, kuten siitepölyille ja eläinpepteeleille. IgE-välitteisen herkistymisen seurauksena voi syntyä mm. astmaa, allergista nuhaa ja kontaktiurtikariaa. Eräät pienimolekulaariset kemialliset yhdisteet pystyvät myös aiheuttamaan välitöntä (tyyppi I) herkistymistä. Tällöin kemikaalin ajatellaan toimivan ns. haptereenina, joka sitoutuu proteiiniin muodostaen haptereni-kantaja-konjugaatin, joka voi aikaansaada allergisen reaktion kohde-elimistössä (4). Monet kemikaalit voivat myös aiheuttaa välittömään allergiaan sopivia oireita, joiden taustalla ei ole pystytty osoittamaan IgE-välitteistä mekanismia. Välittömien kemikaali-allergioiden mekanismit ovat vielä suurelta osin tuntemattomia (5).

Eräiden kemikaaliryhmien, kuten happoanhydridien, osalta on ollut tunnettua jo pitkään, että ne pystyvät käynnistämään spesifien IgE-vasta-aineiden tuotannon ihmisessä (6). Toisten kemikaaliryhmien, kuten esim. isosyanaattien ja persulfaattien kohdalla tutkimustulokset kemikaalien kyvystä aiheuttaa IgE-välitteistä herkistymistä ovat olleet ristiriitaisia (7, 8).

1.3 Kemikaalien aiheuttamat allergiset työperäiset sairaudet

Allergiatesteissä todettua herkistymistä ei vielä voi pitää osoituksena allergisesta sairaudesta, vaan diagnoosi edellyttää, että tutkittavalla on kyseisestä herkistymisestä johtuvia ja altistumiseen liitettäviä iho- tai hengitystieoireita.

Ammattitauti on sairaus, jonka todennäköisenä, pääasiallisena aiheuttajana on työssä esiintyvä tekijä. Vuonna 2010 Työperäisten sairauksien rekisteriin ilmoitettiin 1059 ammatti-ihotautia tai ammatti-ihotaudin epäilyä (9). Näihin kuuluvat sekä allergiset ihottumat että ärsytyskosketusihottumat, joita molempia ilmoitettiin vajaa 300 tapausta. Näiden aiheuttajista valtaosa on kemikaaleja.

Kontaktiurtikarioita ja proteiinikosketusihottumia ilmoitettiin vuonna 2010 yhteensä 66 tapausta, joista suurimman ryhmän muodosti eläinproteiinille altistumiseen (erityisesti lehmä) liittyvät urtikarioireet. Kemikaalien aiheuttamat kontaktiurtikariat ovat olleet orgaanisten altisteiden aiheuttamiin verrattuna merkittävästi harvinaisempia. Kontaktiurtikaria saattaa tosin helposti jäädä toteamatta, koska oireet ovat yleensä melko lieviä ja ohimeneviä. Kontaktiurtikaria voi kuitenkin olla ensimmäinen viite työperäisestä herkistymisestä ja oireen tunnistaminen olisi tärkeää, jotta altistumiseen voidaan puuttua ja ehkäistä oireiden vaikeutuminen ja laajeneminen myös hengitystieoireiksi.

Työperäisten sairauksien rekisteriin kirjattiin vuonna 2010 yhteensä 1134 työperäistä hengitystieallergiaa tai hengitystieallergian epäilyä (astma, nuha, kurkunpääntulehdus, allerginen alveoliitti). Näistä 839 tapausta liittyivät altistumiseen erilaisille orgaanisille altisteille, kuten kasvi- ja eläinperäiselle pölylle tai homeille ja loput 295 tapausta altistumiseen erilaisille kemikaaleille, pölyille ja kaasuille tai näiden sekoituksille. Yleisimmät hengitystieallergioita aiheuttaneet kemikaalit olivat kosmeettiset aineet, isosyanaatit, muovikemikaalit ja akrylaattiyhdisteet (9).

On myös huomioitava, että kaikki kemikaalialtistumiseen liittyvät oireet eivät selity herkistymisellä. Monet kemikaalit voivat aiheuttaa esim. hengitystieoireita ja myös astmaa ärsytysmekanismin välityksellä (10). Kontaktiurtikaria voi myös kehittyä ei-allergisella mekanismilla (ns. non-immunologic contact urticaria, NICU) (11).

1.4 Välittömien kemikaaliallergioiden diagnostiikka

Välitöntä, I-tyyppin herkistymistä voidaan tutkia osoittamalla IgE-välitteinen herkistyminen ihopistokokeella, eli pricktestillä, tai määrittämällä aineelle spesifin IgE:n määrä verestä.

Ihopistokokeessa potilaan käsivarren iholle pipetoidaan tippa allergeeniliuosta, jonka läpi pistetään neulalla tai lansetilla niin että ihon pintakerros rikkoutuu. Testin tulos arvioidaan 15 minuutin kuluttua. Herkistyneen henkilön ihoon muodostuu paukama, jonka koko mitataan ja verrataan kontrollina käytettävän histamiiniliuoksen (10 mg/ml) aiheuttamaan paukamaan.

Testiaineena voidaan käyttää kaupallisesti myytäviä allergeeniliuoksia tai itse valmistettuja liuoksia. Kemikaaleista ei juuri ole kaupallisia liuoksia saatavilla, joten testiaineet täytyy yleensä valmistaa itse.

Tutkittavan henkilön veren seerumista voidaan määrittää tietyille kemikaalille spesifin IgE:n pitoisuus. Spesifin IgE:n määrittämiseen on aikaisemmin käytetty pääasiassa ns. RAST (Radio Immuno Sorbent Test) – menetelmää, jonka on nykyään pitkälle korvannut herkempi immunoCAP® – menetelmä.

Kontaktiurtikariaepäilyssä voidaan diagnoosin vahvistamiseksi suorittaa ihon avotesti (ns. open application test), jossa urtikariaoireiden aiheuttajaksi epäiltyä ainetta laitetaan terveelle iholle joko sellaisenaan tai laimennettuna haluttuun pitoisuuteen. Laimennokseen käytetään yleensä vettä, etanolia tai vaseliinia ja samaa laimennusainetta käytetään sellaisenaan ilman sekoitettua kemikaalia avotestin kontrolliaineena.

Allergisen hengitystiesairauden epäilyssä voidaan diagnoosi varmistaa myös hengitysteiden inhalaatioaltistuskokeella tai nenän paikallisaltistuksella.

1.5 Välittömien kemikaaliallergioiden tutkimukset Työterveyslaitoksella

Välittömien työperäisten kemikaaliallergioiden tutkiminen on Suomessa pitkälle keskitetty Työterveyslaitoksen työlääkätieteen klinikalle Helsinkiin, joten Työterveyslaitokselle kertynyt potilasmateriaali antaa hyvän lähtökohdan näiden sairauksien diagnostisten menetelmien arvioimiseksi. Työterveyslaitoksella on suoritettu ihopistokokeita kemikaaleilla yli 30 vuoden ajan.

Kiinnostus HSA-konjugaattien kehittämiseen alkoi Työterveyslaitoksella 1980-luvulla, jolloin HSA-konjugaatteja valmistettiin spesifin IgE:n määrittäystä varten tehtäviin RAST (radioallergosorbent test) -tutkimuksiin (12). Vähitellen haptenei-HSA-konjugaatit otettiin käyttöön myös ihopistokokeissa.

Työterveyslaitoksella Helsingissä on myös pitkäaikainen kokemus kemikaaleilla suoritettavista hengitysteiden spesifeistä inhalaatioaltistuskokeista, joiden avulla voidaan tutkia hengitystieoireiden yhteyttä työssä käytettävään kemikaaliin ammattitautiepäilyissä. Kemikaaleilla suoritettavat hengitysteiden altistuskokeet tehdään yleensä altistuskammiossa sumutuksena, haihdutuksena tai työtä jäljittelevänä testinä (13). Kemikaalit eivät ärsytä vaikutuksensa vuoksi yleensä sovellu käytettäväksi nenän limakalvon paikallisaltistuskokeissa, mutta joissakin tilanteissa on käytetty kemikaalien laimennusliuoksia tai ihopistokokeissa käytettäviä HSA-konjugaatteja paikallisaltistuskokeissa nenän limakalvolle.

2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää kemikaalien aiheuttamien välittömien työperäisten allergisten iho- ja hengitystiesairauksien esiintyvyyttä ja aiheuttajia Suomessa sekä arvioida nykyisiä diagnostisia käytäntöjä. Tutkimuksessa arvioitiin ihopistokokeiden ja ihon avotestin käyttöä välittömien kemikaaliallergioiden diagnostiikassa ja selvitettiin missä kemikaaliryhmissä ihopistokokeet toimivat luotettavasti ja missä kemikaaliryhmissä muut diagnostiset menetelmät ovat ensisijaisia ihopistokokeiden toimiessa puutteellisesti. Selvitettiin myös onko ihon avotestaus tutkimusmenetelmä, jota tulisi laajemmin suositella käytettäväksi diagnostiikassa.

Tutkimuksen tavoitteena oli:

1. selvittää ihopistokokeiden soveltuvuutta välittömien kemikaaliallergioiden diagnostiikassa.
2. arvioida missä kemikaaliryhmissä ihopistokokeet toimivat hyvin ja antavat luotettavan kuvan mahdollisesta herkistymisestä ja toisaalta missä kemikaaliryhmissä ihopistokokeet eivät toimi, jolloin muut tutkimusmenetelmät ovat ensisijaisia.
3. verrata ihopistokokeiden tuloksia muihin kemikaaliallergian tutkimisessa käytettäviin menetelmiin, kuten spesifeihin IgE-määrytyksiin ja altistuskokeisiin.
4. kehittää Työterveyslaitoksella käytössä olevia ihopistokoesarjoja tutkimustulosten perusteella.
5. selvittää kemikaalien aiheuttaman kosketusurtikarian esiintyvyyttä ja yhteyttä saman kemikaalin aiheuttamiin allergisiin hengitystieoireisiin.
6. selvittää onko kosketusurtikaria yleensä ensimmäinen oire välittömästä kemikaaliherkistymisestä ja voidaanko urtikarian varhaisella tunnistamisella ennaltaehkäistä muiden allergisten ammattitautien, kuten allergisen nuhan tai astman kehittyminen.
7. arvioida avotestin käyttöä välittömien kemikaalien aiheuttamien kontaktiurtikarioiden ja myös muiden välittömien kemikaaliallergioiden tutkimisessä.

8. antaa suosituksia kemikaaliallergioiden tutkimisesta ja menetelmien soveltamisesta ammattitautien ja työperäisten sairauksien diagnostiseen ketjuun osallistuville tahoille Suomessa ja kansainvälisesti.
9. arvioida uusien tutkimusmenetelmien kehittämisen tarvetta nykyisin käytävissä olevien menetelmien täydentämiseksi.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Tutkimuksen aineisto

Tutkimuksen aineiston muodosti Työterveyslaitoksen Helsingin työlääkätieteen klinikan potilasaineisto ajanjaksolla 1.1.1991–31.5.2011. Potilastietokannasta haettiin retrospektiivisesti ne henkilöt, joilla oli todettu kemikaaleilla suoritetuissa ihopistokokeissa vähintään yksi positiivinen testitulos.

Potilastietokannasta haettiin myös tiedot henkilöistä, joille oli suoritettu kosketusurtikariaepäilyn vuoksi ihon avotesti kemikaalilla sekä tiedot henkilöistä, joille oli asetettu työperäisen kosketusurtikarian diagnoosi.

Potilasasiakirjoista kerättiin seuraavat tiedot:

- Tiedot tutkittavan ammatista ja työtehtävistä, joissa altistumista kemikaaleille oli tapahtunut sekä työssäoloajasta.
- Altistumistiedot kemikaalista, jonka vuoksi ammattitautitutkimuksia oli suoritettu.
- Työperäisten oireiden alkamisajankohta ja oirekuva.
- Aikaisemmat allergiset sairaudet, atopiataipumus.
- Tutkimustiedot Työterveyslaitoksella suoritetuista tutkimuksista, kuten ihopistokoetulokset, spesifien IgE-vasta-aineiden tulokset, altistuskoetulokset (iho, hengitystiet).
- Ammattitautidiagnoosit

Tutkimus perustui potilasasiakirjojen retrospektiiviseen tarkasteluun eikä tutkittavana olleisiin henkilöihin otettu henkilökohtaisesti yhteyttä.

Tutkimushanke on hyväksytty Työterveyslaitoksen eettisessä työryhmässä.

3.2 Ihopistokokeet kemikaaleilla

Ihopistokoe tulkittiin positiiviseksi, jos testiaineen aiheuttama paukama oli läpimitaltaan vähintään 3 mm ja kooltaan vähintään puolet histamiinin aiheuttamasta positiivisesta vertailupaukamasta negatiivisen kontrollipaukaman jäädessä kielteiseksi.

Osassa kemikaaleilla suoritetuista ihopistokokeista käytettiin kemikaalin HSA-konjugaatteja joko pelkästään tai rinnakkain kemikaalin vesi- tai coca/glyseriiniuoksen kanssa. HSA-konjugaatit on valmistettu noudattaen Howen kuvaamaa menetelmää (14).

Coca-liuos sisältää NaCl 0,5 %, NaHCO₃ 0,275 % ja fenolia 0,4 %. Tämä sekoitetaan glyseriinin kanssa suhteessa 1:1, jolloin saadaan coca/glyseriini-liuos.

Taulukossa 1 on esitelty Työterveyslaitoksella tutkimusjakson aikana käytössä olleet kemikaaleilla suoritettavat ihopistokokeet ja niiden kokonaislukumäärät.

Taulukko 1. Kemikaaleilla suoritettavat ihopistokokeet ja niiden lukumäärä

| Kemikaaliryhmä | Testatut kemikaalit | Testiaine | Testattujen lkm |
|-----------------------|---|--|--|
| Happo-anhydritit | PA, MA, TMA, MHHPA; HHPA (vuodesta 1994), CA (vuodesta 1999), MTPHA (2004 asti) | HSA-konjugaatti | 695; HHPA: 572; MTHPA: 501; CA: 376 |
| Akrylaatit | 2-HEMA, MMA; PolyEGDMA (1995 asti) | HSA-konjugaatti | 1158; PolyEGDMA: 243 |
| Amiinit | EDA, DETA, TETA, MDA, IPDA, DMP 30, ksyleenidiamiini, TMD, DMAE | 1. HSA-konjugaatti 2. Coca/glyseriini 1 % | 796; DMP 30: 562; Ksyleeni-diamiini: 339; DMAE: 563 |
| Atsiridiini | Atsiridiini | 1. HSA-konjugaatti 2. Vesiliuos; 0,1 %, 1 % | 46 |
| Kloramiini-T | Kloramiini-T | 1. Coca/glyseriini 1 % (1998–2001) 2. Vesiliuos 1 % (vuodesta 2001) 3. HSA-konjugaatti (1998–2010) | 597 HSA-konjugaatti: 580 |

| | | | |
|-------------------------|---|---|----------------------------------|
| Klorheksidiini | Klorheksidiini-glukonaatti | Vesiliuos 0,5 % | 337 |
| Kemikaaliryhmä | Testatut kemikaalit | Testiaine | Testattujen lkm |
| Kolofoni ja mäntyhartsi | Kolofoni Mäntyhappo Abietiinihappo (vuodesta 1999) | 1. HSA-konjugaatti 2. Uute; 10 or 100 mg/ml | 1553 Abietiinihappo: 608 |
| Epoksihartsi | Bisfenol A:n diglysidyylietteri | HSA-konjugaatti | 1268 |
| Etanoliamiinit | Etanoliamiini, dietanoliamiini, trietanoliamiini | 1. HSA-konjugaatti 2. Coca/glyseriini liuos 1 % | 386 |
| Formaldehydi | Formaldehydi | 1. Vesiliuos 1 % (1991–2001) 2. Coca/glyseriini liuos 1 % (vuodesta 2001) 3. HSA-konjugaatti (vuodesta 2001) | 2703 HSA-konjugaatti: 1053 |
| Glutaraldehydi | Glutaraldehydi | 1. HSA-konjugaatti Coca/glyseriini liuos 1 % | 1214 |
| Glyoksaali | Glyoksaali | 1. HSA-konjugaatti Coca/glyseriini liuos 1 % | 1051 |
| Isosyanaatit | HDI, MDI, TDI | HSA-konjugaatti | 1320 |

| | | | |
|--------------------------------|---|--|---|
| Metallit | Nikkeli, kromi (III), kromi (VI), koboltti | 1. NiSO ₄ 10 mg/ml 2. CrCl ₃ 1 mg/ml, 3. K ₂ Cr ₂ O ₇ 1 mg/ml 4. CoCl ₂ 1 mg/ml | 1495 1530 1530 1483 |
| Kemikaaliryhmä | Testatut kemikaalit | Testiaine | Testattujen lkm |
| Persulfaatit | Ammoniumpersulfaatti Kaliumpersulfaatti | Vesiliuos 2 % | Ammonium- persulfaatti: 803 Kalium-persulfaatti: 806 |
| Parafenyleenidiamiini (PPD) | PPD | HSA-konjugaatti | 166 |
| Pyrokatekoli | Pyrokatekoli | HSA-konjugaatti | 112 |
| Ammoniumtio- glykolaatti | Ammoniumtio- glykolaatti | Vesiliuos 10 % | 191 |

HSA = human serum albumin; PA = ftaalihappoanhydridi; MA = maleiinihappoanhydridi; TMA = trimellitiinihappoanhydridi; MHHPA = metyyliheksahydroftaalihappoanhydridi; HHPA = heksahydroftaalihappoanhydridi; CA = klorendihappoanhydridi; MTHPA = metyyli-tetrahydroftaalihappoanhydridi; 2-HEMA = 2-hydroksietyylimetakrylaatti; MMA = metyyli-metakrylaatti; EGDMA = etyleeniglykolidimetakrylaatti; EDA = etyleenidiamiini; DETA = dietyleenitriamiini; TETA = trietyleenitetra-amiini; MDA = diaminodifenyyli-metaani; IPDA = isofooronidiamiini; DMP-30 = 2,4,6-Tris(dimetyyliamino-metyyli)fenoli; TMD = trimetyyliheksametyleenidiamiini; DMAE = 2-dimetyyli-aminoetanoli; HDI = heksametyleenidi-isosyanaatti; MDI = metyleenibisfenyyli-isosyanaatti; TDI = toluenidi-isosyanaatti

3.3 Spesifin IgE:n määrittäminen

Työterveyslaitoksella on tutkimusjakson aikana ihopistokokeiden lisäksi käytetty IgE-välitteisen herkistymisen tutkimiseksi aineelle spesifin IgE:n määrittäystä. Tutkimusjakson aikana on ollut käytettävissä useita kaupallisia testiaineita eri kemikaaleille ja myös itse valmistettuja RAST- (Radio Immuno Sorbent Test) testejä.

3.4 Ihon avotestaus

Kosketusurtikariaepäilyn vuoksi oli suoritettu yhteensä 69 ihon avotestausta kemikaaleilla. Testiaine valmistetaan samana päivänä ennen testiä ja säilytetään suljetussa astiassa. Avotestissä testiaine levitetään pumpulipuikolla kyynärvarren terveelle iholle 5 x 5 cm alueelle ja alue jätetään peittämättä. 20 minuutin kuluttua ihotautilääkäri tarkastaa testi-alueen, ja jos testi on negatiivinen, testiaineen levittäminen toistetaan. 40 minuutin kuluttua testiaine poistetaan ja testi luetaan uudelleen, jonka jälkeen iho pestään. Reaktio, jossa todetaan yksi tai useampi urtikariapaukama testialueella ilman samanaikaista reaktiota kontrollitestialueella, tulkitaan positiiviseksi.

4 TULOKSET

4.1 Ihopistokokeet

4.1.1 Orgaaniset happoanhydridit

Orgaanisia happoanhydrideja käytetään teollisuudessa pääasiassa erilaisten epoksi-, alkydi- ja polyesterihartsien kovetteina.

Yhteensä 93 potilaalla oli tutkimusjakson aikana todettu vähintään yksi positiivinen reaktio happoanhydridien HSA-konjugaateilla suoritetuissa ihopistokokeissa. Heistä 74 henkilöllä todettiin happoanhydridialtistumisen aiheuttama ammattitauti; 63 ammattinuhaa, 20 ammattiastmaa, 23 kosketusurtikariaa, kolme kurkunpääntulehdusta ja yksi allerginen sidekalvon tulehdus. Osalla tutkittavista todettiin useampi samanaikainen ammattitauti. Yleisin altistuminen liittyi epoksihartsien käyttöön sähkömoottoreiden hartsikyllästyksessä.

Hengitysteiden altistuskokeita suoritettiin 66 tutkittavalle. Näistä 16 jäivät kielteisiksi tutkittavan todetusta herkistymisestä huolimatta.

4.1.2 Isosyanaatit

Isosyanaateista tuotettavia polyuretaaneja käytetään mm. vaahtomuovien, saumausmasojen, liimojen ja pinnoitteiden valmistuksessa. Isosyanaattisarja oli tutkimusjakson aikana suoritettu yhteensä 1320 henkilölle. Positiiviseksi tulkittavia reaktioita yhdelle tai useammalle isosyanaatin HSA-konjugaatille todettiin 20 henkilöllä. Heillä kaikilla todettiin myös spesifejä IgE-vasta-aineita isosyanaateille. Altistuminen oli tapahtunut erilaisten isosyanaattipitoisten tuotteiden käsittelyssä. Ryhmässä todettiin isosyanaattialtistumisen seurauksena 13 ammattiastmaa, kuusi ammattinuhaa ja kolme kontaktiurtikariaa. Kolmella tutkittavalla ei todettu allergista ammattitautia todetusta isosyanaattiherkistymisestä huolimatta.

4.1.3 Epoksihartsi

Epoksihartseja käytetään pääasiassa kaksikomponenttisissa maaleissa, lakoissa ja pinnoitteissa. Ihopistokokeita epoksihartsin HSA-konjugaatilla oli tutkimusjakson aikana suoritettu 1268 potilaalle. 19 tutkittavalla todettiin ihopistokoereaktio, joka täytti positiivisen reaktion määritelmän. Kolmella henkilöllä reaktio oli histamiiniireaktiota suurempi. Seitsemällä henkilöllä todettiin myös IgE-vasta-aineita epoksihartsille. Tutkittavat olivat altistuneet epoksihartsille pääasiassa rakennuslalla ja teollisuudessa. Epoksihartsin aiheuttamat ammattitaudit olivat ryhmässä harvinaisia. Ainoastaan kahdella potilaalla todettiin inhalatioaltistuskokeen avulla ammattiastma epoksihartsille. Toisella heistä todettiin myös epok-

sihartsin aiheuttama viivästynyt allergia. Tämä samanaikaisen välittömän ja viivästyneen herkistymisen tapaus on raportoitu Työterveyslaitokselta aikaisemmin (15).

Toisaalta ryhmässä todettiin kymmenen happoanhydridiherkistymisen aiheuttamaa välitöntä allergista ammattitautia. Happoanhydrideja käytetään yleisesti epoksihartsien kotteina ja happoanhydridit ovat, kuten aikaisemmin todettiin, hyvin herkistäviä.

Allerginen kosketusihottuma viivästyneen epoksiherkistymisen seurauksena todettiin yhteensä kuudella prickpositiivisella henkilöllä, mikä kuvastaa hyvin epoksihartsin tunnetusti voimakasta kykyä aiheuttaa kosketusallergiaa.

4.1.4 Persulfaatit

Ammonium- ja kaliumpersulfaatteja käytetään yleisesti hiusten vaalennustuotteissa, mutta myös teollisuudessa ja desinfektioaineissa. Aineistossa todettiin positiivisia pricktestireaktioita persulfaattien vesiliuoksille yhteensä 17 henkilöllä. Heistä 15 oli kampaajia. Spesifin IgE:n määrityksiä ei ollut tässä ryhmässä käytettävissä. Persulfaattialtistumisen aiheuttama allerginen ammattitauti todettiin 11 henkilöllä; yhdeksän kontaktiurtikariaa, kuusi ammattinuhaa ja kolme ammattiastmaa. Osalla potilaista todettiin siis samanaikaisesti useampi persulfaattien aiheuttama ammattitauti.

4.1.5 Kloramiini T

Kloramiini T:lle (natrium-N-kloori-p-tolueenisulfonamidi) oli tutkimusjakson aikana todettu positiivinen ihopistokoereaktio yhteensä 10 tutkitulla. Kaikki herkistyneet olivat altistuneet käyttäessään Kloramiini T:ta sisältäviä puhdistus- tai desinfektioaineita. Näillä kymmenellä henkilöllä todettiin myös spesifejä IgE-vasta-aineita Kloramiini T:lle. Herkistyneiden joukossa todettiin kolme kontaktiurtikariaa, kaksi ammattinuhaa ja yksi ammattiastma. Kuudella henkilöllä ihopistokoe oli tehty sekä Kloramiini T-HSA-konjugaatilla että Kloramiini T:n coca/glyseriini- tai vesiliuoksella, jolloin molemmat ihopistokokeet olivat selkeästi positiiviset. Aineistossa oli näiden lisäksi kuusi henkilöä, joilla todettiin 3-4 mm. reaktiot Kloramiini T:n coca/glyseriini- tai vesiliuokselle, mutta reaktio Kloramiini T-HSA-konjugaatille jäi kielteiseksi, mikä sopii ensisijaisesti liuoksen aiheuttamaan ärsytysreaktioon.

4.1.6 Met(akrylaatit)

Ihopistokokeita (met)akrylaateilla oli suoritettu ensisijaisesti hammashuollossa työskenteleville työntekijöille, mutta myös teollisuudessa ja rakennusalalla akrylaateille altistuvilla sekä mm. rakennekynsien tekijöille. Tutkimusjakson aikana yhdellä potilaalla oli todettu 3 mm kokoiset reaktiot kaikille testatuille metakrylaateille, mutta hänellä ei todettu ammat-

titautia. Muita positiivisia ihopistokoereaktioita ei sarjassa käytetyille metakrylaattiyhdisteille todettu.

4.1.7 Amiinit

Amiinisarjassa testattavia amiiniyhdisteitä käytetään pääasiassa epoksihartsiin kovetteina. Positiivisen reaktion kriteerit täyttäviä 3-5 mm ihopistokoereaktioita todettiin amiineille yhteensä 25 henkilöllä. Kaikki todetut reaktiot jäivät histamiinin aiheuttamaa reaktiota pienemmiksi. Yleisimmät reaktion aiheuttajat olivat IPDA (isoforonidiamiini; 11 kpl) ja TMD (trimetyyliheksametyleenidiamiini; 5 kpl). Reaktiot todettiin amiinien co-ca/glyseriiniuokselle HSA-konjugaatin jäädessä kielteiseksi.

4.1.8 Etanoliamiinit

Etanoliamiineja käytetään hyvin laajasti mm. leikkuunesteissä, väriaineissa, puhdistusaineissa ja kosmetiikassa. Etanoliamiineille ei tutkimusjakson aikana todettu lainkaan positiivisen testituloksen täyttäviä ihopistokoereaktioita.

4.1.9 Atsiridiini

Polyfunktionaalista atsiridiiniyhdisteitä (PFA) käytetään mm. kaksikomponenttisten maalien ja lakkojen kovetteina. Lähtöaineena käytetään atsiridiinia eli etyleeni-imiinia tai 2-metyyliatsiridiinia eli propyleeni-imiinia, jotka reagoivat triakrylaattien, kuten trimetyylipropaanitriakrylaatin (TMPTA) tai pentaerytritolitriakrylaatin (PETA) kanssa. Ihopistokoe suoritetaan PFA:n vesiliuoksella (0,1 %, 1 %) sekä HSA-konjugaatilla. Tutkimusjakson aikana ihopistokoe suoritettiin 46 potilaalle. Ainoastaan yhdellä potilaalla todettiin 1 % vesiliuoksella histamiinireaktion kokoinen 6 mm reaktio sekä 3 mm reaktiot 0,1 % vesiliuokselle ja HSA-konjugaatille. Kyseisellä potilaalla todettiin PFA:n aiheuttama kontaktiurtikaria. Tapaus on kuvattu aikaisemmassa tieteellisessä raportissa (16).

4.1.10 Klooriheksidiini

Klooriheksidiini on antiseptinen aine, joka on laajassa käytössä terveydenhuollossa mm. potilaiden ja henkilökunnan ihon desinfektioon. Ihopistokokeita klooriheksidiinin vesiliuoksella on suoritettu Työterveyslaitoksella vuodesta 1998 alkaen 337 tutkittavalle. Tänä aikana on todettu ainoastaan yksi selvästi positiivinen ihopistokoereaktio klooriheksidiinille hammashoitajalla, jolla todettiin klooriheksidiinipitoisten suu- ja käsihuuhteiden aiheuttama kontaktiurtikaria. Lisäksi todettiin kaksi pienempää 3 mm reaktiota, joiden kliininen merkitys jäi kyseenalaiseksi.

4.1.11 Formaldehydi

Ihopistokokeita formaldehydille oli tutkimusjakson aikana suoritettu yhteensä 2703 tutkittavalle. Heistä 1053 henkilölle oli suoritettu ihopistokoe HSA-konjugaatilla rinnakkain formaldehydin vesi- tai coca/glyseriiniliuoksen kanssa. Yhteensä 21 tutkittavalla todettiin positiivisen tuloksen kriteerit täyttävä pricktestireaktio. Ainoastaan yksi henkilö sai positiiviseksi laskettavan reaktion HSA-konjugaatille. Lisäksi 15 henkilöllä todettiin 3 mm reaktio, joka kuitenkin jäi alle puoleen histamiinin aiheuttaman reaktion koosta. Spesifi IgE formaldehydille tutkittiin 20 potilaalta, kaikki kielteisillä tuloksilla. Ihopistokoereaktiot tulkittiin ensisijaisesti ärsytysreaktioiksi.

4.1.12 Glutaraldehydi

Glutaraldehydiä käytetään mm. instrumenttien ja pintojen sterilointiin hammashoidossa ja sairaaloissa. Glutaraldehydillä on suoritettu ihopistokokeita yhteensä 1214 henkilölle. Kahdella henkilöllä, jotka olivat altistuneet glutaraldehydille hammashuollon töissä, todettiin herkistymiselle viitteellinen 3 mm reaktio. Kummallakaan henkilöllä ei ollut herkistymiselle tyypillisiä oireita, joten reaktioiden kliininen merkitys jäi epävarmaksi.

4.1.13 Kolofoni ja mäntyhartsi

Kolofoni on luonnonhartsi, jota saadaan havupuista. Mäntyhartsi on männystä saatava luonnonhartsi. Luonnonhartsit koostuvat erilaisista hartsihapoista, abietiinihappo on näistä yleisimpiä.

Ihopistokokeita kolofonilla ja mäntyhartsilla oli tutkimusjakson aikana suoritettu yhteensä 1553 potilaalle. Sarjaan lisättiin vuonna 1999 abietiinihappo, jolla on tehty ihopistokoe 608 henkilölle. Selkeästi positiivisia testituloksia ei tutkimusjakson aikana todettu. Kolmella potilaalla todettiin 3-4 mm. pricktestireaktiot kolofonin HSA-konjugaatille. Yhdellä heistä oli pienet reaktiot myös mäntyhartsi-HSA-konjugaatille sekä kolofonin ja mäntyhartsin uuteille. Heillä ei kuitenkaan todettu spesifejä IgE-vasta-aineita eikä myöskään kolofonin tai mäntyhartsin aiheuttamaan ammattitautiin sopivia oireita.

4.1.14 Metallit

Metallisarjassa todettiin tutkimusjakson aikana yhteensä 17 henkilöllä positiivinen prick-testireaktio. Näistä henkilöistä 16 todettiin reaktio nikkelisulfaatile, yhdellä heistä oli myös positiivinen reaktio kuudenarvoiselle kromille. Lisäksi yksi henkilö reagoi koboltille, mutta ei muille sarjan metalleille. Kaikki reaktiot olivat 3-5 mm kokoisia eikä mikään niistä ollut histamiinin aiheuttamaa reaktiota suurempi. Spesifi IgE nikkelille oli määritetty seitsemältä potilaalta, mutta kaikkien tulos oli kielteinen. Ryhmässä ei todettu metallialtistumiseen liittyviä välittömään allergiaan sopivia ammattitautiteitejä.

4.1.15 Parafenyleenidiamiini, pyrokatekoli ja ammoniumtioglykolaatti

Hiusten kestoväreissä käytettävälle parafenyleenidiamiinille (PPD) todettiin tutkimusjakson aikana yksi toistettavissa oleva positiivinen ihopistokoe kampaajalla. Pyrokatekolille ja permanenttina aine ammoniumtioglykolaatille ei todettu lainkaan positiivisia ihopistokokeita.

4.2 Kemikaalien aiheuttamat kontaktiurtikariat ja ihon avotestit

Tutkimusjakson aikana Työterveyslaitoksella oli suoritettu yhteensä 69 ihon avotestiä kemiallisilla aineilla kontaktiurtikariaepäilyn vuoksi. Potilasaineistossa oli todettu yhteensä 48 kemiallisten yhdisteiden aiheuttamaa kontaktiurtikariaa ammattitautina. Osalle potilaista (27 henkilöä) oli suoritettu ihon avotesti kontaktiurtikariadiagnoosin varmentamiseksi, mutta huomattava osa kontaktiurtikariadiagnoseista (21 kpl) oli tehty tyypillisten oireiden ja herkistymistutkimusten perusteella ilman ihon avotestiä.

4.2.1 Orgaaniset happoanhydritit

Orgaanisten happoanhydridien aiheuttamia kontaktiurtikarioita oli todettu yhteensä 23 tapausta muodostaen suurimman yksittäisen ryhmän kontaktiurtikarioiden joukossa. 13 potilaalle oli suoritettu ihon avotestaus diagnoosin varmistamiseksi. Seitsemän potilaan kohdalla todettiin avotestissä positiivinen testitulokset ainoastaan testattaessa työssä käytettävää aihetta sellaisenaan iholla laimennosten jäädessä tuloksiltaan kielteisiksi tai epävarmoiksi. 20 potilaalla todettiin kontaktiurtikarian lisäksi myös happoanhydridin aiheuttama ammattinuha ja/tai ammattiastma.

Orgaanisten happoanhydridien aiheuttamat kontaktiurtikariatapaukset on esitelty taulukossa 2.

Taulukko 2. Orgaanisten happoanhydridien aiheuttamat kontaktiurtikariat ja suoritettut ihon avotestit..

| Nro | Altistuminen | Avotesti | | | | | Ammattinuha | Ammattiastma | |
|-----|--------------|-----------------|------------------------|-----|------|------|-------------|--------------|-------|
| | | Prick-testiaine | Työssä käytettävä aine | | | | | | |
| | | | 1 % | 5 % | 10 % | 20 % | | | 100 % |
| 1 | MHHPA | + | + | * | | | + | - | |
| 2 | MHHPA | + | | | | | - | + | |
| 3 | MHHPA | | | | + | * | + | - | |

| | | | | | | | | | |
|----|-------------|----|-----|---|------|----|---|---|---|
| 4 | MHHPA | | -x† | | -x | | + | - | - |
| 5 | HHPA,MHHPA | | -* | | -* | | + | + | - |
| 6 | MHHPA | | | - | | +† | | - | - |
| 7 | MHHPA | - | | | (+)* | | + | + | - |
| 8 | MHHPA | | -x† | | - | | + | + | - |
| 9 | MHHPA | | -* | | | | + | + | - |
| 10 | MHHPA | | -† | | +† | | | + | - |
| 11 | MHHPA | | | | (+)† | | + | - | - |
| 12 | MHHPA | ET | | | | | | + | - |
| 13 | MHHPA | ET | | | | | | + | - |
| 14 | MHHPA | ET | | | | | | + | - |
| 15 | MHHPA | ET | | | | | | + | + |
| 16 | MHHPA | ET | | | | | | + | - |
| 17 | MHHPA,MTHPA | ET | | | | | | + | + |
| 18 | MTHPA | ET | | | | | | - | - |
| 19 | MTHPA | ET | | | | | | + | - |
| 20 | PA | ET | | | | | | + | + |
| 21 | PA | ET | | | | | | + | - |
| 22 | MA | + | -* | | | | + | + | - |
| 23 | CA | + | | | | | | - | + |

MHHPA = metyyliheksahydroftaalihappoanhydridi; HHPA = heksahydroftaalihappoanhydridi; MTHPA = metyylietrahydroftaalihappoanhydridi; PA = ftaalihappoanhydridi; MA = maleiinihappoanhydridi; CA = klorendihappoanhydridi; ET = ei testattu; * = vesiliuos; x = etanoliliuos; † = vaseliinissa

4.2.2 Persulfaatit

Persulfaattien aiheuttamia kontaktiurtikarioita todettiin tutkimusjakson aikana yhdeksällä henkilöllä. Ryhmässä oli yksi prosessimies, joka oli altistunut persulfaattijauheelle kemian teollisuudessa, muut kontaktiurtikariapotilaat olivat kaikki kampaajia. Kolmelle potilaalle suoritettiin ihon avotesti ammoniumpersulfaatin laimennoksella kontaktiurtikariadiagnosiin varmentamiseksi. Yksi tutkittava sai urtikariareaktion altistuskammiossa suoritettun hengitystiealtistuskokeen yhteydessä. Viidelle tutkittavalle kontaktiurtikarian diagnoosi asetettiin tyypillisten oireiden ja positiivisen ihopistokokeen perusteella ilman avotestiä. Persulfaattien aiheuttamat kontaktiurtikariat esitellään taulukossa 3.

Taulukko 3. Persulfaattien aiheuttamat kontaktiurtikariat ja suoritettut ihon avotestit.

| Nro | Pricktesti positivinen persulfaatti 2 % vesiliuos | Avotesti ammoniumpersulfaatti vesiliuos | | Ammatti- astma | Ammatti- nuha |
|-----|--|---|---------------------------------------|-------------------|------------------|
| | | 2 % | 5 % | | |
| 1 | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | ET | - | - |
| 3 | + | - | + | - | - |
| 4 | + | ET | urtikaria kammio- altistuksessa | + | - |
| 5 | + | ET | | + | - |
| 6 | + | ET | | + | - |
| 7 | + | ET | | - | - |
| 8 | + | ET | | + | - |
| 9 | + | ET | | + | - |

ET = ei testattu

4.2.3 Hiusten kestävärit

Parafenyleenidiamiinia (PPD) ja sen johdannaisia, kuten tolueenidiamiinisulfaattia (TDS) sisältävät hiusten kestävärit olivat tutkimusjakson aikana aiheuttaneet kontaktiurtikarian ammattitautina kolmelle kampaajalle. Yksi heistä (tapaus 1) oli saanut vakavan allergisen yleisreaktion värjätessään omia hiuksiaan TDS sisältävällä hiusvärillä. Tutkimustulokset esitellään taulukossa 4.

Taulukko 4. Hiusten kestävärien aiheuttamat kontaktiurtikariat ja suoritettut ihon avotestit.

| Nro | Altistuminen | Pricktesti | Avotesti | Ammatti- nuha | Ammatti- astma |
|-----|-------------------|------------------------|---|------------------|-------------------|
| 1 | Hiusten kestäväri | PPD-HSA + TDS-HSA + | Hiusväri 10 % neg. Hiusväri (TDS) ja hapete 100 % pos. Ripsiväri (TDS) ja hapete 100 % pos. | - | - |
| 2 | Hiusten kestäväri | - | | - | + |
| 3 | Hiusten kestäväri | - | | - | - |

PPD = parafenyleenidiamiini; TDS = tolueenidiamiinisulfaatti

4.2.4 Kloramiini T

Kloramiini T:n aiheuttama kontaktiurtikaria todettiin neljällä potilaalla, kahdella hammashoitajalla ja sairaala-apulaisella. Yhdellä heistä todettiin lisäksi ammattinuha.

Taulukko 5. Kloramiini T:n aiheuttamat kontaktiurtikariat ja suoritettut ihon avotestit.

| Nro | Altistuminen | Pricktesti pos. | Avotesti | Ammatti- nuha | Ammatti- astma |
|-----|--------------|--------------------|---|------------------|-------------------|
| 1 | Kloramiini T | + | Klorilli® vesiliuos 2 % neg, 100 % pos | + | - |

| | | | | | |
|---|--------------|---|---------------------------------------|---|---|
| 2 | Kloramiini T | + | Klorilli® vesiliuos 1 % pos | - | - |
| 3 | Kloramiini T | + | ET | - | - |
| 4 | Kloramiini T | + | ET | - | - |

ET = ei testattu; Klorilli® sisältää Kloramiini T:tä 5-15 %.

4.2.5 Isosyanaatit

Isosyanaattien aiheuttama kontaktiurtikaria todettiin kolmella tutkittavalla. Yksi heistä oli altistunut HDI:tä sisältävälle maalille ruiskumaalauksessa, yksi polyuretaanimassalle (MDI) lasikuituveneiden valmistuksessa ja yksi polyuretaania (MDI) sisältävälle liimalle laivapaneelien tuotannossa. Viimeksi mainitulla potilaalla todettiin myös isosyanaattien aiheuttama astma.

Taulukko 6. Isosyanaattien aiheuttamat kontaktiurtikariat ja suoritettavat ihon avotestit.

| Nro | Altistuminen | Pricktesti pos. | Avotesti | Ammatti-nuha | Ammatti-astma |
|-----|--------------------|-----------------|---|--------------|---------------|
| 1 | Isosyanaatti (HDI) | + | Työssä käytettävä TDI-kovete asetonissa; 1 %, 0,1 %, 0,01 % neg | - | - |
| 2 | Isosyanaatti (MDI) | + | MDI 2 % vaseliinissa pos, HSA-MDI pricktestiaine pos. | - | - |
| 3 | Isosyanaatti (MDI) | + | ET | - | + |

ET = ei testattu; HDI = heksametyleenidi-isosyanaatti; MDI = metyleenibisfenyyli-isosyanaatti

4.2.6 Muiden kemikaalien aiheuttamat kontaktiurtikariat

Yksittäisiä kontaktiurtikariatapauksia oli todettu myös muille kemikaaleille. Nämä tapaukset on kuvattu taulukossa 7.

Taulukko 7. Muiden kemikaalien aiheuttamat kontaktiurtikariatapaukset ja suoritettut ihon avotestit.

| Nro | Altistuminen | Prick-testi | Avotesti | Ammatti-nuha | Ammatti-astma |
|-----|---------------------------------|------------------|--|--------------|---------------|
| 1 | Epoksihartsia (DGEBA) | + | Epoksihartsia sisältävä saumausmassa vaseliinissa: 2 %; 4 % pos. Epoksihartsin epikutaanitestiaine 1 % pos. | - | - |
| 2 | Klooriheksidiini | + | ET | - | - |
| 3 | Formaldehydi | Spesif. IgE pos. | Formaldehydin vesiliuos 1 % neg. | - | - |
| 4 | HBTU | + | HBTU-vesiliuos: 0,1 %; 0,5 % neg. 1 % pos. | - | - |
| 5 | Polyfunktionaalinen atsiridiini | + | ET | - | - |
| 6 | Tetrakloori-isoftalonitriili | + | Timantti 20 lateksimaalin vesiliuos: 1 %; 0,1 % pos. Tetrakloori-isoftalonitriilin vesiliuos: 0,02 %; 0,0002 % pos. | - | - |

ET = ei testattu; HBTU = O-Benzotriazole-N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphate

5 POHDINTA

Ihopistokokeiden suorittaminen on spesifien IgE-vasta-aineiden määrittämiseen verrattuna nopea tutkimusmenetelmä, joka ei merkittävästi kuormita tutkittavaa. Aineistossamme ei todettu lainkaan yleistyneitä, erityisiä hoitotoimenpiteitä vaatineita, allergisia reaktioita ihopistokokeiden yhteydessä. Kokemustemme perusteella ihopistokokeiden suorittaminen kemikaaleilla on tutkittavalle turvallista.

Eri kemikaalien kyky aiheuttaa välittömiä allergiaoireita vaihtelee merkittävästi ja on si-doksissa kemikaalin rakenteeseen ja herkkyteen reagoida ympäristönsä kanssa (17).

5.1 Ihopistokokeet kemikaalien aiheuttamien välittömien allergisten ammattitautien diagnostiikassa.

Tutkimuksessamme oli odotetusti merkittäviä eroja kemikaaliryhmien välillä ihopistoko-keiden toimivuudessa allergisen ammattitaudin diagnostiikassa.

5.1.1 Kemikaalit, joiden kohdalla ihopistokokeet tukevat ammattitautidiagnostiikkaa

Happoanhydridien kyky aiheuttaa IgE-välitteistä herkistymistä on tunnettu jo pitkään (6, 18). Happoanhydridit ovat varsin reaktiivisia ja voivat herkistää jo hyvin pieninä pitoisuuk-sina, myös ilmvälitteisesti (19).

Tutkimuksessa valtaosa happoanhydrideille herkistyneistä tutkittavista oli altistunut me-tyyliheksahydroftaalihappoanhydridille (MHHPA). Altistuminen oli yleensä tapahtunut käy-tettäessä MHHPA:ta epoksihartsien kovetteena. Kaikki herkistyneet eivät olleet itse käsi-telleet happoanhydridejä, vaan herkistyminen oli tapahtunut ilmvälitteisesti muista työ-pisteistä.

Ihopistokoereaktioiden koko noudatti hyvin altistumista niin että suurin ihopistokoereaktio yleensä todettiin sille happoanhydridille, jolle tutkittava oli työssään altistunut. MHHPA:n, HHPA:n ja MTHPA:n aiheuttamien reaktioiden välillä todettiin vahva yhteys ristireagointiin sopien, paria poikkeusta lukuun ottamatta positiivinen reaktio nähtiin kaikille kolmelle anhydridille, jos potilas oli altistunut ja herkistynyt yhdelle näistä. Sen sijaan PA:lle tai MA:lle altistuneet ja herkistyneet potilaat eivät pääsääntöisesti reagoineet MHHPA:lle, HHPA:lle tai MTHPA:lle.

Happoanhydridien kohdalla spesifin IgE-välitteisen herkistymisen on todettu selvästi lisää-vän silmä- ja hengitystieoireiden esiintyvyyttä altistumiseen liittyen (20). Aineistossamme

oli 19 henkilöä, joilla ei tutkimusvaiheessa ollut todettavissa anhydridin aiheuttamaa ammattitautia herkistymisestä huolimatta. Näiden henkilöiden siirtäminen työtehtäviin, joissa he eivät altistu on kuitenkin perusteltua ammattitaudin kehittymisen estämiseksi.

Isosyanaattien kykyä aiheuttaa IgE-välitteistä allergiaa on pidetty kiistanalaisena (21, 22). Isosyanaattien aiheuttamissa ammattiastmoissa on yleensä pystytty osoittamaan IgE-välitteinen herkistyminen vain osalla tapauksista (8, 23). Omien tutkimustulostemme perusteella IgE-välitteinen herkistyminen isosyanaateille on melko harvinaista, mutta sitä esiintyy ja merkittäväällä osalla herkistyneistä oli todettavissa kliininen allerginen sairaus. Kaikilla ihopistokoepositiivisilla potilailla oli myös spesifejä IgE-vasta-aineita isosyanaateille. Positiivinen ihopistokoe merkitsee siis IgE-välitteistä herkistymistä ja tukee ammattitautidiagnoosia, mutta kielteinen tulos ei sulje pois ammattitaudin mahdollisuutta.

Kirjallisuudessa IgE-välitteistä herkistymistä epoksihartsille on pidetty varsin harvinaisena ja kirjallisuudessa löytyy ainoastaan muutama tapausselostus, jossa on kuvattu positiivisia ihopistokoetuloksia epoksihartsille (24). Aineistossamme oli tähän nähden melko paljon positiivisia ihopistokoetulosta ja varsin monella heistä myös spesifejä IgE-vasta-aineita, mutta epoksihartsin aiheuttamia välittömiä allergisia sairauksia varsin vähän. Tämä voi osittain selittyä suurella määrällä happoanhydridien aiheuttamia ammattitauteja samassa ryhmässä, jonka seurauksena mahdolliset epoksihartsin aiheuttamat samanaikaiset oireet ovat voineet jäädä tunnistamatta. Suosittelemme kuitenkin ihopistokokeen suorittamista potilaille, joilla on selkeästi epoksihartsialtistumiseen liittyviä oireita.

Persulfaattien kyvystä aiheuttaa IgE-välitteistä allergiaa on ristiriitaisia tutkimustietoja kirjallisuudessa. Kahdessa kampaajia käsittävissä tutkimuksissa ei todettu lainkaan positiivisia ihopistokoereaktioita (7, 25), mutta toisissa tutkimuksissa positiivisia ihopistokokeita on todettu merkittäväällä osalla tutkittavista (26, 27). Ero saattaa jossain määrin selittyä pricktesteissä käytettyjen liuosten erilaisilla pitoisuuksilla eri tutkimuksissa (0,05-5 %). Tutkimustulostemme perusteella ihopistotesteillä voidaan löytää ainakin osa potilaista, jotka saavat oireita persulfaateista.

Kloramiini T:n aiheuttamia allergisia reaktioita kuvattiin kirjallisuudessa jo 1930-luvulla (28). Positiivisia ihopistokoereaktioita on sittemmin raportoitu kirjallisuudessa useita kertoja (29-32). Työperäistä herkistymistä Kloramiini T:lle on kuvattu useassa raportissa (32-34). Omat tutkimustuloksemme tukevat myös ihopistokokeiden käyttöä Kloramiini T:n käyttöön liittyvien oireiden selvittämisessä.

5.1.2 Kemikaalit, joiden kohdalla ihopistokokeiden hyöty ammattitautidiagnostiikassa on rajallinen

Atsiriidiinin on kuvattu aiheuttaneen muutamia positiivisia pricktestireaktioita (35). Omasa aineistossamme oli todettu ainoastaan yksi positiivinen reaktio eikä uusia positiivisia

reaktioita ole todettu klinikassamme vuoden 1992 jälkeen. Tämä voi johtua paitsi atsiridiinin heikosta kyvystä aiheuttaa IgE-välitteistä herkistymistä myös siitä, että atsiridiinin käyttö ei nykyään ole kovin laajamittaista.

Klooriheksidiini on tunnettu IgE-välitteisen herkistymisen aiheuttaja, mutta allergia vaikuttaa kuitenkin olevan melko harvinaista klooriheksidiinin laajamittainen käyttö huomioiden (36). Positiiviset ihopistokokeet ovat yleensä liittyneet altistumiseen lääketieteellisissä toimenpiteissä, ja näiden yhteydessä on kuvattu myös vakavia allergisia yleisoireita (37). Työperäinen IgE-välitteinen herkistyminen on harvinaisempaa, mutta tapauksia on kuvattu mm. hammashuollon ja terveydenhuollon henkilöstössä (38). Omassa aineistossamme todettiin ainoastaan yksi positiivinen pricktesti, mutta ihopistokokeita voidaan kuitenkin suositella selvästi kloriheksidiinin käyttöön liittyvien allergiaoireiden selvittämisessä.

Parafenyleenidiamiinin (PPD) ja sen johdannaisia sisältävien hiusvärien on kuvattu aiheuttaneen voimakkaita allergisia reaktioita ja myös anafylaksiatapauksia (39–41). Positiivisia ihopistokokeita on kuitenkin kuvattu varsin vähän (42–44). Aineistossamme oli yksi potilas, joka sai toistettavan ihopistokoereaktion PPD:n ja TDS:n HSA-konjugaateille. Sama potilas oli saanut anafylaktisen reaktion värjätyksessään omat hiuksensa, joten voidaan olettaa, että hänen allergiansa on erityisen voimakas.

5.1.3 Kemikaalit, joiden kohdalla ihopistokokeista ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä diagnostiikassa

Metallit

Nikkeli ja kromi aiheuttavat ensisijaisesti viivästynyttä allergiaa, mutta myös positiivisia ihopistokokeita ja IgE-vasta-aineita on kuvattu kirjallisuudessa (45–47). Tutkimuksessamme todettiin melko runsaasti nikkelin aiheuttamia histamiinireaktiota pienempiä reaktioita, jotka sopivat ensisijaisesti ärsytysreaktioiksi. Nämä epäspesifit reaktiot haittaavat merkittävästi ihopistokokeiden tulkintaa ja niiden käytettävyyttä diagnostiikassa..

Aineistossamme ei ollut yhtään positiivista ihopistokoetulosta testatuille akrylaateille. Kirjallisuudesta ei myöskään löytänyt raportteja positiivisista ihopistokoereaktioista tai spesifistä IgE:stä akrylaateille.

Syanoakrylaatit, jotka ovat tunnettuja ammattiastman aiheuttajia, eivät sisällyneet tutkimusjakson aikana suoritettuihin akrylaattiryhmän ihopistokokeisiin. Syanoakrylaateistaan ei löytynyt kirjallisuudesta tietoa positiivisista ihopistokoereaktioista. Kirjallisuuden perusteella vaikuttaa epätodennäköiseltä, että IgE-välitteinen mekanismi selittäisi akrylaatteihin liittyviä hengitystieoireita (48, 49). Ihopistokokeista ei tämän perusteella ole hyötyä akrylaatteihin liittyvien välittömien iho- ja hengitystieoireiden selvittämisessä.

Formaldehydi vaikuttaa aineistomme perusteella aiheuttavan melko runsaasti pieniä, epäspesifejä prickreaktioita. Spesifi IgE formaldehydille jäi kielteiseksi kaikilla tutkittavilla, mikä sopii siihen, että reaktiot olisivat ensisijaisesti ärsytysreaktioita. Kirjallisuudessa on kuvattu IgE-välitteistä herkistymistä formaldehydille, mutta näissä altistuminen on useimmiten liittynyt lääketieteelliseen toimenpiteeseen tai muuhun voimakkaampaan altistumistilanteeseen (50–53). Työperäinen välitön herkistyminen formaldehydille lienee harvinaista (54). Ihopistokokeiden merkitys formaldehydistä aiheutuvien ammattitautien diagnostiikassa on kyseenalainen ja niiden käyttöä tulisi rajoittaa vahvoihin herkistymisepäilyihin.

Kirjallisuudesta löytyy yksittäisiä kuvauksia spesifistä IgE:stä glutaraldehydille (55–57), mutta raportteja positiivisista ihopistokokeista emme löytäneet. Omassa aineistossamme ei ollut selkeästi positiiviseksi tulkittavia ihopistokoetuloksia, joten ihopistokokeiden merkitys lienee glutaraldehydin kohdalla rajallinen.

Amiineille todettiin aineistossa melko runsaasti pricktestireaktioita, joiden koko jäi histamiinipaukamaa pienemmäksi. Reaktiot keskittyivät tiettyihin amiineihin ja olivat todettavissa ainoastaan coca/glyseriiniuoksella tehdyissä ihopistokokeissa HSA-konjugaatin jäädessä kielteiseksi. Tämä sopii ensisijaisesti ärsytysreaktioksi. Kirjallisuuden perusteella Työterveyslaitoksen ihopistokoesarjassa käytettävien amiinien kyky aiheuttaa IgE-välitteistä herkistymistä vaikuttaa kyseenalaiselta, emme onnistuneet löytämään raportteja positiivisista ihopistokoereaktioista.

Etanoliamiineille ei löytynyt aineistossamme yhtään positiivista ihopistokoetta. Kirjallisuudessa löytyy yksittäisiä tapausselostuksia positiivisista reaktioista intradermaali- (58) ja ihopistotesteissä (59) etanoliamiineilla, mutta ihopistokokeiden merkitys lienee rajallinen etanoliamiinien aiheuttamien sairauksien diagnostiikassa.

Kolofonille, mäntyhartsille tai abietiinihapolle ei tutkimusaineistossa todettu positiivisia ihopistokoereaktioita. Kolofonin on todettu aiheuttavan astmaa, mutta mekanismi on toistaiseksi jäänyt epäselväksi (60, 61). Kirjallisuudesta löytyi yksittäinen kuvaus positiivisesta ihopistokokeesta kolofonille kontaktiurtikariapotilaalla (62). Yhdessä tutkimuksessa oli todettu spesifejä IgE-vasta-aineita kolofonille henkilöillä, joilla oli kolofoniin liittyviä hengitystieoireita (63), mutta muita raportteja spesifeistä IgE-vasta-aineista emme löytäneet. Tutkimuksessamme todettujen pienten ihopistokokeiden kliininen merkitys jää kyseenalaiseksi.

Glykosaalille, pyrokatekolille ja ammoniumtioglykolaatista ei tutkimuksessa todettu lainkaan positiivisia ihopistokoereaktioita. Näistä aineista ei myöskään kirjallisuudesta löytynyt kuvauksia positiivisista ihopistokokeista tai spesifistä IgE:stä. Näin ollen osoitusta IgE-välitteisestä mekanismista näiden kemikaalien aiheuttamien allergiaoireiden taustalla ei toistaiseksi ole saatu eikä ihopistokokeista ole odotettavissa hyötyä diagnostiikassa.

Yleisesti ottaen pieniä reaktioita, joiden kliininen merkitys jäi epävarmaksi, vaikutti esiintyvän enemmän kemikaalien laimennosliuoksilla kuin HSA-konjugaateilla. Tämän perusteella HSA-konjugaateilla suoritettavat ihopistokokeet saattavat olla spesifimpiä kuin vastaavilla laimennosliuoksilla suoritettavat.

5.2 Kontaktiurtikarioiden diagnostiikka

Tutkimusaineistossa kemikaalien aiheuttamien urtikarioiden määrä oli rajallinen, mikä rajoittaa tulosten yleistettävyyttä.

Suurimman yksittäisen ryhmän muodosti orgaanisten happoanhydridien aiheuttamat kontaktiurtikariat, joita oli todettu 23 kpl. Nämä on julkaistu, kahta viimeksi todettua tapusta lukuun ottamatta, aikaisemmassa raportissamme (64). Happonhydridien aiheuttamaa kontaktiurtikariaa on pidetty harvinaisena ja aikaisemmat raportit ovat käsittäneet lähinnä yksittäisiä tapausselostuksia (65-68), joihin verrattuna tutkimusaineistomme löydös on suuri. Löydöksemme perusteella happonhydridien aiheuttama kontaktiurtikaria voi olla ajateltua yleisempää altistuneilla henkilöillä. Kaikilla potilailla oli todettu positiivinen ihopistokoe vähintään yhdelle happonhydridille ja spesifejä IgE-vasta-aineita happonhydrideille todettiin kaikilla, paitsi yhdellä tutkittavalla, joten IgE-välitteinen mekanismi lienee kiistaton happonhydridien kohdalla.

Toiseksi suurin ryhmä oli persulfaattien aiheuttamat kontaktiurtikariat. Persulfaattien käsittelyyn liittyy tunnetusti kontaktiurtikarioireiden kehittymisen riski (69). Samanaikainen ammattinuha oli melko yleinen löydös tutkittavilla (6/9), mutta persulfaattien aiheuttama ammattiastma todettiin ainoastaan yhdellä henkilöllä.

Hiusten kestäväille oli todettu kolme kontaktiurtikariaa ammattitautina. Yhdellä tutkittavalla omien hiusten värjäminen tolueenidiamiinisulfaattia sisältävällä hiusvärillä oli aiheuttanut vakavan anafylaktisen reaktion. Samalla potilaalla todettiin Työterveyslaitoksella ensimmäiset positiiviset ihopistokoereaktiot PPD:lle ja TDS:lle.

Urtikarioireita, joihin liittyi vakavia yleisoireita, oli todettu myös HBTU:lle. Positiiviset ihopistokokeet HBTU-vesiliuoksen hyvin pienillä pitoisuuksilla (0,1 % liuos antoi 12 mm kokoisen reaktion) sekä positiivinen ihon avotesti vahvistivat IgE-välitteisen mekanismin. Tapaus on julkaistu aikaisemmassa raportissa (Hannu 2006).

Merkittäväälle osalle tutkittavista kontaktiurtikariadiagnoosi oli asetettu oireiden ja positiivisen ihopistokokeen perusteella ja avotesti oli jätetty suorittamatta.

Avotesti on käyttökelpoinen menetelmä kontaktiurtikariadiagnoosin varmentamiseksi. Yleisoireita tai muita vaikeita oireita ei tutkimusaineistossa avotestien seurauksena ollut esiintynyt, joten tämän perusteella avotestiä voi pitää turvallisena tutkimusmenetelmänä.

29/48 potilaalla todettiin kontaktiurtikarian lisäksi myös hengitysteiden allerginen ammattitauti. Yleisintä tämä oli orgaanisten happoanhydridien kohdalla, mikä kuvastaa hyvin happoanhydridien tunnetusti voimakasta herkistävyttä. Persulfaattien kohdalla todettiin myös rinnakkainen hengitysteiden ammattitauti valtaosalla urtikariapotilaista, mutta muissa kemikaaliryhmissä urtikariaoireet esiintyivät pääasiassa ilman hengitystieoireita.

5.3 Tulosten hyödyntäminen

Tutkimushankkeen tulosten perusteella on tehty merkittäviä muutoksia Työterveyslaitoksen ammattitautidiagnostiikassa käytettävien kemikaaleilla tehtävien ihopistokokeiden valikoimassa. Ihopistokokeista akrylaateilla, amiineilla, etanoliamiineilla, kolofonilla ja mäntyhartsilla sekä metalleilla on päätetty luopua kokonaan näiden kyseenalaisen hyödyllisyyden vuoksi. Ihopistokokeita formaldehydilla, glutaraldehydilla, klorheksidiinilla, atsiriidiinilla ja epoksihartsilla suositellaan tutkimustulosten perusteella suoritettavaksi ainoastaan, jos kyseessä on erityisen vahva välittömän herkistymisen epäily. Isosyanaattien, persulfaattien ja Kloramin T:n kohdalla IgE-välitteinen herkistyminen on mahdollista, joten ihopistokokeiden suorittamista jatketaan näiden kemikaalien kohdalla osana ammattitautiepäilyn tutkimuksia, joskaan negatiivinen ihopistokoe ei sulje pois allergisen ammattitaudin mahdollisuutta. Happoanhydridien kohdalla IgE-välitteinen herkistyminen on todennäköisin mekanismi oireiden taustalla ja ihopistokokeilla on keskeinen rooli diagnostiikassa.

Pohdittavaksi kysymykseksi jää tulisiko HSA-konjugaattien käyttöä kemikaaleilla suoritettavissa ihopistokokeissa edelleen laajentaa? Esim. persulfaatit testataan nykytilanteessa ainoastaan vesiliuksena. Ihopistokoe HSA-konjugaatilla saattaisi mahdollisesti löytää herkistyneet henkilöt vielä paremmin.

5.4 Tiedottaminen tutkimuksen tuloksista

Hankkeen päätutkija on esitellyt tutkimushankkeen tuloksia Työterveyslaitoksen Allergia- ja työ tutkimusseminaarissa 2011 (Välittömien isosyanaattiallergioiden diagnostiikka), 2012 (Ihopistokokeet välittömien kemikaaliallergioiden diagnostiikassa) ja 2013 (Hiusten kestovärien aiheuttamat välittömät allergiat).

Hankkeen tuloksia on esitelty kansainvälisessä tieteellisessä kongressissa European Society of Contact Dermatitis (ESCD2012) Malmössä 13.–16.6.2012, jossa hankkeen päättutkija piti esitelmän kemikaalien aiheuttamista välittömistä ihoreaktioista. Hankkeen vastuuhenkilö on esitellyt tuloksia 20.3.2012 Tampereen Yliopistollisen sairaalan Allergiyksikössä ja 19.4.2012 Tukholmassa Karoliinisessa sairaalassa ruotsalaisille allergologeille. Tuloksia tullaan esittelemään myös Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin Iho- ja Allergiasairaalassa 8.10.2013.

Kaksi tutkimushankkeeseen liittyvää kansainväliseen tieteelliseen julkaisuun tarkoitettua artikkelia on loppuraporttia kirjoitettaessa lähetetty julkaistavaksi alan tieteellisiin lehtiin. Toinen artikkeleista käsittelee ihopistokokeiden käyttöä kemikaali-allergian diagnostiikassa. Toinen artikkeli käsittelee erityisesti hiusten kestovärien aiheuttamia välittömiä allergiaoireita ja niiden diagnostiikkaa mm. ihopistokokeiden ja ihon avotestin avulla. Kolmas hankkeeseen liittyvä tieteellinen artikkeli, joka käsittelee kemikaalien aiheuttamia kosketusurtikarioita ja ihon avotestauksen käyttöä näiden diagnostiikassa, on loppuraporttia kirjoitettaessa käsikirjoitusvaiheessa, artikkeliin tarvittava aineisto on kerättyä ja analysoituna.

6 YHTEENVETO

Tutkimuksessa arvioimme välittömien kemikaali-allergioiden diagnostisia käytäntöjä. Tutkimusaineistona oli Työterveyslaitoksen työlääketieteen klinikan potilasaineisto vuosilta 1991–2011. Potilasasiakirjojen retrospektiivisessä tarkastelussa keräsimme tiedot tutkittavien työstä ja työtehtävistä, altistumisesta kemikaaleille työssä, kemikaalialtistumiseen liittyvistä oireista, Työterveyslaitoksella suoritettujen tutkimusten tuloksista (mm. ihopistokoetulokset, spesifien IgE-vasta-aineiden tulokset, altistuskoetulokset) ja todetuista ammattitaudeista.

Tutkimustulosten perusteella todettiin ihopistokokeiden käytettävyydessä odotetusti merkittäviä eroja eri kemikaaliryhmien välillä. Vahvin näyttö hyödyllisyydestä todettiin orgaanisilla happoanhydrideilla, joiden kohdalla positiivisia ihopistokokeita todettiin runsaasti ja ihopistokoetulokset korreloivat hyvin spesifien IgE-vasta-aineiden ja todettujen ammattitautien kanssa.

Näyttöä ihopistokokeiden hyödyllisyydestä saatiin myös isosyanaattien, persulfaattien ja Kloramiini T:n kohdalla, joskaan kielteinen ihopistokoetulos ei sulje pois näiden kemikaalien aiheuttamaa allergista ammattitautia.

Ihopistokokeet tarjoavat nopean ja tutkittavalle vaivattoman tutkimusmenetelmän. Tutkimusjakson aikana ei todettu vakavia yleisreaktioita ihopistokokeiden yhteydessä ja ihopistokokeita voi kokemuksemme perusteella pitää turvallisena tutkimusmenetelmänä.

Työterveyslaitoksen työlääketieteen klinikalla suoritettavien ihopistokokeiden valikoimaa ja käyttöaiheita on päivitetty tutkimustulosten pohjalta. Ihopistokokeista, joista tutkimuksemme ja kirjallisuuskatsauksen perusteella ei ole osoitettavissa merkittävää hyötyä kemikaalien aiheuttamien ammattitautien diagnostiikassa on luovuttu kokonaan. Tähän ryhmään kuuluvat (met)akrylaatit, amiinit, etanoliamiiniit, metallit sekä kolofoni ja mäntyhartsi.

Kemikaalien laimennosliuokset vaikuttivat yleisesti ottaen aiheuttavan enemmän epäspesifisiä ärsytysreaktioita kuin vastaavat HSA-konjugaatit. Harkittavaksi jää tulisiko HSA-konjugaattien käyttöä ihopistokokeissa edelleen laajentaa esim. persulfaatteihin.

Kontaktiurtikarioiden yleisimmät aiheuttajat olivat orgaaniset happoanhydritit ja persulfaatit. Ihon avotesti on potilaalle helppo ja turvallinen tutkimus, joka vahvistaa hyvin kontaktiurtikariadiagnoosin. Lähes kaikilla tutkittavilla, joilla oli positiivinen avotesti, oli myös todettu positiivinen ihopistokoe samalla kemikaalilla. Mikäli kontaktiurtikarian epäily on oirekuvan perusteella vahva ja ihopistokoe on selvästi positiivinen voi ihon avotestaus olla tarpeeton.

LÄHTEET

- 1 Vainio H, Liesivuori J, Lehtola M (toim). Kemikaalit ja työ - Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä: Helsinki, Työterveyslaitos, 2005.
- 2 Jarvis J, Seed M J, Elton R, Sawyer L, Agius R. Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds. *Occupational and environmental medicine* 2005; 62: 243-50.
- 3 Corsini E, Kimber I. Factors governing susceptibility to chemical allergy. *Toxicol Lett* 2007; 168: 255-9.
- 4 Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the workplace and related conditions*, 3rd edn: New York, Taylor & Francis, 2006.
- 5 Kimber I, Basketter D A, Dearman R J. Chemical allergens--what are the issues? *Toxicology* 2009; 268: 139-42.
- 6 Venables K M. Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: the acid anhydrides. *Br J Ind Med* 1989; 46: 222-32.
- 7 Moscato G, Pala G, Perfetti L, Frascaroli M, Pignatti P. Clinical and inflammatory features of occupational asthma caused by persulphate salts in comparison with asthma associated with occupational rhinitis. *Allergy* 2010; 65: 784-90.
- 8 Wisniewski A V, Jones M. Pro/Con debate: Is occupational asthma induced by isocyanates an immunoglobulin E-mediated disease? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2010; 40: 1155-62.
- 9 Oksa P, Palo L, Saalo A (toim). *Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2010*: Helsinki, Työterveyslaitos, 2012.
- 10 Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012; 7: 19.
- 11 Amin S, Lahti A, Maibach HI. *Contact urticaria syndrome*. New York, CRC Press LLC, 1997.
- 12 Tupasela O, Kanerva L, Mölsä, K. Prick- ja RAST-tekniikat pienimolekyylisten kemikaalien aiheuttamien välittömien allergioiden tutkimuksissa. *Suomen Lääkärilehti* 1991; 46: 2721-2727.
- 13 Suojalehto H, Malmberg P, Lindstrom I, Harju T, Kauppi P, Kilpelainen M, Lindqvist M, Nieminen E M, Nieminen E, Pallasaho P, Purokivi M, Sauni R, Tuomisto L, Jaakkola M S. Hengitysteiden spesifiset altistuskokeet ammattiastman osoittamisessa - Am-

- mattikeuhkosairauksien asiantuntijaryhmän (AKAR) suositus. Duodecim 2011: 127: 2205-14.
- 14 Howe W, Venables K M, Topping M D, Dally M B, Hawkins R, Law J S, Taylor A J. Tetrachlorophthalic anhydride asthma: evidence for specific IgE antibody. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1983: 71: 5-11.
 - 15 Hannu T, Frilander H, Kauppi P, Kuuliala O, Alanko K. IgE-mediated occupational asthma from epoxy resin. *International archives of allergy and immunology* 2009: 148: 41-4.
 - 16 Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Tarvainen K. Occupational allergic contact dermatitis and contact urticaria caused by polyfunctional aziridine hardener. *Contact dermatitis* 1995: 33: 304-9.
 - 17 Di Stefano F, Verna N, Di Giampaolo L, Schiavone C, Di Gioacchino G, Balatsinou L, Burge P S, Boscolo P, Di Gioacchino M. Occupational asthma due to low molecular weight agents. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004: 17: 77-82.
 - 18 Maccia C A, Bernstein I L, Emmett E A, Brooks S M. In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1976: 113: 701-4.
 - 19 Nielsen J, Welinder H, Jonsson B, Axmon A, Rylander L, Skerfving S. Exposure to hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides--dose-response for sensitization and airway effects. *Scand J Work Environ Health* 2001: 27: 327-34.
 - 20 Nielsen J, Welinder H, Bensryd I, Rylander L, Skerfving S. Ocular and airway symptoms related to organic acid anhydride exposure--a prospective study. *Allergy* 2006: 61: 743-9.
 - 21 Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri L M, Mapp C E. Mechanisms of occupational asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009: 123: 531-42; quiz 543-4.
 - 22 Jones M G, Floyd A, Nouri-Aria K T, Jacobson M R, Durham S R, Taylor A N, Cullinan P. Is occupational asthma to diisocyanates a non-IgE-mediated disease? *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006: 117: 663-9.
 - 23 Piirila P L, Nordman H, Keskinen H M, Luukkonen R, Salo S P, Tuomi T O, Tuppurainen M. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000: 162: 516-22.
 - 24 Kanerva L, Jolanki R, Tupasela O, Halmepuro L, Keskinen H, Estlander T, Sysilampi M L. Immediate and delayed allergy from epoxy resins based on diglycidyl ether of bisphenol A. *Scand J Work Environ Health* 1991: 17: 208-15.

- 25 Diab K K, Truedsson L, Albin M, Nielsen J. Persulphate challenge in female hairdressers with nasal hyperreactivity suggests immune cell, but no IgE reaction. *International archives of occupational and environmental health* 2009: 82: 771-7.
- 26 Aalto-Korte K, Makinen-Kiljunen S. Specific immunoglobulin E in patients with immediate persulfate hypersensitivity. *Contact dermatitis* 2003: 49: 22-5.
- 27 Munoz X, Cruz M J, Orriols R, Torres F, Espuga M, Morell F. Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts. *Occupational and environmental medicine* 2004: 61: 861-6.
- 28 Salén E. Några hittills föga betraktade allergiformer. *Nord Med Tidskr* 1935: 1935: 241-6.
- 29 Kujala V M, Reijula K E, Ruotsalainen E M, Heikkinen K. Occupational asthma due to chloramine-T solution. *Respiratory medicine* 1995: 89: 693-5.
- 30 Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Sihvonen T, Jolanki R. Occupational allergic contact urticaria from chloramine-T solution. *Contact dermatitis* 1997: 37: 180-1.
- 31 Bourne M S, Flindt M L, Walker J M. Asthma due to industrial use of chloramine. *British medical journal* 1979: 2: 10-2.
- 32 Piirila P, Hodgson U, Estlander T, Keskinen H, Saalo A, Voutilainen R, Kanerva L. Occupational respiratory hypersensitivity in dental personnel. *International archives of occupational and environmental health* 2002: 75: 209-16.
- 33 Makela R, Kauppi P, Suuronen K, Tuppurainen M, Hannu T. Occupational asthma in professional cleaning work: a clinical study. *Occupational medicine* 2011: 61: 121-6.
- 34 Krakowiak A M, Dudek W, Ruta U, Palczynski C. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occupational medicine (Oxford, England)* 2005: 55: 396-8.
- 35 Kanerva L, Keskinen H, Autio P, Estlander T, Tuppurainen M, Jolanki R. Occupational respiratory and skin sensitization caused by polyfunctional aziridine hardener. *Clin Exp Allergy* 1995: 25: 432-9.
- 36 Garvey L H, Kroigaard M, Poulsen L K, Skov P S, Mosbech H, Venemalm L, Degerbeck F, Husum B. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007: 120: 409-15.
- 37 Aalto-Korte K, Makinen-Kiljunen S. Symptoms of immediate chlorhexidine hypersensitivity in patients with a positive prick test. *Contact dermatitis* 2006: 55: 173-7.

- 38 Nagendran V, Wicking J, Ekbote A, Onyekwe T, Garvey L H. IgE-mediated chlorhexidine allergy: a new occupational hazard? *Occupational medicine (Oxford, England)* 2009; 59: 270-2.
- 39 Goldberg B J, Herman F F, Hirata I. Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Ann Allergy* 1987; 58: 205-8.
- 40 Fukunaga T, Kawagoe R, Hozumi H, Kanzaki T. Contact anaphylaxis due to paraphenylenediamine. *Contact dermatitis* 1996; 35: 185-6.
- 41 Belton A L, Chira T. Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am J Forensic Med Pathol* 1997; 18: 290-2.
- 42 Sahoo B, Handa S, Panchallaiah K, Kumar B. Contact anaphylaxis due to hair dye. *Contact dermatitis* 2000; 43: 244.
- 43 Pasche-Koo F, French L, Piletta-Zanin P A, Hauser C. Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy* 1998; 53: 904-5.
- 44 Birnie A J, English J S. Immediate hypersensitivity to paraphenylenediamine. *Contact dermatitis* 2007; 56: 240.
- 45 Brera S, Nicolini A. Respiratory manifestations due to nickel. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25: 113-5.
- 46 Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnes J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *International archives of occupational and environmental health* 2006; 79: 483-6.
- 47 Cruz M J, Costa R, Marquilles E, Morell F, Munoz X. [Occupational asthma caused by chromium and nickel]. *Archivos de bronconeumologia* 2006; 42: 302-6.
- 48 Borak J, Fields C, Andrews L S, Pemberton M A. Methyl methacrylate and respiratory sensitization: a critical review. *Critical reviews in toxicology*: 41: 230-68.
- 49 Piirila P, Kanerva L, Keskinen H, Estlander T, Hytonen M, Tuppurainen M, Nordman H. Occupational respiratory hypersensitivity caused by preparations containing acrylates in dental personnel. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998; 28: 1404-11.
- 50 Braun J J, Zana H, Purohit A, Valfrey J, Scherer P, Haikel Y, De Blay F, Pauli G. Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1210-5.

- 51 Kunisada M, Adachi A, Asano H, Horikawa T. Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. *Contact dermatitis* 2002; 47: 215-8.
- 52 Tas E, Pletscher M, Bircher A J. IgE-mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology* 2002; 12: 130-3.
- 53 Maurice F, Rivory J P, Larsson P H, Johansson S G, Bousquet J. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1986; 77: 594-7.
- 54 Kramps J A, Peltenburg L T, Kerklaan P R, Spieksma F T, Valentijn R M, Dijkman J H. Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 509-14.
- 55 Vyas A, Pickering C A, Oldham L A, Francis H C, Fletcher A M, Merrett T, Niven R M. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occupational and environmental medicine* 2000; 57: 752-9.
- 56 Di Stefano F, Siriruttanapruk S, Mccoach J, Burge P S. Glutaraldehyde: an occupational hazard in the hospital setting. *Allergy* 1999; 54: 1105-9.
- 57 Curran A D, Burge P S, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51: 826-32.
- 58 Gelfand H H. Respiratory Allergy Due to Chemical Compounds Encountered in the Rubber, Lacquer, Shellac, and Beauty Culture Industries. *J Allergy* 1963; 34: 374-81.
- 59 Herman J J. Intractable sneezing due to IgE-mediated triethanolamine sensitivity. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1983; 71: 339-44.
- 60 Keira T, Aizawa Y, Karube H, Niituya M, Shinohara S, Kuwashima A, Harada H, Takata T. Adverse effects of colophony. *Industrial health* 1997; 35: 1-7.
- 61 Downs A M, Sansom J E. Colophony allergy: a review. *Contact dermatitis* 1999; 41: 305-10.
- 62 Rivers J K, Rycroft R J. Occupational allergic contact urticaria from colophony. *Contact dermatitis* 1987; 17: 181.
- 63 Elms J, Fishwick D, Robinson E, Burge S, Huggins V, Barber C, Williams N, Curran A. Specific IgE to colophony? *Occupational medicine* 2005; 55: 234-7.
- 64 Helaskoski E, Kuuliala O, Aalto-Korte K. Occupational contact urticaria caused by cyclic acid anhydrides. *Contact dermatitis* 2009; 60: 214-21.

- 65 Jolanki R, Estlander T, Kanerva L. Occupational contact dermatitis and contact urticaria caused by epoxy resins. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1987; 134: 90-4.
- 66 Yokota K, Johyama Y, Miyae H, Matsumoto N, Yamaguchi K. Occupational contact urticaria caused by airborne methylhexahydrophthalic anhydride. *Industrial health* 2001; 39: 347-52.
- 67 Tarvainen K, Jolanki R, Estlander T, Tupasela O, Pfaffli P, Kanerva L. Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. *Contact dermatitis* 1995; 32: 204-9.
- 68 Kanerva L, Alanko K, Jolanki R, Estlander T. Airborne allergic contact urticaria from methylhexahydrophthalic anhydride and hexahydrophthalic anhydride. *Contact dermatitis* 1999; 41: 339-41.
- 69 Williams J D, Lee A Y, Matheson M C, Frowen K E, Noonan A M, Nixon R L. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol* 2008; 159: 125-31.

Työperäinen altistuminen kemikaaleille on Suomessa edelleen hyvin yleistä. Monet työssä käytettävät kemikaalit voivat aiheuttaa allergista herkistymistä, jonka seurauksena altistuneelle työntekijälle voi kehittyä ammattitautina esimerkiksi astma, nuha tai kosketusnokkosihottuma.

Tutkimushankkeessa selvitettiin kemikaalien aiheuttamien välittömien työperäisten allergisten iho- ja hengitystiesairauksien esiintyvyyttä ja aiheuttajia ja arvioitiin nykyisiä diagnostisia käytäntöjä, kuten ihopistokokeiden ja ihon avotestin käyttöä välittömien kemikaaliallergioiden toteamisessa. Aineistona olivat potilaat, joita tutkittiin kemikaalien aiheuttaman ammattitaudin epäilyn vuoksi Työterveyslaitoksessa vuosina 1991–2011.

Tulosten perusteella ihopistokokeiden käytettävyys kemikaalien aiheuttamien välittömien allergioiden diagnostiikassa vaihtelee huomattavasti. Joidenkin kemikaaliryhmien kohdalla ihopistokokeet toimivat luotettavasti ja antavat hyvän tuen diagnostiikassa. Toisten kemikaaliryhmien kohdalla ihopistokokeet eivät anna luotettavia tuloksia, eikä niiden käyttöä voi suositella. Tutkimusmenetelmänä ihopistokokeiden suorittaminen on nopeaa ja turvallista, ja ihon avotesti on luotettava tutkimusmenetelmä kontaktiurtikaria-diagnoosin vahvistamiseksi.

TYÖTERVEYSLAITOS

Työterveyslaitos, Terveys ja työkyky
Topeliuksenkatu 41 a A, 00250 Helsinki

www.ttl.fi

ISBN 978-952-261-330-1 (nid.)
ISBN 978-952-261-331-8 (PDF)



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund