

Markus Reini

**ULKOILMAN KOSTEUDEN JA LÄMPÖTILAN
YHTEYS KEUHKOPUTKI OBSTRUKTIOON
SPIROMETRIALLA TEHDYSSÄ
JUOKSURASITUSKOKEESSA**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Joulukuu 2020

TIIVISTELMÄ

Markus Reini: Ulkoilman kosteuden ja lämpötilan yhteys keuhkoputkiobstruktioon spirometrialla tehdyssä juoksurasituskokeessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Joulukuu 2020

Astman keskeinen piirre on vaihteleva keuhkoputkien ahtautuminen, joka voi provosoitua esimerkiksi rasituksessa. Tästä syystä rasituskoetta käytetään astmadiagnostiikassa. Tarkoituksena on saada aikaan rasituksen avulla keuhkotuuletuksen lisääntymistä ja kosteuden menettämistä keuhkoputkien epiteelin pinnalta. Mitä suurempi on sisään hengitetyn ilman absoluuttisen kosteuden ja uloshengitysilman kosteuden ero, sitä enemmän keuhkoputkien epiteelin pinnalta haihtuu vettä. Lopputuloksena keuhkoputkien epiteeliä peittävä ohut nestekerros kuivuu ja muuttuu hypertoniseksi. Hypertoninen neste aktivoi astmaatikon keuhkoputkissa olevia tulehdussoluja vapauttamaan välittäjäaineita, jotka aiheuttavat keuhkoputkien sileänlihaksen supistumisen ja obstruktion. Tarkkaan ei tiedetä ulkoilman absoluuttisen kosteuden ja lämpötilan yhteyttä rasitusastmareaktion kehittymisen todennäköisyyteen spirometriassa.

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena. Aineistona käytettiin TAYS:n KLF:n laboratoriossa tehtyjä lasten rasitusastmatestejä. Mukana oli alle 16-vuotiaat potilaat, jotka ovat tehneet rasitusastmatestin 10 vuoden sisällä TAYS:n KLF laboratoriossa, keuhkojen toiminta oli mitattu spirometrialla ja rasitus tapahtui ulkona juosten. Tutkimuksessa analysoitiin 358 potilasta, joista astmareaktio todettiin 89 potilaalla. Absoluuttisen kosteuden sekä lämpötilan yhteyttä astmareaktioiden ilmaantuvuuteen analysoitiin lineaarisella regressioanalyysillä. Lisäksi rasituskokeen aikana vallinneet absoluuttisen ilmankosteuden sekä lämpötilan tiedot, saatiin Ilmantieteenlaitokselta.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ulkoilman absoluuttisen kosteuden sekä lämpötilan yhteyttä rasituksessa ilmenevään astmareaktioon. Tutkimuksessa yritettiin myös löytää alue absoluuttisella kosteudella, jossa rasituksessa ilmeneviä astmareaktioita olisi mahdollisimman paljon. Tuloksista kävi ilmi, että absoluuttisen kosteuden laskiessa, rasituksessa syntyi enemmän astmareaktioita. Sama korrelaatio löytyi myös lämpötilan laskussa. Tämä selittyneen sillä, että absoluuttinen kosteus laskee lämpötilan laskiessa.

Avainsanat: astma, keuhkotuuletus, epiteeli, välittäjäaine

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto.....	4
2	Kirjallisuuskatsaus.....	5
	2.1 Rasituksessa ilmenevä astma.....	7
	2.2 Vuodenaikojen vaihtelu rasituksessa ilmenevään astmaan.....	7
3	Tutkimuksen merkitys.....	8
4	Tutkimuksen tavoitteet.....	9
5	Menetelmät.....	11
6	Eettiset näkökohdat.....	12
7	Tulokset.....	12
8	Pohdinta.....	18
9	Viitteet.....	19-20

1 JOHDANTO

Astma on erittäin yleinen krooninen keuhkoputkien sairaus, jonka esiintyvyys kasvaa maailmanlaajuisesti. Myös astman esiintyvyyden jakautuminen on muuttunut. Länsimaissa on enemmän astmaa sairastavia kuin kehittyvissä maissa, toisaalta astman esiintyvyys kasvaa kehittyvissä maissa, niiden länsimaalaistumisen myötä. Myös kehittyvien maiden kaupungistuminen lisää astman ilmentymistä. (1). Maailmanlaajuisesti astmaan sairastuneita on jo noin 300 miljoonaa ja vuoteen 2025 mennessä luvun odotetaan nousevan 400 miljoonaan (2).

Astma sairautena koostuu muutamasta komponentista; keuhkoputkien sileän lihaksen supistumisen aiheuttamasta obstruktiosta sekä keuhkoputkissa olevasta inflammaatiosta, jotka vaihtelevat päivien ja käytettävien lääkkeiden mukaan. Astmaan liittyy myös lisääntynyt limaneritys ja limakalvoturvotus, jotka voivat osaltaan pahentaa keuhkoputkien ahtautumista. Astma on myös hyvin periytyvä sairaus. Jopa 60% astmasta kaksosilla tehdyissä tutkimuksissa selittyy periytyvyydellä (3).

Astman patofysiologiset mekanismit tiedetään melko hyvin, mutta ei ole vielääkään aivan selvää, miksi joku saa astmareaktion rasituksen aikana ja toinen ei.

Tiedetään, että astmaa sairastavilla keuhkoputkien obstruktio ja inflammaatio lisääntyvät rasituksen aikana. Hypoteesina on pidetty, että keuhkoputkien pintaa verhoava epiteelikudos menettää kosteutta ilmaan pitoisuus

erojen tasoituttua, aiheuttaen keuhkoputkien sileiden lihasten supistusta ja obstruktiota astmaatikolla.

Keuhkoputkien epiteeliä peittävän ohuen nestekerroksen kuivuttua, nestepinnan elektrolyyttitasapaino myös muuttuu, tämä muuttaa nestepinnan

hypertoniseksi. Hypertoninen neste aiheuttaa mukoosin tuotannon tehostumista, jolloin liman erityis lisääntyy. Pitoisuuserojen tasoittumiseksi, pintakerrokseen virtaa nestettä alemmasta solukerroksesta osmoottisen reaktion vuoksi, joka aiheuttaa yskää. Epiteelin alla olevien solujen menetettyä nestettä, tapahtuu solujen kuivumista ja kutistumista, josta syntyy inflammaatiota. Inflammaatio saa aikaan solun kalsiumin ja inositolitrisfosfaatin konsentraation kasvun, syöttösolujen toiminnan tehostumisen ja niiden vapauttamaan välittäjäaineita kuten histamiinia, prostaglandiineja sekä leukotrieenejä. Nämä aiheuttavat keuhkoputkien sileän lihaksen supistumista sekä limantuotannon lisääntymistä. Lisäksi bronkodilataattoreiden väheneminen mm. PGE₂ aiheuttaa obstruktiota. (4-6)

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

Astman ollessa vaihtelevasti esiintyvä sairaus, potilas ei aina ole oireinen ja obstruktiivinen lääkärin vastaanotolle hakeutuessaan. Siksi astmaselvittelyissä astmareaktio yritetään provosoida erilaisilla altistuskokeilla. Kaikissa provokaatioissa on tarkoitus saada aikaan keuhkoputkien sileän lihaksen supistuminen ja obstruktio (7).

Tässä tutkimuksessa epäsuorana provokaatioina käytettiin rasiustestiä. Vaihtoehtoina epäsuorissa altistuskokeissa on myös mannitolialtistus tai kuivan ilman hiilidioksidivakioitu tekohengitys (eukapninen voluntaarinen hyperventilaatio, EVH). Suorana altistuskokeena käytetään metakoliinialtistusta, vaikka sen tarkkuus on pienempi kuin epäsuorien testien (8).

Rasitustestin tarkoitus on synnyttää minuuttiventilaation kasvusta johtuva keuhkoputkien kuivuminen sekä keuhkoputkissa lämpötilojen nopeaa vaihtelua.

Rasituskokeessa täytyy juosta tarpeeksi suurella teholla, jotta ventilaatio kasvaa riittävästi. Siten keuhkoputkien epiteelin nestepinnalta haihtuisi tarpeeksi nestettä synnyttääkseen osmoottisen reaktion. Osmoottisessa teoriassa, veden haihtuminen hengityksen tehostuttua aiheuttaa epiteelin pinnan nestekerrokseen muuttumisen hypertoniseksi. Pitoisuuserot pyrkivät tasoittumaan keuhkoputken pinnan epiteelin ja sen alaisen solukerroksen molemmin puolin, jolloin vesi siirtyy osmoottisesti solun sisästä epiteelin pinnalle. Seurauksena on epiteelin alaisten solujen kutistuminen ja inflammatoristen välittäjäaineiden vapautuminen. Tästä aiheutuu keuhkoputkiin nesteen kertymistä sekä sileän lihaskudoksen supistusta, josta aiheutuu obstruktio (4).

Termaalisen teorian mukaan, keuhkoputkissa nopea lämpötilojen vaihtelu aiheuttaa ensin verisuonten supistumista ja myöhemmin reaktiivisen verekkyyden lisääntymiseen keuhkoputkien mikroverenkierrassa. Yhdessä keuhkoputkiin kertyvän nesteen kanssa, näiden reaktioiden on ajateltu aiheuttavan hengitysteiden ahtautumista (4).

Tutkimusryhmämme on myös tehnyt tutkimuksen rasitusimpulssi-skillometrialla, jossa potilasaineistoa oli 868 potilaan verran. Potilaiden keski-ikä oli 5,4v, vaihteluväli (3,0v – 14,1v). Tuloksena oli löydös, jossa ilman absoluuttisen kosteuden ollessa $< 5\text{g/m}^3$, astmareaktioita tuli 17,6%, kun taas absoluuttinen kosteuden ollessa $\geq 10\text{g/m}^3$, reaktioita oli 5,9% tapauksista. Tutkimustuloksista voitiin päätellä, että korkealla ilman absoluuttisella kosteudella ja lasten pienemmällä rasitusastmareaktioiden ilmaantumisella oli yhteys. Lisäksi negatiivista rasitusastmatestin tulosta korkeassa absoluuttisen kosteuden pitoisuudessa $\geq 10\text{g/m}^3$, ei voida pitää luotettavana ja tulokseen pitää suhtautua varauksella (9).

2.1 Rasituksessa ilmenevä astma

Rasituksessa ilmenevässä astmassa fyysinen suoritus aiheuttaa sileän lihaksen supistumisesta johtuvan keuhkoputkien ahtautumisen (10).

Nykykäsityksenä vallitsee useampi ideologia. Perusajatuksena ajatellaan, että rasituksessa ilmenevään astmareaktioon vaikuttavat sekä minuuttiventilaation kasvusta johtuva keuhkoputkien kuivuminen, että mikroverenkierron tehostumisesta johtuva keuhkoputkien tukkeutuminen. Ventilaation kasvu poistaa nestettä keuhkoputkien epiteelin pinnalta, aiheuttaen nestepinnan hypertoonisuuden. Tämä saa aikaan sytokiinien erityksen. Seurauksena keuhkoputkiin kertyy nestettä sekä sileä lihaskudos supistuu. (4)

Astmareaktion alkaessa, myös mukoosia erittävien pikarisolujen toiminta sekä limaneritys epiteelin pintaan tehostuvat. Rasituksessa ilmenevä astma korreloi kosteuden kanssa (4).

2.2 Vuodenaikojen vaikutus rasituksessa ilmenevään astmaan.

Astmaoireiden ilmentymiseen vaikuttavat myös eri vuodenajat. Kesällä suoritetuissa rasiusspirometriatutkimuksissa saadaan aikaan astmareaktio 50% epätodennäköisemmin, kuin jos tutkimus tehtäisiin muuna vuodenaikana, jos potilas on tutkimushetkellä oireeton. Astmaoireiden esiintyminen ennen testin tekoa vaikuttaa testin tulokseen. (11). Astman esiintyvyys on myös lämpötilaan verrannollinen (12).

3 TUTKIMUKSEN MERKITYS

Astman esiintyvyys on kasvanut ympäri maailman. Alle 3v ikäisillä astmadiagnosi perustuu todettuihin obstruktioihin sekä lääkkeelliseen hoitokokeiluun. Kuitenkin ei-atoopikoista monella ongelmana on keuhkoputkien halkaisijan pienuus, tai poikkeava immuunivasteen reagointi, joka korjaantuu iän myötä. Jos alle kolmivuotiaalla on lääkäri todennut vuodenaikana kolme obstruktiota sekä lapsella on vähintään yksi pääkriteeri tai kaksi sivukriteeriä, (Taulukko 1) laitetaan lapsi lääkekokeiluun. Jos lääkkeellä on vaikutusta, lapselle voidaan diagnosoida astma. Astmaan kirjataan, onko kyseessä IgE vai non-IgE astma. (13).

Astman diagnostiikassa lapsilla rasiuskoe on keskeinen menetelmä. Yli kolmivuotiailla, mutta alle kouluikäisillä astma pyritään diagnosoimaan funktionaalisin tutkimuksin impulssioskillometrian avulla. Kouluikäisten ko-operaatio on jo kehittynyt, jotta voidaan toteuttaa spirometriatutkimus. Kuitenkin impulssioskillometrian tarve arvioidaan iän mukaisesti ja ≤ 7 -vuotiailla tehdään lähtökohtaisesti impulssioskillometria. (13,14).

Astma sairautena perustuu sen vaihteleviin astmareaktioiden ilmentymiin eri ajankohtina. Aiemmissa tutkimuksissa on viitteitä, että ulkoilman kosteus sekä lämpötila vaikuttaisivat astmareaktioiden ilmentymään (15). Kuitenkaan ei tiedetä tarkkaan etiologiaa kosteuden ja lämpötilan vaikutuksesta.

Tutkimuksella on tarkoitus pyrkiä lisäämään tietoa rasiuskokeeseen vaikuttavista tekijöistä. Tieto johtaisi siihen, että testit voitaisiin kohdistaa otollisimpaan olosuhteeseen astmareaktion aikaansaamiseksi. Jos reaktiota ei syntyisi, voitaisiin olla hyvin varmoja, ettei testattavalla ole astmaa. Tällä hetkellä potilaita testataan ympäri vuoden, onkin siis todella suuri todennäköisyys, ettei testihetkellä olosuhteet ole otolliset

rasitusastmareaktion aikaansaamiseksi. Jos ympäristön absoluuttisen kosteuden pitoisuus on korkea, ei hengitysilma siirry kosteutta ympäröivään ulkoilmaan. Tällöin hypoteesin mukaista keuhkoputkien obstruktiota ei esiintyisi (4). Kuitenkin kyseinen potilas voisi saada astmareaktion muissa ympäristön olosuhteissa.

Taulukko 1. Astman kriteerit (Astma. Käypä hoito -suositus 2012.)

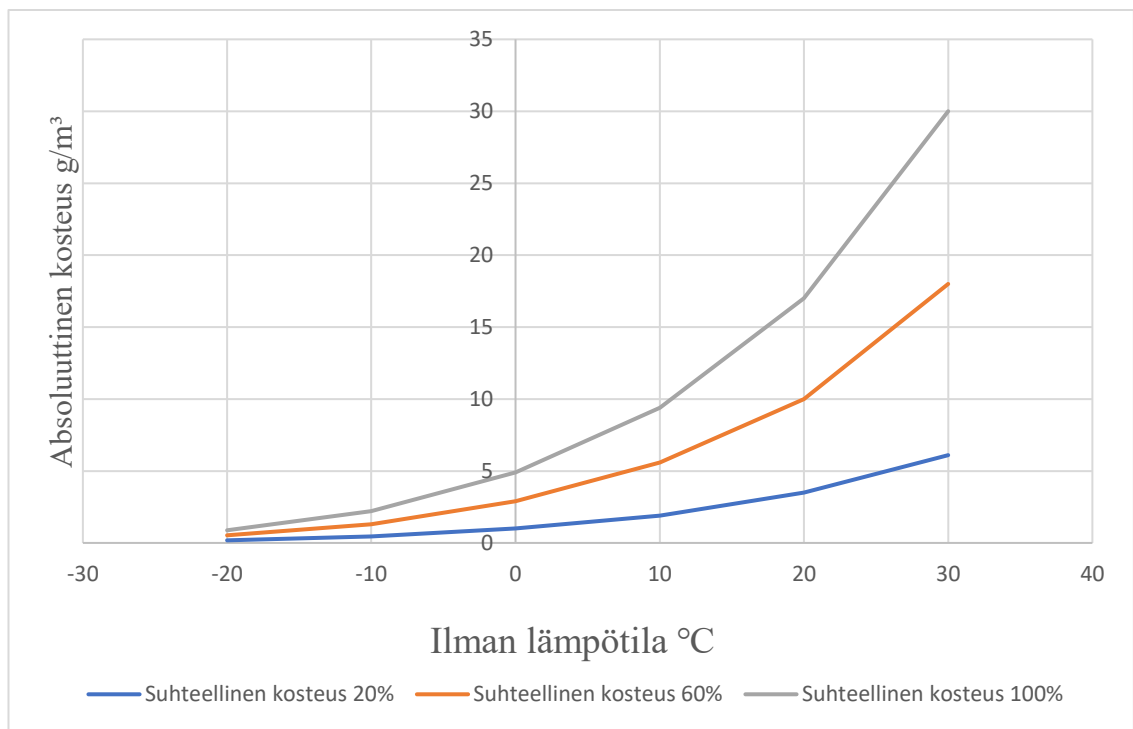
<i>Vähintään yhden pääkriteerin tai kahden sivukriteerin täyttyminen viittaa astmaan</i>	
Pääkriteerit	Sivukriteerit
Lääkärin toteama astma vanhemmalla	IgE-välitteinen herkistyminen ruoille
Lääkärin toteama atooppinen ihottuma	Lapsella vinkunaa myös, kun ei ole flunssaa
Herkistyminen hengitystieallergeeneille	Veren eosinofiilit > 4% tai > 0.4 x 10 ⁹ /l

4 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Astmareaktion ilmentymiseen tiedetään vaikuttavan ilman lämpötila, ilmankosteus, allergeenit ja pienhiukkaset. On kuitenkin epävarmaa, kuinka paljon näillä tekijöillä on merkitystä. Tarkoituksena on selvittää ulkoilman absoluuttisen kosteuden ja lämpötilan yhteyttä rasituksessa ilmenevään obstruktion ulkojuoksukokeessa. Hypoteesina on, että pienellä ilman absoluuttisella kosteudella (g vesihöyryä/m³ ilmaa) esiintyy enemmän rasitusastmareaktioita, kuin suurella absoluuttisella kosteudella. Lisäksi hypoteesina on, että absoluuttisen kosteuden laskiessa, rasitusastmareaktiot lisääntyvät. Ilman absoluuttiseen kosteuteen linkittyy myös ilman lämpötila, koska eri lämpötilat pystyvät sitomaan eri määrän vettä (Kuva 1). Absoluuttinen kosteus siis muuttuu lämpötilan mukaan, jota suhteellinen kosteus ei tee. Aiemmin on tutkittu 10 potilaan aineistossa, jossa todettiin

absoluuttisella kosteudella olevan vaikutusta rasituksessa ilmenevään astmaan (15).

Tavoitteena on todentaa lasten rasitusastmatestillä, että absoluuttisen kosteuden laskiessa rasitusastmareaktioiden määrä lisääntyy ja herkkyys paranee kouluikäisillä lapsilla.



Kuva 1: Ilman absoluuttinen kosteus ilman lämpötilan funktiona eri suhteellisen kosteuden pitoisuuksilla (20%, 60% ja 100%).

5 MENETELMÄT

Aineisto kerättiin TAYS:n kliinisen fysiologian laboratorion aineistosta retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena. Tutkimukseen on otettu mukaan alle 16-vuotiaat potilaat, jotka ovat olleet TAYS:n KFL-laboratoriossa viimeisen 10 vuoden aikana juoksurasituskokeessa, jossa rasitus tehtiin ulkojuoksuna ja keuhkojen toiminta mitattiin spirometrialla. Rasituspiometriapotilaita oli 358 kpl. Tutkimuksen potilaista kerättiin sairauskertomuksista taustatiedot, jotka voivat vaikuttaa astman riskiin.

Kunkin rasituskokeen aikaiset tiedot ilmankosteudesta sekä ilman lämpötilasta saatiin Ilmantieteenlaitokselta avoimesta datasta.

Rasituskokeessa on paljon muuttuvia tekijöitä, jotka vaikuttavat tuloksiin, siksi rasituskokeen teknisen onnistumisen ja tulosten laadun arvioinnissa turvauduttiin kansainvälisiin suosituksiin (16). Raja-arvona astmareaktiolle rasituspiometriatutkimuksessa käytettiin sekuntikapasiteetin laskua yli 15%. Myös sekuntikapasiteetin tai hengitystilavuuden suureneminen 12% sekä vähintään 200ml alkuarvosta bronkodilataation jälkeen, on astmalle viitteellinen (13).

ATS (The American Thoracic Society) sekä ERS (European Respiratory Society) suosittavat spirometriatutkimuksessa vähintään kolmen puhalluksen sarjan, joista paras tulos huomioidaan (17).

Lineaarisella regressioanalyysillä arvioitiin rasituskokeen aikaisten ulkoilmantekijöiden vaikutusta astmareaktion ilmaantuvuuteen huomioiden potilaskohtaiset taustatekijät.

6 EETTISET NÄKÖKOHDAT

Tutkimuksen perustana on käytetty retrospektiivistä rekisteritutkimusta, jossa ei tarvita potilaan lupaa. Tietoja on käytetty vain henkilötietolain mukaisella tavalla. Ennen analyysivaihetta, henkilöiden tunnistetiedot on poistettu tietokannasta, jolloin tutkittavien tietoja ei ole voitu yksilöidä. Tutkimukseen on lisäksi haettu lausunto eettiseltä toimikunnalta.

7 TULOKSET

Tutkimukseen analysointiin 358 potilasta, joista oli 210 (58,7%) poikia ja 148 (41,3%) tyttöjä. Analyyseihin otettiin vain luotettavasti onnistuneet spirometriat. Lopullinen analyyseihin otettu potilasmäärä on 324 (90,5%) kaikista tapauksista (Taulukko 2). Keski-ikä oli 10,73v ($\pm 2,81$ v). Rasituksen aikana ilmenneitä astmareaktioita oli 89 potilaalla (24,9%). Potilaista 106 (29,6%) oli obstruktio jo lähtötilanteessa.

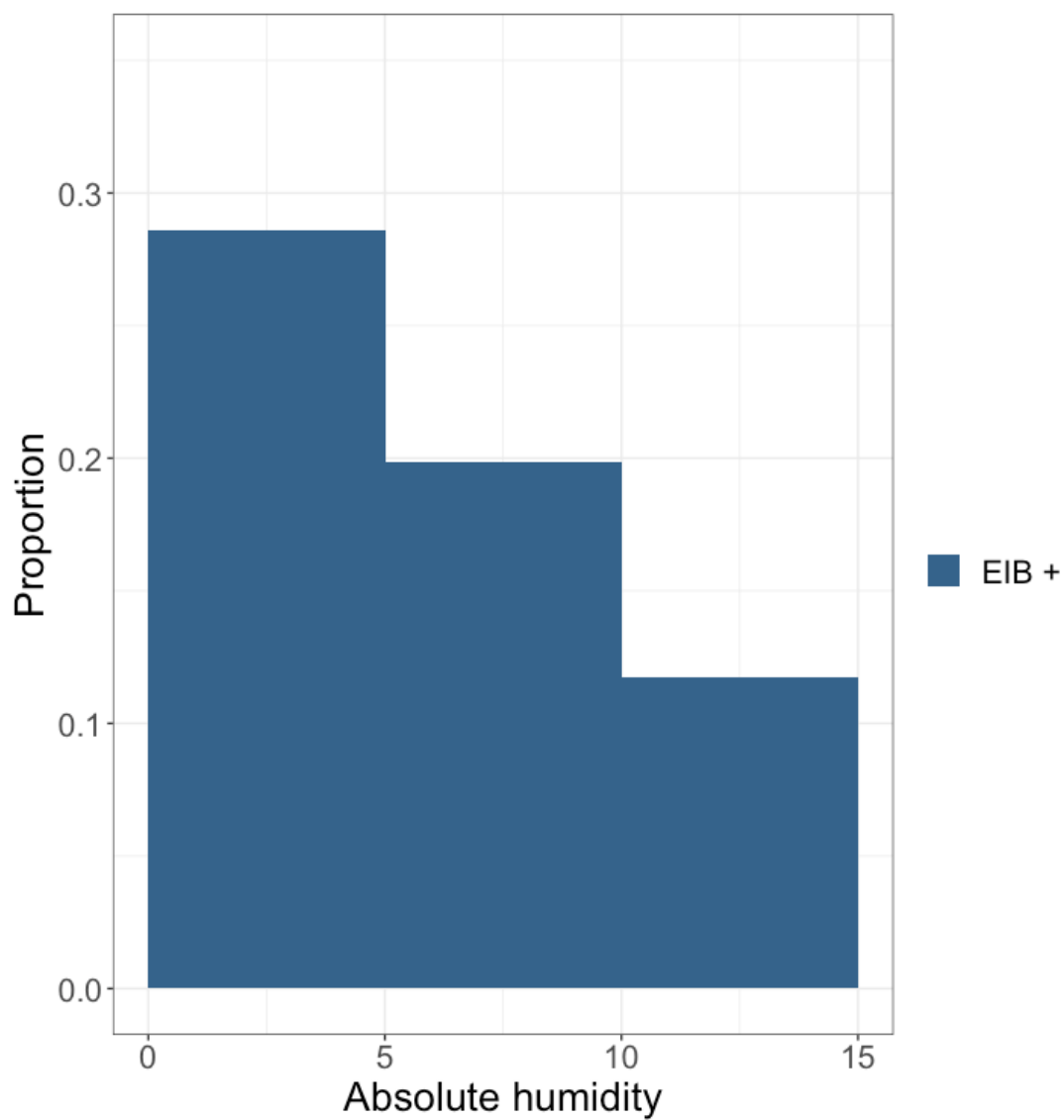
Rasitusastmareaktion todennäköisyys on esitetty kuvissa 2 ja 3 ulkoilman eri absoluuttisen kosteuden ja lämpötilan tasoilla. Kuvissa 4 ja 5 on esitetty rasituskokeessa tapahtunut sekuntikapasiteetin absoluuttinen muutos ulkoilman absoluuttisen kosteuden ja lämpötilan funktiona.

Hypoteesin mukaan rasitusastmareaktioita ja FEV1 laskua tapahtuu enemmän, kun ilman absoluuttinen kosteus laskee lämpötilan laskun mukana.

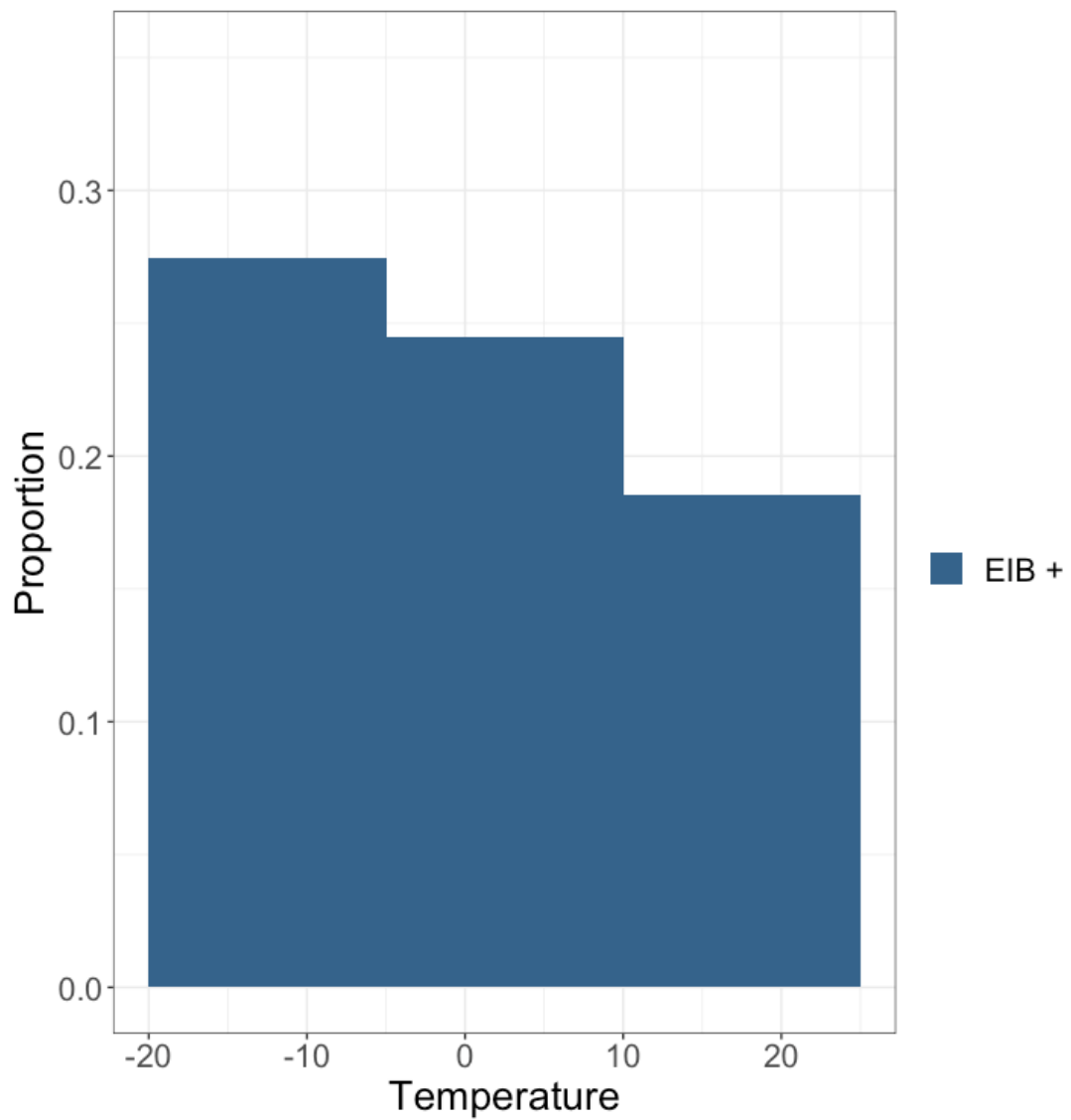
Tuloksien analysointiin käytettiin lineaarista regressioanalyysiä, jossa absoluuttinen kosteus selittää FEV1 tason laskua rasituksen jälkeen (kerroin 0,551 ja p-arvo 0,014). Myös lämpötila selittää FEV1 tason laskua (kerroin 0,159 ja p-arvo 0,020). Logistisessa regressioanalyysissä selvisi myös, että absoluuttisen kosteuden ylittäessä 10g/m³, riski rasisastmareaktion ilmentymiseen pieneni verrattuna 0-5(g/m³) ryhmään (p-arvo 0,043).

Taulukko 2: Taulukko aineistosta sekä tutkimuksen tuloksista

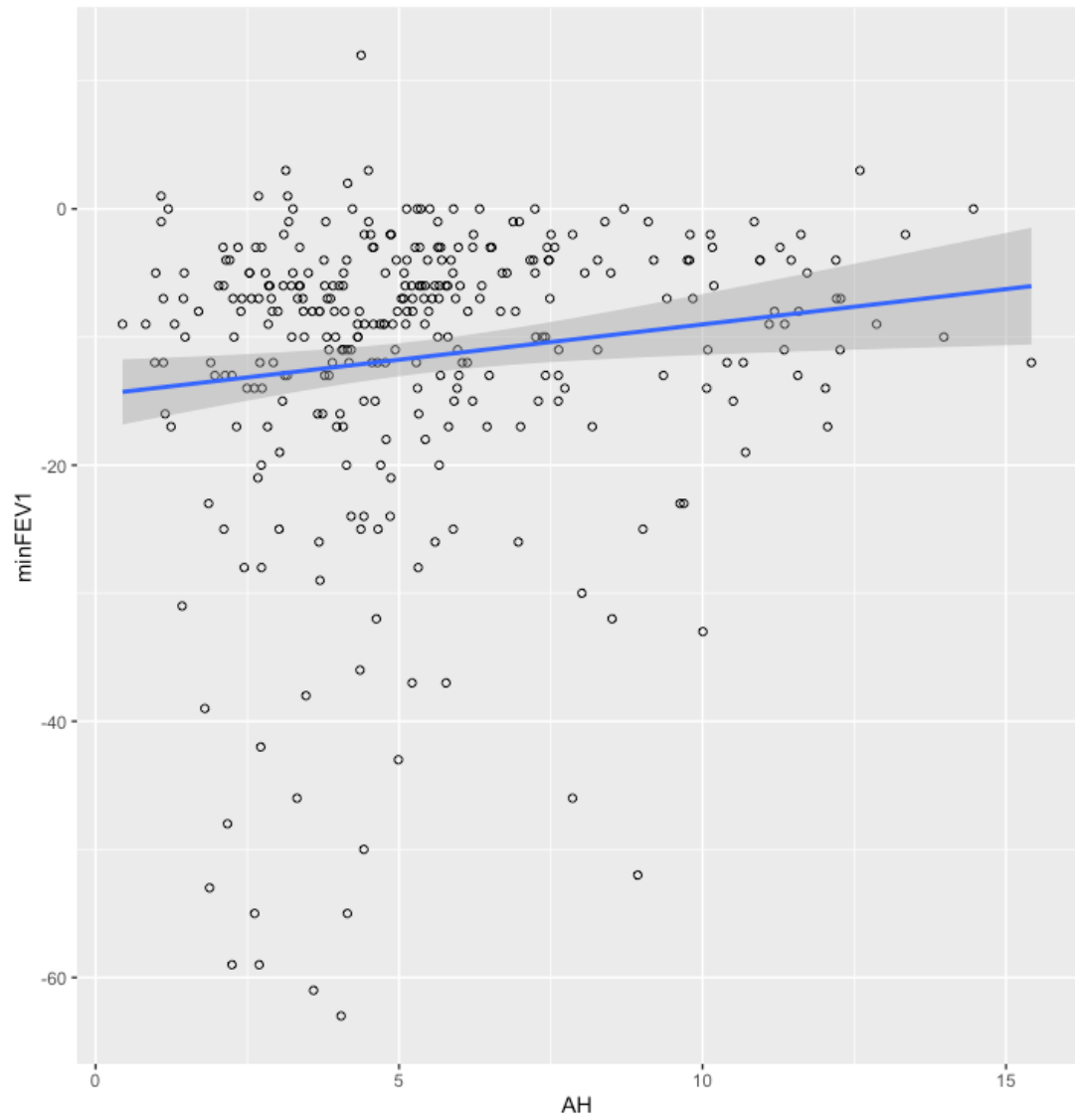
Tutkittavien kokonaismäärä	358
Potilaiden keski-ikä	10,73 (2,81)
FEV1 lasku rasituksessa	-8,00 [-14.00, -4.25]
Poikien osuus potilaista (%)	210 (59)
Rasituksessa rasisastmareaktio (%)	89 (25)
Lähtötilanteessa obstruktio (%)	106 (30)
Luotettavasti onnistuneeksi tulkittu tutkimus (%)	324 (91)



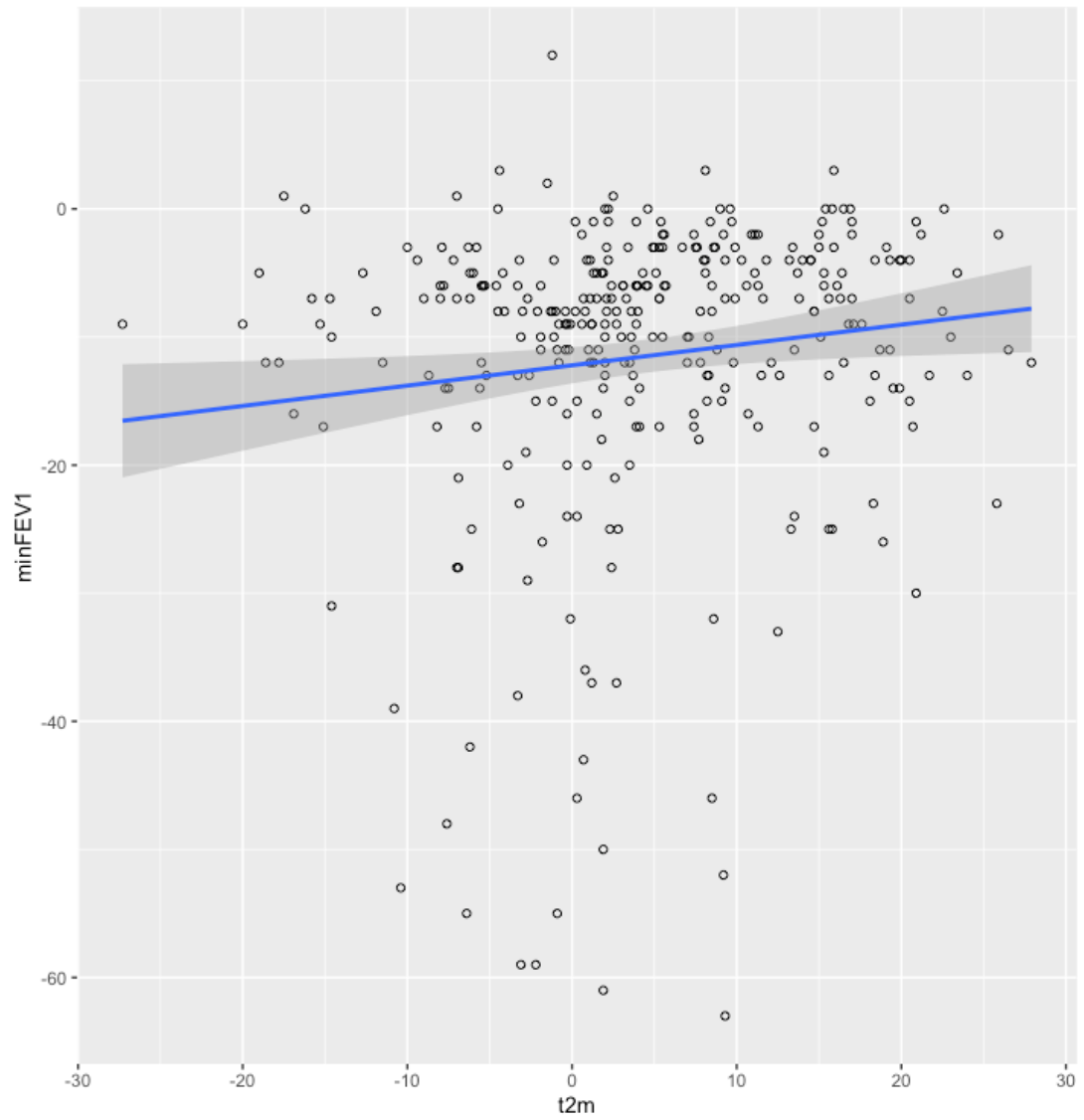
Kuva 2: Suhteellinen rasisastmareaktioiden määrä eri absoluuttisen kosteuden tasoilla (0-5, 5-10 ja 10-15 g/m³). P-arvo 0,043 ryhmien 0-5 ja 10-15 välillä. Muuten p-arvot ryhmien välillä yli 0,05.



Kuva 3: Suhteellinen rasitusastmareaktioiden määrä eri lämpötilojen tasoilla (-20-(-5), -5-10 ja 10-15 °C).



Kuva 4: Absoluuttinen FEV1 tason lasku rasituksen jälkeen eri absoluuttisen kosteuden tasoilla (0-15 g/m³). P-arvo 0,014



Kuva 5: Absoluuttinen FEV1 tason lasku rasituksen jälkeen eri lämpötilojen tasoilla (-30-30°C). P-arvo 0,020

8 POHDINTA

Hypoteesin mukaisesti absoluuttisen kosteuden sekä lämpötilan laskiessa astmareaktioiden määrä rasiuskokeessa suureni. Diagrammeissa on huomattavissa reaktioiden kasvu 5-10 (g/m³) kohdalla. Sama korrelaatio myös lämpötilan laskiessa -5°C alapuolelle. Lisäksi astman diagnoosissa käytettävä FEV1 tason laskua näyttää tapahtuvan eniten, kun ilman absoluuttinen kosteus osuu välille 0-5(g/m³). Sama ilmiö nähtävissä, kun lämpötila laskee alle 10°C. Tämä voi selittää aiempia havaintoja, jossa kesällä tehdyissä testeissä löytyy vähemmän astmareaktioita, kuin syksyllä, keväällä tai talvella tehdyissä testeissä (12).

Rasituksen aikaisen astmareaktion aikaansaava fysiologinen ilmiö on ollut arvailujen varassa. On ehdotettu, että ilman absoluuttisen kosteuden ja hengitysilman kosteuden ero aiheuttaisi keuhkoista kosteuden siirtymistä ilmaan pitoisuuserojen tasoittumiseksi. Haihtuminen aiheuttaisi hengitysteiden epiteeliin hyperosmoottisen pinnan, johon siirtyisi diffuusiolla nestettä epiteelin alemmista kerroksista. Tämä aiheuttaisi välittäjäaineiden vapautumista ja keuhkoputkien obstruktiota (4). Tutkimuksen mukaisesti reaktioita syntyy enemmän, mitä pienempi on ilman absoluuttinen kosteus, joten löydöksemme tukee tätä teoriaa.

Tutkimusryhmämme on aiemmin testannut samaa hypoteesia alle 7-vuotiailla lapsilla impulssioskillometrialla. Tutkittavien keski-ikä oli 5,4v, joiden ko-operaatiokyky ei ollut riittävä spirometriatutkimukseen. 868 potilaan aineistossa havaittiin samaan tapaan rasitusastmareaktion todennäköisyyden lisääntyvän ulkoilman lämpötilan ja absoluuttisen kosteuden pienentyessä (9). Tässä tutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli 10.73v. Tutkittavat olivat hyvin ko-operoivia spirometriatutkimukseen. Molemmista tutkimuksista voidaan kuitenkin päätellä, että astmareaktioihin vaikuttaa suurelta osin ilman absoluuttisen kosteuden pitoisuus.

Tähän tutkimukseen liittyy epävarmuustekijöitä, kuten retrospektiivinen tutkimusasetelma. Toisaalta tutkimusotos on melko suuri, 358 henkilöä. Lisäksi tutkimuksen tulokset ovat saman suuntaiset, kuin aiemmassa suuremmassa impulssiostillometriatutkimuksessamme.

Tutkimuksen hyödyt tulevaisuuteen vaikuttavat selviltä. Rasituskokeen riittävän herkkyyden varmistamiseksi lapsia kannattaisi testata joko kylmäaltistuksessa tai keinotekoisella kuivalla ilmalla, joilla absoluuttisen kosteuden pitoisuus vähennetään tasolle 0-5(g/m³). Koska rasituskokeen herkkyys heikkenee hengitysilman suurella absoluuttisella kosteudella, kosteissa olosuhteissa tehty negatiivinen testi ei ole astmaa poissulkeva.

Jatkossa on tarkoitus selvittää, ovatko sekä absoluuttinen kosteus että lämpötila molemmat riippumattomia selittäviä tekijöitä rasitusastmareaktion synnyssä, vai selittyykö lämpötilan yhteys rasitusastmareaktioon kylmän ilman kuivuudella.

9 VIITTEET

(1) Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;105(2, Part 2):S466-S472.

(2) Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2012 Feb;12(1):39-41.

(3) Lee Goldman & Andrew I. Schafer. *Goldman- Cecil Medicine*, 25th Edition.

(4) Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is .. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Sep;106(3):453-459.

(5) Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):419-428.

(6) Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *International immunology* 2016 Apr;28(4):163-171.

(7) Dwyer TM, Farley JM. Mucus glycoconjugate secretion in cool and hypertonic solutions. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 1997;272(6):L1121-L1125.

(8) Koskela H, Tikkakoski A, Karjalainen J, Mäkelä M, Malmberg P. Epäsuorat altistuskokeet astman diagnosoinnissa. *Duodecim* 2019.

(9) Tikkakoski AP, Tikkakoski A, Kivistö JE, Huhtala H, Sipilä K, Karjalainen J, et al. Association of air humidity with incidence of exercise-induced bronchoconstriction in children. *Pediatr Pulmonol* 2019;54(11):1830-1836.

(10) McFadden ER, Gilbert IA. Exercise-Induced Asthma. *N Engl J Med* 1994;330(19):1362-1367.

(11) Goldberg S, Schwartz S, Izbicki G, Hamami RB, Picard E. Sensitivity of exercise testing for asthma in adolescents is halved in the summer. *Chest* 2005 Oct;128(4):2408-2411.

(12) Koh YI, Choi IS. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity. *Respiration* 2002;69(1):38-45.

(13) Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 (viitattu 19.12.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.

(14) Malmberg LP, Makela MJ, Mattila PS, Hammaren-Malmi S, Pelkonen AS. Exercise-induced changes in respiratory impedance in young wheezy children and nonatopic controls. *Pediatr Pulmonol* 2008 Jun;43(6):538-544.

(15) Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A Reinterpretation of the Effect of Temperature and Water Content of the Inspired Air in Exercise-Induced Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):575-579.

(16) Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;200(8):e70-e88.

(17) Koyama H, Nishimura K, Ikeda A, Tsukino M, Izumi T. A comparison of different methods of spirometric measurement selection. *Respir Med* 1998 Mar;92(3):498-504.