



EERO IIVONEN

# Viljelijän työperäinen astma

Diagnostiikka ja sairastuvuuteen  
vaikuttavat tekijät



## AKATEEMINEN VÄITÖSKIRJA

Esitetään Tampereen yliopiston  
lääketieteellisen tiedekunnan suostumuksella  
julkisesti tarkastettavaksi lääketieteen laitoksen  
B-rakennuksen pienessä luentosalissa, Medisiinarinkatu 3,  
Tampere, elokuun 31. päivänä 2001 kello 12.

English abstract

*Tampereen yliopisto  
Tampere 2001*



EERO IIVONEN

# Viljelijän työperäinen astma

Diagnostiikka ja sairastuvuuteen  
vaikuttavat tekijät

English abstract

*Tampereen yliopisto  
Tampere 2001*

# Viljelijän työperäinen astma

## AKATEEMINEN VÄITÖSKIRJA

Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos

Tampereen yliopistollinen sairaala, keuhkosairauksien klinikka

### Ohjaajat

Professori Markku M. Nieminen

Tampereen yliopisto

Professori Erkki O. Terho

Turun yliopisto

### Esitarkastajat

Dosentti Anneli Poukkula

Oulun yliopisto

Professori Brita Stenius-Aarniala

Helsingin yliopisto

Lääketieteen tohtori Jukka Uitti

Tampereen Alue työterveyslaitos

### Myynti



Tampereen yliopiston

julkaisujen myynti

PL 617

33101 Tampere

Puh. (03) 215 6055

Fax (03) 215 7685

taju@uta.fi

<http://granum.uta.fi>

Kannen suunnittelu

Juha Siro

Painettu väitöskirja

Acta Universitatis Tamperensis 827

ISBN 951-44-5141-4

ISSN 1455-1616

Sähköinen väitöskirja

Acta Electronica Universitatis Tamperensis 119

ISBN 951-44-5142-2

ISSN 1455-1616

Tampereen Yliopistopaino Oy Juvenes Print

Tampere 2001

***MOTTO:***

***”VOIKO POTILAALLA OLLA AMMATTIASTMA,  
JOS HÄNELLÄ EI OLE ASTMAA ?”***

kollega Jouni Hedmanin lausahdus arkisen työn keskellä 11.10.1999



## ESIPUHE

Viljelijän astma -ohjelma käynnistyi 1990-luvun alussa professori Erkki O. Terhon ja professori Kaj Husmanin aloitteesta. Ohjelman päätarkoituksena on selvittää maatalouden ammattiastmaan johtavia tekijöitä ja tarkastella diagnostiikan rakennetta. Ohjelmassa on yhdistetty kliininen ja työhygieeninen näkökulma.

Viljelijän astma -ohjelmaa ovat rahoittaneet Maatalousyrittäjien eläkelaitos (MELA) ja sosiaali- ja terveysministeriön työsuojeluosasto.

Projektin tutkijoina ovat olleet kirjoittajan lisäksi ylitarkastaja Rauno Hanhela sosiaali- ja terveysministeriön työsuojeluosastolta ja FK Leena Leskinen Cultor Oy:stä. Tutkimuksen seurantaryhmän ovat muodostaneet professori Kaj Husman, KATTL (puh. joht.), professori Erkki O. Terho, Turun yliopisto, ylilääkäri Arto Nuutila, MELA ja erikoistyöhygieenikko Kyösti Louhelainen, Kansanterveystieteen laitos (KATTL).

## KIITOKSET

Kohdistan ensiksi kiitokseni niihin keuhkoklinikoihin ympäri maata, jotka olivat mukana tämän tutkimuksen aineiston keruussa. Vastuulääkäreinä olivat Erkki Aalto, Erkki Perämäki, Matti Raitio, Eeva-Maija Ruotsalainen ja Antti Taivainen.

Lämmin kiitos oman klinikkani allergiahoitajille avusta. Aloitteen tähän työhön teki tri Paula Hahola, joka ehdotti minulle ko. tutkimusaihetta.

Tutkimushanketta ovat taloudellisesti tukeneet Maatalousyrittäjien eläkelaitos ja Tampereen Tuberkuloosisäätiö. Parhaimmat kiitokseni.

Erityisen syvät kiitokseni työni ohjaajille professori Erkki O. Terholle ja professori Markku M. Niemiselle. Kiitos myös seurantaryhmälle professori Kaj Husmanille, ylilääkäri Arto Nuutilalle ja tri Kyösti Louhelaiselle.

Hyvin paljon apua olen saanut projektisihteeri Leena Alangolta ja Timo Sarinilta. Samoin kiitokset menevät atk-suunnittelija Pentti Mäkelälle ja biostatistikko Tuija Poussalle. Tutkimuksen aineiston tilastollisessa käsittelyssä Tuija Poussan apu on ollut korvaamaton.

Haluan kiittää myös tri Jaakko Herralaa, joka on ollut käytännössä myös yksi työni ohjaajista.

Olen kiitollinen työni esitarkastajille dosentti Anneli Poukkulalle, professori Brita Stenius-Aarnialalle ja tohtori Jukka Uitille. Yhteistyö oli rakentavaa ja hyvin myönteistä.

Kielentarkastuksen on tehnyt lehtori Saara Kaskelma ja englanninkielisen tiivistelmän on kääntänyt lehtori Päivi Lepola. Sydämellinen kiitos.

Ilman tutkijatoverini tri Rauno Hanhelan apua ja tukea tämä hanke ei olisi koskaan valmistunut. Kiitos Raunolle tulee jostakin sydämeni syvyydestä saakka.

Iloinen kiitos omalle perheelleni Eevulle, Saaralle ja Tuomolle tuesta näiden vuosien aikana. Tämä urakka valmistui sittenkin!

Lopuksi haluan kiittää Jumalaani elämästä, mahdollisuudesta opiskella lääkäriksi ja tehdä työtä tässä mielenkiintoisessa ammatissa.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>SISÄLLYSLUETTELO</b>	<b>8</b>
<b>1. JOHDANTO</b>	<b>11</b>
<b>2. KIRJALLISUUSKATSAUS</b>	<b>12</b>
2.1 ASTMAN, AMMATTIASTMAN JA ATOPIAN MÄÄRITELMÄT	12
2.2 ASTMAN ESIINTYVYYS MAATALOUSYRITTÄJILLÄ SUOMESSA	12
2.3 AMMATTIASTMAN ESIINTYVYYS MAANVILJELIJÖILLÄ ERI MAISSA	15
2.4 AMMATTIASTMAN DIAGNOSTIIKKA	15
2.4.1 Ammattiastman anamneesi	16
2.4.2 Astman varmistaminen	17
2.4.3 Työhön liittyvä keuhkoputkien supistumisherkyys ja epäspesifisen supistumisherkyiden muutokset	17
2.4.4 Työperäisen allergeenin osoittaminen ihotestillä tai muilla laboratoriotesteillä	18
2.4.5 Viljanpölyn aiheuttamat hengitytieongelmat maataloudessa	20
2.4.6 Työperäisen allergeenin osoittaminen astman aiheuttajaksi spesifisen keuhkoputkialtistuksen avulla	21
2.4.7 Ammattiastmaa aiheuttavat aineet molekyylipainon mukaan jaoteltuna	23
2.4.8 Ammattiastman taustatekijöitä	23
2.5 EPÄORGAANISTEN KAASUJEN AHEUTTAMAT HENGITYSTIEONGELMAT MAATALOUDESSA	25
<b>3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS</b>	<b>26</b>
<b>4. VILJELIJÄN ASTMA -OHJELMAN RAKENNE</b>	<b>27</b>
<b>5. AINEISTO</b>	<b>28</b>
5.1 KLIININEN OSA: MONIKESKUSTUTKIMUS VILJELIJÖIDEN UUSISTA ASTMATAPAUKSISTA	28
5.2 TILAKÄYNNIT ASTMAATIKKOJEN JA VERROKKIEN TILOILLA	28
<b>6. MENETELMÄT</b>	<b>29</b>
6.1 KLIININEN OSA: MONIKESKUSTUTKIMUS UUSISTA ASTMATAPAUKSISTA	29
6.1.1 Tutkimuspotilaat	29
6.1.2 Kyselytutkimus	29
6.1.3 Työhön liittyvän keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkyiden muutokset ja PEF-seuranta	29
6.1.4 Allergologiset tutkimukset	30
6.1.5 Muut laboratorioskokeet	31
6.1.6 Keuhkoputkien supistumisherkyiden mittaukset	31
6.1.7 Tupakointi	31
6.1.8 Työperäisen allergeenin osoittaminen astman aiheuttajaksi spesifisen keuhkoputkialtistuksen avulla	31
6.2 TILAKÄYNNIT ASTMAATIKKOJEN JA VERROKKIEN TILOILLA	34
6.3 AINEISTON TALLENNUS JA TILASTOLLINEN KÄSITTELY	36
6.3.1 Tilastolliset menetelmät	36
6.3.2 Tulosten luotettavuutta rajoittavat tekijät	37



<b>7.</b>	<b>TULOKSET</b>	<b>38</b>
7.1	TULOKSIA VILJELIJÄN ASTMAOHJELMAN TYÖHYGIEENISESTÄ OSASTA	38
7.1.1	<i>Potilaiden ja verrokkien atopiatietojen vertailu</i>	38
7.1.2	<i>Potilaiden ja verrokkien tupakointi</i>	39
7.1.3	<i>Tuloksia työhygieenisistä mittauksista</i>	40
7.2	KLIINISEN OSAN TULOKSET	44
7.2.1	<i>Tuloksia kyselylomakkeesta</i>	44
7.2.2	<i>Allergiatutkimukset</i>	51
7.2.3	<i>Keuhkoputkialtistuskokeiden tunnuslukujen tarkastelua</i>	60
7.3	DIAGNOSTISET KRITTEERIT	61
7.3.1	<i>Logistiset mallit</i>	63
7.4	ESIMERKKEJÄ VILJELIJÄN TYÖPERÄINEN ASTMA -TUTKIMUKSEEN SISÄLTyneistä TYÖPAIKKA-PEF- SEURANNOISTA	70
<b>8.</b>	<b>POHDINTA</b>	<b>80</b>
8.1	TUTKIMUSAINEISTO	80
8.2	TUTKIMUSASETELMA	80
8.3	ATOPIATAUSTA	80
8.4	OIREISTO ENNEN ASTMADIAGNOOSIA	81
8.5	TUPAKOINTI	82
8.6	KLIINiset TUTKIMUSTULOKSET	83
8.6.1	<i>Ammattiaistman etiologia</i>	83
8.6.2	<i>Spesifisen keuhkoputkialtistuskokeen merkitys diagnostiikassa</i>	83
8.6.3	<i>Diagnostiset kriteerit</i>	84
8.6.4	<i>Diagnostiikan kannalta keskeiset työhygieeniset mittaustulokset</i>	85
8.6.5	<i>Varastopunkit</i>	85
8.6.6	<i>Työpaikka-PEF- seuranta</i>	86
<b>9.</b>	<b>JOHTOPÄÄTÖKSET</b>	<b>88</b>
9.1	KOHTA A: KARJARAKENNUSTEN TYÖHYGIEENISTEN TEKIJÖIDEN MERKITYS AMMATIASTMAAN SAIRASTUVUUDESSA	88
9.2	KOHTA B: AMMATIASTMAKSI TODETTujen ASTMATAPAUSTEN ETIOLOGIA	88
9.3	KOHTA C: MIKÄ ON OLLUT VALLITSEVA TUTKIMUSKÄYTÄNTÖ SUOMESSA VILJELIJÄN AMMATIASTMAN DIAGNOSTIIKASSA? TUTKIMUSKOHTENA ERITYISESTI LEHMÄEPITEELIN AIHEUTTAMA AMMATIASTMA.	88
9.4	KOHTA D: MAATALOUDEN AMMATIASTMADIAGNOSTIIKAN NYKYINEN RAKENNE JA SIIHEN ESITETTÄVÄT MUUTOSEHDOTUKSET	89
<b>10.</b>	<b>TIIVISTELMÄ</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>KIRJALLISUUSVIITTEET</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>LIITE</b>	<b>99</b>

## Lyhenteet

BDA 20	= purified major cow allergen; lehmän epiteelin pääallergeeni
BEA	= crude bovine epithelial antigen; lehmän epiteelin kokonaisallergeeni
B-eos	= laskimoveren eosinofiiliset valkosolut
D	= dalton; molekyylipainon yksikkö
FEV1	= sekuntikapasiteetti
FVC	= nopea vitaalikapasiteetti
HEP	= histamine equivalent prick; allergeenivalmisteen aktiivisuuden mittari
HLA	= kudasantigeeni
IgE	= immunoglobuliini E
MELA	= maatalousyrittäjien eläkelaitos
MYEL	= maatalousyrittäjien eläkejärjestelmä
NU	= Noon unit/ml; allergeenivalmisteen pitoisuusmerkintä
PC	= provocative concentration
PD	= provocative dose
PEF	= uloshengityksen huippuvirtaus
PMY	= pesäkkeitä muodostava yksikkö
Prick	= ihopistokoe
RAST	= radioallergosorbent test; allergeenispesifisen IgE-vasta-aineen määrittäminen
SQE	= standard quantity unit/ ml; allergeenivalmisteen pitoisuusmerkintä
Th1	= auttaja-T-lymfosyyttien alaryhmä
Th2	= auttaja-T-lymfosyyttien alaryhmä
W/V	= weight/ volume; allergeenivalmisteen pitoisuusmerkintä

## 1. Johdanto

Iversen otsikoi *Respiratory Medicine* -lehden pääkirjoituksen 1994 ”Is farming good for your lungs ?” eli ”Onko maatalouden harjoittaminen hyväksi keuhkoillesi ?” (Iversen 1994). Kysymys on aiheellinen, sillä maataloudessa on runsaasti bioaerosoleja, jotka saattavat aiheuttaa keuhko-ongelmia. Viljasta lähtevän pölyn aiheuttamia ongelmia on tutkittu erityisesti Yhdysvalloissa ja Kanadassa, joissa viljan viljely ja sen käsittely ovat laaja tuotannonhaara. Varastopunkteja ryhdyttiin tutkimaan 1970-luvulla. Pioneerityötä teki erityisesti Cuthbert Skotlannissa (Cuthbert 1981, Cuthbert ym. 1984, Cuthbert ja Jeffrey 1993). Pohjoismaissa van Hage-Hamsten Ruotsista on tehnyt paljon työtä varastopunkkien aiheuttamien sairauksien diagnostiikan parantamiseksi (Hage-Hamsten ym. 1987, 1994). Aiemmin mainittu tanskalainen Iversen on tutkinut erityisesti sikaloitten aiheuttamia keuhko-ongelmia (Iversen ja Dahl 1990, Iversen ja Pedersen 1990, Iversen ym. 1990, Iversen 1994). Suomessa Työterveyslaitos ja erityisesti Kuopion Alue työterveyslaitos yhdessä Kansaneläkelaitoksen kanssa on tehnyt tutkimustyötä viljelijöiden työterveyshuollon kehittämiseksi 1970-luvulta lähtien.

Suomalaiset viljelijät tulivat ammattitautilain piiriin 1982, jonka jälkeen eläinpeiteelin havaittiin olevan merkittävin ammattitautin aiheuttaja Suomessa. Esimerkiksi 1981 meillä ei ammattitautitilastoissa ollut kuin kaksi eläinpeiteelin aiheuttamaa astmaa (Meredith ja Nordman 1996). Tärkein allergeeni on lehmästä lähtevä hilse. Tätä ongelmaa on maailmanlaajuisesti tutkittu vähän.

Viljelijän astma on tärkeä tutkimuskohde Suomessa siksi, että puolet kaikista ammattitautimoista tulee maataloudesta. Tärkeimmästä aiheuttajasta - lehmähilseestä - on tutkimustietoa vielä suhteellisen vähän. Virtanen ym. ovat selvittäneet ansiokkaasti lehmäepiteeliantigeenin rakennetta immunologisin menetelmin (Virtanen ym. 1986, 1988, Ylönen ym. 1992). Tämä tutkimus keskittyy maatalouden ammattitautin diagnostiikkaan kliinisellä tasolla ja pyrkii selvittämään sairastuvuuteen vaikuttavia tekijöitä.

Ammattitautin diagnostiikka vaatii paljon työtä ja tutkimusresursseja. Se on palapeli, jonka eri osasten on sovittava yhteen. Kirjallisuudessa käydään vilkasta keskustelua siitä, miten erilaiset tutkimusmenetelmät soveltuvat diagnostiikan työkaluiksi. Tässä tutkimuksessa on yhdistetty työhygieninen mittaustieto kliiniseen tutkimukseen. Näin pyrittiin tarkentamaan ammattitautin etiologista selvittelyä.

## 2. Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Astman, ammattiastman ja atopian määritelmät

Astma on määritelty kansainvälisesti 1995 (Global Strategy for Asthma Management, National Institute of Health and the World Health Organisation 1995). Määritelmän mukaan se on keuhkoputkien tulehduksellinen sairaus, johon liittyy useiden tulehdussolujen - mm. syöttösolujen ja eosinofiilisten valkosolujen - lisääntyminen. Astmaattisella henkilöllä tulehdus aiheuttaa oireita, kuten eriasteista keuhkoputkien supistumista, joka laukeaa joko spontaanisti tai lääkityksen avulla. Tulehdus lisää keuhkoputkien herkkyyttä monille ärsykkeille.

Suomen ammattitautilain mukaan ammattiastmalla tarkoitetaan astmaa, joka on syntynyt herkistymisestä työympäristössä esiintyville biologisille tai kemiallisille aineille (Ammattitautilaki 1343/88, Ammattitautiasetus 1347/88). Syy-yhteys katsotaan olevan olemassa silloin, kun ko. tekijää on ollut työssä siinä määrin, että se voi pääasiassa aiheuttaa tutkittavan sairauden. Ammattiastma erotetaan näin muusta astmasta, jonka oireet lisääntyvät työaltisteiden vaikutuksesta, mutta joka ei kuitenkaan ole pääsääntöisesti työn aiheuttama. Määritelmät vaihtelevat jossain määrin eri maissa. Malo määrittelee ammattiastman vaihtelevaksi ilmasteiden supistustilaksi ja/tai yliherkkyystilaksi, joka syntyy tietyn työympäristön tekijöiden tai olosuhteiden vaikutuksesta. Se ei syntyisi työpaikan ulkopuolella (Malo 1993).

Atopiolla tarkoitetaan IgE-välitteistä immunologista reaktiotapaa ympäristön tavallisille allergeeneille (Pepys 1994). Pepysin alkuperäiseen atopian määritelmään sisältyi näkemys siitä, että kyse on perinnöllisestä ominaisuudesta. Anglosaksisen käytännön mukaan atooppiseksi sanotaan henkilöä, jolla on allergeenispesifisiä IgE-vasta-aineita tavallisille allergeeneille. Pohjoismaisessa käytännössä atooppikolta edellytetään lisäksi, että hänellä on jokin atooppisena pidetty IgE-välitteinen sairaus (Allergologia 1999).

### 2.2 Astman esiintyvyys maatalousyrittäjillä Suomessa

Suomessa on tehty laaja epidemiologinen tutkimus maatalousyrittäjien terveydentilasta: Työterveys ja maatalous Suomessa 1992. Se oli kyselytutkimus, jossa mukana oli 3 237 viljelijää eri puolilta maata ja vertailuväestönä 717 muussa työssä käyvää henkilöä samoista kunnista (Susitaival 1994). Maatalousyrittäjillä tarkoitettiin päätoimisesti maataloudesta toimeentulonsa saavia henkilöitä, joiden työ oli lähinnä maanviljelyä ja karjanhoitoa. Maanviljelijöistä 32 % ja verrokeista 35 % oli atooppikkoja. Atopiolla tarkoitettiin maitorupea, taiveihottumaa, heinänuhaa tai muuta allergista nuhaa. Tutkimuksen perusteella lääkärin toteamaa astmaa oli viljelijöillä 4,4 % ja verrokeilla 4,9 %. Kroonisen bronkiitin esiintyvyys maatalousyrittäjillä oli 7,9 % ja verrokeilla 6,9 %. Työhön liittyvää yskää oli 25 %:lla viljelijöistä ja 12,3 %:lla verrokeista. Työhön liittyvää hengenahdistusta oli 15,2 %:lla viljelijöistä ja 7,7 %:lla verrokeista.

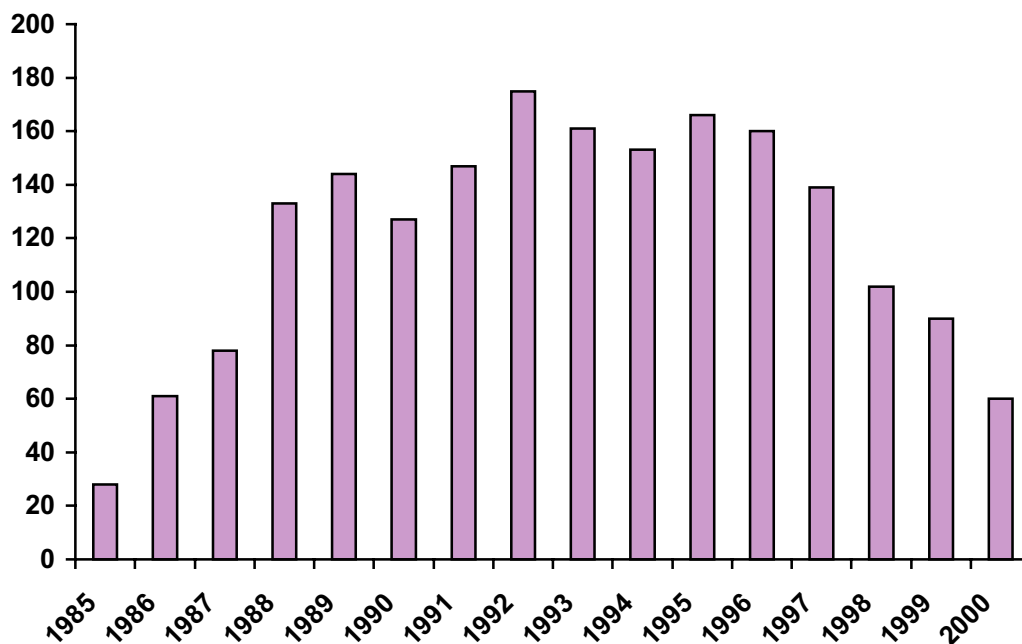
Hengityselinsairauksien ja -oireiden vaarasuhteita maatalousyrittäjillä suhteessa vertailuväestöön tarkasteltiin logistisella regressioanalyysillä. Taustamuuttujat, kuten tupakointi, atopia ja tuotantosuunta oli vakioitu. Kun vertailuväestön vaarasuhde sai luvun 1, oli viljelijöiden vaarasuhde astman osalta 0,9 ja kroonisen bronkiitin osalta 1,5. Työhön liittyvä yskä oli viljelijöillä 5,2 kertaa yleisempää ja työhön liittyvä hengenahdistus 4 kertaa yleisempää.

Työperäisten sairauksien rekisterin (Ammattitaudit 1995/ 1999) mukaan Suomessa todettiin vuonna 1996 ammattiastmoja kaikkiaan 419 ja vuonna 1999 vastaavasti 298. Tämän viimeisimmän tilaston mukaan eläinpiteelit aiheuttivat ammattiastmoista neljänneksen (71 tapausta). Jauhot, viljat

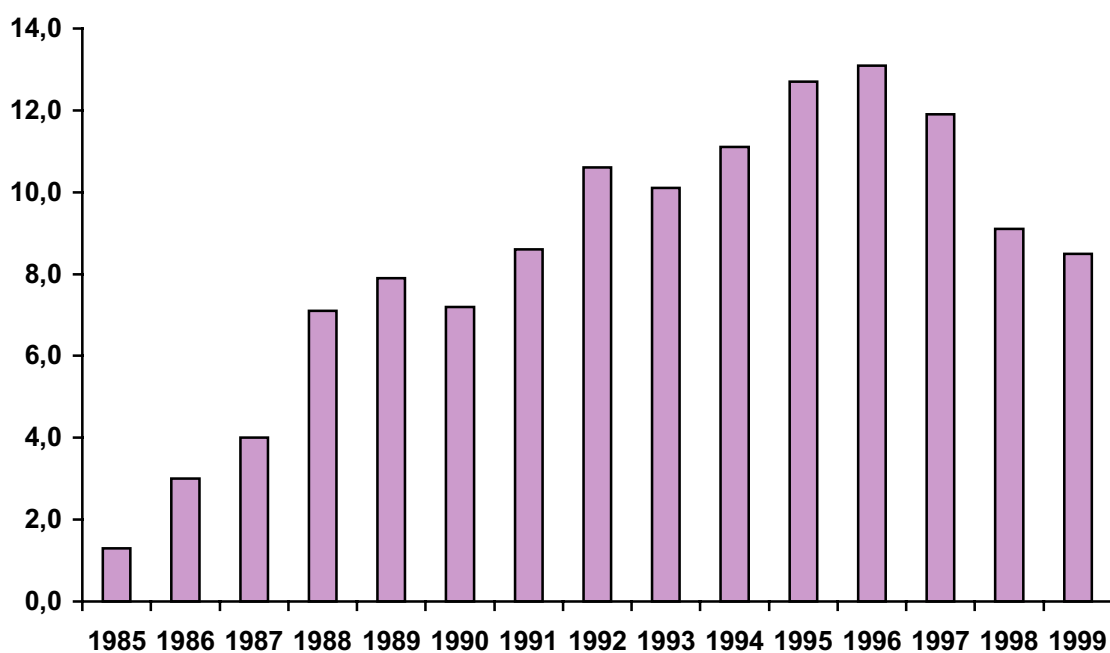
ja rehut olivat etiologiana viidenneksessä koko määrästä (62 tapausta) ja varastopunkit 26 tapauksessa. Eläinperäiset altisteet sekä jauhot, viljat ja rehut aiheuttivat edelleen noin puolet kaikista ammattitautimoista ja -nuhista. Ammattitautirekisterin mukaan maataloustyön hengitystieallergiat ovat vähenemässä liittyen toimivien karjatilojen nopeaan vähenemiseen viime vuosina.

Maatalousyrittäjien eläkelaitoksen tilaston (MELA 1999/2000) mukaan vuonna 1998 korvattiin ammattitautina 102 viljelijän astmaa. Ammattinuhia korvattiin 95 ja homepölynsairauksia 41. Vuonna 1999 astmoja korvattiin 90, nuhia 107 ja homepölynsairauksia peräti 112. Vuoden 2000 tilastossa ammattitautimoja oli 60.

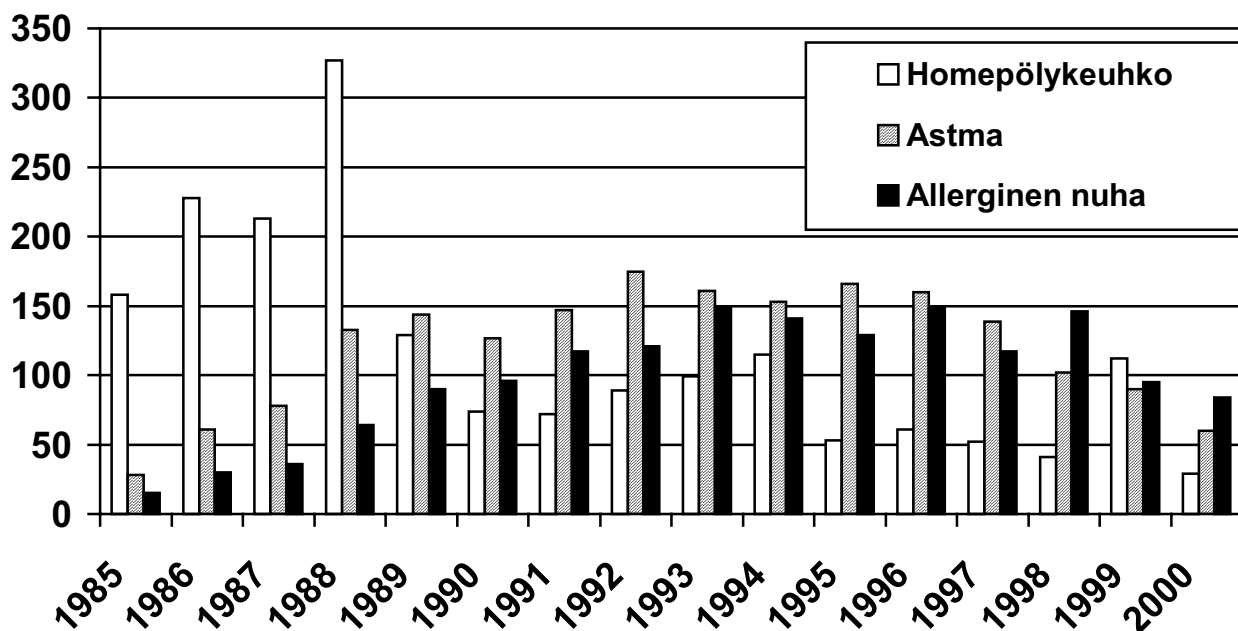
Kuvassa 1 on maatalousyrittäjille vuosina 1985-1999 korvatut ammattitautit ja kuvassa 2 lasketuna 10 000:tta maatalousyrittäjien eläkelaitoksen (MYEL) vakuutettua kohti. Kuvassa 3 on mukana työperäinen nuha ja homepölykeuhko.



Kuva 1. Maatalousyrittäjille korvatut ammattitautit 1985 – 2000 (MELA)



Kuva 2. Maatalousyrittäjille korvatut ammattiaistmat 10 000 MYEL-vakuutettua kohti vuosina 1985 – 1999 (MELA)



Kuva 3. Viljelijöiden työperäiset hengitystieallergiat 1985 – 2000 (MELA)

### **2.3 Ammattiastman esiintyvyys maanviljelijöillä eri maissa**

Muista maista ei ole saatavissa samanlaisia tarkkan etiologisen syyn mukaan luokiteltuja tilastoja ammattiastmoista. Pohjoismaiden Neuvosto on julkaissut tilastokirjan työperäisistä sairauksista eri Pohjoismaissa (TemaNord 1996). Ruotsissa vuosina 1990-92 ilmoitettiin ammattitautitilaston kohtaan ”maatalous ja metsästy” 172 tapausta. Vastaava luku Tanskassa oli 231 ja Norjassa vain 5. Samalla tavalla laskettuna Suomessa oli vastaavina vuosina tapauksia 1 357. Laskettuna tapauksia 1 000 työntekijää kohti olivat luvut : Suomi 2,7, Ruotsi 0,6 ja Tanska 0,6.

Englannissa käynnistettiin vuonna 1989 nk. SWORD-projekti (the Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease). Työterveys- ja keuhkolääkärit ilmoittavat tähän rekisteriin uudet työperäiset keuhkosairaudet koko maan alueelta. Ensimmäisten kolmen vuoden perusteella on laskettu eri ammattien suhteellinen riski aiheuttaa ammattiastmoja (Meredith 1992). Pienin riski oli käsityöläisammateissa (riskiluku 1) ja seuraavaksi pienin maanviljelijöillä (riskiluku 4). Kampaajat saivat riskiluvun 11, hitsaus- ja juotostyöntekijät 23, leipurit 44 ja ruiskumaalarit 87. SWORD-rekisterin tuloksista on julkaistu raportti sen toimittua 10 vuotta (Ross 1999). Rekisteri ei edellytä mitään kriteerejä ammattitaudin diagnostiikkaan. Järjestelmä luottaa ilmoittajien kokemukseen. Ammattiastmojen diagnoosi on 1033 tapauksessa perustunut työpaikka-PEF-seurantaan 49 % :ssa, RAST-tutkimukseen 13 % :ssa ja keuhkoputkialtistuskokeeseen 10 % :ssa (Ross ja McDonald 1998).

Ruotsissa maanviljelijöiden allergioista on tutkimustyötä tehnyt mm. van Hage-Hamsten. Hän julkaisi vuonna 1987 työn (Hage-Hamsten ym. 1987), jossa todettiin varastopunkkien olevan merkittävämpi allergian aiheuttaja kuin eläinpiteelit ja siitepölyt Gotlannin maanviljelijöillä.

Ruotsalaisten viljelijöiden hengitystiesairauksia ovat tutkineet myös Rask-Andersen ja Malmberg. He ovat kuitenkin julkaisseet tutkimuksia etupäässä allergisesta alveoliitista ja orgaanisen pölyn aiheuttamasta oireyhtymästä (Malmberg ym. 1987, 1993, Rask-Andersen 1989). He ovat myös tehneet tutkimusta navetoiden työoloista ja todenneet, ettei kohonnut endotoksiinipitoisuus yleensä kuitenkaan aiheuta oireita (Rask-Andersen ym. 1989).

Iversen ja Dahl ym. ovat julkaisseet epidemiologisen tutkimuksen hengitystieoireista tanskalaisten maanviljelijöiden keskuudessa. Tämä oli kyselytutkimus, jossa haastateltiin 1 222 päätoimista viljelijää (Iversen ym.1988).Vastaajista 7,7% ilmoitti sairastavansa astmaa (itse raportoitu). Lääkitystä astmaan oli kuitenkin vain 3,5 %:lla. Vastaajista 38% ilmoitti tupakoivansa. Heinänuhaoireita oli 9,4 %:lla. Yskää ja limannousua oli 23,6 %:lla, hengenahdistusta 13,7 %:lla. Vastaajien vanhemmilla/sisaruksilla oli atopiaa 22,6 %:lla. Viljelijän iällä oli selvä vaikutus oireiden määrään: iän lisääntyessä oireet lisääntyivät. Tässä tutkimuksessa eniten oireita oli siankasvattajilla ja vähiten lypsykarjatilallisilla.

### **2.4 Ammattiastman diagnostiikka**

Työperäisen astman diagnostiikka on yhteistyötä keuhkolääketieteen ja työlääkätieteen välillä. Ammattiastmadiagnoosi johtaa usein korvauksiin tai muihin oikeudellisiin toimenpiteisiin, kuten kuntoutukseen ja uudelleen koulutukseen.Viime vuosina on kirjallisuudessa paljon keskusteltu ammattiastman diagnostiikasta ja eri menetelmien luotettavuudesta (Cote ym.1990, Malo ym. 1991, Guidelines 1992, Perrin ym.1992, Jarvis 1993, Vandenplas ja Malo 1997).

Euroopan allergologi- ja immunologiyhdistys on julkaissut ohjeiston (Guidelines 1992) ammattiaistman diagnostiikasta. Diagnostiikka sisältää 5 vaihetta:

1. Ammattiaistmaan viittaava anamneesi
2. Astman varmistaminen. On osoitettava palautuva keuhkoputkien ahtauma, epäspesifinen keuhkoputkien supistumisstaipumus ja huippuvirtausarvojen vuorokausivaihtelu PEF-seurannassa
3. Työhön liittyvän supistumisherkkyyden osoittaminen seuraamalla työn vaikutusta PEF- arvoihin ja epäspesifiseen keuhkoputkien supistumistaipumukseen.
4. Työperäisen herkistävän tekijän osoittaminen ihotestillä tai muilla laboratoriotesteillä
5. Työperäisen herkistävän tekijän osoittaminen astman aiheuttajaksi keuhkoputkialtistuskokeella

Ammattiaistman patogeneettiset mekanismit vaihtelevat, eikä aina ole käytettävissä immunologisia menetelmiä diagnoosin varmistamiseksi. Annettuja ohjeita on noudatettava soveltuvien osien kussakin tapauksessa. Ohjeistoa suositellaan hyödynnettäväksi myös Euroopan yhteisön juridisissa ratkaisuis- sa (Guidelines 1992).

#### 2.4.1 Ammattiaistman anamneesi

Euroopan allergologi- ja immunologiyhdistyksen mukaan tarkka anamneesi on keskeinen lähtökohta ammattiaistman diagnoosille (Guidelines 1992). Anamneesin merkitys paranee entisestään, kun sen ottaa ammattiaistmaan perehtynyt tutkija. Anamneesi tuo esiin tyypilliset oireet, niiden liittymisen työhön ja paljastaa mahdolliset työssä esiintyvät herkistävät aineet.

Anamneesi ei kuitenkaan anna objektiivista tietoa. Oireiden yhdistäminen työhön voi olla vaikeaa esimerkiksi myöhäisreaktion osalta, ja työpaikalla voi olla herkistäviä aineita, joista ei ole tietoa. Mahdollista on myös, että tutkittava joko vähättelee tai liioittelee oireitaan (Guidelines 1992).

Malo ym.(1991) ovat tutkineet, millainen ennustearvo lopullista ammattiaistmadiagnoosia ajatellen on kokoneen tutkijan ottamalla anamneesilla. Anamneesin perusteella he arvioivat potilaalla olevan ammattiaistman, a. erittäin todennäköisesti, b. todennäköisesti, c. epätodennäköisesti tai d. että anamneesi ei tukenut ammattiaistmadiagnoosimahdollisuutta lainkaan. Potilaille tehtiin sitten asian varmistamiseksi spesifinen keuhkoputkialtistuskoe tai työpaikka-PEF-seuranta. Tutkimuksen mukaan sellaisen anamneesin, jonka perusteella ammattiaistma oli hyvin todennäköinen tai todennäköinen, todellinen positiivinen ennustearvo oli 63 %. Anamneesin, jonka mukaan ammattiaistma oli epätodennäköinen tai täysin epätodennäköinen, positiivinen ennustearvo oli 83 %. Tutkijat eivät pitäneet pelkkää huolellistakaan anamneesia riittävänä tehtäessä ammattiaistmadiagnoosia ja suosittelivat joko spesifiä keuhkoputkialtistuskoea tai työpaikka-PEF-seurantaa.

Malon työryhmän kantaa on kritisoitu Yhdysvalloissa. Jarvisin mielestä 63 %:n ennustearvo ainakin Yhdysvalloissa on riittävä vakuuttamaan päätöksentekijät juridisesti siitä, että kyseessä on todennäköisemmin työperäinen sairaus kuin päivävastoin. Diagnoosin varmistamiseksi Jarvis suosittelee työpaikka-PEF-seurantaa. Hänen mukaansa yhdistettynä tämä tyypilliseen anamneesiin saadaan 100 %:n herkkyys. Hän katsoo, että jos sekä anamneesi että työpaikka-PEF-seuranta puhuvat ammattiaistmaa vastaan, ei tarvita enää muita tutkimuksia. Hän ei pidä spesifistä keuhkoputkialtistuskoea enää kultaisena standardina ja toteaa, ettei sitä Yhdysvalloissa käytetä nykyään ammattiaistmadiagnostiikassa. Hänen mukaansa diagnoosin varmistamiseksi riittää se, että ensinnäkin osoite-



taan, että potilaalla on astma, ja toisaalta osoitetaan oireiden liittyvän työaltistukseen. Tähän käytetään joko anamneesia tai työpaikka-PEF-seurantaa.

Malon mukaan anamneesi on herkkä, mutta ei tarpeeksi spesifinen keino diagnoosin varmistamiseksi. Tämä koskee sekä epidemiologisessa tutkimuksessa käytettäviä kyselylomakkeita että avointa kliinisessä työssä otettua anamneesia. Anamneesin tärkein tehtävä on selvittää työpaikalla mahdollisesti esiintyvät herkistävät aineet. Jos siellä sellaisia esiintyy, on käynnistettävä selvitykset siitä, onko astma kehittynyt näiden vaikutuksesta.

## 2.4.2 Astman varmistaminen

Astman diagnoosi varmistetaan tutkimalla toistuvasti hengityksen toimintaa. Tässä käytetään hyväksi uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) tai sekuntikapasiteettia ( $FEV_1$ ) sekä bronkodilataatiokoetta. PEF-arvojen 20%:n vaihtelu aamu- ja ilta-arvojen tai eri päivien välillä on astmalle tyypillistä (Eliason ja Degraff 1985, Laitinen ym. 1996). Samoin tyypillistä on obstruktiotilanteessa saavutettu toistuva 15-20 % paraneminen PEF- tai  $FEV_1$  tuloksessa  $\beta_2$ -sympatomimeetin inhaloinnin jälkeen (Meslier ym. 1989, Quanjer ym. 1997). Yhdessä astmalle tyypillisten oireiden, kuten hengenahdistuksen, yskän, ja limanerityksen kanssa, nämä löydökset varmistavat diagnoosin.

Keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkkyyden osoittaminen ei ole välttämätöntä astman varmistamisessa. Ammattiastmassa hyperreaktivateetti saattaa joskus puuttuakin (Hargreave ym. 1984). Altistusmenetelmän ja olosuhteiden validointi on ensiarvoisen tärkeää (Hargreave ym. 1990). Epäspesifisen supistumisherkkyyden osoittamisesta saattaa kuitenkin olla hyötyä määrittäessä aloitusannosta allergeenialtistuskokeessa ja altistuskokeen tulkinnassa (Chang-Yeung ja Lam 1986).

## 2.4.3 Työhön liittyvä keuhkoputkien supistumisherkyys ja epäspesifisen supistumisherkyden muutokset

Euroopan allergologi- ja immunologiyhdistyksen mukaan (Guidelines 1992) astmaoireiden suhde työaltistumiseen voidaan osoittaa työpaikka-PEF-seurannalla. Seuraamalla PEF-arvoja riittävän kauan (vähintään 1 viikko) työn ulkopuolella ja sen jälkeen työssä saadaan arvokasta tietoa työn vaikutuksesta keuhkoputkien toimintaan. Puhalluskäyrien tulkinta vaatii kokenutta tulkitsijaa. Lisäksi edellytetään, että puhallukset ovat luotettavia (kolmen peräkkäisen puhalluksen vaihtelu < 5 %). Tämä tutkimusmenetelmä vie paljon aikaa, ja jos tulos ei ole tyypillinen, ei ammattiastmaa voida sulkea pois.

Alunperin Burge toi systemaattisen PEF-seurannan ammattiastman diagnostiikkaan (Burge ym. 1979 a, b, Burge 1982). Hän totesi, että PEF:n työpaikkaseurannalla oli 100 %:n sensitiivisyys ja spesifisyys tutkittaessa isosyanaattiastmoja ja 83 %:n sensitiivisyys ja 100 %:n spesifisyys tutkittaessa kolofonihartsin aiheuttamia astmoja. Burgen (1982) tulosten mukaan PEF-seuranta on helppointa tulkita silloin, kun potilaalla ei ole säännöllistä anti-inflammatorista lääkitystä tutkimuksen aikana.

Malo (1993) korostaa, että työpaikka-PEF-seuranta on suoritettava mahdollisimman aikaisessa vaiheessa, jolloin tutkittava on vielä työssä. Menetelmä on silloin yleensä yhtä herkkä ja spesifinen varmistamaan diagnoosin kuin kultainen standardi eli keuhkoputkialtistuskoe allergeenilla. PEF-seuranta on työläs ja edellyttää tutkittavan yhteistyötä ja rehellisyyttä sekä hyvää puhallustekniikkaa. PEF-seurantaan voidaan liittää keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkkyyden mittaukset metakoliinilla tai histamiinilla.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että keuhkoputkien epäspesifinen hyperreaktiviteetti vähenee asteittain, kun ammattiastmaa sairastava on pois työstä, ja alkaa taas lisääntyä työhön palattua (Cote ym. 1990, Malo 1993). Tätä ilmiötä on käytetty yhdessä PEF-seurannan kanssa ammattiastman varmistamisessa. Sekoittavana tekijänä voi olla infektio tai muutos esimerkiksi lääkityksessä, joten tulkinta vaatii tarkkuutta.

Cote ym. (1990) käyttivät PEF-seurantaa yhdistettynä epäspesifin supistumisherkkyyden mittaukseen plikatiinihapon aiheuttamassa astmassa. Tutkimuksessa oli 27 potilasta. PEF-seurantaa tehtiin 3 viikkoa työssä ja 2 viikkoa kotona. Keuhkoputkien supistumisherkkyys mitattiin käyttämällä metakoliinialtistusta. Heidän mukaansa PEF-seurannan sensitiivisyys oli 86 % ja spesifisyys oli 89 %. Sensitiivisyys nousi 100 %:iin, jos PEF-analyysi yhdistettiin anamneesiin. Epäspesifisen supistumisherkkyyden mittaaminen ei parantanut tulosta.

Työpaikka-PEF-seurannan ja epäspesifisen supistumisherkkyyden mittaamisen luotettavuutta verrattuna spesifiseen keuhkoputkialtistukseen on tutkinut Perrin (1992). Työssä oli 61 potilasta ja heille tehtiin keuhkoputkialtistuskokeita mm. isosyanaateilla, plikatiinihapolla, jauhoilla, amiineilla, formaldehydillä ja ftaalihappoanhydridillä. Perrin ym. tähdentävät myös, että työpaikka-PEF-seuranta vaatii tutkittavalta hyvää yhteistyötä. Lisäksi seurantaan voi tulla merkittäviä muutoksia ilman herkistäviä tekijöitä pelkästään ärsyttävien, ei-herkistävien tekijöiden vaikutuksesta. Näitä ongelmia on yritetty voittaa siten, että PEF-seurantaan on liitetty epäspesifisen supistumisherkkyyden mittaaminen. Jos työpaikalla on herkistäviä aineita, keuhkoputkien herkkyys metakoliinille tai histamiinille lisääntyy seurantajakson aikana. Supistumisherkkyys asteittain laskee, kun altistuminen lakkaa. Supistumisherkkyyden nousu on ilmeinen erityisesti ns. myöhäisreaktion yhteydessä ja ammattiastmaan tiedetään usein liittyvän myöhäisreaktion. Myös Perrin päätyy kuitenkin siihen johtopäätökseen, ettei epäspesifisen supistumisherkkyyden mittaaminen paranna ammattiastman diagnostiikan sensitiivisyyttä tai spesifisyyttä.

#### 2.4.4 Työperäisen allergeenin osoittaminen ihotestillä tai muilla laboratoriotesteillä

Spesifisten IgE-vasta-aineiden osoittaminen on käyttökelpoinen menetelmä silloin, kun kyseessä on suurimolekyylipainoinen allergeeni (esim. eläinproteiini). Hankalampaa se on, jos herkistävä tekijä on kemikaali, jonka molekyylipaino on pieni (Guidelines 1992).

Ihopistokokeen avulla voidaan osoittaa herkistyminen, jos kyseessä on IgE-välitteinen mekanismi. Tämä edellyttää, että on saatavissa korkealuokkainen antigeenivalmiste. Myönteinen ihoreaktio ei kuitenkaan riitä yksin osoittamaan, että ko. allergeeni on aiheuttanut ammattiastman, mutta se on tärkeä osa diagnostista kokonaisuutta. Seerumin allergeenispesifisten IgE-vasta-aineiden osoittaminen RAST-tekniikalla korreloi yleensä hyvin ihokokeen kanssa, mutta ei yleensä ole niin herkkä (Kemeny 1989). Histamiinin vapautuskoe basofiilisista valkosoluista on toistaiseksi huonosti vakiointu, eikä sitä käytännössä juuri käytetä.

Gotlannin maanviljelijöitä koskevassa tutkimuksessa käytettiin allergioiden selvittämisessä ihopisto- ja RAST-testejä (Hage-Hamsten ym. 1987). Käytettäessä ihopistokoetta saatiin huonepölypunkilla (*Dermatophagoides pteronyssinus*) useimmin myönteinen tulos (6,0 %). Tutkittavina oli 440 maanviljelijää, jotka olivat vastanneet kyselylomakkeeseen ja ilmoittaneet heillä olevan astmaan, allergiseen nuhaan tai allergiseen alveoliittiin viittaavia oireita. Myönteinen ihopistokoe tulos koivulle oli 2,7 %:lla, pujolle 2,0 %:lla ja lehmäepiteelille 9,9 %:lla. Tutkijat pitivät viimeksi mainittua tulosta epäspesifisenä, joka ei vastannut kliinisiä oireita, ja jättivät tämän pois lopullisista tuloksista. Samassa tutkimuksessa RAST-menetelmällä tutkittuna eniten myönteisiä tuloksia saatiin *Lepidoglyphus destructor* varastopunkille 6,8 % ja kotipölypunkille (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 5,2 %. Tutkimuksen mukaan maanviljelijöillä oli vähän positiivisia allergialöydöksiä siitepö-

lyjä ja eläinpeitelejä kohtaan (hevonen, kissa, koira). Viljelijät altistuvat näille allergeeneille päivittäin ja saattavat tulla toleranteiksi. Kotipölypunkin ja varastopunkkien välillä ei tämän työn tekijöiden mukaan ollut ristireagointia, joten korkeat herkistymisprosentit molempia lajeja kohtaan katsottiin todellisiksi (Hage-Hamsten ym. 1987).

Sittenkin on kuitenkin osoitettu merkittävää ristireagointia huonepölypunkkien ja varastopunkkien välillä. Ebner ym. (1994) käyttivät immunoblottausta ja ristiinajettua radioimmuno-elektroforeesia ja pystyivät osoittamaan ristiinreagoivia proteiineja *Dermatophagoides pteronyssinuksen* ja *Lepidoglyphus destructorin* ja *Acarus siron* välillä. Tässä työssä havaittiin myös, että monilla kaupunkilaisilla (61,5 %:lla) oli spesifistä IgE:tä ainakin yhtä varastopunkkia kohtaan.

Myös van Hage-Hamstenin työryhmä muutti lisätutkimusten myötä kantansa ristireagointiin (Johanson ym. 1994). He havaitsivat ristireagointia *Dermatophagoides pteronyssinuksen* ja *Acarus siron* välillä, samoin *Dermatophagoides pteronyssinuksen* ja *Tyrophagus putrescentiae* välillä. Lisäksi *Lepidoglyphus destructorin* ja *Acarus siron* välillä oli vahva ristireagointi ja *Lepidoglyphus destructorin* ja *Tyrophagus putrescentiae* välillä heikko ristireagointi.

Lisäksi eri viljalajien välillä on osoitettu ristireagointia. Spesifinen IgE korreloi merkittävästi vehnän, rukiin ja ohran välillä. Edelleen RAST-inhibitio osoitti näiden viljojen sisältävän ristireagoivia proteiineja (Sandiford ym. 1995).

Tanskalaiset ovat julkaisseet työn, jossa tutkittiin allergian esiintyvyyttä tanskalaisten maanviljelijöiden keskuudessa (Iversen ja Pedersen 1990). Tutkittavat olivat valikoimattomia maanviljelijöitä, joista 2/3 oli sikataloutta harjoittavia ja 1/3 lypsykarjatilallisia, yhteensä 187 maataloustyöntekijää: positiivinen RAST-tulos kotipölypunkkia (*Dermatophagoides pteronyssinus*) kohtaan oli 6,4 %:lla ja jotakin varastopunkkia kohtaan 5,3 %:lla. Lehmäepiteelille ihopistokoe antoi positiivisen tuloksen 6 %:lla. Sika oli positiivinen 3 %:lla, koivu 6 %:lla ja viljat 3-7 %:lla.

Iversen ym. (1990) tekivät allergiatutkimuksia myös 47:lle astmaa sairastavalle maanviljelijälle. Ihopistokoe lehmää kohtaan oli positiivinen 8,5 %:lla ja jotakin varastopunkkia kohtaan 21,3 %:lla. Tässä ryhmässä RAST-tutkimus jotakin varastopunkkia kohtaan oli positiivinen 17 %:lla ja huopölypunkkia kohtaan samoin 17 %:lla. Jotakin viljaa kohtaan positiivinen ihopistokoe oli 6 %:lla.

Rautalahti ym. tutkivat terveitten ja tupakoimattomien viljelijöiden atooppista herkistymistä sekä tavanomaisille että työperäisille allergeeneille (Rautalahti ym. 1987). Vertailuväestönä olivat terveet, tupakoimattomat opettajat. Viljelijöillä positiivinen ihopistokoe oli lehmäepiteeliä kohtaan merkittävästi korkeampi (14 %) kuin opettajilla (1,2 %). Kaura antoi positiivisen tuloksen 5,4 %:lla viljelijöistä ja 1,2 %:lla opettajista. Muut viljat ja siitepölyt antoivat matalia positiivisia lukuja molemmissa väestöryhmissä. Opettajilla oli hieman enemmän positiivisia tuloksia kissan ja koiran epiteeliä kohtaan ja selvästi enemmän positiivisia pujo-reaktioita.

Virtanen on työryhmineen selvittänyt lehmäepiteeliantigeenin rakennetta (Virtanen ym. 1996, 1998). Hän on immunologisin menetelmin löytänyt lehmäallergeenin pääkomponentin (BDA 20). Tämä tulee olemaan tulevaisuudessa parempi menetelmä lehmäallergian diagnosoinnissa kuin kokonaisantigeeni (BEA). Samaa tutkimuslinjaa on jatkanut Ylönen ym. (1992).

1970-luvun lopussa Cuthbert tutki Orkney-saarten maanviljelijöitä, joilla oli allergiaoireita heidän työskennellessään heinäladossa tai navetoissa (Cuthbert ym. 1984, Cuthbert ja Jeffrey 1993). Hän testasi ihopistokokeella ja RAST-kokeella 38 allergista maanviljelijää ja 13 kaupunkilaista. Viljelijät reagoivat voimakkaimmin varastopunkeille ja kaupunkilaiset kotipölypunkeille. Viljelijät luonnollisesti altistuvat enemmän varastopunkeille, mikä selittää tämän eron. Varastopunkki-allergisille viljelijöille suoritettiin myös keuhkoputkialtistuskokeita *Lepidoglyphus destructor* -punkilla, ja tutkittavat saivat selviä hengitystieoireita, joita ei ilmennyt kontrolliaineella. Varastopunkeille negatiivinen ryhmä ei saanut oireita kummassakaan altistuksessa. Tutkijat katsoivat osoitetuksi, että varastopunkeilla on todistettavasti allergisia hengitystieoireita aiheuttava vaikutus navetoissa ja heinäla-

doissa työskenteleviin viljelijöihin. He antoivat tälle oireistolle englanninkielisen nimen ”Barn allergy”.

Toisessa työssään Cuthbert testasi ihopistokokeella 205 maanviljelijää ja löysi lehmäepiteeliposiitiivisia vain 1,95 %. Huonepölypunkkiposiitiivisia oli 17,1 %. Varastopunkkeja ei tässä työssä varsinaisesti testattu (Cuthbert 1981).

Varastopunkkeja on kosteissa maatalouden tuotantotiloissa kaikkialla, mutta eniten niitä on paa-latussa heinässä. Tuoreessa heinässä ei juurikaan ole punkkeja, mutta varastotiloissa punkit valtaavat heinäpaalit nopeasti (Cuthbert ja Jeffrey 1993). On laskettu, että 1 g heinää voi sisältää jopa 1 500 punkkia ja 27 kg painava paali sisältää näin ollen 40 miljoonaa punkkia. Ennen eläinten ruokkimista navetta-ilmassa on 2-25 punkkia/m<sup>3</sup>. Kun heinäpaali on avattu ja jaettu eläimille, on 1 m<sup>3</sup>:ssä ilmaa punkkeja 150-1500, jotka jäävät leijumaan pitkäksi aikaa hengitysvyöhykkeelle. Skotlantilaisista viljelijöistä *Tyrophagus longior* -positiivisia oli 15 %, *Acarus farris* -positiivisia 14 % ja *Lepidodoglyphus destructor* -positiivisia 21 %. Kotipölypunkki *Dermatophagoides pteronyssinus* -positiivisia oli 13 %. Tutkimuksessa oli mukana 290 maanviljelijää (Cuthbert ja Jeffrey 1993).

Suomessa Leskinen ja Klen (1987) totesivat *Tydeus*- ja *Tarsonemus*-lajien olevan yleisimmät varastopunkit suomalaisissa navetoissa. *Tyrophagus longior* ja *Acarus farris* olivat sen sijaan harvinaisia.

#### 2.4.5 Viljanpölyn aiheuttamat hengitytieongelmat maataloudessa

Viljanpölyn aiheuttamia vaikutuksia hengitysteihin on tutkittu runsaasti. Zedja ym. (1993) julkaisivat aiheesta monipuolisen kokoomakirjoituksen. Arviolta 40 % viljanpölyn partikkeleista on < 5 µm läpimitaltaan, joten ne pääsevät pienimpiin hengitysteihin asti. Paitsi itse viljanpölyä on mukana vaihteleva määrä rikkakasvimateriaalia, hyönteisiä, varastopunkkeja, bakteereja ja niiden aineenvaihduntatuotteita, mm. endotoksiinia, hometta, kivipölyä ja kemikaaleja. Näistä neljä ryhmää ovat merkittävimpiä: viljanpöly, endotoksiinit, varastopunkit ja homeet (Rylander ja Jacobs 1994, Rylander 1997). Vaikutukset keuhkoputkiin ovat sekä immunologisia että ei-immunologisia.

Ei-immunologisena reaktiona viljanpöly aiheuttaa neutrofiilisten valkosolujen kertymistä alveoleihin ja keuhkoputkien seinämiin. Mekanismissa ovat mukana mm. komplementin aktivaatio, makrofagien lisääntynyt kemotoksisten tekijöiden tuotanto ja lymfosyyttien lisääntynyt interleukiinituotanto. Myös endotoksiinit lisäävät interleukiinieritystä (Schwartz ym. 1995). Kaikki tämä johtaa arakidonihappo-metabolian lisääntymiseen ja paikallisiin inflammatorisiin reaktioihin (Zedja ym. 1993). Immunologiset reaktiot voivat olla sekä I-tyyppin (IgE-välitteisiä) että mahdollisesti III-tyyppin (immunokompleksivälitteisiä) reaktioita. Viljanpöly aiheuttaa histamiinin vapautumista syötösoluista, ja histamiini on merkittävä välittäjäaine ns. varhaisvaiheen reaktiossa allergisessa astmassa. Viljanpölyn aiheuttamaa allergista mekanismia ei kuitenkaan ole pidetty erityisen merkittävänä tautimekanismina. Blainey ym. (1990) mukaan 30 %:lla niistä, joilla on positiivinen ihotulos viljanpölylle, on työhön liittyviä astmaoireita, kun taas 66 %:lla varastopunkkiposiitiivisista on vastaavasti työhön liittyviä astmaoireita.

On ilmeistä, että viljanpölyssä on useita osatekijöitä, jotka aiheuttavat respiratorisia haitallisia vaikutuksia ja mekanismit ovat sekä ei-immunologisia että immunologisia. Seurauksena on inflammaatio ja keuhkoputkien supistumisherkkyys sekä bronkusobstruktion kehittyminen.

Jatkuva altistuminen runsaalle määrälle viljanpölyä aiheuttaa lisääntyvää keuhkofunktion alenemista (Blainey 1990). Vuosittain FEV<sub>1</sub>- ja FVC-arvot laskevat 30-60 ml ja FVC laskee jopa enemmän. Viitteitä on siitä, että viljanpölyn spesifi vaikutus keuhkofunktioon olisi jopa enemmän restriktiivinen kuin obstruktiivinen. Pitkäaikaisvaikutukset keuhkofunktioon näyttävät syntyvän, jos pölypitoisuus ylittää arvon 5 mg/m<sup>3</sup>.

Manfreda ym. ei toisaalta havainnut viljanpölyaltistukseen liittyvää keuhkojen toiminnan heikkenemistä maanviljelijöillä (Manfreda ym. 1989). Tutkimuksessa oli mukana lähes 2 000 maanviljelijää. Ihopistokokeiden mukaan positiivisia varastopunkkireaktioita oli noin 20 %:lla ja viljanpölyseokselle herkistyneitä oli 8 %. Selvityksen mukaan hengitystieoireet, kuten yskä, limaneritys ja hengityksen vinkuminen, lisääntyvät iän myötä ja ovat selvästi yhteydessä tupakointiin. Viljanpölyaltistuksella ei siis havaittu olevan näitä oireita merkittävästi lisäävää vaikutusta eikä myöskään vaikutusta keuhkojen toimintaan.

#### 2.4.6 Työperäisen allergeenin osoittaminen astman aiheuttajaksi spesifisen keuhkoputkialtistuksen avulla

Spesifinen keuhkoputkialtistuskoe on ollut tärkeä menetelmä, jonka avulla on pyritty varmistamaan ammattiastman diagnoosi. Erityisesti silloin, kun on kyseessä aine, jonka ei ole aiemmin tiedetty aiheuttavan herkistymistä, tai kun työpaikalla on useita mahdollisia herkistäjiä, on keuhkoputkialtistuskoe arvokas tutkimusmenetelmä.

Euroopan allergologi- ja immunologiyhdistyksen mukaan keuhkoputkialtistuskoea ei tarvita, kun muilla tavoin on objektiivisesti osoitettu astmaoireiden liittyvän työhön silloin, kun tutkittava on altistunut tekijälle, jonka tiedetään aiheuttavan ammattiastmaa, tai kun on osoitettu positiivinen ihokoe ja spesifinen IgE. Näissä tilanteissa edellytetään kuitenkin, että astma-anamneesi (clinical history) on ammattiastmalle tyypillinen.

Altistuskoe täytyy suorittaa keskuksessa, jossa on kokenut henkilökunta ja jossa on huolehdittu potilasturvallisuudesta. Käytettävät allergeenipitoisuudet eivät koskaan saa ylittää työpaikalla esiintyviä pitoisuuksia. Potilasta on myös seurattava kokeen jälkeen riittävän kauan (24 h), jotta voidaan rekisteröidä mahdolliset myöhäisreaktiot (Guidelines 1992).

Altistuskokeet vievät paljon aikaa ja voimavaroja eivätkä ole täysin riskittömiä. Kielteinen tulos ei myöskään täysin sulje pois ammattiastmadiagnoosia. Menetelmä on monimutkainen, ja siihen sisältyy monia virhelähteitä.

Toinenkin kansainvälinen ohjeisto keuhkoputkialtistuksen käyttämisestä ammattiastman diagnostiikassa on julkaistu (Cartier 1989). Sen mukaan ammattiastmadiagnoosin varmistamiseksi ei riitä sitä tukeva anamneesi ja astman osoittaminen. Tarvitaan lisäksi näyttöä siitä, että astma on aiheutunut työssä altistumisesta. Tämä ohjeisto hyväksyy ammattiastmaksi myös sellaisen jo aiemmin todetun astman, joka alkaa oireilla enemmän työpaikan spesifin altisteen seurauksena. Usein on kuitenkin vaikea erottaa tätä epäspesifisistä ärsyttävistä tekijöistä. Keuhkoputkialtistuskokeen merkitys korostuu erityisesti silloin, kun astman työperäisyys on epäselvä tai kun sitä käytetään tieteellisen tutkimuksen välineenä.

Spesifinen keuhkoputkialtistuskoe on Malon (1993) mukaan edelleen diagnostiikan kultainen standardi. Kokeet on tehtävä keskuksissa, joissa ne hallitaan, ja turvallisuudesta on huolehdittava. Altistusajan ja aloitusannosten on oltava riittävän matalia, jottei aiheuteta hallitsemattomia reaktioita. Suuret allergeeniannokset voivat aiheuttaa ns. välittömän epäspesifisen ärsytysreaktion, ja tämä vaikeuttaa tuloksen tulkintaa ja lisää väärän positiivisen testituloksen vaaraa.

Cote ym. (1990) toteaa, että spesifiä keuhkoputkialtistuskoea ei tarvitse tehdä, jos sekä anamneesi että PEF-seuranta puhuvat ammattiastmadiagnoosia vastaan. Jos jompikumpi on epäilyttävä, on keuhkoputkialtistuskoe tehtävä, jotta voidaan sulkea pois väärät myönteiset tapaukset.

Perrin ym. (1992) suosittelee seuraavaa etenemistapaa ammattiastmadiagnostiikassa: jos työpaikalla on yksi tunnettu herkistävä tekijä ja tutkittavalla on selvä keuhkoputkien supistumisherkkyys, olisi ensin tehtävä spesifinen keuhkoputkialtistuskoe. Jos se jää kielteiseksi, tehdään PEF-seuranta. Jos työpaikalla on useita herkistäviä tekijöitä, tehdään ensin PEF-seuranta ja keuhkoputkien supis-

tumisherkkyyden mittaaminen. Useiden keuhkoputkialtistuskokeiden tekeminen vie paljon aikaa. Perrin ei pidä keuhkoputkialtistuskokeita nykyisillä metodeilla potilaalle vaarallisina ja on sitä mieltä, että PEF-seurannassa voi olla enemmän riskejä potilaan altistuessa työpaikan herkistäville tekijöille.

Laaja yhteenveto spesifisen keuhkoputkialtistuskokeen käytöstä työperäisen astman diagnostiikassa on Vandenplas ja Malon (1997) kokooma-artikkeli. He käsittelevät perusteellisesti diagnostiikan kaikkia osa-alueita. Heidän mukaansa spesifinen keuhkoputkialtistus on paras ja luotettavin diagnostinen menetelmä ammattiastman varmistamiseksi. Tekijöiden mukaan spesifisen altistuskokeen indikaattorit ovat seuraavat: a) ammattiastman varmistaminen silloin, kun potilas on jättänyt työnsä eikä voi siihen enää palata esim. työpaikka-altistusta varten, b) kun ammattiastma-diagnoosi on varmistettava tai suljettava pois nopeasti, c) kun työpaikka-altistukseen mahdollisesti liittyisi vakavan astmareaktion riski, d) kun astmaoireiden tarkka syy-yhteys epäiltyyn allergeeniin on selvitettävä suojaustoimenpiteitä varten, e) kun epäillyn allergeenin / kemikaalin ei ole aikaisemmin todettu aiheuttaneen ammattiastmaa. Lopulta spesifinen altistuskoe on kirjoittajien mukaan aina paras vaihtoehto silloin, kun käytettävissä on siihen kouliintunut tutkija ja tutkimuskeskus.

Tutkijat ottavat sen kannan, että spesifinen keuhkoputkialtistuskoe voidaan useimmiten tehdä polikliinisesti. Potilasta tulee kuitenkin seurata 8 tuntia mahdollisen myöhäisreaktion vuoksi. Jos potilaalla on oireita, hänet on otettava seurantaan osastolle. Kontrollialtistus on aina tehtävä ennen tutkittavaa allergeenia. Kirjoittajien mielestä kokeiden ”sokkouttamisella” ei voiteta mitään. Tässä artikkelissa suositellaan myös epäspesifisen keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittausta hyödyllisenä lisätutkimuksena. Jos spesifinen altistus jää negatiiviseksi, mutta epäspesifinen supistumisherkyys lisääntyy, kannattaa spesifinen altistus uusia seuraavana päivänä. Toinen mahdollisuus on palauttaa potilas työhön ja uusia altistus muutama viikko myöhemmin.

Kirjoittajien mielestä epäspesifisen supistumisherkkyyden puuttuminen oireiselta potilaalta sulkee pois ammattiastmadiagnoosin edellyttäen, että mittaaminen tehdään välittömästi työpäivän jälkeen. Jo viikonlopun mittainen tauko työn ja mittauksen välillä saattaa kuitenkin sammuttaa epäspesifisen supistumisherkkyyden.

Artikkelin mukaan tutkittaessa suuren molekyylipainon omaavan altisteen aiheuttamaa astmaa, on usein käytettävissä immunologinen testi so. ihopistotesti ja/tai RAST-testi. Näiden tutkimusten sensitiivisyys keskimäärin on n. 95 % ja spesifisyys n. 85 % (Osterman ym. 1985, Cartier ym. 1986, Bardy ym. 1987, Bernstein ym. 1987, Smith ym. 1990, Merget ym. 1993). Kun anamneesi tukee ammattiastmadiagnoosia ja kun on osoitettavissa epäspesifinen supistumisherkyys sekä ihopisto- ja / tai RAST-testi on positiivinen, on 90 %:n todennäköisyys, että potilaalla on ammattiastma. Kirjoittajat toteavat, että vielä jää 10 %:n epävarmuus ja mahdollisuus väärin positiivisiin diagnooseihin. Pienimolekyyllisistä aineista ei yleensä ole saatavissa immunologisia testejä, joten altistuskoe niiden kohdalla on erityisen keskeinen.

Kirjoituksessa painotetaan, että epidemiologisissa tutkimuksissa spesifinen keuhkoputkialtistuskoe on saanut aikaan astmaattisen reaktion potilaalle, jolla ei ole ollut mitään ammattiastmaan viittaavaa oireilua. Näillä potilailla on ollut positiivinen immunologinen testi ja epäspesifinen supistumisherkyys. Tällä perusteella heille on tehty spesifinen altistuskoe (Malo ym. 1990, Tarlo ym. 1990, Vandenplas ym. 1995). Kirjoittajien mukaan kyse on näissä tapauksissa latentista tai prekliinisestä astmasta. Tämä saadaan näkyviin vain tarpeeksi voimakkaalla tai pitkäkestoisella altistuksella. Toinen vaihtoehto oireettomuudelle on se, etteivät jotkut potilaat riittävästi tunnista oireitaan eivätkä osaa niistä raportoida. Vandenplas ja Malon mukaan spesifinen altistuskoe on hyödyllinen paljastamaan nämä potilaat aikaisessa vaiheessa.

American Thoracic Society on julkaissut raportin maatalouden terveyshaitoista (American Thoracic Society 1998). Sen mukaan spesifinen altistuskoe on varmin tapa varmistaa diagnoosi, mutta katsoo, että vain hyvin harvoissa keskuksissa on riittävä tietotaito tällaiseen diagnostiikkaan. Raportti suosittelee työpaikka-PEF-seurantaan työperäisen astman tutkimiseksi.

Taivainen ym.(1994) julkaisi tutkimuksen lehmänkarvaepiteelin aiheuttaman astman diagnostiikasta 1994. Aineisto käsitti 100 potilasta. Tässä työssä on tarkasteltu keuhkoputkialtistuskokeen ja ihopistokokeen sekä RAST-kokeen merkitystä diagnoosin muodostumisessa. Tutkimustulokset osoittivat, että altistuskoepositiivisilla oli myös ihopistokoe lehmää kohtaan myönteinen 94 %:lla. Altistuskoe negatiivisista ihopistokoe oli myönteinen 27 %:lla. RAST-tulos oli myönteinen 82 %:lla altistuskoepositiivisista. Myönteisen ihopistokokeen sensitiivisyys suhteessa keuhkoputkialtistukseen oli 94 % ja spesifisyys oli 73 %. Vastaavasti positiivisen RAST-tuloksen ( $\geq 0,35$  ku/l) sensitiivisyys oli 82 % ja spesifisyys 94 %. Tutkimuksen mukaan selvästi positiivinen ihopistokoe tai RAST-tulos viittaa karjanhoitotyötä tekevällä astmaatikolla lehmän epiteelin aiheuttamaan astmaan ja keuhkoputkialtistusta ei silloin tarvita. Jos sekä ihopistokoe että RAST-tulos ovat positiiviset, on diagnoosi entistä varmempi ilman altistuskoeettakin. Mikäli molemmat ovat negatiivisia, on yleensä turha jatkaa tutkimusta keuhkoputkialtistuskokeella.

Altistuskokeen merkitystä jauhoastman diagnostiikassa on tutkinut Muittarin työryhmä 1994. Tutkimuksessa oli mukana 82 potilasta. Tutkimuksessa ei todettu tilastollista riippuvuutta metakoliinialtistuksen ja jauhoaltistuksen välillä. Riippuvuutta ei todettu myöskään ihopistokokeen ja altistuskokeen välillä. Sen sijaan RAST-tuloksen ja altistuskokeen välillä oli merkitsevä riippuvuus. Tutkimuksessa pääteltiin, että selvästi positiivinen RAST-tulos kertoo suuremmasta määrästä spesifisestä IgE:stä kuin heikosti myönteinen ihopistotulos.

#### 2.4.7 Ammattiastmaa aiheuttavat aineet molekyylipainon mukaan jaoteltuna

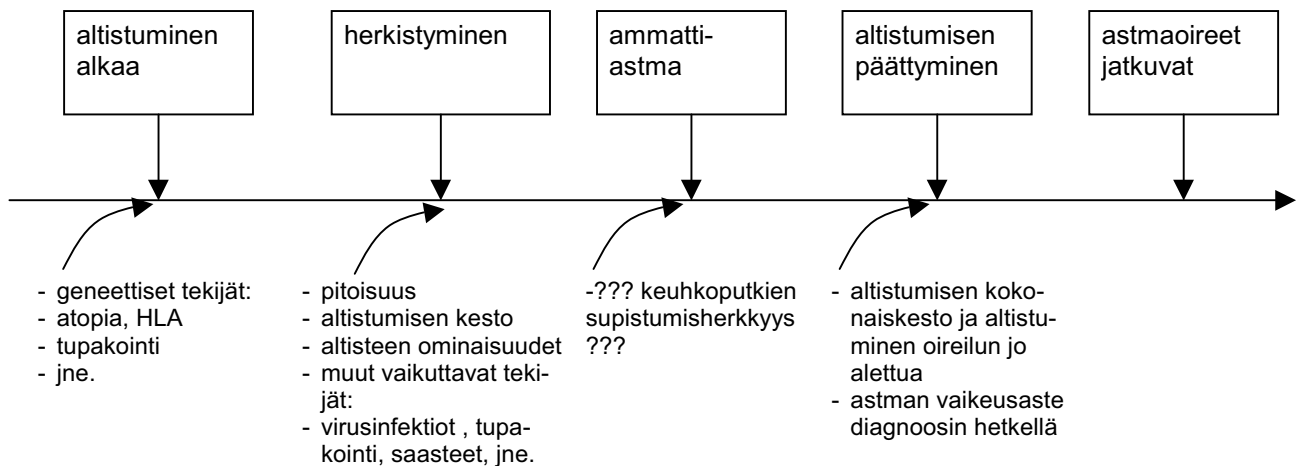
Ammattiastmaa aiheuttavat aineet jaetaan yleisesti sen mukaan, onko niiden molekyylipaino suuri (valkuaisaineita, esim. eläinproteiinit) (Noverly 1989) vai pieni (farmakologiset aineet) (Butcher 1989). Raja-arvo on 1 000 D. Monille suurimolekyylipainoisille aineille on saatavissa immunologisia testejä, kuten ihotestejä ja spesifisen IgE:n osoituksia. Jos voidaan osoittaa positiivinen ihereaktio tietylle aineelle ja samanaikaisesti bronkiaalinen hyperreaktiviteetti, on tämän aineen aiheuttama ammattiastma hyvin todennäköinen; Malon mukaan 80 %:ssa.

Pienimolekyylipainoisen aineen aiheuttaman ammattiastman mekanismi on epäselvä, eikä immunologisia testejä yleensä ole. Malo on sitä mieltä, että tässä on luotettava bronkiaalisen hyperreaktiviteetin mittauksiin. Hänen mielestään ammattiastma on suljettu pois, jos tutkittavalla ei todeta hyperreaktiviteettia hänen työskenneltyään vähintään 2 viikkoa olosuhteissa, joissa ko. farmakologinen aine esiintyy (Malo 1993).

#### 2.4.8 Ammattiastman taustatekijöitä

Malon työryhmä (1992) on tutkinut myös niitä taustatekijöitä, jotka vaikuttavat ammattiastman syntymiseen. Näitä ovat mm. herkistävän aineen luonne ja rakenne, potilaan ikä, atopia ja altistumisen ajallinen ilmeneminen, so. jatkuva vai jaksottainen. Työpaikalla eivät kaikki sairastu allergisiin oireisiin huolimatta altistuksesta. Tämä koskee myös maataloutta. Tärkeä tekijä on perimä. Atooppikko on herkempi sairastumaan allergiseen - myös työperäiseen - astmaan kuin ei-atooppikko (Malo ym. 1992). Pienimolekyylipainoinen farmakologinen aine näyttää aiheuttavan astmaoireiden puhkeamisen nopeammin kuin suurimolekyylipainoinen aine. Rungas altistuminen lisää sairastumisriskiä molempien aineryhmien kohdalla. Atooppinen tausta lisää sairastumisriskiä suurimolekyyliselle aineelle altistuttaessa, mutta ei pienimolekyyliselle aineelle altistuttaessa. Atopian vaikutus ei näytä olevan kuitenkaan kovin merkittävä tekijä sairastumisessa. Sen sijaan iän vaikutus on merkittävämpi. Mitä nuorempi työntekijä on, sen herkemmin hän sairastuu. Malo ym. on laskenut, että

oireiden alkaminen nopeutuu 4% vuodessa iän laskiessa. Siis 10 vuotta työtoveriaan nuorempi työntekijä saa oireita 40 % aikaisemmin. Jos tutkittava saa spesifisessä keuhkoputkialtistuskokeessa myöhäisreaktion, hänellä on myöhemmin suurempi riski sairastua ammattiastmaan, kuin jos altistuskokeessa esiintyy pelkkä varhaisreaktio.



Ammattiastman kulku ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Kuva kirjasta ”Asthma in the workplace” (s. 130). Käännös tutkimuksen tekijän.



## **2.5 Epäorgaanisten kaasujen aiheuttamat hengitystieongelmat maataloudessa**

Karja tuottaa suuria määriä biomassaa, lantaa ja virtsaa. Tämä sekoittuu muuhun orgaaniseen materiaaliin, mm. kuivikkeisiin. Navettailmaan syntyy jatkuvasti varsinkin epäorgaanisia kaasumaisia yhdisteitä. Näitä ovat esim. metaani, rikkivety, ammoniakki ja hiilidioksidi (de Pico 1992, Pratt 1993).

Sekä metaania että rikkivetyä syntyy myös lannan varastoinnin yhteydessä. Metaani on ilmaa kevyempää, ja tästä syystä voi syntyä alueita, joissa on happikato. Rikkivety on ilmaa raskaampaa ja se kyllästyy työtilojen alaosiin. Keuhkoissa se suurina pitoisuuksina keskeyttää hapen metabolian ja johtaa hypoventilaatioon ja apneaan.

Ammoniakki on limakalvoja ärsyttävä kaasu, jonka pitoisuus ei yleensä navettaympäristössä nouse niin suureksi, että siitä olisi vakavia terveyshaittoja. Ammoniakki on suurempi ongelma sikaloissa.

Hiilidioksidia syntyy karjan hengitystoiminnan ja lannan käymisen seurauksena. Hiilidioksidipitoisuuden noustessa yleensä hapen määrä vastaavasti laskee. Hiilidioksidin pitoisuuden nousu on viite ilmastointijärjestelmän heikkoudesta.

### 3. Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää :

- A. Karjarakennusten työhygieenisten tekijöiden merkitys ammattiastmaan sairastuvuudessa
- B. Ammattiastmaksi todettujen astmatapausten etiologia
- C. Mikä on ollut vallitseva tutkimuskäytäntö Suomessa viljelijän ammattiastman diagnostiikassa.  
Tutkimuskohteena on erityisesti lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma
- D. Tuloksiin perustuen pohtia maatalouden ammattiastman diagnoosin rakennetta ja esittää kliinisesti käytännöllinen ja perusteltu tutkimusmalli

## 4. Viljelijän Astma -ohjelman rakenne

Tämä tutkimus oli osa Viljelijän Astma -ohjelmaa. Se koostui kolmesta osakokonaisuudesta:

- A. Postikysely MELA:n rekisterissä oleville ammattiasmapotilaille
- B. Kliininen osa. Monikeskustutkimus viljelijöiden uusista astmatapauksista
- C. Työhygieeninen osa. Tilakäynnit astmaatikkojen ja verrokkien tiloilla

Kysely (A) lähetettiin vuosina 1986- 89 MELA:n rekisteriin tulleille ammattiasmapotilaille. Tutkimuksessa selvitettiin astman syntyyn vaikuttaneita tekijöitä ja kartoitettiin sairastumisen jälkeen tilalla tehtyjä muutoksia sekä potilaitten selviytymistä työssään. Postikysely oli esitutkimus, ja sen avulla suunniteltiin ohjelman jatkoselvityksiä. Kyselyn tulokset on julkaistu erikseen Työ ja Ihminen -aikakauskirjassa (Hanhela ja Iivonen 1993). Tätä osiota ei käsitellä enempää tässä yhteydessä.

Kliininen (B) ja työhygieeninen (C) osa toteutettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti yhteistyössä tämän tutkimuksen tekijän ja työhygieenikko Rauno Hanhelan kesken. Kliininen osatutkimus suoritti astman diagnostiikan, ja työhygieeninen osatutkimus selvitti ammattiasmaan sairastuneiden viljelijöiden ja verrokkien työperäistä altistumista ilman epäpuhtauksille tuotantorakennuksissa. Samoja tutkimustuloksia on osin käytetty kummassakin osajulkaisussa, mutta molemmilla tutkimuksilla oli täysin erilaiset lähtökohdat ja tavoitteet.

## 5. Aineisto

### 5.1 *Kliininen osa: monikeskustutkimus viljelijöiden uusista astmatapauksista*

Aineistoa kerättiin syksystä 1992 kevääseen 1994 viidessä eri keuhkosairauksien klinikassa. Mukana olivat Pohjois-Karjalan keskussairaala, Kuopion, Tampereen ja Turun yliopistolliset keskussairaalat, Päivärinteen sairaala sekä viimeisenä talvena myös Härmän sairaalan keuhkosairauksien klinikka.

Tutkimusaineisto kerättiin em. klinikkoihin astmaepäilynä lähetetyistä viljelijöistä. Lopulliseen aineistoon otettiin mukaan vain ne, joille asetettiin astmadiagnoosi. Aineiston kokonaismäärä on 168 potilasta, joista 108:lla on ammattiastma ja 60:llä muu astma.

Tutkimukseen saatiin TAYS:n eettisen toimikunnan lupa. Koska tutkimus oli normaalia kliinistä toimintaa, ei muitten sairaaloiden osalta katsottu tarpeelliseksi hankkia eettisten toimikuntien lupaa. Sairauskertomusten tutkimista varten hankittiin kunkin sairaalan johtavien lääkäreiden suostumus.

### 5.2 *Tilakäynnit astmaatikkojen ja verrokkien tiloilla*

Tilakäynnit suoritti ylitarkastaja Rauno Hanhela. Tulokset on julkaistu kokonaisuudessaan erillisenä tutkimuksena (Hanhela 1999). Hanhelan tutkimuksessa on työhygieeninen näkökulma, ja tässä yhteydessä mittaustuloksia hyödynnetään vain niiltä osin, kuin se on kliinisen osan täydentämiseksi ja diagnostiikan kannalta tarpeellista.

Tilakäynneillä tehtävien työoloselvitysten tavoitteena oli löytää tuotantorakennuksista, rakennusten työhygieenisistä olosuhteista sekä työtavoista ja työmenetelmistä tekijöitä, jotka olivat johtaneet astman syntyyn. Tilakäynnit suoritettiin sisäruokintakauden aikana niiden viljelijöiden tiloille, joilla kliinisen osan tutkimuksissa oli todettu varma tai hyvin todennäköinen lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma. Tilat olivat nautakarjatilaja.

Jokaiselle astmaan sairastuneelle viljelijälle valittiin MELA:n asiamiesten ja rekisterin avulla terve verrokkiviljelijä, jonka työolot olivat mahdollisimman verrannolliset astmatutkimuksissa olleiden viljelijöiden tiloihin nähden. Valintakriteereinä olivat viljelijän ikä ja tilan karjamäärä. Tilakäynnit tehtiin peräkkäisinä päivinä. Sekä astmaatikkojen että verrokkien tiloja oli 49.

## 6. Menetelmät

### 6.1 Kliininen osa: monikeskustutkimus uusista astmatapauksista

#### 6.1.1 Tutkimuspotilaat

Kussakin klinikassa keuhkosairauksiin perehtynyt lääkäri teki potilaan alkuhaastattelun. Potilas kelpuutettiin mukaan tutkimukseen, jos hän oli päätoiminen viljelijä ja hänellä todettiin astma. Anamneesin ei tarvinnut tukea ammattitautiepäilyä. Tutkimukseen osallistuneet keuhkoklinikat varmistivat astmadiagnoosit itsenäisesti käyttäen PEF-seurantaa, keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkkyyden määrittystä ja keuhkojen toimintakokeita tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Tutkimussuunnitelman mukaisesti kaikki potilaat osallistuivat kyselytutkimukseen (6. 1. 2). Ihopistokoe tehtiin kaikille tutkimusta varten suunnitellulla allergeenivalikoimalla (6. 1. 4. 1). Kaikista potilaista määritettiin valikoidut RAST-tutkimukset (6. 1. 4. 2), ja harkinnan mukaan potilaille tehtiin spesifisiä keuhkoputkialtistuskokeita (6. 1. 4. 3).

Klinikat päättivät itsenäisesti siitä, esitettiinkö tutkimuksissa todettua viljelijän astmaa ammattitaudiksi vai oliko kyseessä muu astmasairaus.

#### 6.1.2 Kyselytutkimus

Kaikki potilaat täyttivät kliinisten tutkimusten yhteydessä kyselylomakkeen (liite 2). Sen avulla kerättiin tietoa tutkittavien oireista ja niiden taustatekijöistä. Kysymyksiä oli kaikkiaan 32. Ne olivat pääosin samoja, joita käytettiin ” Viljelijöiden työterveyshuollon seuranta- ja kehittämistutkimuksessa 1985-1987” (Notkola ym. 1990). Potilailta kysyttiin tilan tuotantosuuntaa ja hyötyeläinten lukumäärää, eri työvaiheita ja tuotantorakennusten ikää ja ilmanvaihtoa. Tutkittavien vanhempien allergiaoireet selvitettiin, samoin potilaiden tupakointi. Kysymyksiä kohdistettiin potilaiden kokemiin hengitystieoireisiin ja siihen, mihin työvaiheisiin oireet liittyivät. Hengityssuojainten käyttö ja työvaatteiden säilytys kysyttiin erikseen. Potilaan ja hänen vanhempiansa allergisia sairauksia selvitettiin tarkemmin tilakäyntien yhteydessä (ks. jäljempänä).

#### 6.1.3 Työhön liittyvän keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkkyyden muutokset ja PEF-seuranta

Alkuperäisen tutkimussuunnitelman mukaan työpaikka- PEF-seuranta ja supistumisherkkyyden muutosten mittaaminen ei kuulunut tutkimusmenetelmiin (Guidelines 1992). Tutkimuksen kuluessa työpaikka- PEF-mittausten käyttö kuitenkin yleistyi työperäisiä astmoita tutkittaessa, ja siksi mukaan on otettu esimerkkitapauksia liitteenä. Tässä tutkimuksessa potilas puhaltaa valveilla ollessaan 2 tunnin välein kolme PEF-arvoa, joissa ei saa olla yli 20 litran vaihtelua. Samaa mittaria käyttäen tehdään seuranta sekä kotijaksoneen että työssä ollen. Jos yöllä on herättäviä ahdistuskohtauksia, myös silloin suoritetaan puhalluksia. Keuhkoputkia avaavien lääkkeitten käyttö merkitään muistiin.

Käyrä piirretään valitsemalla kunkin päivän paras ja huonoin puhallus. Parhaat ja huonoimmat PEF arvot yhdistetään kahdeksi erilliseksi käyräksi samalle kaavakkeelle (Burge ym. 1979 a, b, Burge 1982).

## 6.1.4 Allergologiset tutkimukset

### 6.1.4.1 Ihopistokeet

Kaikille potilaille tehtiin ihopistokoe (prick-testi) tutkimusta varten suunnitellulla allergeenivalikoimalla. Ihopistokeen teki kussakin klinikassa tähän työhön perehtynyt sairaanhoitaja. Käytössä oli Allergologisk Laboratorium ALK:n (Tanska) toimittamat kaupalliset tuotteet. Allergeenivalikoima oli seuraava:

#### ***Ihopistokeiden allergeenivalikoima***

		Pitoisuus- yksikkö	Pitoisuus
Positiivinen kontrolli	Histam.dihydrochlor.	W/V	10 mg/ml
Negatiivinen kontrolli	uutteen perusliuos	W/V	
1. koivu		SQE	10 HEP
2. leppä		"	
3. timotei		"	
4. niittynurmikka		"	
5. pujo		"	
6. hevonen		"	
7. koira		"	
8. kissa		"	
9. lehmä		W/V	1:100
10. <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		SQE	10 HEP
11. <i>Dermatophagoides farinae</i>		"	
12. <i>Aspergillus fumigatus</i>		W/V	1:20
13. kauranjyvä		"	
14. ohrajauho		"	
15. ruisjauho		"	
16. varastopunkkikontrolli		fosfaattipuskuri + glyseroli	
17. <i>Lepidoglyphus destructor</i>		1000 NU/ml	
18. <i>Acarus siro</i>		"	
19. <i>Tyrophagus putrescentiae</i>		"	

Ihopistotestit tehtiin tutkimuslansetilla kyynärvarren sisäsivulle. Tulos luettiin 15 minuutin kuluttua. Positiiviseksi tulkittiin  $\geq 3$  mm suuriset paukammat.

#### 6.1.4.2 Rast-kokeet

RAST- menetelmällä tehtiin spesifinen IgE-vasta-ainemääritys seuraavista allergeeneista: lehmä, ohra, kaura, vehnä, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor*. RAST-määritykset (Pharmacia, Ruotsi) tehtiin keskitetysti HYKS:n allergialaboratoriossa. Positiivisen RAST- määrityksen raja oli 0,4 kU/l.

Mikäli diagnostiikka sitä edellytti, teettivät eri klinikat erikseen myös muita ihopistotutkimuksia ja RAST-määrityksiä.

#### 6.1.5 Muut laboratoriokokeet

Perustutkimuksina määritettiin myös perifeerisen veren eosinofiilisten leukosyyttien määrä (B-eos) ja kokonais-IgE. Nämä määritykset kukin klinikka teki omilla laboratorioissaan. B-eos määrityksen normaalirajat olivat 0.05- 0,40 x 10<sup>9</sup>/l ja kokonais-IgE tulkittiin tässä tutkimuksessa normaaliksi, jos se oli alle 100 kU/l.

#### 6.1.6 Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaukset

##### 6.1.6.1 Metakoliinikoe

Tulos ilmoitetaan annoksena metakoliinia (µg), joka aiheuttaa 20%:n laskun FEV<sub>1</sub>:ssä lähtötasoon verrattuna, so. PD<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub>. Hyperreaktiviteetti katsottiin voimakkaaksi, jos PD<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub> oli < 150µg, kohtalaiseksi, jos PD<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub> oli 151- 600 µg, ja lieväksi, jos PD<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub> oli 601- 2600 µg.

##### 6.1.6.2 Histamiinikoe

Tulos ilmoitetaan histamiini pitoisuutena (mg/ml), joka aiheuttaa 20%:n laskun FEV<sub>1</sub>:ssä lähtötasoon verrattuna, so. PC<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub>. Voimakas hyperreaktiviteetti: PC<sub>20</sub> 0.01 - 0.1 mg/ml, kohtalainen: PC<sub>20</sub> 0.1 - 1.0 mg/ml, lievä: 1.0 - 10.0 mg/ml.

#### 6.1.7 Tupakointi

Tupakanpolttajaksi katsottiin henkilö, joka oli polttanut vähintään yhden savukkeen, sikarin tai piipullisen päivässä yhden vuoden ajan.

#### 6.1.8 Työperäisen allergeenin osoittaminen astman aiheuttajaksi spesifisen keuhkoputkialtistuksen avulla

Jos anamneesi ja/tai perusallergologinen selvitys viittasi herkistymiseen maatalouden allergeenille, suoritettiin keuhkoputkialtistuskoe ko. allergeeniuutteella tai pölyaltistuskoe.

Keuhkoputkialtistuskoe suoritettiin Spira-elektro 2 -dosimetrialitteella (Hengityshoitokeskus, Hämeenlinna). Ajopaine oli 7,5 l/min ja sumutusaika 0,4 sek. Tutkittavan allergeeni uutteen ulostulo (output) oli 7,1 $\mu$  l/hengenveto. Normaali, tasainen hengitystiheys ja tilavuus ( $\pm 10$  %) saavutettiin siten, että potilas harjoitteli ennen tutkimusta oikeaa hengitystekniikkaa erillisen volyyminäytön ja virtausnopeuden (0,5 litraa/sek) näytön avulla. Tutkimushoitaja kiinnitti huomiota myös siihen, ettei tutkittava hyperventiloinut tutkimuksen aikana. Dosimetrinen menetelmä oli sovellus Sovijärven ym. julkaisemasta histamiinialtistuskokeesta (Sovijärvi ym. 1993).

Allergeeni uutteenä käytettiin altistuskokeissa ALK:n kaupallisia vesiuutteita. Tässä tutkimuksessa kyseeseen tulivat lähinnä lehmäepiteeli- ja varastopunkkiuutteet. Tutkimussuunnitelman mukaan tarkoitus oli käyttää kaikissa klinikoissa samaa valmiste-erää. Tästä suunnitelmasta jouduttiin kuitenkin luopumaan uutteen lyhyiden vanhenemisaikojen ja eri tutkimuspisteiden potilasmäärien erilaisuuden vuoksi.

Annostelussa käytettiin neljää liuosvahvuutta seuraavasti:

Allergeeni uute W/V (lehmä)	Allergeeni uute NU/ml (varastopunkit)
1:100 000	1
1:10 000	10
1:1000	100
1:100	1000

Laimennukset lehmäepiteelialtistuksessa tehtiin ALK:n laimennusliuoksella (Albumin. human. 0,3 mg, Natr. chlorid. 5 mg, Natr. hydrogenocarb. 2,5 mg, Phenol. 5 mg, Aq. Ad iniectionis. Ad 1 ml). Varastopunkki-altistuksissa laimennusliuoksena oli ALK:n fosfaattipuskuriliuos, johon on lisätty ihmisen seerumin albumiinia ja säilöntäainetta. Kutakin liuosvahvuutta annosteltiin 60 hengenvettoa Spira-elektro 2 -laitteella.

Kontrollialtistuksessa käytettiin ns. aktiivista lumetta; so. valittiin ihopistokokeen ja anamneesin perusteella allergeeni, jolle tutkittava ei ollut herkistynyt.

### ***Spesifisen keuhkoputkialtistuskokeen valmistelu:***

Ennen altistusta noudatettiin seuraavia lääketaukoja: 8 tuntia ilman lyhytvaikutteista  $\beta_2$ -sympatomimeettia ja antikolinergia, 12 tuntia ilman oraalista sympatomimeettia sekä 48 tuntia ilman steroideja (inhalatio/oraalinen), nedokromiilia, kromoglikaattia, pitkävaikutteista teofylliinia. Lisäksi potilaiden oli oltava 48 tuntia ilman tavallisia antihistamiineja ja 4 viikkoa ilman astemittolääkkeitä.

Potilaat otettiin sairaalaan 1-2 vrk ennen altistusta. Tutkittavien tuli olla oireettomia, ja PEF:n sekä FEV<sub>1</sub>:n tuli olla  $\geq 70$  % normaalista (Viljanen ym. 1982, Nunn ja Gregg 1989). PEF- ja/tai FEV<sub>1</sub> vaihtelu/vrk tuli olla alle 15 %. Äkillisestä hengitystietulehduksesta tuli olla kulunut vähintään 4 viikkoa. Ennen altistusta tupakointi oli kielletty 12 tuntia ja kahvi sekä kolajuomat ja raskas ateria 4 tuntia.



Spesifiset keuhkoputkialtistuskokeet tehtiin sokkoutettuina, ts. potilas ei saanut tietää, mikä allergeeni kulloinkin oli kysymyksessä. Altistuskoe ja kontrollialtistus suoritettiin eri päivinä ja mahdollisuuksien mukaan samana vuorokaudenaikana.

### ***Tutkimuksen kulku:***

Tutkimuksen käytännön suorittaja kussakin klinikassa oli kokenut allergia- tai altistushoitaja. Hän myös auskultoi potilaan keuhkot. Tarvittaessa hoitaja kutsui paikalle lääkärin tarkistamaan auskultaatiolöydöksen tai muun kokeeseen liittyvän kysymyksen.

Kokeen aluksi määriteltiin FEV<sub>1</sub> ja PEF. Molempien kohdalla vaadittiin 3 onnistunutta puhallusta. Sekuntikapasiteetin vaihtelu ei saanut olla > 0,2 l, ja PEF ei saanut vaihdella > 20 l/min. Paras 3 hyväksytystä puhalluksesta valittiin tulostukseen. Hoitaja auskultoi keuhkot. Spira-elektro 2:n käyttöä harjoiteltiin ennen altistusta keittosuolaliuoksen avulla.

Sekuntikapasiteetti mitattiin Vitalograph alpha -laitteella (Vitalograph Ltd, U.K.). Kalibrointi tarkistettiin päivittäin. Jos hajonta oli > 3 %, suoritettiin uusi kalibrointi (TAYS:n kliinisen fysiologia-yksikön ohjeisto) PEF-mittaukset suoritettiin samalla mittarilla, jolla myös jatko seuranta osastolla tapahtui (Wright, U.K.).

10 minuutin kuluttua kunkin liuosvahvuuden inhaloinnin jälkeen mitattiin FEV<sub>1</sub>. Kaksi onnistunutta puhallusta katsottiin riittäväksi. Onnistuneeksi katsottiin puhallus, joka oli teknisesti oikein suoritettu, so. ei tapahtunut yskäisemällä eikä havaittu vuotoa suukappaleen ohi. Puhallusten välillä ei saanut olla > 200 ml:n vaihtelua. PEF puhalluksia ei suoritettu inhalointikertojen välillä. Tämä perustui siihen kokemukseen, että potilaat väsyvät kokeen aikana usein toistuvien puhallusten takia.

Koe lopetettiin, kun FEV<sub>1</sub> laski  $\geq 15$  % tai suurin allergeeniannos oli saavutettu. Viimeisen annoksen jälkeen määriteltiin myös PEF. Tutkimuksen aikana ja sen päätyttyä hoitaja auskultoi keuhkot ja kirjasi löydöksen sekä havaitut oireet pöytäkirjaan. Potilas sai lyhytvaikutteista sympatomimeettia, jos hänen oireensa sitä edellyttivät. Päätöksen tästä teki joko hoitaja tai lääkäri. Lääkitys kirjattiin pöytäkirjaan.

Osastolla seuranta jatkettiin mittaamalla tunnin välein PEF, kirjaamalla oireet ja auskultaatiolöydös. Kolme hyväksyttyä puhallusta vaadittiin, joista paras valittiin tulostukseen. Näiden PEF-puhallusten tuli olla 20 litran sisällä toisistaan. Seuranta jatkettiin 8 tuntia. Jos potilaalla esiintyi myöhäisoireita, seuranta jatkettiin tarvittaessa kauemmin. Myöhäisoireita olivat mm. hengenahdistus, yskä ja hengityksen vinkuminen.

### ***Tulosten tulkinta:***

Varhaisreaktio tulkittiin positiiviseksi, jos FEV<sub>1</sub> laski lähtötasoon verrattuna  $\geq 15$  %. Puhallus suoritettiin 10 minuuttia kunkin allergeeniannoksen jälkeen. Myöhäisreaktio tulkittiin positiiviseksi, jos FEV<sub>1</sub> (PEF) laski lähtötasoon verrattuna  $\geq 20$  %. Lähtötasolla tarkoitetaan ennen kokeen aloittamista suoritettua puhallusarvoa, jota ennen potilas on harjoitellut koetta fysiologista keittosuolaliuosta hengittäen.

Pölyaltistuskoe suoritettiin eri klinikoissa varsin yhteneväisellä tavalla. Näitä tutkimuksia ei voida tehdä sokkoutettuina. TAYS:n keuhkoklinikassa tutkimus tehtiin johtamalla jauhojen sekaan pai-

neilmaa, joka sai jauhot pölyämään. Paineilman virtausnopeus oli 10 l/min. Jos kyseessä olivat jyvät, kaadettiin niitä astiasta toiseen. Altistus tapahtui erikseen tätä varten tehdyssä kammiossa. Kontrollikokeena pölyaltistuskokeessa käytettiin eri päivänä tehtyä laaktoosipölytyskoetta (Lactos. Monohydricum. Ph. Eur.). Sen suoritus oli samanlainen kuin pölyaltistuskokeessa.

Altistusajat olivat 5 ja 20 minuuttia. Pölyttelyjen välillä pidettiin 10 minuutin tauko. Potilaan valmistus, tuloksen rekisteröinti ja seuranta sekä tuloksen tulkinta olivat samat kuin keuhkoputkiaaltistuskokeessa.

## **6.2 Tilakäynnit astmaatikkojen ja verrokkien tiloilla**

Tilakäynnillä kerätty aineisto koostui seuraavista osista:

### ***Haastattelemalla strukturoidulle lomakkeelle***

1. potilaan tausta, elintavat ja asuminen
2. tilatiedot
3. tiedot tuotantorakennuksista
4. potilaan työhistoria
5. työmenetelmät tilalla
  - rehun käsittely
  - lannanpoistomenetelmä
  - kuivikkeiden käsittely
  - lypsytapa
  - eläinten juottamismenetelmä
  - lehmien harjaus ja karvan leikkausmenetelmä
  - tuotantorakennusten puhdistustapa
  - hakkeen käsittely
  - työvaatteiden säilytyspaikka

### ***Mittaamalla***

#### 6. Työhygieeniset mittaukset

- kokonaispölyt
- lehmäallergeenit
- endotoksiinit
- mikrobit
- varasto- ja kotipölypunkit
- kaasut:
  - NH<sub>3</sub>
  - CO<sub>2</sub>
  - H<sub>2</sub>S
- lämpötila
- kosteus
- veto
- ilmanvaihto

#### 7. olosuhteet ulkona työhygieenisten mittausten aikana

- lämpötila, kosteus, tuuli

Näytteet on analysoitu Kuopion aluetyöterveyslaitoksella, Kuopion yliopistossa (Tuomas Virtanen), ja punkkianalyysit on tehnyt Leena Leskinen (Cultor Oy).

### 6.3 Aineiston tallennus ja tilastollinen käsittely

Kukin keuhkosairauksien klinikka täytti tutkimuspotilaista lomakkeen, johon oli kerätty tutkimustulokset. Tämän jälkeen tämän tutkimuksen tekijä tarkasti henkilökohtaisesti sairauskertomukset ja em. lomakkeen tulokset eri klinikoissa. Tulokset koodattiin tietojenkäsittelyä varten suunnitellulle lomakkeelle.

#### 6.3.1 Tilastolliset menetelmät

Taustamuuttujista, kliinisistä ja allergologisista tuloksista on esitetty suorat jakaumat. Ammattiastma -ryhmän ja muu astma -ryhmän väliset erot testattiin  $\chi^2$  -testillä. Kyselytutkimustiedon ja allergiatutkimustulosten välistä yhteyttä testattiin  $\chi^2$  -testillä. Työhygieenisten mittaustulosten p-arvot on laskettu t- testillä. Yksittäisten allergologisten testien validiteettia suhteessa keuhkoputkialtistuskokeen (=kultainen standardi) antamiin tuloksiin arvioitiin laskemalla ko. testeille spesifisyys, sensitiivisyys, positiivinen ja negatiivinen ennustearvo ja niille 95% luottamusvälit.

Sensitiivisyys (Se) on ehdollinen todennäköisyys, että testi antaa oikean positiivisen tuloksen silloin, kun kultaisen standardin tulos on positiivinen. Spesifisyys (Sp) on ehdollinen todennäköisyys, että testi antaa oikean negatiivisen tuloksen silloin, kun kultainen standardi on negatiivinen.

Positiivinen ennustearvo (PPV) on ehdollinen todennäköisyys, että myös kultainen standardi antaa positiivisen tuloksen, kun testitulokseksi on positiivinen. Negatiivinen ennustearvo (NPV) on ehdollinen todennäköisyys, että kultainen standardi antaa negatiivisen tuloksen, kun testitulokseksi on negatiivinen.

Vertailtavien diagnostisten testien yksimielisyyttä mitattiin lisäksi laskemalla Cohen kappakerroin  $\kappa$ . Kappakerroin tulkittiin seuraavasti:  $\leq 0.20$  testien yksimielisyys huono,  $0.21-0.40$  melko huono,  $0.41-0.60$  kohtuullinen,  $0.61-0.80$  hyvä,  $\geq 0.81$  erittäin hyvä.

Ihopistotestin sensitiivisyyttä/ spesifisyyttä verrattiin RAST- testin sensitiivisyyteen/ spesifisyyteen McNemarin testillä.

Ammattiastmadiagnoosiin johtavia tekijöitä haettiin alustavasti laskemalla korrelaatiokertoimet suhteessa ammattiastmadiagnoosiin (lehmän epiteeli). Tämän jälkeen ammattiastmadiagnoosin kanssa korreloivista muuttujista erotettiin parhaat ammattiastmadiagnoosin selittäjät eteenpäin askeltavalla logistisella regressioanalyysillä. Lisäksi erilaisten mallivaihtoehtojen joukosta valittiin ne mallit, joiden selittävät muuttujat oli mitattu mahdollisimman monelta tutkittavalta. Selittäviksi tekijöiksi päätyivät näin Prick ja RAST ja oirekyselyn kysymykset 'Saatteko oireita hyötyeläimistä?' ja 'Saatteko oireita lehmän puhdistamisen yhteydessä?'. Saadut logistiset mallit estimoitiin, ja mallien avulla kullekin tutkittavalle laskettiin henkilökohtaiset ammattiastmadiagnoosin todennäköisyydet (välillä 0-1). Mallien antamat ammattiastmadiagnoosin todennäköisyydet jaettiin kahteen luokkaan käyttämällä erilaisia raja-arvoja (tutkittavalla on ammattiastma, jos mallin antama todennäköisyyspistemäärä on suurempi kuin raja-arvo / tutkittavalla ei ole ammattiastma, jos mallin antama todennäköisyyspistemäärä on pienempi tai yhtä suuri kuin raja-arvo). Eri mallien (ja eri raja-arvojen) ja yksittäisten allergologisten testien validiteettia suhteessa lopulliseen ammattiastmadiagnoosiin arvioitiin käyttämällä ROC (Receiver Operating Characteristic) -tekniikkaa.

### 6.3.2 Tulosten luotettavuutta rajoittavat tekijät

Tutkimuksessa käytettyjä diagnostisia testejä ei ole suoritettu systemaattisesti kaikille potilaille, eikä niitä ole suoritettu toisistaan riippumattomasti. Tästä syystä diagnostisten testien tilastollista yhteyttä (yksimielisyyttä) suhteessa kultaiseen standardiin ei voida täysin harhattomasti arvioida. Aineiston systemaattisuus on paras tarkasteltaessa lehmäepiteelin aiheuttamia astmoja, ja siksi diagnostisten kriteerien osalta on rajoitettu käsittelemään tätä aluetta.

## 7. Tulokset

### 7.1 Tuloksia viljelijän astmaohjelman työhygieenisestä osasta

#### 7.1.1 Potilaiden ja verrokkien atopiatietojen vertailu

Tilakäyntien yhteydessä tehdyssä haastattelussa tiedusteltiin potilaiden ja verrokkien omia ja heidän lähiomaistensa atooppisia oireita. Kummassakin ryhmässä oli 49 viljelijää, joiden tilakoko, tilan ikä ja rakenne vastasivat toisiaan. Molempien ryhmien syntymävuoden keskiarvo oli sama (1950), ja tutkittujen vanhemmat olivat maanviljelijöitä ja karjatilallisia kummassakin ryhmässä 45:llä 49:stä.

Tulosten mukaan astmapotilailla oli ollut merkitsevästi useammin taiveihottumaa lapsena, ja heillä oli myös enemmän oireita siitepölyistä. Astma vanhemmilla tai sisaruksilla lisää viljelijän astman todennäköisyyden 3.6 kertaiseksi verrattuna tilanteeseen, jossa vanhemmilla/sisaruksilla ei ole astmaa (taulukko 1).

**Taulukko 1.** Atopia- tausta astmaatikoilla ja verrokkiviljelijöillä

	Potilaat (N=49)		Verrokkit (N=49)		95% OR luottamusväli		p-arvo
	n	%	n	%			
Taiveihottuma lapsena	11	22	3	6	4.4	(1.2 – 17.0)	0.02
Oireita siitepölystä	17	35	6	12	3.8	(1.4 - 10.7)	0.009
Vanhemmilla tai sisaruksilla							
-astma	22	45	9	18	3.6	(1.5 - 9.1)	0.005
-allerginen nuha	11	22	6	12	2.1	(0.7 - 6.11)	0.18
-allerginen ihottuma	17	35	6	12	3.8	(1.4 - 10.7)	0.009

### 7.1.2 Potilaiden ja verrokkien tupakointi

Potilaista merkittävästi useampi oli tai oli ollut tupakoitsija. Tupakoinnin määrässä ei ryhmien välillä ollut merkitsevää eroa. Astmaan sairastuminen ei ollut saanut heitä kovinkaan aktiivisesti lopettamaan tupakointiaan (taulukko 2).

**Taulukko 2.** Potilaiden ja verrokkien tupakointi

	Potilaat (N=49)	Verrokkit (N=49)	p-arvo
Tupakoinut joskus	13	4	0,016
Askivuodet	14	9	0,350
Savuketta/vrk keskimäärin	12	8	0,330
Lopettanut tupakoinnin	9	8	

Tarkasteltaessa potilaiden ja verrokkien osallistumista tilan töihin havaitaan, että astmaatit olivat osallistuneet merkitsevästi enemmän karjan harjaukseen. Toinen työvaihe, jossa allergeenialtistus on suuri, on karvanleikkuu. Ero astmaan sairastuneiden viljelijöiden ja verrokkiviljelijöiden välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.(taulukko 3).

**Taulukko 3.** Potilaiden ja verrokkien säännöllinen osallistuminen tilan töihin

	Potilaat (N=49)	Verrokkit (N=49)	p-arvo
Nautakarjan hoito	49	49	
Viljan jauhatus	20	24	
Väkirehun jako	39	42	
Lannan poisto	34	33	
Kuivitus	44	40	
Heinän jako	37	42	
Karjan harjaus	41	32	0,04
Karvan leikkuu	33	27	0,21
Eläintilan puhdistus	47	47	
Rehutilojen puhdistus	32	39	0,11

### 7.1.3 Tuloksia työhygieenisistä mittauksista

Viljelijän astmaohjelman työhygieenisistä tutkimustuloksista tässä yhteydessä esitetään astma-diagnostiikan kannalta keskeiset tulokset. Laajemmin em. tulokset on julkaistu erillisessä tutkimuksessa.

Navetan kokonaispölyn määrissä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja sen enempää kiinteissä kuin henkilökohtaisissakaan mittauspisteissä. Potilastiloilla kokonaispölymäärät olivat kuitenkin lievästi verrokkituloja korkeammat. Viljelijän ammattiastman kannalta keskeisen lehmäallergeenin määrissä ei myöskään todettu merkitseviä eroja. Tutkimuksessa mitattiin sekä lehmän yleisallergeenin (BEA) että pääallergeenin (BDA20) pitoisuuksia. Viimeksi mainittua pystyttiin mittaustulosten rajoitusten vuoksi määrittämään vain kiinteistä mittauspisteistä (taulukko 4).

**Taulukko 4.** Kokonaispölyn ja lehmäallergeenin mittaustulokset potilas- ja verrokkituloilla

		POTILASTILAT	VERROKKITILAT	p-arvo
<b>KOKONAISPÖLY (mg/m<sup>3</sup>)</b>				
Kiinteät mittauspisteet	AM	0,86	0,75	
(N=49+49)	GM	0,70	0,62	0,39
		(0,04 - 3,00)	(0,15 - 2,40)	
Henkilökohtaiset näytteet	AM	1,52	1,32	
(N=49+49)	GM	1,13	0,99	0,41
		(0,30 - 6,30)	(0,10 - 4,15)	
<b>LEHMÄN KOKONAIALLERGEENI, BEA (ng/ m<sup>3</sup>)</b>				
Kiinteät mittauspisteet	GM	1 960	2 290	0,43
(N=47+49)		(20 - 10 560)	(220 - 8 060)	
Henkilökohtaiset näytteet	GM	3 900	4 360	0,60
(N=48+49)		(250 - 86 200)	(290 - 80 300)	
<b>LEHMÄN PÄÄALLERGEENI, BDA20 (ng/ m<sup>3</sup>)</b>				
Kiinteät mittauspisteet	GM	0,73	0,55	0,49
(N=28+26)		(0,06 - 9,67)	(0,04 - 18,31)	

AM= aritmeettinen keskiarvo; GM= geometrinen keskiarvo



Varastopunkkien määrissä oli erittäin suuria vaihteluja sekä navettakarikkeessa, navettapölyssä että työvaatteissa. Merkitseviä eroja näissäkään mittauksissa ei ryhmien välillä ollut (taulukko 5). Kaikissa punkkinäytteissä *Tarsonemus* oli useimmin esiintynyt laji. Määrällisesti eniten sitä oli kuitenkin työvaatteissa. Työvaatteissa molemmilla ryhmillä oli varastopunkteja, mutta määrässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Muita yleisimmin esiintyviä punkkilajeja olivat *Tydeus*, *Acarus siro*, *Tyrophagus longior* ja *Glycyphagus domesticus*.

**Taulukko 5.** Varastopunkkien määrät potilas- ja verrokkituloilla

		POTILASTILAT	VERROKKITILAT	p-arvo
<b>PUNKIT</b>				
Navettakarike (N=36+36) (elävät punkit, kpl/kg)	GM	13 500	8 700	0,37
		(100 - 1 031 500)	(60 - 944 400)	
Navettapöly (N=33+33) (elävät ja kuolleet punkit, kpl/g)	GM	1 300	1 300	0,98
		(20 - 24 600)	(20 - 35 800)	
Työvaatepöly (N=33+29) (Elävät ja kuolleet punkit, kpl/g)	GM	180	90	0,21
		(0 - 7 420)	(0 - 4 640)	

GM= geometrinen keskiarvo

Navetan hengitysilmasta kasvatusmenetelmällä mitattujen elinkykyisten mikrobin vaihtelu oli yleisesti ottaen huomattavan suurta. Lämpökestoisten sienten kohdalla ero oli merkitsevä, mutta muitten mikrobin suhteen eroja ei ollut (taulukko 6).

**Taulukko 6.** Mikrobin määrät potilas- ja verrokkituloilla

		POTILASTILAT	VERROKKITILAT	p-arvo
<b>MIKROBIT</b> (pmy/m <sup>3</sup> )				
(N=49+49)				
Mesofiiliset sienet	GM	47 000	32 000	0,26
		(1 500 - 770 000)	(700 - 580 000)	
Kserofiiliset sienet	GM	55 000	36 000	0,39
		(0 - 690 000)	(0 - 480 000)	
Termotolerantit sienet	GM	520	150	0,03
		(0 - 310 000)	(0 - 52 000)	
Termofiiliset aktinomykeetit	GM	32	22	0,52
		(0 - 16 000)	(0 - 16 000)	
Kokonaisitiöpitoisuus (summa)	GM	142 000	100 000	0,28
		(2 100 - 1 772 000)	(2 600 - 980 000)	
Mesofiiliset bakteerit	GM	40 000	31 000	0,24
		(2 200 - 650 000)	(4 400 - 580 000)	

GM= geometrinen keskiarvo

Endotoksiinipitoisuuksissa, ammoniakki- tai hiilidioksidimäärissä ei ollut ryhmien välisiä eroja (taulukko 7).

**Taulukko 7.** Endotoksiinin ja kaasujen määrät potilas- ja verrokkituloilla

		POTILASTILAT	VERROKKITILAT	p-arvo
<b>ENDOTOKSIINI</b> (ng/m <sup>3</sup> )	GM	118	134	0,67
(N=49+48)		(2 - 1 980)	(0 - 4 460)	
<b>AMMONIAKKI</b> (cm <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> )	AM	10,3	10,1	
(N=49+49)	GM	8,5	8,8	0,78
		(2,0 - 40,5)	(2,0 - 22,0)	
<b>HIILIDIOKSIDI</b> (cm <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> )	AM	3 240	2 990	
(N=49+49)	GM	3 090	2 870	0,26
		(1 400 - 5 550)	(1 150 - 5 550)	

AM=aritmeettinen keskiarvo; GM=geometrinen keskiarvo

Tilakäynneillä otettiin myös erillisiä kokonaispölynäytteitä työtilanteessa, jossa lehmiä harjattiin. Näissä näytteissä oli keskimäärin 20-kertainen määrä lehmän pääallergeenia (BDA20) ja 10 - kertainen määrä lehmän kokonaisallergeenia kuin tavallisissa kokonaispölynäytteissä.

## 7.2 Kliinisen osan tulokset

### 7.2.1 Tuloksia kyselylomakkeesta

#### 7.2.1.1 Ikä- ja sukupuolirakenne

Ammattiastmoiksi määriteltyjä oli 108 ja muita viljelijöiden astmoja 60. Naisia oli miehiä enemmän, ja koko aineiston iän keskiarvo oli 46.4 vuotta (taulukko 8).

**Taulukko 8.** Potilaiden ikärakenne

	N	%	Ikä	
			keskiarvo	vaihteluväli
Naiset	98	58 %	44.5	21-62
Miehet	70	42 %	49.0	24-64
Yhteensä	168	100 %	46.4	21-64

#### 7.2.1.2 Päätuotantosuunta ja tuotantorakenne

Valtaosa tutkituista viljelijöistä työskenteli lypsy- ja lihakarjataloudessa. Lypsykarjatalous on Suomessa vallitseva tuotantosuunta. Jos tuotantosuunta oli muuttunut, se oli pääsääntöisesti lypsykarjan vaihtamista lihakarjaan (taulukko 9).

Keskimääräinen tuotantorakennuksen rakentamisvuosi koko aineistossa oli 1958 (n= 131, vaihteluväli 1850- 1990), ja tuotantorakennuksen keskimääräinen peruskorjausvuosi oli 1980 (n= 85, vaihteluväli 1956- 1992).

**Taulukko 9.** Tilan päätuotantosuunta

Päätuotantosuunta	Ammattiastma (N=105) %	Muu astma (N=57) %	Kaikki (N=162) %
Lypsykarjatalous	69	79	73
Lihakarjatalous	20	12	17
Viljanviljely	4	3	4
Sikatalous	3	2	3
Kanatalous	2	0	1
Muu	2	4	2
Yhteensä	100 %	100 %	100 %

### 7.2.1.3 Eläinsuojan ilmanvaihto

Koko aineistossa koneellinen tai osittain koneellinen ilmanvaihtotapa oli n. 60%:lla tiloista. Tilastollisesti merkitsevää eroa ilmanvaihtojärjestelmän laadussa ei ammattiastmaa tai muuta astmaa sairastavien ryhmien välillä ollut.(taulukko 10).

**Taulukko 10.** Eläintilan ilmanvaihtotapa

Ilmanvaihtotapa	Ammattiastma (N=103) %	Muu astma (N=51) %	Kaikki (N=154) %
Koneellinen	57	69	61
Luonnollinen	43	31	39
Yhteensä	100 %	100 %	100 %

Ammattiastma vs. muut astmat p=0.17

### 7.2.1.4 Astmapotilaiden atopiatausta

Kliinisen osan kyselykaavakkeessa kysyttiin myös astmapotilaiden vanhempien atopiatietoja. Taulukon mukaan äiti ”korostuu”, eli äidin atopia selittää enemmän potilaiden riskistä sairastua astmaan (taulukko 11).

**Taulukko 11.** Potilaiden atopiatausta isän ja äidin atopia-tilanteen mukaan

	Ammattiastma (N=102) %	Muu astma (N=54) %	Kaikki (N=156) %	A vs. M p-arvo
<b>Aidillä</b>				
Astma	7.8	14.8	10.3	0.17
Allerginen nuha	4.9	14.8	8.3	0.03
Allerginen ihottuma	10.8	14.8	12.2	0.46
Mikä tahansa em.	20.6	31.5	24.4	0.13
<b>Isällä</b>				
Astma	12.7	9.3	11.5	0.52
Allerginen nuha	2.9	1.9	2.6	0.68
Allerginen ihottuma	2.0	3.7	2.6	0.51
Mikä tahansa em.	15.7	14.8	15.4	0.89

A= ammattiastmat; M= muut astmat

Kun huomioidaan isän ja äidin atopia- tilanne samanaikaisesti, havaitaan, ettei ryhmien välillä ole tilastollisesti merkitsevää eroa (taulukko 12).

**Taulukko 12.** Potilaiden atopiatausta, kun isän ja äidin atopia-tilanne huomioidaan samanaikaisesti

	Ammattiashma (N=102) %	Muu astma (N=54) %	Kaikki (N=156) %	A vs. M p-arvo
Aidillä tai isällä				
Astma	19.6	22.2	20.5	0.70
Allerginen nuha	6.9	14.8	9.6	0.11
Astma / Allerg. nuha	22.5	31.5	25.6	0.22

A= ammattiasmat; M= muut astmat

#### 7.2.1.5 Tupakointi

Ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja tupakoinnissa. Molemmissa ryhmissä sekä joskus tupakoineiden että edelleen tupakoivien osuus oli samaa tasoa (taulukko 13).

**Taulukko 13.** Astmapotilaiden tupakointi

	Ammattiashma (N=108) %	Muu astma (N=58) %	Kaikki (N=166) %
Tupakoineita*	30	36	32
Tupakointiaika (v.) **	10 (1-40)	15 (1-40)	15 (1-40)
Savukkeiden lkm / päivä **	20 (2-40)	15 (2-30)	15 (2-40)
Ei koskaan tupakoinut	71	66	69
Lopettanut tupakoinnin	18	25	20
Tupakoi edelleen	11	9	10

\* tupakoinut vähintään yhden savukkeen, sikarin tai piipullisen päivässä yhden vuoden ajan

\*\* mediaani (vaihteluväli)

### 7.2.1.6 Hengitystieoireet

Tarkasteltaessa hengitysoireiden esiintyvyyttä kahden ryhmän välillä havaitaan, että vain nuhaa oli esiintynyt merkitsevästi enemmän ammattiastmaryhmässä (taulukko 14). Muutoin astmalle tyypilliset oireet esiintyivät kummassakin ryhmässä samassa määrin.

**Taulukko 14.** Hengitystieoireiden esiintyvyys (%)

	Ammattiastma (N=108) %	Muu astma (N=58) %	Kaikki (N=166) %	A vs. M p-arvo
Yskä	61	67	63	0.43
Yskökset	31	34	33	0.69
Hengenahdistus	93	90	92	0.52
Nuha	20	7	16	0.02
Hengenahdistus, johon liittyy hengityksen vinkuminen	80	70	77	0.15
Päivittäinen yskä ainakin 3 kk ajan vuodessa	57	57	57	0.97
Yskä kestänyt yli 2 v. *	54	70	60	0.10

\*) N=81 ammattiastmaryhmässä ja N=40 muussa astmassa; A= ammattiastmat; M= muut astmat

Yskä ja hengenahdistus olivat kestäneet keskimäärin n. 1/2 vuotta ammattiastmaryhmässä ennen diagnoosin asettamista, ja muussa astmassa oireita oli ollut noin vuoden ajan. Vaihtelu oli kuitenkin suurta (taulukko 15).

**Taulukko 15.** Hengitystieoireiden kesto (kk)

		Ammatti- astma	Muu astma	Kaikki
Yskä	N	50	30	80
	Mediaani	5	12.5	5
	Vaihteluväli	1-132	1-120	1-132
Yskökset	N	22	17	39
	Mediaani	3.5	24	5
	Vaihteluväli	1-120	1-120	1-120
Hengenahdistus	N	70	44	114
	Mediaani	5	12	5.5
	Vaihteluväli	1-168	1-120	1-168
Nuha	N	13	3	16
	Mediaani	7	10	7.5
	Vaihteluväli	2-168	1-60	1-168

Hyötyeläimet - käytännössä lehmät - aiheuttavat merkitsevästi enemmän oireita ammattiastma-ryhmässä. Sen sijaan epäspesifiset syyt kuten maanmuokkaus ja kemikaalit tuottavat enemmän oireita muu astma -ryhmässä (taulukko 16).



**Taulukko 16.** Oireita (nuha, yskä, hengenhädistys) aiheuttavat tekijät

	Ammatti- astma (N=108) %	Muu astma (N=58) %	Kaikki (N=166) %	A vs. M  p-arvo
Heinäpöly	65	79	70	0.05
Hyötyeläimet	78	48	67	0.0001
Viljanpöly	65	72	67	0.32
Jauhonpöly	57	48	54	0.26
Kemikaalit	35	57	43	0.007
Siitepölyt	34	36	35	0.80
Maanmuokkaus	23	43	30	0.008
Lemmikkieläimet	31	28	30	0.69

A= ammattiastmat; M= muut astmat

Kosmeettiset aineet aiheuttivat enemmän oireita muu astma -ryhmässä. Muita merkitseviä eroja ei ollut esim. maataloudessa käytettävien pesu- ja desinfektioaineiden tai AIV-liuoksen käsittelyn yhteydessä (taulukko 17).

**Taulukko 17.** Oireita aiheuttavat kemikaalit

	Ammatti- astma (N=108) %	Muu astma (N=58) %	Kaikki (N=166) %	A vs. M  p-arvo
Kosmetiikka	17	31	22	0.03
Pesu- ja desinf.aineet	14	10	13	0.51
AIV-liuos	6	10	7	0.26

A= ammattiastmat; M= muut astmat

Oireita aiheuttavista työvaiheista lypsyssä ja kuivikkeiden käsittelyssä oli suuntaa antava - mutta ei tilastollisesti merkitsevä - ero ryhmien välillä. Eläinten puhdistus ja karvanleikkuu eivät myöskään aiheuttaneet merkitseviä eroja (taulukko 18).

**Taulukko 18.** Oireita aiheuttavat työvaiheet

	Ammattiastma (N=108) %	Muu astma (N=58) %	Kaikki (N=166) %	A vs. M  p-arvo
Heinän käsittely	30	33	31	0.68
Eläinten puhd. ja karvanleikkaus	31	19	27	0.11
Väkirehun käsittely	23	17	21	0.37
Viljan käsittely	19	22	26	0.65
Lypsy	18	7	14	0.06
Kuivikkeiden käsittely	8	17	11	0.09

A= ammattiastmat; M= muut astmat

#### 7.2.1.7 Työvaatteiden säilytys

Työvaatteiden säilytyksessä ei ryhmien välillä ollut mitään eroa. Suurin osa viljelijöistä säilyttää työvaatteensa asuinrakennuksessa eikä jätä niitä tuotantorakennuksen puolelle (taulukko 19).

**Taulukko 19.** Työvaatteiden säilytys

	Ammattiastma (N=108) %	Muu astma (N=58) %	Kaikki (N=166) %
Asuinrakennuksessa muiden vaatteiden kanssa	7	11	9
Asuinrakennuksessa niille varatussa erillisessä tilassa	81	80	80
Tuotantorakennuksessa	12	9	11
Yhteensä	100 %	100 %	100 %

Ammattiastma vs. muut astmat p=0.67.

## 7.2.2 Allergiatutkimukset

### 7.2.2.1 Ihopistokeet

168 maanviljelijästä runsaat puolet oli ihopistokeen perusteella herkistynyt (paukaman koko > 3mm) lehmälle. Myös ryhmässä muu astma oli yli 20 % viljelijöistä herkkiä lehmän hilseelle. Tässä ryhmässä myös varastopunkkipositiivisuutta oli lähes 30%:lla (taulukko 20).

**Taulukko 20.** Ihopistokeiden tulokset

Allergeeni	Ammattiastma (N=108)		Muu astma (N=60)		Kaikki (N=168)	
	testien		testien		testien	
	lkm	posit. %	lkm	posit. %	lkm	posit. %
Lehmä	107	67	60	22	167	51
<i>Acarus siro</i>	97	43	57	25	154	36
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	97	37	57	23	154	32
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	95	33	55	15	150	26
Jokin varastopunkki	98	50	57	28	155	42
Kaura	94	24	53	9	147	19
Ohra	95	24	51	4	146	17
Ruis	88	15	48	10	136	13
Vehnä	39	10	20	0	59	7
Jokin vilja	8	33	53	17	151	27

### 7.2.2.2 RAST-tulokset

RAST-tulokset ovat ihopistokokeiden kanssa samansuuntaiset. Myönteiset tulokset jäävät kuitenkin selvästi matalammiksi varastopunkkien osalta varsinkin muu astma -ryhmässä (taulukko 21).

**Taulukko 21.** RAST-kokeiden tulokset

Allergeeni	Ammattiastma (N=108)		Muu astma (N=60)		Kaikki (N=168)	
	testien		testien		testien	
	lkm	posit. %	lkm	posit. %	lkm	posit. %
Lehmä	94	65	54	6	148	43
<i>Acarus siro</i>	61	10	40	0	101	6
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	65	22	41	2	106	14
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	57	18	39	8	96	14
Jokin varastopunkki	67	24	41	10	108	19
Kaura	68	22	43	5	111	15
Ohra	73	36	45	9	118	25
Vehnä	47	26	23	9	70	20
Jokin vilja	78	38	46	9	124	27

### 7.2.2.3 Epäspesifinen altistustesti (metakoliini/histamiini), kokonais-IgE ja B-eos

Astmadiagnoosin osana klinikat tekivät keuhkoputkien epäspesifisen supistusherkkyyden osoittamiseksi joko histamiini- tai metakoliinitestejä. Niitä oli tehty yhteensä 100 potilaalle. Tulos on kirjattu tässä yhteydessä joko positiiviseksi tai negatiiviseksi. Positiivinen tulos oli koko aineistossa noin 70 prosentilla. Kolmanneksella näistä astmatikoista ei ollut osoitettavissa epäspesifistä hyperreaktiviteettia (taulukko 22).

**Taulukko 22.** Epäspesifisen altistuskokeen tulos (metakoliini/histamiini), kokonais-IgE ja B-eos

	Ammattiaстма (N=108)		Muu astma (N=58)		Kaikki (N=166)	
	testien		testien		testien	
	lkm	posit. %	lkm	posit. %	lkm	posit. %
Epäspesifinen altistustesti	63	71	37	65	100	69
Kokonais-IgE	97	51	57	30	154	43
B-eos	80	29	41	24	121	27

Tulos positiivinen: PD20FEV1 < 2600 µg (metakoliini), PC20 < 10.0 mg/ml (histamiini)  
 Kokonais-IgE > 100 ku/l  
 B-eos ≥ 0.40

### 7.2.2.4 Kyselytutkimustulosten ja allergiatutkimustulosten keskinäinen vertailu

Taulukossa 23 on ihopisto- ja RAST-tulokset jaoteltuna sen mukaan, osallistuuko viljelijä säännöllisesti lypsyyn, viljan jauhatukseen ja viljan käsittelyyn. Säännöllisesti työskennelleiden lehmäepiteelin RAST-tuloksissa oli merkitsevä ero viljan käsittelyn osalta. Sen sijaan viljan jauhatukseen ja lypsyyn säännöllisesti osallistuvilla RAST-tulokset olivat suuntaa antavia, mutta eivät tilastollisesti merkitseviä. Ihopistotestissä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja.

**Taulukko 23.** Ihopistokoe ja RAST-allergiatutkimuslöydökset maatalouden eri työvaiheisiin säännöllisesti osallistuvilla potilailla ja muilla potilailla

Osallistuminen työvaiheeseen	testien	ihopistokoe posit.	p-arvo	testien	RAST posit.	p-arvo
	lkm	(≥ 3 mm)		lkm	(≥ 0.40 ku/l)	
Lypsy		lehmä			lehmä-RAST	
Säännöllisesti	105	54 %	0.35	95	49 %	0.07
Muut	60	47 %		51	33 %	
Viljan jauhatus		vilja			vilja-RAST	
Säännöllisesti	56	34 %	0.17	43	37 %	0.08
Muut	93	24 %		80	23 %	
Viljan käsittely		punkki			punkki-RAST	
Säännöllisesti	82	44 %	0.58	55	27 %	0.02
Muut	71	39 %		52	10 %	

Jos viljelijä on ilmoittanut saavansa oireita nautaeläimistä, on oireisilla merkitsevästi enemmän myönteisiä tuloksia allergiamittauksissa. Ihopistotesti, RAST-tutkimus ja spesifinen keuhkoputkialtistuskoe on heillä merkitsevästi useammin myönteinen kuin oireettomilla (taulukko 24).

**Taulukko 24.** Lehmälle spesifisten allergiatutkimuslöydösten (ihopistokoe, RAST ja keuhkoputkialtistus lehmäallergeenilla) yhteys nautaeläimistä saataviin oireisiin

Oireita nautaeläimistä	ihopistokoe		RAST		Keuhkoputkialtistus	
	testien lkm	posit. %	testien lkm	posit. %	testien lkm	posit. %
On oireita	110	66 %	106	55 %	98	67 %
Ei oireita	55	22 %	41	15 %	27	19 %
p-arvo		<0.0001		<0.0001		<0.0001

Samanlainen tulos on silloin, kun tutkitaan henkilöitä, jotka saavat oireita jauhonpölystä oireettomiin verrattuna (taulukko 25).

**Taulukko 25.** Viljoille spesifisten allergiatutkimuslöydösten (ihopistokoe, RAST ja pölytysaltistus viljalla) yhteys jauhonpölystä saataviin oireisiin

Oireita jauhonpölystä	testien		testien		Pölytys-	
	lkm	Prick posit. %	lkm	RAST posit. %	lkm	koe posit. %
On oireita	83	40	67	40	21	67
Ei oireita	66	12	56	13	6	17
p-arvo		0.0002		0.001		0.03

#### 7.2.2.5 Ammattiastmojen etiologia lopullisen diagnoosin mukaan

Koko aineistossa on 108 diagnoosia, jotka määriteltiin ammattiastmoiksi. Lehmäepiteeli oli astman pääasiällisin aiheuttaja yli 2/3:ssa tapauksista. Jauhonpöly oli toiseksi suurin syytekijä – vajaa viidennes diagnosoiduista ammattiastmoista aiheutui lähinnä ohran- ja kauranpölystä. Varastopunkit tässä aineistossa olivat etiologisenä tekijänä noin 10%:ssa (taulukko 26).

**Taulukko 26.** Ammattiastman etiologia N=108

	%
Lehmäepiteeli	68
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	10
Ohrajauho	9
Rehujauho (ohra + kaura)	5
Kaurajauho	4
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	1
Muu	3

### 7.2.2.6 Diagnostiset testit suhteessa keuhkoputkialtistuskokeeseen

Taulukossa 27 on tarkasteltu allergeestien ja muiden laboratoriokokeiden tilastollisia tunnuslukuja suhteessa keuhkoputkialtistuskokeeseen lehmäepiteelisuutteella. Ihopistokokeen herkkyys on 89%, eli se antaa oikean positiivisen tuloksen 89%:ssa silloin, kun keuhkoputkialtistuskoe on positiivinen. Tässä on lähtökohtana se oletus, että keuhkoputkialtistuskoe antaa oikean diagnoosin eli on ns. kultainen standardi. Spesifisyys eli todennäköisyys, että ihopistotesti löytää terveet jää matalammaksi 68%:iin. Positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat 78% ja 83%. Kun ihopistokoe oli positiivinen, on myös keuhkoputkialtistuskoe positiivinen 78%:ssa. Kappakerroin oli 0.58. RAST- tutkimuksen sensitiivisyys eli todennäköisyys, että se löytää sairaat on ihopistotestiä matalampi, 78%. Vastaavasti spesifisyys oli parempi. Tilanne, jossa ihopistotesti ja RAST ovat samanaikaisesti positiivisia, ei juurikaan parantanut tunnuslukuja. Kokonais-IgE, B-eos ja metakoliini/histamiinikokeen spesifisyys, sensitiivisyys ja ennustearvot olivat spesifisiä allergeestejä pienemmät.



**Taulukko 27.** Ihopistokokeen, RAST-kokeen ja muiden laboratorioskokeiden sensitiivisyys (Se), spesifisyys (Sp), positiivinen ennustearvo (PPV) ja negatiivinen ennustearvo (NPV) suhteessa lehmäepiteelillä tehdyn keuhkoputkialtistuskokeen antamiin tuloksiin. Suluissa 95% luottamusvälit.

		Keuhkoputkialtistus (lehmäepiteeliuute)						
		Posit.	Negat.	Se	Sp	PPV	NPV	Kappa-kerroin
Prick	Posit.	63	18	89 %	68 %	78 %	83 %	0.58
	Negat.	8	38	(79-95)	(54-80)	(67-86)	(69-92)	
RAST	Posit.	52	7	78 %	86 %	88 %	74 %	0.62
	Negat.	15	43	(66-87)	(73-94)	(77-95)	(61-85)	
Prick + RAST	Posit. *	51	6	76 %	88 %	89 %	73 %	0.63
	Negat.	16	44	(64-86)	(76-95)	(78-96)	(60-84)	
Kokonais- IgE	Posit.	32	16	51 %	70 %	67 %	54 %	0.20
	Negat.	31	37	(38-64)	(56-82)	(52-80)	(42-67)	
B-eos	Posit.	10	8	20 %	78 %	56 %	41 %	-0.02
	Negat.	41	28	(10-33)	(61-90)	(31-78)	(29-53)	
Histamiini tai metakoliini	Posit.	27	21	68 %	36 %	56 %	48 %	0.04
	Negat.	13	12	(51-81)	(20-55)	(41-71)	(28-69)	

\* positiivinen, jos molemmat positiivisia

Seuraavassa taulukoissa 28. on samanlainen tarkastelukulma suhteessa keuhkoputkialtistuskokeeseen varastopunkkiuutteella ja taulukossa 29. jauhoaltistuskokeeseen. Tunnusluvut ovat pienempiä kuin lehmäepiteelidiagnostiikassa. Aineisto on määrältään pienempi.

**Taulukko 28.** Ihopistokokeen, RAST-kokeen ja muiden laboriokokeiden sensitiivisyys (Se), spesifisyys (Sp), positiivinen ennustearvo (PPV) ja negatiivinen ennustearvo (NPV) suhteessa keuhkoputkialtistuskokeen antamiin tuloksiin. Suluissa 95% luottamusvälit. Varastopunkkiuute.

		Keuhkoputkialtistus (varastopunkkiuute)						
		Posit.	Negat.	Se	Sp	PPV	NPV	Kappa-kerroin
Prick	Posit.	16	16	100 %	20 %	50 %	100 %	0.18
	Negat.	0	4	(79-100)	(8-44)	(32-68)	(40-100)	
RAST	Posit.	10	4	67 %	71 %	71 %	67 %	0.38
	Negat.	5	10	(38-88)	(42-91)	(42-91)	(38-88)	
Kokonais- IgE	Posit.	10	11	71 %	48 %	48 %	71 %	0.18
	Negat.	4	10	(42-91)	(26-70)	(26-70)	(42-91)	
B-eos	Posit.	5	4	56 %	69 %	56 %	69 %	0.25
	Negat.	4	9	(21-86)	(39-91)	(21-86)	(39-91)	
Histamiini tai metakoliini	Posit.	5	9	71 %	31 %	36 %	67 %	0.02
	Negat.	2	4	(29-96)	(9-61)	(13-65)	(22-96)	

**Taulukko 29.** Ihopistokokeen, RAST-kokeen ja muiden laboriokokeiden sensitiivisyys (Se), spesifisyys (Sp), positiivinen ennustearvo (PPV) ja negatiivinen ennustearvo (NPV) suhteessa keuhkoputkialtistuskokeen (jauhöpölytyskoe) antamiin tuloksiin. Suluissa 95% luottamusväli. Jauhöpölytyskoe.

		Keuhkoputkialtistus (pölytyskoe)						
		Posit.	Negat.	Se	Sp	PPV	NPV	Kappa-kerroin
Prick	Posit.	13	6	65 %	81 %	68 %	79 %	0.47
	Negat.	7	26	(41-85)	(64-93)	(43-87)	(61-91)	
RAST	Posit.	12	7	67 %	74 %	63 %	77 %	0.40
	Negat.	6	20	(41-87)	(54-89)	(38-84)	(56-91)	
Kokonais- IgE	Posit.	7	13	37 %	63 %	35 %	65 %	-0.003
	Negat.	12	22	(16-62)	(45-79)	(15-59)	(46-80)	
B-eos	Posit.	9	8	53 %	67 %	53 %	67 %	0.20
	Negat.	8	16	(28-77)	(45-84)	(28-77)	(45-84)	
Histamiini tai metakoliini	Posit.	10	19	77 %	27 %	34 %	70 %	0.03
	Negat.	3	7	(46-95)	(12-48)	(18-54)	(35-93)	

### 7.2.3 Keuhkoputkialtistuskokeiden tunnuslukujen tarkastelua

Sairauskertomusten perusteella on laskettu klinikoiden suorittamat keuhkoputkialtistuskokeet seuraavissa tilanteissa:

1. Tehdyt keuhkoputkialtistuskokeet, kun potilaalla oli ihopistokoe positiivinen lehmälle ja samanaikaisesti jokin varastopunkki-ihokoe oli positiivinen:

Ryhmässä oli 40 potilasta. Lehmäutteella keuhkoputkialtistuskokeita tehtiin 38 ja varastopunkkialtistuskokeita tehtiin 10. Neljälle potilaalle tehtiin kaikki 3 varastopunkkialtistusta (*Lepidoglyphus destructor*, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*). Kuudelle potilaalle tehtiin yksi varastopunkkialtistus.

2. Tehdyt keuhkoputkialtistuskokeet, kun lehmäihopistokoe oli positiivinen ja samanaikaisesti jokin jauhoihopistokoe oli positiivinen:

Ryhmässä oli 25 potilasta. Lehmäutteella keuhkoputkialtistuskokeita tehtiin 22 ja jauhopölytyskokeita 5.

3. Tehdyt keuhkoputkialtistuskokeet, kun ihokoe oli positiivinen lehmälle ja samanaikaisesti ihokoe oli positiivinen jollekin jauholle ja jollekin varastopunkille:

Ryhmässä oli 20 potilasta. Keuhkoputkialtistuskokeita lehmäutteella tehtiin 18, varastopunkkiuutteilla 5 ja jauhopölytyskokeita 3.

### **7.3 Diagnostiset kriteerit**

Ammattiastmadiagnoosiin johtavia tekijöitä selvitettiin aluksi korrelaatiomatriisin avulla. Aineisto on rajattu lehmäepiteelin aiheuttamiin astmatapauksiin. Korrelaatioanalyysin tuloksena löytyi keuhkoputkialtistuskokeen lisäksi 6 tekijää, joilla näytti olevan yhteys lehmäepiteeliastman ammattitautidiagnoosin muodostumiseen:

1. ihopistokoe lehmäepiteelillä (positiivinen/negatiivinen)
2. RAST-lehmä (positiivinen/negatiivinen)
3. Potilas saa oireita hyötyeläimistä
4. Potilas saa oireita lehmän puhdistuksen yhteydessä
5. Potilas saa oireita lypsyn yhteydessä
6. Eläintilan ilmanvaihtotapa (koneellinen/luonnollinen)

Näiden tekijöiden yhteyttä lehmäepiteeliastman ammattitautidiagnoosiin on arvioitu taulukossa 30. Kukin tekijä on arvioitu erikseen.

**Taulukko 30.** Eri tekijöiden yhteys ammattiastmadiagnoosiin (lehmän epiteeli). Sensitiivisyys (Se), spesifisyys (Sp), negatiivinen ennustearvo (NPV) ja positiivinen ennustearvo (PPV). Suluissa 95% luottamusväli.

Diganostinen testi / anamneesi	Ammattiastma (lehmän epiteeli)		Yht.	Se	Sp	PPV	NPV
	On	Ei					
Keuhkoputkialtistus (lehmäepiteeli)	posit.	70	1	71			
	negat.	1	55	56	99 %	98 %	99 % 98 %
	Yht.	71	56	167	(92-100)	(90-100)	(92-100)(90-100)
Ihopistokoe	posit.	67	18	85			
	negat.	7	75	82	91 %	81 %	79 % 91 %
	Yht.	74	93	167	(81-96)	(71-88)	(69-87) (83-97)
RAST-lehmä	posit.	56	8	64			
	negat.	14	70	84	80 %	90 %	88 % 83 %
	Yht.	70	78	148	(69-89)	(81-95)	(77-94) (74-91)
Oireita hyötyeläimistä	kyllä	68	44	112			
	ei	6	48	54	92 %	52 %	61 % 89 %
	Yht.	74	92	166	(83-97)	(42-63)	(52-70) (77-96)
Oireita lehmän puhdistuksen yhteyd.	kyllä	30	14	44			
	ei	44	78	122	41 %	85 %	68 % 64 %
	Yht.	74	92	166	(29-53)	(76-91)	(52-81) (55-72)
Oireita lypsyn yhteydessä	kyllä	18	5	23			
	ei	56	87	143	76 %	95 %	78 % 61 %
	Yht.	74	92	166	(64-85)	(88-98)	(56-93) (53-69)
Eläintilan ilmanvaihtotapa	luonnoll.	33	27	60			
	koneell.	37	57	94	47 %	68 %	55 % 61 %
	Yht.	70	84	154	(35-59)	(57-78)	(42-68) (50-71)

Kysymyksellä 'Tuleeko oireita hyötyeläimistä?' oli keuhkoputkialtistuksen jälkeen paras sensitiivisyys (Se=92 %). Paras spesifisyys keuhkoputkialtistuksen jälkeen oli kysymyksellä 'Tuleeko oireita lypsyn yhteydessä?' (Sp=95%).

### 7.3.1 Logistiset mallit

Seuraavana vaiheena oli selvittää, löytyykö taulukon tekijöistä sellaista yhdistelmää, joka selittäisi lopullisen ammattiastmadiagnoosin paremmin kuin mikään yksittäinen tekijä selittäisi yksinään. Keuhkoputkialtistus jätettiin tarkastelujen ulkopuolelle. Parasta selittävää yhdistelmää haettiin askeltavalla logistisella regressioanalyysillä. Ensimmäiseen malliin päätyivät kaikki em. selittäjäehdokkaat lukuunottamatta kysymystä 'Tuleeko oireita lypsyn yhteydessä?' (taulukko 31).

**Taulukko 31.** Ammattiastmadiagnoosia selittävät tekijät. Logistinen malli 1 (n=137).

Diagnostinen testi / anamneesi	OR:lle			
	B	OR	95% luottamusväli	p-arvo
Prick-lehmä *	2.6	13.5	3.6 – 51.4	0.0001
RAST-lehmä *	2.1	8.5	2.5 – 28.3	0.0005
Oireita hyötyeläimistä	1.1	3.1	0.8 – 13.0	0.12
Oireita lehmän puhdistuk- sen yhteyd.	1.6	5.1	1.3 – 19.7	0.02
Koneellinen eläntilan il- manvaihtotapa	-0.9	0.4	0.14 – 1.30	0.14
Vakio	-3.4			<0.0001

\* 0=negat. 1=posit.

Tämä logistinen malli antoi ammattiastmadiagnoosia selittäviksi tekijöiksi diagnostiset testit Prick-lehmä ja RAST-lehmä sekä anamnestisen tiedon oireilusta lehmän puhdistuksen yhteydessä. Koska ilmanvaihto-muuttujassa oli paljon puuttuvia tietoja, tehtiin askeltava logistinen regressioanalyysi uudestaan ilman ilmanvaihto-muuttujaa (taulukko 32).

**Taulukko 32.** Ammattiastmadiagnoosia selittävät tekijät. Logistinen malli 2 (n=147).

Diagnostinen testi / anamneesi	OR:lle			
	B	OR	95% luottamusväli	p-arvo
Prick-lehmä *	2.5	12.8	3.7 – 43.7	0.0001
RAST-lehmä *	2.1	8.5	2.7 – 26.5	0.0002
Oireita hyötyeläimistä	1.5	4.3	1.1 – 16.2	0.03
Oireita lehmän puhdistuksen yhteydessä	1.4	4.2	1.2 – 14.9	0.03
Vakio	-4.1			<0.0001

\* 0=negatiivinen ja 1=positiivinen

Kaikki mallin selittäjät lisäsivät merkitsevästi ammattiastmadiagnoosin todennäköisyyttä. Positiivinen ihopistotulos lisäsi todennäköisyyden 12,8-kertaiseksi negatiiviseen tulokseen verrattaessa. Vastaavasti positiiviseen RAST tulokseen liittyvä vaarasuhde oli 8,5. Oireet hyötyeläimistä ja lehmän puhdistamisen yhteydessä kasvattivat todennäköisyyden yli 4-kertaiseksi.

Kolmanneksi vaihtoehdoksi valittiin sellainen yhdistelmä, jossa ainoastaan kliiniset testit eli ihopistokoe lehmälle ja RAST-lehmä otetaan huomioon selittäjinä (taulukot 33 ja 34).

Kun tässä vaihtoehdossa olivat mukana vain ihopistokokeen ja RAST:n tulokset, ne luokiteltiin 3 luokkaan (molemmat negat., vain toinen posit. ja molemmat positiivisia) (taulukko 33). Ammattiastmatapausten osuus kasvoi ihopistokokeen ja RAST-testien positiivisuuden myötä. Jos molemmat testit olivat negatiiviset, vain 8% potilaista sai ammattiastmadiagnoosin. Vastaavasti molempien ollessa positiivisia oli ammattiastman osuus jo 92 %.

**Taulukko 33.** Ammattiastmadiagnoosin osuus lehmäallergiassa ihopistokokeen ja RAST-lehmä tulosten mukaan muodostetuissa luokissa.

Prick-lehmä ja RAST-lehmä tulokset	n	Ammattiastmadiagnoosien	
		lkm	%
Molemmat negat.	n=63	5	8 %
Vain toinen posit.	n=25	10	40 %
Molemmat posit.	n=60	55	92 %

Seuraavassa vaiheessa arvioitiin logistiset mallit, joissa ammattiastmadiagnoosia selitettiin ihopistokokeen ja RAST-testien avulla. Ihopistokoe ja RAST otettiin huomioon sekä erillisinä muuttujina (taulukko 34) että yhdistettynä muuttujana (taulukko 35).



**Taulukko 34.** Ammattiastmadiagnoosia selitetään lehmäallergiassa ihopistokokeen ja RAST-testien avulla.

Logistinen malli 3 (n=148)

Diagnostinen testi	<i>OR:lle</i>			
	B	OR	95% luottamusväli	p-arvo
Prick-lehmä *	2.5	12.0	3.9 – 36.7	<0.0001
RAST-lehmä *	2.4	10.9	3.7 – 31.4	<0.0001
Vakio	-2.6			<0.0001

\* 0=negatiivinen ja 1=positiivinen

**Taulukko 35.** Ammattiastmadiagnoosia selitetään yhdistetyn ihopistokokeen ja RAST-tuloksen avulla lehmäallergiassa.

Logistinen malli 4 (n=148)

Prick-lehmä ja RAST-lehmä tulokset *	<i>OR:lle</i>			
	B	OR	95% luottamusväli	p-arvo
Vain toinen posit.	2.05	7.73	2.30 to 26.05	0.001
Molemmat posit.	4.85	127.58	35.01 to 465.0	<0.0001
Vakio	-2.45			<0.0001

\* Referenssiluokka = 'Molemmat negatiivisia'

Ammattiastmadiagnoosin todennäköisyys kasvaa merkitsevästi positiivisen testausnäytön lisääntyessä suhteessa tilanteeseen, jossa molemmat diagnostiset testit olivat negatiivisia.

Logististen mallien (mallit 2, 3 ja 4) avulla estimoitiin kullekin potilaalle ammattiastmadiagnoosin todennäköisyydet (arvot väliltä 0-1), ja näin saadut todennäköisyydet tulkittiin diagnostisiksi testeiksi.

$$P(\text{ammattiastma}) = \frac{1}{1 + e^{3.1 - 2.5x - 2.1y - 1.4z}}$$

kun  $P(\text{ammattiastma}) = \text{ammattiastman todennäköisyys}$

$x = 1$  , jos Prick-lehmä on positiivinen  
 $0$  , jos Prick-lehmä on negatiivinen

$y = 1$  , jos RAST-lehmä on positiivinen  
 $0$  , jos RAST-lehmä on negatiivinen

$z = 1$  , jos on oireita lehmän puhdistuksesta  
 $0$  , jos ei ole oireita lehmän puhdistuksesta

Esimerkiksi logistisen mallin 2 avulla lasketaan ammattiastman todennäköisyys potilaalle, jonka Prick = 1 (positiivinen), RAST = 0 (negatiivinen) ja oireita lehmän puhdistuksen yhteydessä = 1 (kyllä).

$$P(\text{ammattiastma}) = \frac{1}{1 + e^{3.1 - 2.5 \cdot 1 - 2.1 \cdot 0 - 1.4 \cdot 1}} = 0,69$$

Yksittäisiä kliinisiä testejä, kyselylomaketietoja ja logististen mallien antamia todennäköisyyspistemääriä voidaan verrata toisiinsa sen suhteen, mitkä niistä ovat yhteensopivimpia lopullisen ammattiastmadiagnoosin kanssa. Jotta yksittäisiä diagnostisia testejä ja eri malleja voitaisiin verrata toisiinsa, on niissä kaikissa oltava samat potilaat. Diagnostisten testien ja mallien arviointi 147 potilaan aineistosta on taulukossa 36.

**Taulukko 36.** Yksittäisten testien (Prick ja RAST), oireiden ja logistisen mallin 2, mallin 3 ja mallin 4 yhteys ammattiastmadiagnoosiin. Yhteyttä ammattiastmadiagnoosiin arvioidaan sensitiivisyyden (Se), spesifisyyden (Sp), positiivisen ja negatiivisen ennustearvon (PPV ja NPV) ja kappakerroimen avulla. Suluissa 95% luottamusvälit. (n=147).

Diagnostiset testit / oireet / logistiset mallit		Ammattiastma (lehmän epiteeli)		Yht.	Se	Sp	PPV	NPV	Kappa- kerroin
		On	Ei						
Prick	pos.	64	17	81	91 (82-97)	78 (67-87)	79 (69-87)	91 (81-97)	0.69 (0.57-0.81)
	neg.	6	60	66					
	Yht.	70	77	147					
RAST	pos.	56	8	64	80 (69-89)	90 (81-95)	88 (77-94)	83 (73-90)	0.70 (0.58-0.81)
	neg.	14	69	83					
	Yht.	70	77	147					
Prick ja RAST *	pos.	55	5	60	79 (67-87)	94 (85-98)	92 (82-97)	83 (73-90)	0.73 (0.61-0.84)
	neg.	15	72	87					
	Yht.	70	77	147					
Prick tai RAST **	pos.	65	20	85	93 (84-98)	74 (63-83)	76 (66-85)	92 (82-97)	0.66 (0.54-0.78)
	neg.	5	57	62					
	Yht.	70	77	147					
Oireita hyötyeläimistä	pos.	64	42	106	91 (82-97)	45 (34-57)	60 (51-70)	85 (71-94)	0.36 (0.21-0.51)
	neg.	6	35	41					
	Yht.	70	77	147					
Oireita lehmän puhd. yhteyd.	pos.	28	13	41	40 (28-52)	83 (73-91)	68 (52-82)	60 (51-70)	0.24 (0.08-0.40)
	neg.	42	64	106					
	Yht.	70	77	147					
Malli 2 Raja-arvo 0.30	pos.	64	15	79	91 (82-97)	81 (70-89)	81 (71-89)	91 (82-97)	0.72 (0.60-0.83)
	neg.	6	62	68					
	Yht.	70	77	147					
Malli 2 Raja-arvo 0.50	pos.	56	8	64	80 (69-89)	90 (81-95)	88 (77-94)	83 (73-90)	0.70 (0.58-0.81)
	neg.	14	69	83					
	Yht.	70	77	147					
Malli 3 Raja-arvo 0.30 <sup>1</sup>	pos.	65	20	85	93 (84-98)	74 (63-83)	76 (66-85)	92 (82-97)	0.66 (0.54-0.78)
	neg.	5	57	62					
	Yht.	70	77	147					
Malli 3 Raja-arvo 0.50 <sup>2</sup>	pos.	55	5	60	79 (67-87)	94 (85-98)	92 (82-97)	83 (73-90)	0.73 (0.61-0.84)
	neg.	15	72	87					
	Yht.	70	77	147					
Malli 4 Raja-arvo 0.40	pos.	65	20	85	93 (84-98)	74 (63-83)	76 (66-85)	92 (82-97)	0.66 (0.54-0.78)
	neg.	5	57	62					
	Yht.	70	77	147					
Malli 4 Raja-arvo 0.90	pos.	55	5	60	79 (67-87)	94 (85-98)	92 (82-97)	83 (73-90)	0.73 (0.61-0.84)
	neg.	15	72	87					
	Yht.	70	77	147					

<sup>1</sup> 0.30 tai 0.40

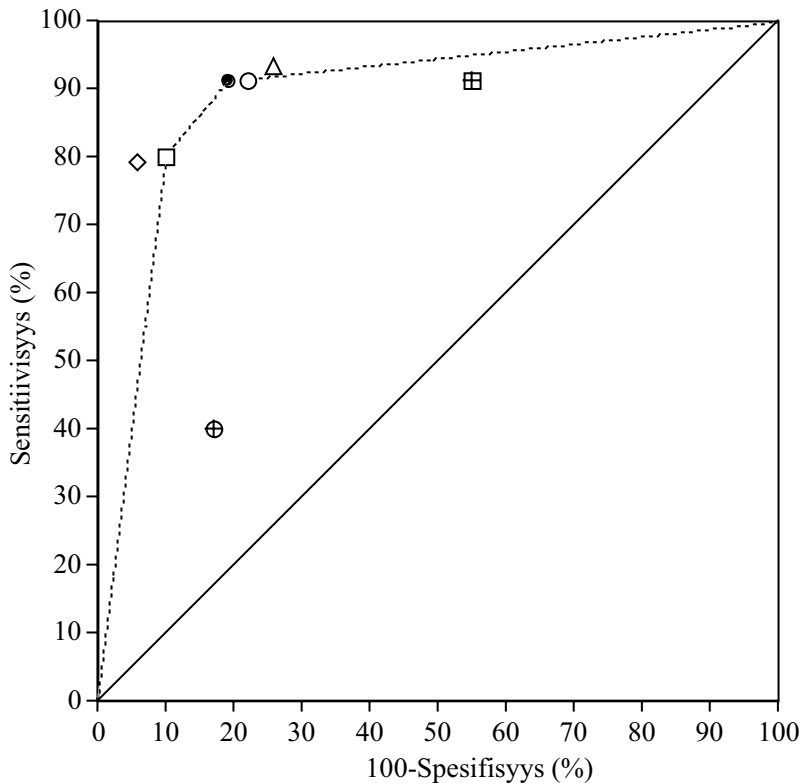
<sup>2</sup> 0.50 tai 0.60

\* Sarjatestatus (tulos on negatiivinen, jos jompi kumpi testeistä on negatiivinen)

\*\* Rinnakkaistestaus (tulos on positiivinen, jos jompi kumpi testeistä on positiivinen)

Taulukon 36 diagnostisten testien ja mallien sensitiivisyys ja spesifisyys on esitetty myös kuvassa 1.

**Kuva 1.** Prick-lehmä- ja RAST-lehmätestien, oireiden ja logistisen mallin 2 sensitiivisyys ja spesifisyys (raja- arvot 0.30 ja 0.50) suhteessa ammattiastmadiagnoosiin (lehmän epiteeli). ROC- käyrä (Receiver Operating Characteristic).



- Prick-lehmä
- RAST-lehmä
- ◇ Prick ja RAST sarjatestausta
- △ Prick ja RAST rinnakkaistestausta
- ⊕ Oireita hyötyeläimistä
- ⊕ Oireita lehmän puhdistamisen yhteydessä
- Malli 2 (raja-arvo 0.30)

Kuvaan on piirretty kutakin diagnostista testiä (Ihopistokoe, RAST, niiden sarjatestausta ja rinnakkaistestausta, 2 kyselylomakkeen kysymystä ja logistinen malli 2) vastaavat pisteet. Kuvasta nähdään, että esim. ”Oireita hyötyeläimistä ”- kysymys on sensitiivinen (n. 90 %), mutta spesifisyys on huono.

Taulukon 36 perusteella voidaan arvioida, mitkä diagnostiset testit, anamnestiset tiedot potilaan oireista tai niiden yhdistelmät ennustavat parhaiten ammattiastmadiagnoosia.

Suhteessa lopulliseen ammattiastmadiagnoosiin sekä ihopistotesti lehmälle, että RAST-lehmä ovat molemmat erikseen tarkasteltuina hyviä testejä. Ihopistokoe on sensitiivisempi kuin RAST (91% vs. 80%, McNemarin testi  $p=0.02$ ). Se näin ollen löytää paremmin sairait kuin RAST. Viimeksi mainittu on vastaavasti spesifisempi kuin ihopistotesti (90% vs. 78%, McNemarin testi  $p=0.04$ ). RAST löytää ihopistotestiä paremmin terveet.

Kahden edellä mainitun testin avulla voidaan tehdä sekä ns. sarjatestaus (tulos on positiivinen, jos ja vain jos molemmat ovat positiivisia) että ns. rinnakkaistestaus (tulos on positiivinen, jos jompikumpi on positiivinen). Sarjatestaus vaikuttaa siten, että sensitiivisyys pienenee, mutta spesifisyys kasvaa. Rinnakkaistestauksen vaikutus on päinvastainen. Suurin sensitiivisyys saavutetaan ihopistotestin ja RASTin rinnakkaistestauksella ( $Se=93\%$ ) ja suurin spesifisyys saavutetaan niiden sarjatestauksella ( $Sp=94\%$ ). Sarja- ja rinnakkaistestien tuomat hyödyt spesifisyydessä tai sensitiivisyydessä ovat kuitenkin hyvin pieniä. Näillä testeillä ei saada tilastollisesti merkitsevää hyötyä siihen nähden, että em. testit otetaan huomioon yksinään.

Suurin positiivinen ennustearvo (92%) saavutetaan sarjatestauksella, ja suurin negatiivinen ennustearvo (92%) saavutettiin rinnakkaistestauksella. Logististen mallien avulla ei ollut mahdollista löytää uusia diagnostisia testejä, jotka olisivat olleet rinnakkaistestausta sensitiivisempiä tai sarjatestausta spesifisempiä. Myöskään ennustearvot eivät parantuneet logististen mallien avulla. Kun otettiin huomioon kyselylomakkeesta saadut anamnestiset tiedot, todettiin, (logistinen malli 2), että se ei parantanut ihopisto- ja RAST-testien avulla saatua diagnostista osuvuutta. Suurin kappakerroin saavutetaan sarjatestauksella ( $kappa=0.73$ ).

#### **7.4 Esimerkkejä viljelijän työperäinen astma -tutkimukseen sisältyneistä työpaikka-PEF- seurannoista**

**Esimerkki 1.** PEF-arvojen graafinen käyrä sivulla 71.

Oireisto:

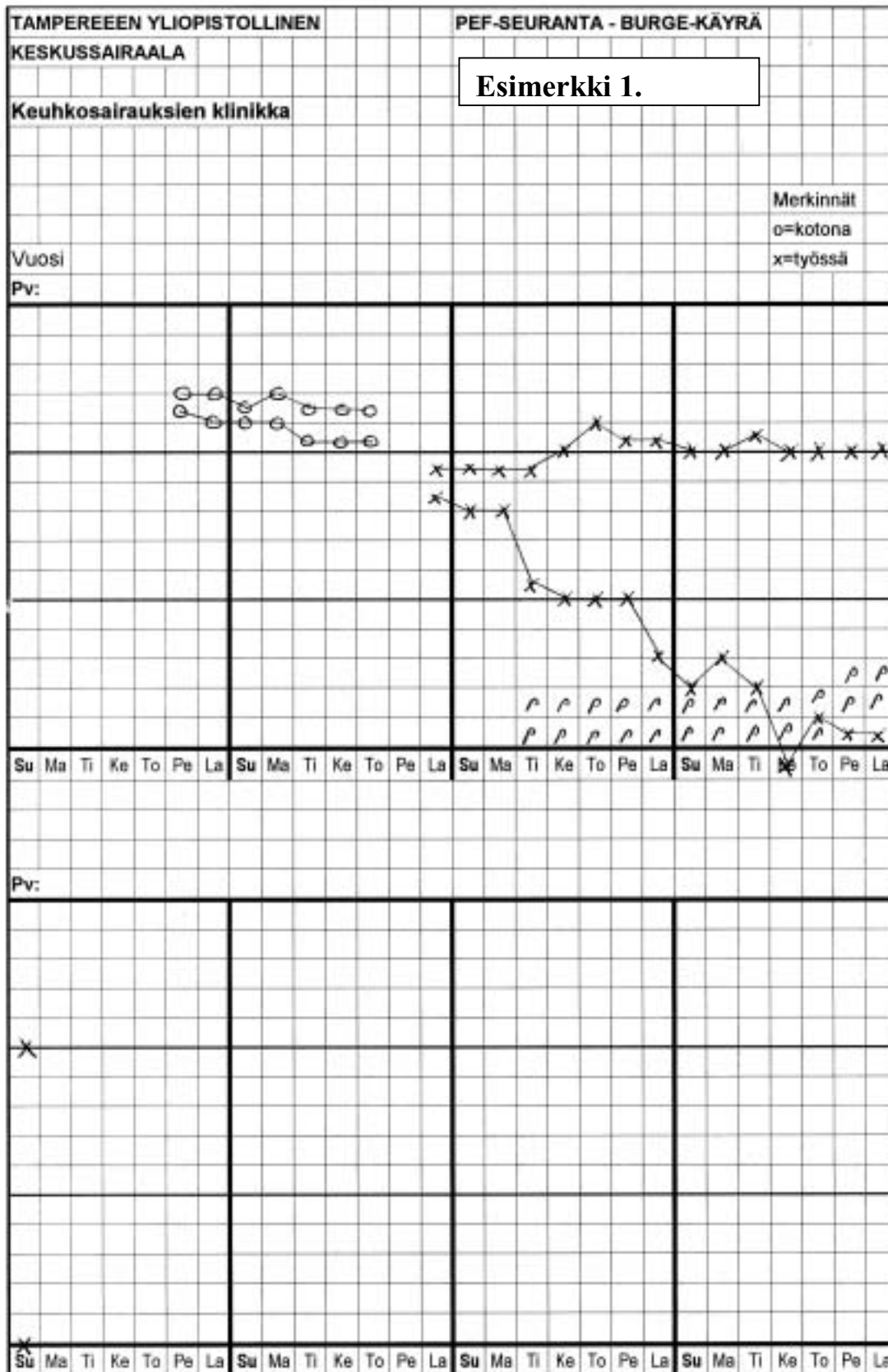
Lehmien läheisyydessä hengenahdistusta ja nuhaa. Lehmien kosketus aiheutti ihottumaa. Hengitystieoireet vähenivät, kun potilas käytti hengityssuojainta.

Löydökset:

- ihotestisarja täysin negatiivinen
- lehmä-RAST negatiivinen
- metakoliinitestissä kohtalainen hyperreaktiviteetti ( $PD_{20}FEV_1$  400  $\mu$ g)
- lymfosyyttistimulaatio ja histamiinistimulaatio lehmäallergeenilla negatiivinen
- keuhkoputkialtistuksessa lehmäutteella varhaisreaktio  $FEV_1$  -23 %, ei myöhäisreaktiota. Plaseboaltistus negatiivinen

Lopullinen diagnoosi:

lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma



P=Pulmadil

**Esimerkki 2.** PEF-arvojen graafinen käyrä sivulla 73.

Oireisto:

hengenhahdistusta rasituksessa ja pakkasessa. Oireita lisäsivät myös lehmä, ohra, kaura, puupöly ja AIV-liuos.

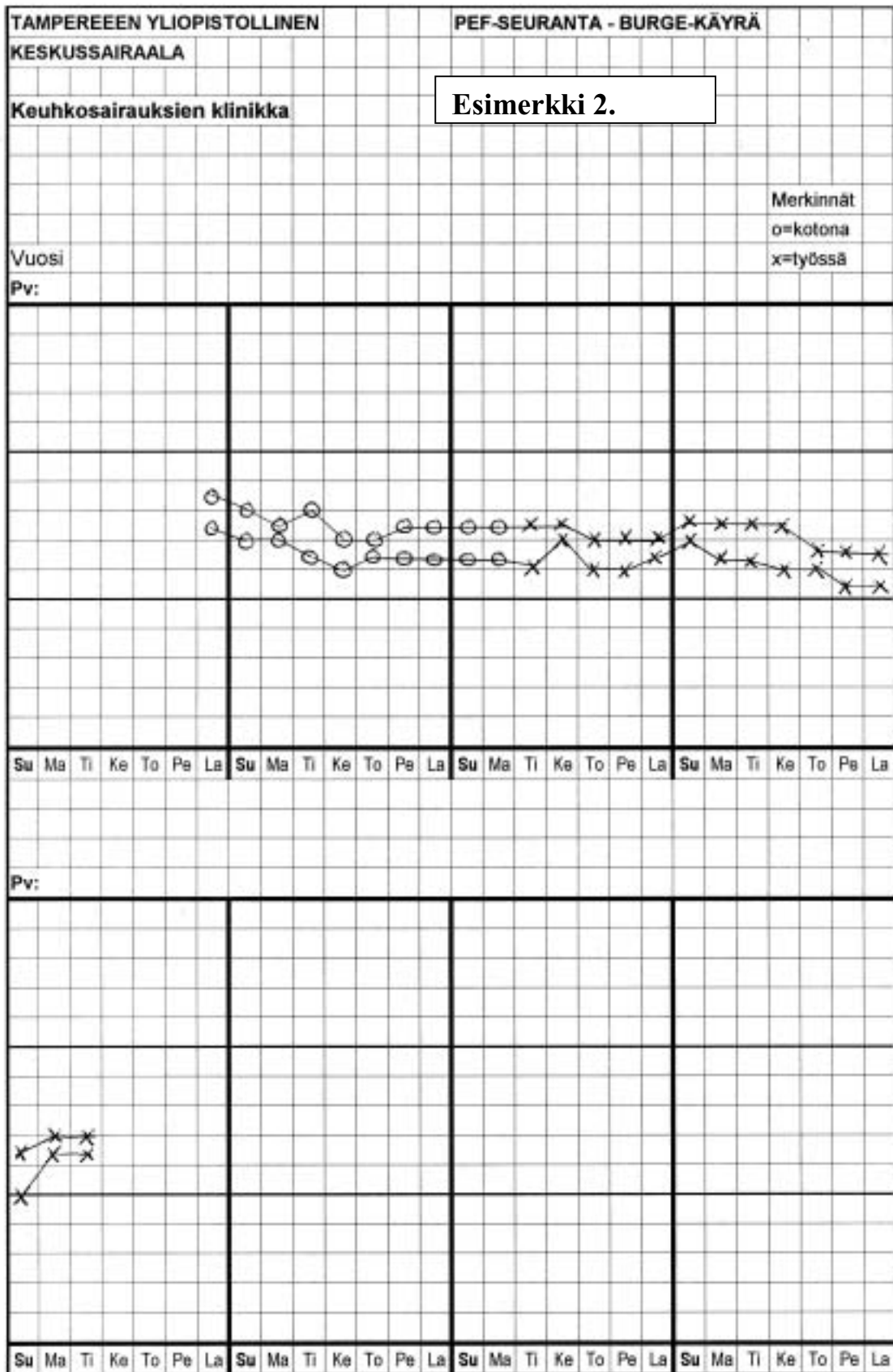
Löydökset:

- ihotestisarjassa kotipölypunkit *D. pteronyssinus* 10x7 mm ja *D. farinae* 5 mm, ohra 6 mm, ruis 4 mm. Lehmä ja varastopunkit negatiivisia.
- RAST *D. pteronyssinus* 11.1 kU/l ja *D. farinae* 7.1 kU/l. RAST lehmä ja ohra negatiiviset.
- metakoliinitestissä voimakas hyperreaktiviteetti (PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub> 120 µg)
- keuhkoputkialtistus lehmäutteella ja plasebolla negatiiviset
- ohrapölytyskoe negatiivinen
- työpaikka-PEF-seurannassa ei viitteitä työperäisestä sairaudesta

Lopullinen diagnoosi:

ei tässä vaiheessa astmadiagnoosia. Hyperreaktiviteetin vuoksi seuranta.





**Esimerkki 3.** PEF-arvojen graafinen käyrä sivulla 75.

Oireisto:

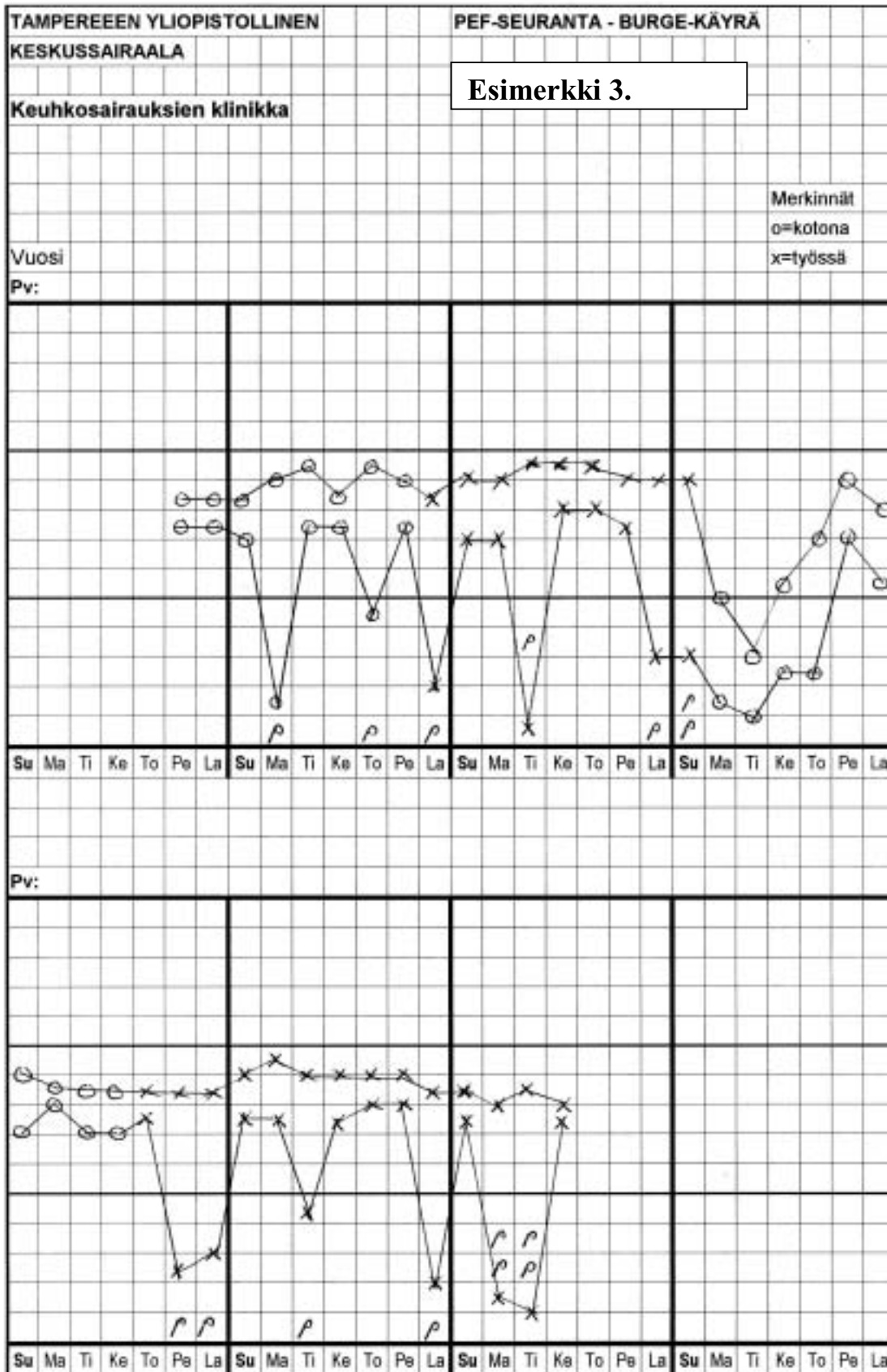
2 vuotta iltayskää. Yskä ja nuha lisääntyvät navetassa. Rehujauho ärsyttävä tekijä.

Löydökset:

- ihotestisarjassa varastopunkit *L. destructor* 6x7 mm, *A. siro* 5 mm ja *T. putrescentiae* 3 mm. Kotipölypunkki *D. pteronyssinus* 3 mm. Jauhot ja lehmä negatiivisia.
- RAST *L. destructor* negatiivinen, *A. siro* 4.8 kU/l. RAST lehmä, ohra, kaura negatiivisia
- metakoliinitesti negatiivinen
- keuhkoputkialtistus *L. destructor* uutteella: positiivinen välitön reaktio, FEV<sub>1</sub> laski 18 % ja astmaoireita. Plaseboaltistus negatiivinen
- työpaikka-PEF-seurannassa oireita sekä koti- että työjakson aikana. Tulos on vaikeatulkintainen.

Lopullinen diagnoosi:

*L. destructorin* aiheuttama työperäinen astma



**Esimerkki 4.** PEF-arvojen graafinen käyrä sivulla 77.

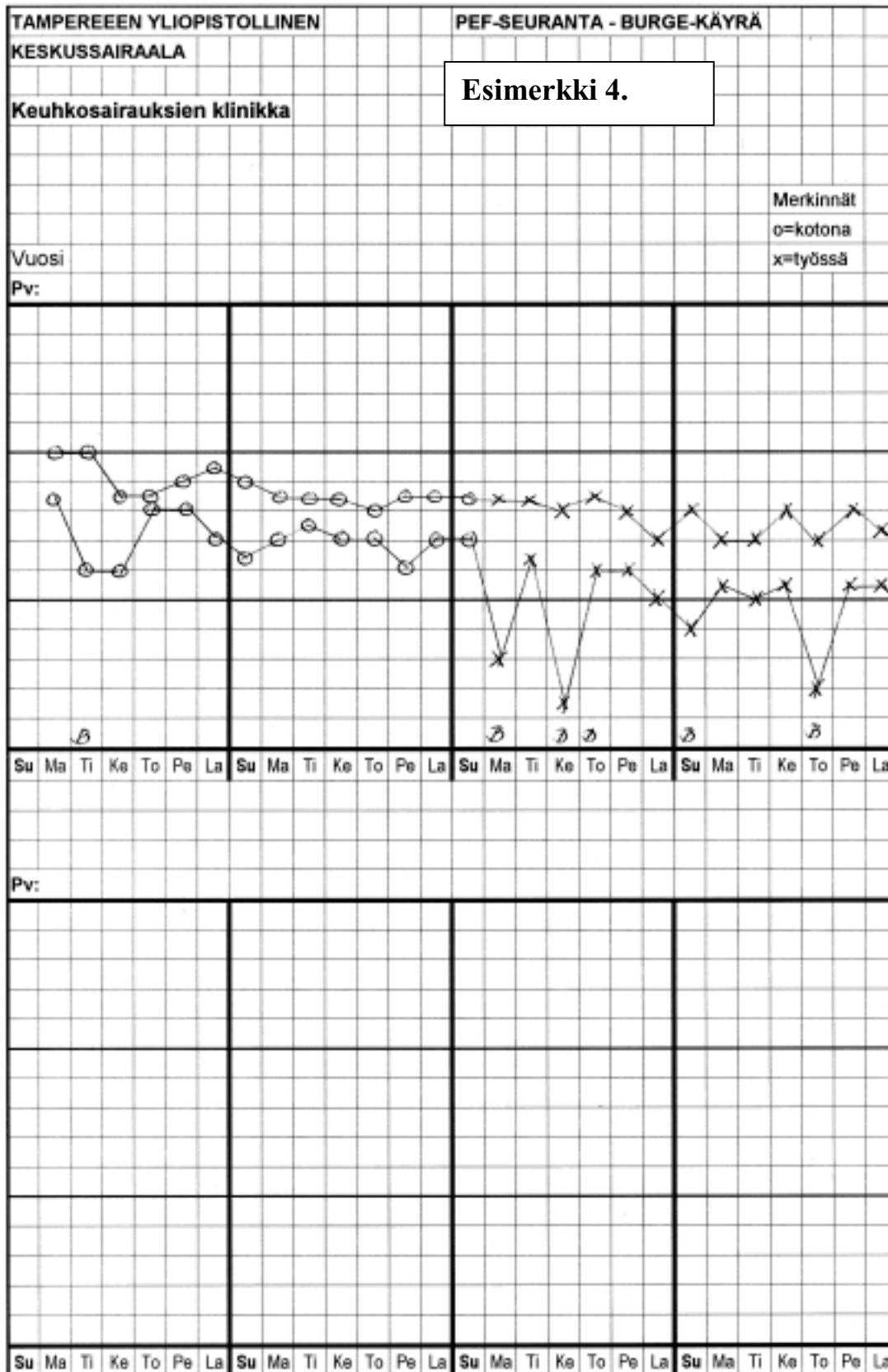
Oireisto:

Rasitushengenahdistusta, yskää ja hengityksen vinkumista. Navetan pölyt ärsyttivät. Varsinkin jauho-varastossa käynti aiheutti nuhaa. Oireita oli esiintynyt vajaat ½ vuotta.

Löydökset:

- ihotestisarjan perusosa negatiivinen
- myös jauhosarja negatiivinen
- varastopunkit positiivisia: *L. destructor* 4 mm, *A. siro* 5 mm, *T. putrescentiae* 4 mm
- kotipölypunkit negatiivisia ihotestissä
- RAST-tulokset: *D. pteronyssinus* 4.6 kU/l, *D. farinae* 4.7kU/l, *L. destructor* 6.5 kU/l, *A. siro* 6.9 kU/l, *T. putrescentiae* 6.3 kU/l
- IgE 21, B-eos 0,28
- metakoliinitestissä kohtalainen hyperreaktiviteetti (PD<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub>300 µg)
- korvalääkärin tekemä nenäaltistus *A. siro*lla positiivinen
- keuhkoputkialtistus *L. destructorilla* positiivinen: varhaisreaktio, FEV<sub>1</sub> laski 17% ja PEF laski 20%. Koivu aktiiviplasebona negatiivinen
- työpaikka-PEF-seurannassa tyypillisen työperäisen astman kuva

Lopullinen diagnoosi: varastopunkkien aiheuttama ammattiastma



B=Buventol

**Esimerkki 5.** PEF-arvojen graafinen käyrä sivulla 79.

Oireisto: aamuyskää 2 vuoden ajan. Oireita lisäävä työvaihe oli lehmien harjaus.

Löydökset: ihotestisarjassa lehmä 9 mm, koira 4 mm, pujo 3 mm, hevonen 3 mm, kissa 3 mm, *D. pteronyssinus* 3 mm, *D. farinae* 3 mm, ruis 3 mm, *A. siro* 3 mm

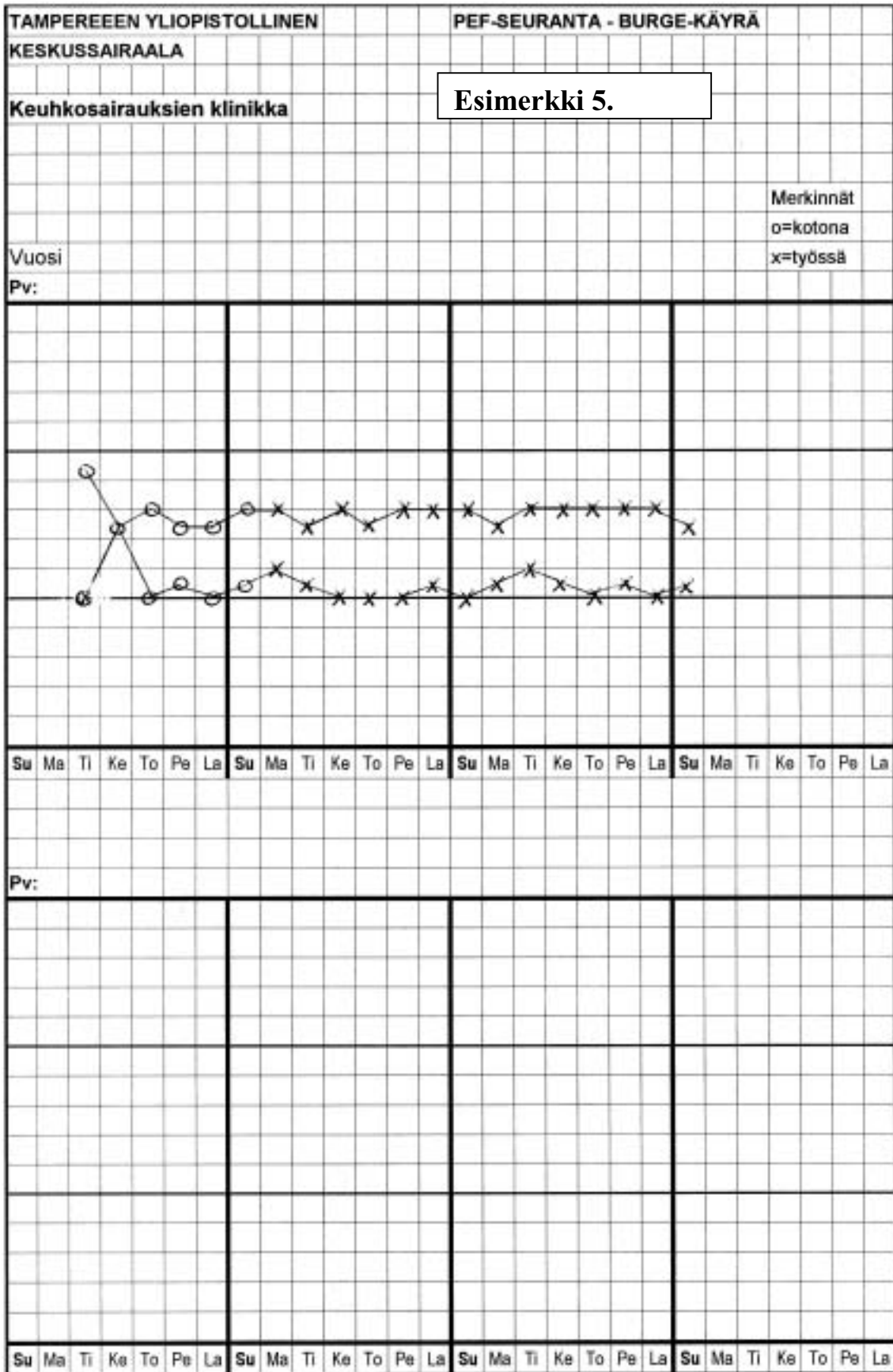
Lehmä RAST 5,2 kU/l, kissa <0,4 kU/l, koira < 0,4 kU/l, kaura < 0,4 kU/l, *A. siro* < 0,4 kU/l

Metakoliinitesti kohtalaisesti positiivinen (PD20 FEV<sub>1</sub> 500 µg)

Keuhkoputkialtistus lehmäepiteeliuutteella positiivinen: varhaisreaktio, jossa FEV<sub>1</sub> laski 22%, ei myöhäisreaktiota. Kontrollialtistus negatiivinen.

Työpaikka PEF- seuranta negatiivinen, ei viitteitä työperäisestä astmasta.

Lopullinen diagnoosi: lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma.



## 8. Pohdinta

### 8.1 Tutkimusaineisto

Astmaatikkoviljelijät kerättiin kuudesta eri keuhkoklinikasta eri puolilta Suomea. Alkuperäinen tarkoitus oli saada aineistoon Itä-Suomeen painottuvaa karjavaltaista maataloutta ja toisaalta Länsi-Suomen viljanviljelyyn painottuvaa tuotantoa. Suurin osa tapauksista kertyi kuitenkin Itä-Suomen, Hämeen ja Pohjanmaan lypsykarjatiloilta. Aineisto edustaa tässä mielessä maamme maatalouden rakennetta, joka painottuu pienehköihin lypsykarjatiloihin.

### 8.2 Tutkimusasetelma

On yllättävää, että yli puolet työperäisistä astmoista Suomessa liittyy maatalouteen. Vaikka teollisuudessa on käytössä kymmeniätuhansia kemikaaleja, tulee sieltä määrällisesti vähemmän näitä sairauksia. Tämä merkitsee sitä, että maatalouteen liittyvät astmatutkimukset kuormittavat tutkimusyksikköjä merkittävästi. Työperäisen astman diagnostiikka on suuritöistä ja sairaalakeskeistä.

Suomessa on todennäköisesti maailman kattavimmat ammattitautitilastot. Vastaavia ei ole saataavissa esim. muista Pohjoismaista. Käytävissä olevien tietojen mukaan työperäisten astmojen kasautuminen maatalouteen on suomalainen ilmiö. Miksi on näin? Ilmasto on varmasti yksi selittävä tekijä. Sisäruokintakausi on pitkä, karja on 2/3 vuodesta sisällä. Navetat ovat suhteellisen vanhoja, eikä niissä ole tehokasta ilmanvaihtoa. Altistumista lisää myös se, että suomalaisella maatilalla koko perhe osallistuu lähes kaikkiin työvaiheisiin. Meillä on lisäksi kiinnitetty maatalouden terveysongelmiin erityistä huomiota ja alan työterveyshuoltoa on viime vuosina merkittävästi kehitetty.

Viljelijän astmaohjelma on kliinisen ja työhygieenisen tutkimuksen yhteistyötutkimus. Hanhelan väitöskirja ”Työolosuhteiden vaikutus ammattiasman syntyyn karjanhoitotyössä” julkaistiin 1999. Tähän liittyi myös epidemiologinen tutkimus 'Työterveys ja maatalous Suomessa 1992' Kuopion aluetyöterveyslaitoksen toimesta (Susitaival 1994).

Kliinisen osan tavoitteena on ollut selvittää, miten maatalouden ammattiasmadiagnoosi Suomessa asetetaan ja voitaisiinko tutkimusprosessia yksinkertaistaa, nopeuttaa ja parantaa kustannus-hyötysuhdetta. Toisaalta on selvitetty sairastavuuteen vaikuttavia tekijöitä hakemalla mahdollisia yhteyksiä työhygieenisten olojen ja sairastavuuden välillä.

### 8.3 Atopiatausta

Atopialla tarkoitetaan ihmisessä olevaa periytyvää ominaisuutta muodostaa IgE-vasta-aineita tavallisia ympäristöallergeeneja kohtaan. Tässä tutkimuksessa potilaat olivat kaikki astmaatikkoja ja heidän vanhemmissaan oli astmaa ja allergisia sairauksia enemmän kuin vertailuväestössä. Potilaiden vanhemmissa oli kyselytutkimuksen mukaan lääkärin toteamaa astmaa 10-11 %. MTH-91 tutkimuksen mukaan astman esiintyvyys valikoimattomilla maatalousyrittäjillä on 4,4 % ja verrokeilla 4,9 % (Susitaival 1994). Tärkeä tieto on tässä se, ettei viljelijäväestöllä ole Suomessa astmaa muita väestönosia enemmän. Viimeaikaisissa tutkimuksissa onkin todettu maatalousympäristön estävän allergisten oireiden kehittymistä (von Ehrenstein ym. 2000, Kilpeläinen ym. 2000, Riedler ym. 2000). Karjarakennusten bakteeri-ilmaston on katsottu vähentävän lasten allergisten oireiden syntymistä. Mahdollisesti ympäristön mykobakteerien ja aktinomykeettien vaikutuksesta lasten ei-atoppinen ilmiasu vahvistuu, Th1-solut aktivoituvat ja vastaavasti Th2-linja heikkenee.



Näillä löydöksillä on merkitystä varsinkin Suomessa, jossa yleensä joku tilan lapsista on jatkanut tilanpitoa.

Verrattaessa astmaan sairastuneitten ja terveitten maanviljelijöiden atopiataustaa voitiin havaita selviä eroja. Potilaitten vanhemmilla/ sisaruksilla oli ollut merkitsevästi enemmän allergisia oireita, ihottumaa ja astmaa. Riskisuhde ammattiastman suhteen kasvoi 3.6 kertaiseksi, jos vanhemmilla tai sisaruksilla oli ollut astma.

Kun tarkastellaan tässä tutkimuksessa pelkästään astmaan sairastuneita viljelijöitä, nähdään, että vanhempien atopia-tilanne korostuu enemmän ryhmässä muu astma. Äidin geeniperintö näyttää olevan isää voimakkaampi. Sotkevana tekijänä voi kuitenkin olla se tosiasia, että äidit todennäköisesti muistavat ”allergiahistoriansa” isää paremmin. Kyselytutkimuksessa tämä saattaa korostaa äitien merkitystä.

Kaikki tämän tutkimuksen potilaat ovat astmaatikkoja, ja ehkä ammattiastman synnyssä perinnölliset tekijät kuitenkin vaikuttavat vähemmän kuin työhön liittymättömässä astmassa. Iversenin tutkimuksessa 50 %:lla astmaa sairastavien viljelijöiden vanhemmista ja sisaruksista oli todettu atooppisia oireita (astma, heinänuha, ekseema). Tämä tulos perustui kyselytutkimukseen, jossa oli 47 astmaatikko viljelijää. Vastaavasti valikoimattomassa aineistossa atooppisten lähisukulaisten osuus oli 38 % (Iversen ja Pedersen 1990, Iversen ym. 1990).

Ammattiastman kehittymistä ovat pohtineet Chang-Yeung ja Malo (1999). Maatalousallergeenit ovat pääosin suurimolekyylisiä, ja allergia kehittyy IgE-välitteisellä mekanismilla. Geneettisesti perityllä atopiataipumuksella on maatalouden ammattiastmassa todennäköisesti kuitenkin suurempi merkitys kuin teollisuudessa, jossa altistutaan enimmäkseen pienimolekyylisille kemikaaleille. Astmaan sairastuneita viljelijöitä ja terveitä verrokkiviljelijöitä verrattaessa todettiin, että potilaiden vanhemmilla ja sisaruksilla oli merkitsevästi enemmän astmaa sekä allergista ihottumaa.

Altistumisaika suurimolekyylisen aineen aiheuttamassa astmassa on yleensä pitempi (Malo ym. 1992). Enemmistö tämän tutkimuksen astmapotilaista oli 44- 55 ikävuosien välissä, ja he olivat siten työskennelleet maatalouden piirissä jo yli 20 vuotta.

Maatalouden harjoittaminen on Suomessa kulkenut yleensä isältä pojalle. Kliinisen kokemuksen mukaan nykyisin on yleistynyt tilanne, jossa esim. emäntä tulee taloon maatalousympäristön ulkopuolelta. Kaupunkilaisympäristöstä navettatyöhön siirtynyt atooppinen henkilö alkaa saada usein voimakkaita allergiaoireita jo hyvinkin lyhyen altistumisjakson jälkeen. Nämä ovat niitä tapauksia, jotka johtavat herkimmin työkyvyttömyyteen ja ammatin vaihtamiseen. Entinen atopiatausta ei sulje pois ammattitautiratkaisua, sillä kyseessä on herkistyminen uudelle allergeenille uudessa ammatissa.

#### **8.4 Oireisto ennen astmadiagnoosia**

Tämän aineiston mukaan yskä, yskökset, nuha ja hengenahdistus olivat vaivanneet noin kaksi vuotta ennen erikoistutkimusten alkua. Nuhaa valitti tosin vain 16 % potilaista, eikä se ollut edeltänyt muita oireita, kuten olisi saattanut odottaa. Malon ym. (1997) tutkimusten mukaan nuhaoireet ilmaantuvat tavallisesti samanaikaisesti astmaoireiden kanssa, kun on kysymyksessä matalamolekyylipainoinen aine. Nuhaoireet vaivaavat potilasta useammin jo ennen astmaoireita, kun kysymyksessä on korkea- molekyyli painoinen allergeeni. Myös Hinzen ja Bergmannin (1995) ”lehmänkarva-astmaa” koskevassa tutkimuksessa potilailla oli esiintynyt ensin nuhaa ja myös nokkosrokko-oireita ennen astmaoireita. On kuitenkin mahdollista, että potilaat ovat tässä tutkimuksessa unohtaneet nuhansa häiritsevämpien astmaoireiden puhjettua.

Verrattaessa tämän tutkimuksen ryhmiä toisiinsa havaitaan, että nuhaoireetta oli esiintynyt merkitsevästi enemmän ammattiastmaan sairastuneilla.

Aikaisemmassa tutkimuksessa 'Suomalaisen viljelijän työperäinen astma oireilu-aika ennen erikoistutkimusten alkamista oli vielä pitempi, keskimäärin 4,5 vuotta. (Hanhela ja Iivonen 1993) Todennäköisesti viljelijät eivät lähde kovinkaan helposti valittamaan vaivojaan. He ovat omia työnantajiaan, ja omasta työstä on vaikeaa jäädä esim. sairauslomalle. Nykyisin maassamme on hyvin järjestetty maatalousyrittäjien työterveyshuolto. Tutkimuksiin pääsy ei ole viljelijöille sinänsä sen hankalampaa kuin muillekaan väestöryhmille. Kuitenkaan alkavaa astmaa ei ole aina helppo tunnistaa, mikä viivästyttää tutkimusten alkua usein turhan kauan. Tämä on haaste työterveyshuollolle. Tilannetta ehkä auttaa Astma-2000 -ohjelman mukainen erikoisklinikoiden ja avoterveyshuollon yhteyksien parantaminen yhteyshenkilöineen (Astmaohjelma 1994). Tämä toiminta on alkanut kiihtävästi monissa sairaanhoitopiireissä.

Tässä tutkimuksessa hengitystieoireita ennen astmadiagnoosia aiheuttivat eniten erilaiset pölyt: heinästä, viljasta ja jauhoista lähtevä pöly sekä eläinten läheisyys. Tulos on samanlainen kuin aikaisemmassa tutkimuksessa suomalaisessa viljelijäväestössä 80-luvulla (Heinonen ym. 1987). Ammattiasmaryhmässä oireita aiheuttivat enemmän lehmien läheisyys, esim. eläinten puhdistus ja karvanleikkuu sekä lypsy. Tilakäynneillä suoritetuissa mittauksissa todettiin huomattavan korkeita lehmäallergeenin pitoisuuksia eläimen harjauksen yhteydessä. Lehmiä pitäisikin pestä useammin allergeenikylvön vähentämiseksi. Eläimen (kissan) pesun hyödyllisyydestä on julkaistu tutkimus (Avner ym. 1997). Pesun tuoma hyöty tosin jäi kovin lyhytaikaiseksi, sillä jo viikon kuluttua allergeenimäärät olivat palautuneet ennalleen.

Sen sijaan muu astma-ryhmässä korostuvat epäspesifiset tekijät enemmän. Näitä olivat maapöly, kemikaalit ja kosmeettiset aineet. Mielenkiintoista oli havaita potilaiden ilmoittamien oireiden ja myöhemmin tehtyjen allergiatutkimusten yhteys (taulukko 24).

Niillä viljelijöillä, jotka saivat oireita lehmästä, oli merkitsevästi enemmän positiivisia ihopisto-, RAST-, ja keuhkoputkialtistustuloksia kuin niillä jotka eivät oireita etukäteen raportoineet. Samanlainen tulos tuli esille jauhopölyn vaikutusta tutkittaessa (taulukko 25).

Niillä potilailla, jotka ilmoittivat osallistuvansa säännöllisesti lypsyyn, viljan jauhatukseen ja viljan käsittelyyn, oli merkitsevästi enemmän myönteisiä RAST-tuloksia mutta ei ihopistotuloksia kuin vain epäsäännöllisesti em. työvaiheisiin osallistuvilla. Tämän löydöksen merkitys jää epävarmaksi. Ihopistotestin on aiemmin katsottu olevan RAST-tutkimusta sensitiivisemmän (Berg ja Johansson 1974). RAST-testin sensitiivisyys kuitenkin vaihtelee esim. testauksen ja altistumisen välisestä aikajänteestä, potilaan iästä ja erityisesti allergeenista itsestään johtuvista tekijöistä riippuen (Homburger ja Katzmann 1988).

## **8.5 Tupakointi**

Tutkimuksen mukaan 1/3 potilaista oli tupakoinut tai tupakoi edelleen. Tämä suhteellisen matala luku verrattuna koko suomalaiseen väestöön johtunee siitä, että enemmistö tutkituista oli naisia. 62 % oli lopettanut tupakoinnin. Osasyynä lienee astmasairauden puhkeaminen lääkityksineen (Jaakkola ja Jaakkola 1996). Tupakoinnin on katsottu lisäävän atopiaa ja lisäävän herkistymistä korkeamolekyyllipainoisille allergeeneille (Chang-Yeung ja Malo 1999). Tässä tutkimuksessa potilaat olivat tupakoineet merkitsevästi enemmän kuin verrokkit. Vesterinen ym. on tutkinut yli 14000 aikuisen tupakointia ja astman esiintyvyyttä (Vesterinen ym. 1988). Astman esiintyvyys oli merkitsevästi suurempi tupakoivilla miehillä verrattuna tupakoimattomiin miehiin. Naisten osalta löydös oli samansuuntainen, mutta ero ei ollut merkitsevää. Tämä tutkimus kuitenkin tähdentää, ettei tupakointi ole merkittävä astman riskitekijä. Norjalaisen Gulsvikin tutkimuksessa ei todettu mitään yhteyttä astman ja tupakoinnin välillä kummallakaan sukupuolella (Gulsvik 1979).

## 8.6 Kliiniset tutkimustulokset

### 8.6.1 Ammattiastman etiologia

Työperäisiä astmoja maataloudessa aiheuttavat Suomessa kolme selkeästi erottuvaa tekijää: lehmäepiteeli, jauhot ja varastopunkit. Näistä lehmäepiteeli on merkittävin. Kaikista ammattiastmoista 68% syntyi herkistymisestä lehmäepiteelille. Ruotsissa katsotaan varastopunkkien olevan selvästi merkittävin maatalouden allergeeniryhmä (van Hage-Hamsten ja Johanson 1992, van Hage-Hamsten ym. 1994). Suomessakin varastopunkkiastmat ovat lisääntyneet ja saavuttivat vuonna 1995 työperäisten sairauksien rekisterissä neljännen sijan ohittamalla isosyanaatit. Kuitenkin lehmäepiteeli on tärkein allergeeni niin tässä tutkimuksessa kuin se on ollut ammattiastmatilastoissa 1980-luvun alusta saakka. Varastopunkkiagnostiikka on suhteellisen uutta. Sitä on tehty systemaattisesti vasta 1980-luvun loppupuolelta lähtien. Kaupallisia testiaineita alkoi saada vasta tuolloin, ja pitkään oli hankaluutena toimitusvaikeudet.

Tämän tutkimuksen potilasaineisto on valikoitunutta. Kaikki olivat suomalaisia maanviljelijöitä, joilla on diagnosoitu astma. Tähän valittiin sekä ammattiastmoja että muita astmoja. Kun tälle potilasryhmälle tehtiin ihopistokoe, reagoi puolet myönteisesti lehmäepiteeliä kohtaan, vajaalla puolella oli positiivinen ihopistotulos jollekin varastopunkteista ja kolmanneksella jollekin viljalle. Huonepölypunkkipositiivisia oli noin kolmannes, mutta vain noin 10 %:lla oli sekä huonepölypunkki- että varastopunkkipositiivisuus samanaikaisesti. Kun tiedetään, että huonepölypunkkien ja varastopunkkien välillä on osittainen ristireagointi (Johanson ym. 1994), aiheuttaa tämä tietyissä tilanteissa tulkinnaongelmia. Kovin suuri käytännön ongelma tämä ei näytä em. tulosten mukaan kuitenkaan olevan.

Ihopistokoetulokset ja RAST-tulokset osuivat yksiin kohtalaisen hyvin sekä lehmäepiteelin että viljojen osalta. Varastopunkkien kohdalla tulos on erilainen. Vain noin puolella ihopistokoepositiivisista potilaista oli myös RAST-tulos positiivinen. Nämä kaksi testiä hakevat spesifistä IgE:tä eri kohde-elimistä, toinen iholta ja toinen seerumista. Yleensä maatalousallergeenien ihopistokokeiden ja RAST-tulosten suhteen osuvuus oli hyvä, mutta varastopunkkien suhteen korrelaatio näyttää huonolta. Varastopunkkiagnostiikassa käytettyjen testiuutteiden laatuun ja luotettavuuteen on kiinnitettävä huomiota.

### 8.6.2 Spesifisen keuhkoputkialtistuskokeen merkitys diagnostiikassa

Lopullinen diagnoosi maatalouden ammattitautitutkimuksessa on määrätynyt erittäin vahvasti keuhkoputkialtistuskokeen perusteella. Keuhkoputkialtistus on kuulunut diagnostiikkaan koko tutkimuksen 'kivijalkana'. Yleensä myönteistä ammattitautipäästöä ei ole tehty, jollei keuhkoputkialtistus ole antanut positiivista tulosta. Muissa Pohjoismaissa ei käytetä hengitysteiden altistustestejä maatalouden ammattiastmadiagnostiikassa (Nordman 1999).

Keuhkoputkialtistuskokeeseen voi myös liittyä "sudenkuoppia". On mahdollista, että käytettäessä suuria allergeeniannoksia, on saatu ns. vääriä positiivisia reaktioita. Allergeenien molekyylipainon ja osmoottisten ominaisuuksien takia ne ovat itsessään ärsyttäviä. Varsinkin, jos potilas on voimakkaasti hyperreaktiivinen, suuret allergeenimäärät voivat aiheuttaa bronkospasmin (Melillo 1997, Arshad 2000). Tässäkin yhteydessä herää kysymys myös siitä, miten astma määritellään. Haahtela (1996b) on esittänyt termin "astman kaltainen tulehdus". Siinä on kyseessä tilanne, jossa voidaan osoittaa keuhkoputkien astmaattinen tulehdus oireisella potilaalla ysköstutkimuksen tai uloshengityksen typpioksidin mittaamisen avulla, mutta ei poikkeavia funktiolöydöksiä. Käytettäessä suuria allergeenimääriä saadaan keuhkoputket reagoimaan, mutta onko tulos kliinisesti merkitsevä? Uusis-

sa ohjeissa allergeenien annostelemiseksi suositellaan merkittävästi aikaisempaa pienempiä annoksia (Malmberg ja Haahtela 1999). Tässä tutkimuksessa käytetyt annokset ylittävät nykyiset suositukset monikymmenkertaisesti. Annostelukaavio on ollut yleinen käytäntö Suomessa. Kun aikoinaan siirryttiin dosimetrin käyttöön, tehtiin keuhkoklinikoissa laskelmia ja päädyttiin nykysuosituksia suurempiin allergeeniannoksiin.

Ammattiastmadiagnostiikassa keuhkoputkialtistuskokeita lehmäepiteelillä tehdään ahkerammin kuin muita altistuskokeita. 40 potilaalla oli ihopistokokeissa sekä lehmä- että varastopunkkipositiivisuus. Tässä tutkimusmateriaalissa tehtiin keuhkoputkialtistuksia lehmäuuutteella 38, mutta vain 10 varastopunkkiuutteilla. Samanlainen tilanne oli jauhopölyttelyjen suhteen. Jos keuhkoputkialtistus tulee positiiviseksi ensimmäisellä allergeenilla, ei muita käytännössä ehkä enää tehdä. Tällöin ei kuitenkaan voida olla varmoja siitä, etteikö potilas olisi voinut reagoida myönteisesti myös muille allergeeneille. Viljelijän ammattiastma voi olla useiden samanaikaisesti vaikuttavien allergeenien summa. Yhteisvaikutus lisää keuhkoputkien tulehdusta ja supistumisherkkyyttä ja johtaa vähitellen astmaoireisiin. Tämä saattaa olla yksi syy lehmäastman yleisyyteen muiden kustannuksella, eli testauskäytäntö kenties sanelee etiologisen yleisyysjärjestyksen.

Keuhkoputkialtistuskokeet ovat työläitä ja aikaa vieviä tutkimuksia. Potilaan on oltava sairaalassa ja tutkimukseen liittyy aina myös lumekontrolli. Suomalaisessa järjestelmässä on vaikea toteuttaa spesifisiä altistuskokeita polikliinisesti, kuten esim. Kanadassa pääsääntöisesti tehdään (Vandenplas ja Malo 1997). Jos altistuskoe jää negatiiviseksi, on yleensä katsottu voitavan tehdä uusi altistus jo seuraavana päivänä. Tämä on perusteltua silloin, kun todetaan epäspesifisen supistumisherkkyyden lisääntymistä ensimmäisen negatiiviseksi jääneen altistuskokeen seurauksena. Altistuskokeiden suorittaminen päivittäin voi lisätä epäspesifistä hyperreaktiviteettia ja johtaa ns. ärsytysreaktioihin. Näille on tyypillistä PEF- ja/tai FEV<sub>1</sub>-arvojen lasku useimmiten vahvimilla allergeeniannoksilla ja nopea korjautuminen lähtötasoonsa ilman lääkitystä. Jos altistuskoe tulee positiiviseksi, on pidettävä viikon tauko, ennen kuin voidaan tehdä uusi altistus. Tämä merkitsee käytännössä sitä, ettei diagnostiikka juuri koskaan ole täysin kattavaa. Ammattiastma saa usein etiologisen leimansa ensimmäisen positiivisen altistuskokeen perusteella.

### 8.6.3 Diagnostiset kriteerit

Tässä tutkimuksessa on pyritty selvittämään, mitkä tutkimustulokset parhaiten keuhkoputkialtistuskokeen lisäksi ennustavat ammattiastmadiagnoosia.

Myönteiset ihopisto- ja RAST-testit lisäävät ammattiastmadiagnoosin todennäköisyyttä merkittävästi. Jos viljelijä saa oireita työskennellessään lehmän läheisyydessä, se kasvattaa myös em. riskiä. Läheskään aina potilas ei kuitenkaan pysty sanomaan, mikä erityinen tekijä navetassa aiheuttaa.

Ihopisto- ja RAST-tulokset ovat keskeisiä ammattiastmadiagnoosin kannalta. Jos molemmat ovat positiivisia, on ammattiastman osuus yli 90 %. Jos molemmat ovat negatiivisia, jää osuus 8 %:iin. Tällöin keuhkoputkialtistuskoe on ratkaissut diagnoosin. Tilanne, jossa ihopisto- ja RAST-tulosten ja altistuskoe tuloksen välillä on ristiriitaa, edellyttää ainakin diagnostiikan arviointia uudelleen. Tällaisessa tilanteessa altistuskoe olisi uusittava potilaan voinnin ollessa mahdollisimman hyvä.

Paras sensitiivisyys saavutetaan silloin, kun joko ihopistokoe tai RAST on myönteinen (rinnakaistestaus) ja suurin spesifisyys, kun em. testit ovat molemmat positiivisia (sarjatestaus).

Aikaisemmassa lehmän karvaepiteelin aiheuttaman astman diagnostiikkaa käsittelevässä tutkimuksessamme (Taivainen ym. 1994) ihopistokokeen ja RAST-tutkimuksen sensitiivisyys ja spesifisyys olivat samansuuntaiset tähän tutkimukseen verrattuna. Taivaisen ym. tutkimuksessa paras sensitiivisyys oli silloin, kun joko ihopistokoe tai lehmä-RAST-tulos oli positiivinen, ja paras spesifi-

syys silloin, kun sekä ihopistokoe ja RAST-tutkimus olivat molemmat positiivisia. Tutkimuksen johtopäätös on, että ihopistokoe antoi useammin väärän positiivisen tuloksen kuin RAST-tutkimus ja RAST taas antoi enemmän vääriä negatiivisia tuloksia kuin ihopistokoe. Lähtökohtana em. tutkimuksessa oli myös se, että keuhkoputkialtistuskoe on kultainen standardi.

Vandenplas ja Malo (1997) katsovat artikkelissaan, että parhaimmillaankin ilman altistustestiä voidaan saavuttaa n. 90%:n todennäköisyys, että potilaalla on ammattiaстма. Väärien positiivisten diagnoosien sulkemiseksi pois he suosittelevat altistuskoetta. Siihen liittyy kuitenkin myös ongelmia, joita on edellä käsitelty ja jotka pakottavat kriittisyyteen sen asemaan kultaisena standardina. Maataloudessa on usein lisäksi samanaikaisesti monia oireita lisääviä allergeeneja, ja tämä vähentää keuhkoputkialtistuskokeen asemaa diagnostiikan kokonaisuudessa.

Logistiset mallit eivät löytäneet muita diagnostisia testejä, jotka olisivat tuloksia parantaneet. Oireitietojen ottaminen huomioon ei lisännyt diagnostista osuvuutta.

#### 8.6.4 Diagnostiikan kannalta keskeiset työhygieeniset mittaustulokset

Astmatilojen ja verrokkitilojen navetoiden lehmän yleisallergeenin (BEA) pitoisuuksissa ei ollut merkittäviä eroja. Lehmän pääallergeenia (BDA20) ei menetelmän herkkyysrajan vuoksi pystytty kaikilta osin tyydyttävästi määrittämään. Tämä tulos ei siten selitä millään lailla sairastumista lehmäepiteelin aiheuttamaan astmaan. Navetoissa on aina riittävästi lehmäallergeenia atooppisen herkistymisen kannalta. Astmaoireilun kannalta kuitenkin mielenkiintoinen löydös on se, että potilaat olivat osallistuneet karjanharjaukseen verrokkeja enemmän (taulukko3). Harjauksen yhteydessä vapautuu lehmäallergeenia hengitysvyöhykkeelle moninkertainen määrä tavanomaiseen navettatyöhön verrattuna.

Navettailman kaasuista tuloksia oli ammoniakki - ja hiilidioksidipitoisuuksista. Ammoniakkipitoisuuksissa ei ollut eroja, mutta potilastilojen hiilidioksidipitoisuudet olivat keskimäärin korkeampia. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Hiilidioksidi on yleisen ilmanvaihdon tason mittari. Kohonneet pitoisuudet ovat merkki ilmanvaihdon puutteellisuudesta. Huonon ilmanvaihdon seurauksena myös muut sisäilman ongelmat kasvavat ja lisäävät sairastumisriskiä. Samanlainen puutteellisen ilmanvaihdon merkki on kokonaispölypitoisuus. Potilastiloilla kokonaispölyn määrät olivat hieman verrokkitiloja suuremmat.

Eniten eroja potilas- ja verrokkitilojen välillä oli navetoiden mikrobipitoisuuksissa. Potilastiloilla esiintyi enemmän home- ja sädesieni- itiöitä ja bakteereja. Lämpökestoisten sienten osalta ero oli tilastollisesti merkitsevää. Nämä ovat niitä sieni-itiöitä, joiden tiedetään aiheuttavan homepölykeuhkosairautta. Homeet erittävät kasvaessaan orgaanisia aineenvaihduntatuotteita ja osa myös toksineja (Haahtela 1996 a). Näillä voi olla hengitysteitä ärsyttävän mekanisminsa vuoksi myös astmaan altistava vaikutus. Tämä kysymys vaatii lisätutkimuksia, joita parhaillaan onkin runsaasti menossa.

#### 8.6.5 Varastopunkit

Tässä tutkimuksessa allergeiatestattiin *Tyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro* ja *Lepidoglyphus destructor*. Yleisimmin esiintynyt punkkilaji oli kuitenkin *Tarsonemus*, ja toinen yleinen laji oli *Tydeus*. Näiden punkkien testaaminen ei toistaiseksi ole mahdollista kaupallisten testiainneiden puuttumisen vuoksi (Terho ym. 1985). Kirjallisuudessa ei ole mitään tietoa näiden punkkilajien allergeenisuudesta. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole syytä epäillä, etteivätkö ne allergisoi siinä, missä muutkin varastopunkit.

Käsitys siitä, että huonepölypunkit ovat vain asuntojen ongelma ja varastopunkit vastaavasti tuotantotilojen ongelma, on muuttumassa. Varastopunkkeja on löydetty merkittävästi myös kaupun-

kiasunnoista (Ebner ym. 1994), ja lisäksi huonepöly - ja varastopunkkien välillä todettu osittainen ristireagointi (Johanson ym. 1994) on tuonut diagnostiikkaan uusia ongelmia. Esimerkiksi työpaikka-PEF-seurannalla ei voida selvittää sitä, lisääntyvätkö viljelijän astmaoireet vain toisesta punkkilajistosta. Työpaikka ja asunto ”sekoittuvat” tässä tapauksessa toisiinsa, ja lisäksi varastopunkit kulkeutuvat viljelijän mukana navetasta asunnon puolelle. Tulkinnallisesti epäselvissä tilanteissa on turvaututtava keuhkoputkialtistuskokeisiin, mutta ristireagointi aiheuttaa tässäkin oman epävarmuustekijänsä.

### 8.6.6 Työpaikka-PEF- seuranta

Työpaikka- PEF-seurannan (ns. Burgen käyrä) tulkinta on joskus ongelmallista. Selvästi positiiviset ja negatiiviset eivät tuota tulkintavaikeuksia, mutta näiden väliin jää paljon ongelmallisia tapauksia. Maataloudessa työ vaihtelee enemmän kuin esim. teollisuudessa. Karjatilan emännän työ on tietysti pääasiassa navettatyötä aamuin illoin, mutta navetassakin työolot vaihtelevat melkoisesti esim. vuodenaikojen mukaan.

Positiivinen työpaikka- PEF-seuranta yhdessä astmadiagnoosin ja allergialöydösten kanssa varmistaa useimmiten ammattiastmadiagnoosin. On kuitenkin tärkeää tiedostaa, että kielteinen tai epäselvä PEF- käyrä ei sulje pois ammattiastmaa.

Työpaikka- PEF-seurannan luotettavuus edellyttää tutkittavalta rehellisyyttä ja huolellisuutta. Silloin, kun on menossa kotijakso, ei potilas saa työskennellä navetassa. PEF-puhallusten tekninen laatu on myös oleellinen lähtökohta tutkimusmetodin diagnostisen tarkkuuden kannalta.

Esimerkissä 1 oireet viittasivat lehmäepiteelin aiheuttamaan astmaan. Allergiatutkimukset jäivät kuitenkin negatiivisiksi. Ihopistokoe ja RAST lehmää kohtaan olivat kielteiset. Poikkeuksellisesti tässä tapauksessa tehtiin lisätutkimuksina lymfosyyttistimulaatio ja histamiinistimulaatio lehmäallergeenilla. Nämäkin jäivät negatiivisiksi. Keuhkoputkialtistus tuli kuitenkin varhaisreaktion osalta positiiviseksi. Samoin työpaikka-PEF-seuranta on vahvasti työperäiseen astmaan viittaava. Tutkimustulokset olivat täten keskenään ristiriitaiset. Lopullinen diagnoosi oli lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma, mutta tämä ratkaisu on perusteiltaan ongelmallinen.

Esimerkissä 2 oireet viittasivat rasisastmaan, mutta myös navetan työolot lisäsivät oireita. Allergiatutkimuksissa huonepölypunkit olivat selvästi positiiviset, samoin viljat. Potilaalla oli voimakas epäspesifinen hyperreaktivateetti. Ohrapölyaltistus ja keuhkoputkialtistus jäivät kielteisiksi. Työpaikka- PEF- seuranta ei viitannut työperäiseen sairauteen. Tässä tapauksessa löydöksinä olivat hyperreaktivateetti ja herkistymistä huonepölypunteille ja joillekin maatalousallergeeneille. Kliinistä astmaa tässä vaiheessa ei todettu. Potilaan vointia on seurattava, ja tarvittaessa on myös uusittava ammattitautitutkimuksia.

Esimerkissä 3 oireet viittasivat jauhonpölyn aiheuttamaan astmaan. Allergiatutkimuksissa todettiin vahva varastopunkki-allergia ja lievempi huonepölypunkki-allergia. Jauhoallergiaa ei todettu. Keuhkoputkialtistus varastopunkilla oli positiivinen. Työpaikka-PEF-seuranta oli vaikeatulkintainen. Oireita esiintyi yhtälailla työssä ja työn ulkopuolella. Allergialöydösten ja keuhkoputkialtistuksen perusteella asetettiin ammattiastmadiagnoosi ja etiologisenä tekijänä varastopunkit.

Esimerkissä 4 oireet viittasivat lähinnä jauhoastmaan. Allergiatutkimuksissa todettiin voimakas varastopunkki-allergia. RAST-tutkimuksen perusteella löytyi myös vasta-aineita kotipölypunkkeja kohtaan. Keuhkoputkialtistus varastopunkilla oli myönteinen. Myös nenäaltistus toisella varastopunkilla oli myönteinen. Työpaikka-PEF-seuranta viittasi niinkään työperäiseen astmaan. Lievästi sotkevana tekijänä tässä tapauksessa oli positiivinen RAST kotipölypunkkeja kohtaan, mutta kaikkiaan allergialöydökset viittasivat selvästi varastopunkkiastmaan. Diagnoosin varmisti työpaikka-PEF-seuranta. Keuhkoputkialtistus oli tarpeeton diagnoosin kannalta.

Esimerkissä 5 oireet viittasivat lehmän aiheuttamaan herkistymiseen. Allergiatutkimuksissa lehmä reagoikin muita allergeeneja voimakkaammin. Epäspesifinen keuhkoputkien supistumisherkyys oli kohtalaisesti positiivinen. Työpaikka PEF-seuranta ei viitannut ammattiaстмаan, mutta spesifinen keuhkoputkialtistus lehmäepiteeliuutteella oli positiivinen. Tässä tapauksessa ei voitu osoittaa kliinistä astmaa. Silti lopullinen diagnoosi oli lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma. Kyse on latentista astmasta tai prekliinisestä astmasta (Vandenplas ja Malo 1997), joka tuli esiin toistaiseksi vain altistuskokeessa.

## **9. JOHTOPÄÄTÖKSET**

### **9.1 Kohta A: Karjarakennusten työhygieenisten tekijöiden merkitys ammattiastmaan sairastuvuudessa**

Merkittävimmät erot potilas- ja verrokkitilojen välillä olivat karjarakennusten mikrobipitoisuuksissa. Potilastiloilla oli enemmän home- ja sädesieni- itiöitä ja bakteereja. Hometoksiinit ja homeiden aineenvaihduntatuotteet ärsyttävät hengitysteitä, ja niillä voi olla myös astman syntyä lisäävä vaikutus. Tämä löydös edellyttää lisätutkimuksia.

Muilta osin karjarakennusten työhygieenisillä oloilla ei todettu olevan oleellista merkitystä astmaan sairastuvuudessa. Ammoniakki-, hiilidioksidi- tai endotoksiinipitoisuuksissa ei ollut merkitseviä eroja. Lehmän yleisallergeenin pitoisuuksissa tai varastopunkkien keskiarvomäärissä ei myös todettu potilas- ja verrokkitiloilla eroja.

Tilojen työmenetelmillä ei ollut vaikutusta ammattiastman syntyyn lukuun ottamatta eroja karjan harjauksessa. Potilaat olivat osallistuneet tähän työvaiheeseen verrokkeja enemmän. Karjan harjaus on työvaihe, jossa epiteeliä vapautuu massiivisesti hengitysvyöhykkeelle erityisesti, jos harjaus tehdään ns. kuivaharjauksena.

### **9.2 Kohta B: Ammattiastmaksi todettujen astmatapausten etiologia**

Maatalouden ammattiastman aiheuttaa Suomessa ylivoimaisesti yleisimmin allergisoituminen lehmän hilseelle. Tässä tutkimuksessa oli 108 ammattiastmaa, joista 68% katsottiin lehmäepiteelin aiheuttamiksi. Kaksi muuta merkittävää etiologista tekijää olivat viljat/ jauhot 18% ja varastopunkit 11%. Nämä ovat kaikki suurimolekyylisiä allergeeneja, joille maanviljelijä altistuu päivittäin normaaleissa työtehtävissään. Kyseiset kolme tekijää ovat pysyneet tärkeimpinä etiologisina syinä koko sen ajan, jolloin maatalouden ammattiastmoja on virallisesti Suomessa rekisteröity. Lehmähilseen osuus ammattiastman aiheuttajana on maassamme muihin maihin verrattuna poikkeuksellisen suuri.

Ammattiastmadiagnoosi maataloustyöntekijällä tehdään yleensä ensimmäisen positiivisen altistuskoetuloksen mukaisesti. Tutkimuksia ei tavallisesti jatketa useampien etiologisten tekijöiden selvittämiseksi. Ammattiastmojen tilastointi ammattitautirekisteriin kirjautuu myös yhden aiheuttajan mukaan.

### **9.3 Kohta C: Mikä on ollut vallitseva tutkimuskäytäntö Suomessa viljelijän ammattiastman diagnostiikassa? Tutkimuskohteena erityisesti lehmäepiteelin aiheuttama ammattiastma.**

Anamneesi oli lähtökohta muille tutkimuksille. Maanviljelijän astmatutkimuksissa on lähdetty siitä oletuksesta, että kyseessä voi olla ammattitauti, kunnes toisin osoitetaan.

Herkistyminen työssä esiintyvälle allergeenille oli osoitettu ihopistokokeella. Maatalouden ammattiastmaa aiheuttavat allergeenit ovat suurimolekyylisiä valkuaisaineita, joiden tutkimiseen on käytettävissä pitkälle standardisoitu allergeenivalikko. Allergiatutkimuksia oli täydennetty RAST-tutkimuksilla. Suurin sensitiivisyys saavutettiin ihopistotestin ja RAST-kokeen rinnakkaistestauk-



sella (Se= 93%). Rinnakkaistestaus löytää näin ollen parhaiten sairait. Suurin spesifisyys saavutetaan niiden sarjatestauksella (Sp= 94%), ja näin löydetään parhaiten terveet.

Keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkkyyden mittauksia ei täysin kattavasti tehty. Metakoliini/ histamiinikoe oli tehty noin 65%:lle tämän tutkimuksen potilaista.

Spesifinen keuhkoputkialtistuskoe on ollut Suomessa diagnostiikan kultainen standardi. Ilman myönteistä altistuskoe tulosta ei yleensä ammattiastmadiagnoosia ole tehty, ja myös vakuutuslaitokset ovat omissa ratkaisuisissaan siihen nojautuneet ja edellyttäneet sen tekemistä.

#### **9.4 Kohta D: Maatalouden ammattiastmadiagnostiikan nykyinen rakenne ja siihen esitettävät muutosehdotukset**

Euroopan Allergologi- ja Immunologiyhdistyksen ohjeisto ammattiastman diagnostiikassa toteutuu maatalousastmojen osalta kohtalaisen hyvin. Työperäisen allergeenin osoittaminen ihotestillä ja/ tai laboratoriotesteillä toteutuu kattavasti, samoin sen osoittaminen astman aiheuttajaksi keuhkoputkialtistuskokeen avulla.

Diagnostiikassa on kaksi ongelma-aluetta. Ensimmäinen on astman varmistaminen, ja toinen on spesifisen altistuskokeen hallitseva asema tutkimuksissa.

Astman varmistaminen on usein ongelmallista muulloinkin kuin ammattitautitutkimuksissa. Edellä mainitun ohjeiston mukaan astma tulisi varmistaa osoittamalla reversiibeli keuhkoputkiobstruktio, epäspesifinen keuhkoputkien supistumisherkkyys ja huippuvirtausarvojen vuorokausivaihtelu PEF- seurannassa. Maatalouden ammattiastmatutkimuksissa astman varmistaminen jää usein liian yksipuolisesti keuhkoputkialtistuskokeen varaan. Keuhkoputkialtistuskokeissa esiintyy huomattavan harvoin myöhäisreaktioita ja myönteinen tulos saadaan usein suurimmalla konsentraatiolla. Kun altistuskokeita tehdään useita peräkkäin, voi tämä lisätä supistumisherkkyyttä ja johtaa epäspesifiseen ärsytysreaktioon, varsinkin jos käytetään suuria allergeeniannoksia. Keuhkoputkialtistuskoe paljastaa mahdollisesti latentit, prekliiniset astmat. Keuhkoputkialtistuskokeen myönteinen tulos on toisinaan johtanut ammattiastmadiagnoosiin, vaikka se on ollut ristiriidassa muiden tutkimustulosten kanssa.

Keuhkoputkialtistuskokeet ovat meillä sairaalassa tapahtuvia tutkimuksia. Tämä johtuu siitä, että halutaan rekisteröidä mahdolliset em.myöhäisreaktiot ja myös potilaan turvallisuus voidaan varmistaa. Nämä tutkimukset vievät runsaasti resursseja ja ovat kalliita. Potilas joutuu yleensä olemaan sairaalassa altistuskokeita varten viikon ajan. Tähän tutkimukseen ei sisällynyt terveystaloudellisia laskelmia, mutta kustannukset noussevat useisiin miljooniin markkoihin.

Lähes puolet kaikista ammattiastmoistamme tulee maatalouden piiristä. Jos diagnostiikkaa voidaan perustellusti selkeyttää ja yksinkertaistaa, vapautuu voimavaroja muuhun toimintaan.

Vaihtoehtona altistuskokeelle on työpaikka-PEF-seuranta, mutta siihen liittyy toisinaan tulkintavaikeuksia, ja silloin keuhkoputkialtistuskoe on arvokas tutkimus diagnoosin varmentamisessa.

Maatalouden ammattiastman nimeäminen yhden etiologisen tekijän mukaan on ongelmallista. Astmaan sairastuminen voi useinkin olla monien samanaikaisesti vaikuttavien allergeenien summa. Kliinisesti olisikin perusteltua siirtyä käyttämään termiä ”maatalousastma”. Sen kriteerit olisivat seuraavat:

- On osoitettu kliininen astma. Tämä on nykyisin diagnostiikan heikko kohta, ja siihen onkin kiinnitettävä enemmän huomiota.
- On osoitettu herkistyminen yhdelle tai useammalle maatalousallergeenille.
- On osoitettu astmaoireiden ja -löydösten lisääntyminen työympäristössä.

Pääsääntöisesti tämä diagnostiikka toimisi ilman altistuskoetta. Epäselvissä tapauksissa tutkimuksia täydennetään suorittamalla hengitystiealtistuskokeita. Annostelukaavioon on tehtävä yhteisesti sovitut tarkistukset. Altistuskoe on uusittava, jos se on ristiriidassa muiden tutkimusten kanssa.

## 10. Tiivistelmä

Viljelijän astma-ohjelmassa on yhdistetty työhygieeninen ja kliininen tutkimustieto. Potilaiden oireisiin, työtapoihin, allergologisiin löydöksiin ja ammattiastmadiagnostiikkaan on yhdistetty työhygieeniset mittaustulokset.

Tutkimuksen mukaan maatalouden ammattiastmoja Suomessa aiheuttivat pääosin kolme tekijää: lehmäepiteeli, jauhot/viljat ja varastopunkit. Lehmäepiteelin hallitseva osuus on muista maista poikkeava ilmiö. Tämä selittyy osittain suomalaisen maatalouden rakenteellisilla tekijöillä ja osittain diagnostiikkaan liittyvillä tulkintatavoilla.

Tämän tutkimuksen mukaan potilaiden omien tai heidän vanhempiansa atopiataustojen avulla ei voi ennustaa riskiä sairastua ammattiastmaan. Vanhempien tai sisarusten astma lisää sinänsä todennäköisyyttä sairastua astmaan. Säännöllisesti karjanhoitoon ja viljan/jauhojen käsittelyyn osallistuvilla oli merkittävästi enemmän myönteisiä allergialöydöksiä. Heidän lopullinen diagnoosinsa oli myös selvästi useammin ammattiastma kuin niiden diagnoosi, jotka osallistuivat ajallisesti vähemmän näihin työvaiheisiin. Pitkä altistumisaika näyttää olevan merkittävä tekijä, mutta esim. erilaisilla työtavoilla ei todennäköisesti ole suurta merkitystä. Osallistumisessa karjanharjaukseen oli tosin eroja, mutta se työvaihe ei käytännössä toistu kovinkaan usein.

Työhygieenisillä oloilla ei pääsääntöisesti muutoinkaan ole suurta merkitystä ammattiastmaan sairastumisessa.

Astmadiagnostiikassa on kiinnitettävä huomiota astman varmistamiseen osoittamalla merkittävä huippuvirtausarvojen vuorokausivaihtelu ja hengitystieobstruktion merkittävä lievittyminen keuhkoputkia laajetavalla lääkkeellä.

Myönteinen ihopisto- ja RAST-tutkimus karjanhoitotyötä säännöllisesti tekevällä viljelijäastmaatikolla viittaa vahvasti ammattitautiin, eikä keuhkoputkialtistusta yleensä tarvita. Se on kuitenkin arvokas lisätutkimus silloin, kun diagnoosi jää muutoin epävarmaksi. Allergeeniannoksiin on kuitenkin kiinnitettävä huomiota samoin kuin tutkittavan epäspesifiseen keuhkoputkien supistumisherkkyyteen.

Kliinisesti perusteltua olisi luopua luokittelimesta maatalouden ammattiastmaa yhden etiologisen tekijän mukaan. Sen sijaan voitaisiin ottaa käyttöön määritelmä ”maatalousastma”.

## 11. Summary

The data of industrial hygienic and clinical research have been combined in farmers' asthma programme. The results of industrial hygienic surveys have been combined with the patients' symptoms, the ways they work, allergological findings and occupational asthma diagnostics.

According to the research, occupational asthma in agriculture in Finland was mainly caused by three factors: cow dander, flour/grain and storage mites. The dominant part of cow dander is a divergent phenomenon in Finland compared to other countries. This can partly be explained by the structural factors in Finnish agriculture and partly by different interpretations of diagnostics.

According to this research, one cannot predict the risk of developing occupational asthma by the patients' own or their parents' atopic background. The parents' or siblings' asthma in itself increases the probability of developing asthma. Those regularly handling cattle and grain/flour had remarkably more positive findings of allergy. They were also diagnosed as having occupational asthma much more often than those who spent less time with handling cattle and grain/flour. The long predisposition seems to be a significant factor but, for example, different ways of working are not likely to have a major role. There were differences in taking part in brushing cattle but that part of work is not repeated very often in practice.

In any case, industrial hygienic conditions do not basically have a great impact on developing occupational asthma.

In asthma diagnostics one has to pay attention to ensuring that the patient actually has asthma by indicating significant diurnal changes in PEF values in one hand and significant bronchodilator response by inhaled sympathomimetics.

A positive skin prick test and RAST test on an asthmatic farmer working regularly with the cattle strongly refers to an occupational disease and a specific inhalation challenge is not usually needed. It is, however, a valuable extra test when the diagnosis is otherwise uncertain. The doses of allergens must be controlled and the patient's nonspecific bronchial responsiveness must be observed.

It would be clinically well-grounded to give up classifying occupational asthma in agriculture according to one etiological factor. Instead, the definition "agricultural asthma" could be introduced.

## 12. Kirjallisuusviitteet

- American Thoracic Society (1998): Respiratory Health Hazards in Agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 158 (suppl 3): 520-523.
- Ammattitaudit 1995/1998 Työterveyslaitos, Katsauksia 133/139
- Ammattitautiasetus 1347/88
- Ammattitautilaki 1343/88
- Anmälda arbetsjukdomar i Norden 1990-1992. Arbetsmarknad - och arbetsmiljö. TemaNord 1996: 545.
- Arshad SH (2000): Bronchial allergen challenge: a model for chronic allergic asthma? *Clin Exp Allergy* 30:12-15.
- Astmaohjelma 1994- 2004. Sosiaali- ja Terveysministeriön työryhmämuistio 1994: 16.
- Avner DB, Perzanowsky MS, Patts-Mills TAE, Woodfolk JA (1997): Evaluation of different techniques for washing cats: Quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol* 100: 307-312.
- Bardy JD, Malo J-L, Seguin P (1987): Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am Rev Respir Dis* 135: 1033-1038.
- Berg TLO, Johansson SGO (1974): Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test: a comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 54: 209-215.
- Bernstein DI, Smith AB, Moller DR (1987): Clinical and immunologic studies among egg-processing workers with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 80: 791-797.
- Blainey AD (1990): Respiratory disease in grainworkers. *Respir Med* 84: 93-95.
- Burge PS (1982): Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis* 63 (suppl 123): 47-59.
- Burge PS, O'Brien IM, Harries MG (1979 a): Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 34: 308-316.
- Burge PS, O'Brien IM, Harries MG (1979 b): Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 34: 317-323.
- Butcher BT (chairman) (1989): Guidelines for the Clinical Evaluation of Occupational Asthma due to Small Molecular Weight Chemicals. *J Allergy Clin Immunol* 84: 834-838.
- Cartier A (chairman) (1989): Guidelines for Bronchoprovocation on the Investigation of Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 84: 823-829.
- Cartier A, Malo JL, Ghezzi H, McCants M, Lehrer SB (1986): IgE sensitization in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol* 78: 344-348.
- Chan-Yeung M, Malo JL (1999): Natural History of Occupational Asthma. *Kirjassa: Asthma in the Workplace*: ss. 299-322.
- Chang-Yeung M, Lam S (1986): Occupational Asthma (State of Art). *Am Rev Dis* 133: 686-703.

- Coté J, Kennedy S, Chang-Yeung M (1990): Sensitivity and specificity of PC<sub>20</sub> and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 85: 592-598.
- Cuthbert OD (1981): The incidence and causative factors of atopic asthma and rhinitis in an Orkney farming community. *Clin Allergy* 11: 217-225.
- Cuthbert OD, Jeffrey IG (1993): Barn Allergy: An Allergic Respiratory Diseases of Farmers. *Seminars in respiratory Medicine* 14: 73-82.
- Cuthbert OD, Jeffrey JG, McNeill HB, Wood J, Topping MD (1984): Barn allergy among Scottish farmers. *Clin Allergy* 14: 197-206.
- de Pico GA (1992): Hazardous Exposure and Lung Disease among Farm Workers *Clin Chest Med* 13: 311-327.
- Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D (1994): Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy* 24: 347-352.
- Eliasson O, Degraff C Jr (1985): The Use of Criteria for Reversibility and Obstruction to Define Patient Groups for Bronchodilator Trials. *Am Rev Respir Dis* 132 : 858-864.
- Guidelines for the diagnosis of occupational asthma, Subcommittee on 'occupational allergy' of the European Academy of allergology and clinical immunology (1992): *Clin Exp Allergy* 22:103-108.
- Gulsvik A (1979): Prevalence and manifestations of obstructive lung disease in the city of Oslo. *Scand J Respir Dis* 60: 286-296.
- Haahtela T (1996 a): Sisäilma ja Keuhkosairaudet. Kirjassa: Keuhkosairaudet Duodecim 161-180.
- Haahtela T (1996 b): Astman kaltainen tulehdus- uusi termi tarpeen. *Duodecim* 112: 558-563.
- Haahtela T, Hannuksela M, Terho OE (toim.) (1999): Allergologian käsitteitä ja määritelmiä. Kirjassa: Allergologia. Kustannus Oy Duodecim: 538.
- Hanhela R (1999): Työolosuhteiden vaikutus ammattiastman syntyyn karjanhoitotyössä. Väitöskirja. Kuopion Yliopisto, Ympäristötieteiden laitos.
- Hanhela R, Iivonen E (1993): Suomalaisen viljelijän työperäinen astma. *Työ ja ihminen* 3: 182-191.
- Hargreave FE (1984): Occupational Asthma without Bronchial Hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 130: 513-515.
- Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT (editors) (1990): The assessment and treatment of Asthma. A conference report. *J Allergy Clin Immunol* 85:1098-1111.
- Heinonen OP, Horsmanheimo M, Vohlonen I, Terho EO (1987): Prevalence of allergic symptoms in rural and urban populations. *Eur J Respir Dis* 71 (suppl 152): 64-69.
- Hinze S, Bergmann K (1995): Rinderhaarasthma: Symptomatik und Verlauf. *Allergo J* 4: 97-101.
- Homburger HA, Katzmann JA (1988): Methods in laboratory immunology: principles and interpretation of laboratory tests for allergy. Kirjassa: Allergy. Principles and practice. The C.V. Mosby Company: 402-418.
- Iversen M (1994): Is farming good for your lungs? (Editorial). *Respiratory Medicine* 88: 559-560.
- Iversen M, Dahl R (1990): Allergy to storage mites in asthmatic patients. *Allergy* 45: 81- 85.

- Iversen M, Pedersen B (1990): The Prevalence of allergy in Danish farmers. *Allergy* 45: 347-353.
- Iversen M, Korsgaard J, Hallas T, Dahl R (1990): Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers. *Clin Exp Allergy* 20: 211-219.
- Iversen M, Dahl R, Korsgaard J, Hallas T, Jensen E (1998): Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. *Thorax* 43:872-877.
- Jaakkola MS, Jaakkola JK (1996): Tupakointi ja keuhkosairaudet. Kirjassa: Keuhkosairaudet Duodecim :143-151.
- Jarvis JQ (1993): Occupational asthma: diagnosis and prognosis. *Seminars in Respiratory Medicine* 14: 234-239.
- Johansson E, Johansson SGO, van Hage-Hamsten M (1994): Allergenic characterization of *Acarus siro* and *Tyrophagus putrescentiae* and their crossreactivity with *Lepidoglyphus destructor* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 24: 743-751.
- Kemeny DM (1989): Immunoglobulin and Antibody Assays. *Allergy. An International Textbook*: 319-335.
- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H , Koskenvuo M (2000): Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 30: 201-208.
- Laitinen LA, Stenius-Aarniala B, Haahtela T (toim.) (1996): Astma. Kirjassa: Keuhkosairaudet Duodecim: 261-296.
- Leskinen L, Klen T (1987): Storage mites in the work environment of farmers. *Eur Respir Dis* 71 (suppl 152): 101-111.
- Maatalousyrittäjien eläkelaitoksen tilastot 1998/1999. Kirjallinen raportti.
- Malmberg P, Haahtela T (1999): Keuhkoputkien allergeenialtistuskokeet. *Allergiatutkimussäätiön vuosikirja* 27. *Allergiakoulu* 99: 13-23.
- Malmberg P, Rask-Andersen A, Palmgren U, Hoglund S, Kolmodin- Hedman B (1987): Respiratory problems among swedish farmers, correlation between symptoms and environment. *Eur J Respir Dis* 154 (suppl 3): 22- 27.
- Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L (1993): Exposure to micro- organisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest* 103:1202-1209.
- Malo JL (1993): The case for confirming occupational asthma: why, how much, how far? *J Allergy Clin Immunol* 91: 967-970.
- Malo JL, Cartier A, Larcheveque J (1990): Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 142: 1359-1366.
- Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A (1991): Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 143: 528-532.
- Malo JL, Ghezze H, D'Aquino C, L'Archeveque J, Cartier A, Chang-Yeung M (1992): Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol* 90: 937-944.
- Malo JL, Lemièrè C, Desjardins A, Cartier A (1997): Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 10:1513-1515.

- Manfreda J, Cheang M, Warren CPW (1989): Chronic respiratory disorders related to farming and exposure to grain dust in rural adult community. *Am J Ind Med* 15: 7-19.
- Melillo G (editor) (1997): EAACI provocation tests with allergens. *Allergy* 52 (suppl 35): 23-25.
- Meredith S (1992): Risk of occupational asthma in the United Kingdom 1989-1991. *Eur Respir J* 5 (suppl 15): 405s.
- Meredith S, Nordman H (1996): Occupational Asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 51: 435-440.
- Merget R, Stollfus J, Wiewrodt R (1993): Diagnostic tests in enzyme allergy. *J Allergy Clin Immunol* 92: 264-277.
- Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A (1989): Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis : a statistical approach. *Eur Respir J* 2: 497- 505.
- Muittari A, Saarelainen S, Iivonen E, Laasonen K, Kuusisto P (1994): Altistuskoe jauhoastman diagnostiikassa. *Suomen Lääkärilehti* 14: 1510-1513.
- Nordman H (1999): Mietteitä ammattiastmasta. *Työterveyslääkäri* 4: 380-382.
- Notkola V, Virolainen R, Tupi K, Louhelainen K, Husman K, Nuutinen J, Raitasalo R, Terho EO, Penttinen J, Kalimo E, Kankaanpää E (1990): Viljelijöiden työterveyshuollon seuranta- ja kehittämistutkimus 1985-1987. *Kansaneläkelaitoksen julkaisu*A:25.
- Novery HS (chairperson) (1989): Guidelines for the Clinical Evaluation of Occupational Asthma due to High Molecular Weight (HMW) Allergens. *J Allergy Clin Immunol* 84: 829-833.
- Nunn I, Gregg J (1989): New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *Br Med J* 298: 1068-1070.
- Osterman K, Johansson SGO, Zetterström O (1985): Diagnostic tests in allergy to green coffee. *Allergy* 40: 336-343.
- Pepys J (1994): "Atopy": a study definition. *Allergy* 49: 397-399.
- Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, Malo JL (1992): Occupational asthma: validity of monitoring peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 5: 40-48.
- Pratt DS (1993): Respiratory Hazards in Agriculture: Beyond Dangerous Dust. *Seminars Resp Med* 14: 8-14.
- Quanjer PH, Lebowitz I, Miller MR, Pedersen OF (1997): Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 10 (suppl 24): 2-8.
- Rask-Andersen A (1989): Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br J Ind Med* 46: 233-238.
- Rask-Andersen A, Malmberg P, Lundholm M (1989): Endotoxin levels in farming: absence of symptoms despite high exposure levels. *Br J Ind Med* 46: 412-416.
- Rautalahti M, Terho EO, Vohlonen I, Husman K (1987): Atopic sensitization of dairy farmers to work-related and common allergens. *Eur J Respir Dis (suppl 152)*:155-164.



- Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M (2000): Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 30:194-200.
- Ross DJ (1999): Ten years of the SWORD project. *Clin Exp Allergy* 29: 750-753.
- Ross DJ, McDonald JC (1998): Health and employment after a diagnosis of occupational asthma. *Occup Med* 48: 219-225.
- Rylander R (1997): Evaluation of the risks of endotoxin exposures. In the volume: Endotoxins in the environment. A criteria document. *Int J Occup and Environ Health* 3 (suppl 1): 32-36.
- Rylander R, Jacobs RR (editors) (1994): Organic dusts, exposure, effects and prevention. Lewis Publishers. Boca Raton.
- Sandiford CD, Tee RD, Newman-Taylor AJ (1995): Identification of crossreacting wheat, rye, barley and soya flour allergens using sera from individuals with wheat induced asthma. *Clin Exp Allergy* 25: 340-349.
- Schwartz D, Thorne P, Yagla S, Burmeister L, Olenchock S, Watt J, Quinn T (1995): The Role of Endotoxin in Grain Dust- induced Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 603-608.
- Smith AB, Bernstein DI, London MA (1990): Evaluation of occupational asthma from airborne egg protein exposure in multiple settings. *Chest* 98: 398-404.
- Sovijärvi ARA, Malmberg P, Reinikainen K, Ryttilä P, Poppius H (1993): A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge: repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. *Chest* 104: 164-170.
- Susitaival P (toim.) (1994): Työterveys ja maatalous Suomessa 1992. Kansaneläkelaitoksen julkaisu ML: 133.
- Taivainen A, Iivonen E, Kokkarinen J, Tukiainen H, Terho EO (1994): Lehmän karvaepiteelin aiheuttaman astman diagnostiikka. *Duodecim* 110:1999-2003.
- Tarlo SM, Wong L, Roos J, Booth N (1990): Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 85: 626-631.
- Terho EO, Husman K, Vohlonen I, Rautalahti M, Tukiainen H (1985): Allergy to storage mites or cow dander as a cause of rhinitis among finnish dairy farmers. *Allergy* 40: 23-26.
- van Hage-Hamsten M, Johansson SGO (1992): Storage mites. *Exp Appl Acarology* 16: 117-128.
- van Hage-Hamsten M, Johansson SGO, Zetterström O (1987): Predominance of mite allergy over allergy to pollens and animal danders in a farming population. *Clin Allergy* 17: 417-423.
- van Hage-Hamsten M, Härfast B, Johansson SGO (1994): Dust Mite Allergy: An Important Cause of Respiratory Disease in Farmers. *Am J Ind Med* 25: 47-48.
- Vandenplas O, Malo JL (1997): Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 10: 2612-2629.
- Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G (1995): Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 54-60.
- Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M (1988): Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14 729 adults. *Thorax* 43: 534-539.

- Viljanen AA, Halttunen PK, Kreuz KE, Viljanen BC (1982): Spirometric studies in nonsmoking, healthy adults. *Scan J Clin Lab Invest* 42 (suppl 159): 5-20.
- Virtanen T, Zeller T, Rautiainen J, Taivainen A, Pentikäinen J, Rytönen M, Parkkinen S, Pelkonen J, Mäntyjärvi R.(1996): Immune reactivity of cow-asthmatic dairy farmers to the major allergen of cow (BDA<sub>20</sub>) and to other cow-derived proteins. The use of purified BDA<sub>20</sub> increase the performance of diagnostic test in respiratory cow allergy. *Clin Exp Allergy* 26: 188-196.
- Virtanen T, Vilhunen P, Husman K, Mäntyjärvi R. (1988): Level of airborne bovine epithelial antigen in Finnish cowsheds. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 355-360.
- Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Bauman L, Böhm O, Von Kries R(2000): Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 30: 187-193.
- Ylönen J, Mäntyjärvi R, Taivainen A, Virtanen T (1992): IgG and IgE antibody responses to cow dander and urine in farmers with cow-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 22: 83-90.
- Zeida JE, McDuffie HH, Dosman JA(1993): Respiratory effects of exposure to grain dust. *Semin Resp Med* 14: 20-30.

## 13. Liite

Viljelijän työperäinen astma-tutkimukseen liittyvä kyselylomake oireista ja niiden taustatekijöistä

Pyydämme Teitä ystävällisesti vastaamaan seuraaviin kysymyksiin mahdollisimman huolellisesti.

Ympyröikää oikeat vaihtoehdot ja täydentäkää puuttuvat kohdat.

**0. Vastaajan nimi:** \_\_\_\_\_

**1. Mikä on tilanne päätuotantosuunta**

1. lypsykarjatalous
2. lihakarjatalous
3. sikatalous
4. kanatalous
5. viljanviljely
6. muu, mikä \_\_\_\_\_

**2. Onko tilanne päätuotantosuunta muuttunut**

1. ei
2. kyllä

Milloin tuotantosuuntaa muutettiin \_\_\_\_\_

Aikaisempi tuotantosuunta \_\_\_\_\_

Miksi tuotantosuuntaa muutettiin \_\_\_\_\_

**3. Tilalla olevat hyötyeläimet**

- |                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 1. tilalla ei ole hyötyeläimiä |       |
|                                | kpl   |
| 2. lypsylehmiä                 | _____ |
| 3. hiehoja ja vasikoita        | _____ |
| 4. lihanautoja                 | _____ |
| 5. lihotussikoja               | _____ |
| 6. emakoita                    | _____ |
| 7. kanoja, munantuotanto       | _____ |
| 8. kanoja, lihantuotanto       | _____ |
| 9. muita, mitä _____           | _____ |
| _____                          | _____ |

**Jos tilalla ei ole hyötyeläimiä, siirrykää kysymykseen 15.**

**4. Mitä seuraavista työvaiheista teette säännöllisesti**

1. rehuviljan jauhatus
2. väkirehun jako
3. kuivaheinän jako
4. lypsy
5. kuivittaminen
6. karjan harjaus
7. toukotyöt
8. heinätyöt
9. viljan käsittely

**5. Montako tuntia päivässä keskimäärin työskentelette eläinrakennuksessa**

---

**6. Tilallanne käytettävä viljan säilöntämenetelmä**

1. kuivatus
2. propionihapposäilöntä
3. murskesäilyntä

**7. Vilja jauhetaan**

1. vasaramyllyllä
2. valssimyllyllä
3. muulla, millä \_\_\_\_\_

**8. Mitä kuivikkeita käytätte**

1. ei mitään
2. olkea
3. sahanpurua
4. kutterinpurua
5. turvetta
6. muuta, mitä \_\_\_\_\_

**9. Lanta poistetaan**

1. lietelantana
2. kuivalantana

**10. Lehmät harjataan**

1. tavallisella harjalla
2. imuriin liitettävällä harjalla

**11. Lehmät harjataan**

\_\_\_\_\_ kertaa kuukaudessa

**12. Eläintilan ilmanvaihto on**

1. luonnollinen (painovoimainen)
2. osittain koneellinen
3. koneellinen

**13. Tuotantorakennuksen rakentamisvuosi**

---

**14. Tuotantorakennuksen peruskorjausvuosi**

---

**15a Sairastaako/sairastiko äitinne**

lääkärin toteamaa astmaa

1. ei
2. kyllä

lääkärin toteamaa allergista nuhaa

1. ei
2. kyllä

lääkärin toteamaa allergista ihottumaa

1. ei
2. kyllä

**15b Sairastaako/sairastiko isänne**

lääkärin toteamaa astmaa

1. ei
2. kyllä

lääkärin toteamaa allergista nuhaa

1. ei
2. kyllä

lääkärin toteamaa allergista ihottumaa

1. ei
2. kyllä

**16. Oliko teillä lapsena taiveihottumaa**

1. ei
2. kyllä

**17. Oletteko koskaan tupakoinut** (Tupakoinnilla tarkoitetaan sitä, että on tupakoinut vähintään yhden savukkeen, sikarin tai piipullisen päivässä yhden vuoden ajan)

1. en
2. kyllä

**18. Kuinka monta vuotta olette tupakoinut**

---

**19. Paljonko yleensä tupakoitte päivässä**

---

**20. Oletteko lopettanut tupakoinnin**

1. en
2. kyllä, vuonna 

---

**21. Mitä seuraavista hengitystieoireista teillä on esiintynyt ja kuinka kauan oireita on ollut**

- |                    | kuinka kauan |
|--------------------|--------------|
| 1. yskä            | _____        |
| 2. yskökset        | _____        |
| 3. hengenahdistus  | _____        |
| 4. muu, mikä _____ | _____        |

**22. Jos teillä on hengenahdistusta, liittyykö siihen hengityksen vinkumista**

1. ei
2. kyllä

**23. Yskittekö lähes päivittäin ainakin 3 kk:n ajan vuodessa**

1. en
2. kyllä

**24. Onko yskää kestänyt yli 2 vuotta**

1. ei
2. kyllä

**25. Milloin kävitte ensimmäisen kerran lääkärissä hengitystieoireitten vuoksi**

\_\_\_\_\_

**26. Minkä nimisiä lääkkeitä olette oireisiinne saanut**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**27. Mitkä seuraavista aiheuttavat teille nuha-, yskä- tai hengenahdistusoireita**

1. lemmikkieläimet, mitkä \_\_\_\_\_
2. siitepölyt
3. ruuat tai juomat, mitkä \_\_\_\_\_
4. hyötyeläimet, mitkä \_\_\_\_\_
5. viljanpöly, mikä \_\_\_\_\_
6. jauhot, mitkä \_\_\_\_\_
7. heinänpöly
8. kemikaalit, mitkä \_\_\_\_\_
9. maanmuokkaus

**28. Luetelkaa ne työvaiheet, jotka aiheuttavat teillä eniten hengitystieoireita**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**29. Oletteko hengitystieoireittenne vuoksi luopunut jostakin työtehtävästä**

Mistä työtehtävästä

Milloin

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

**30. Käytättekö työssänne hengityksensuojainta**

1. en käytä
2. käytän kertakäyttöisiä hengityksensuojaimia
3. käytän pölynsuodattimella varustettua puolinaamaria
4. käytän moottoroitua hengityksensuojainta

**31. Luetelkaa ne työtehtävät, joissa käytätte lähes aina hengityksensuojainta**

_____
_____
_____
_____
_____

**32. Käytössä olevat työvaatteet säilytetään**

1. asuinrakennuksessa muiden vaatteiden kanssa
2. asuinrakennuksessa niille varatussa erillisessä tilassa
3. tuotantorakennuksessa