

Selma Mahiout, Merja Korkalainen, Kaisa Wallenius, Matti Viluksela, Tiina Santonen ja Kati Huttunen

Miksi sisäilman haitallisuutta ei voi arvioida toksisuustesteillä?

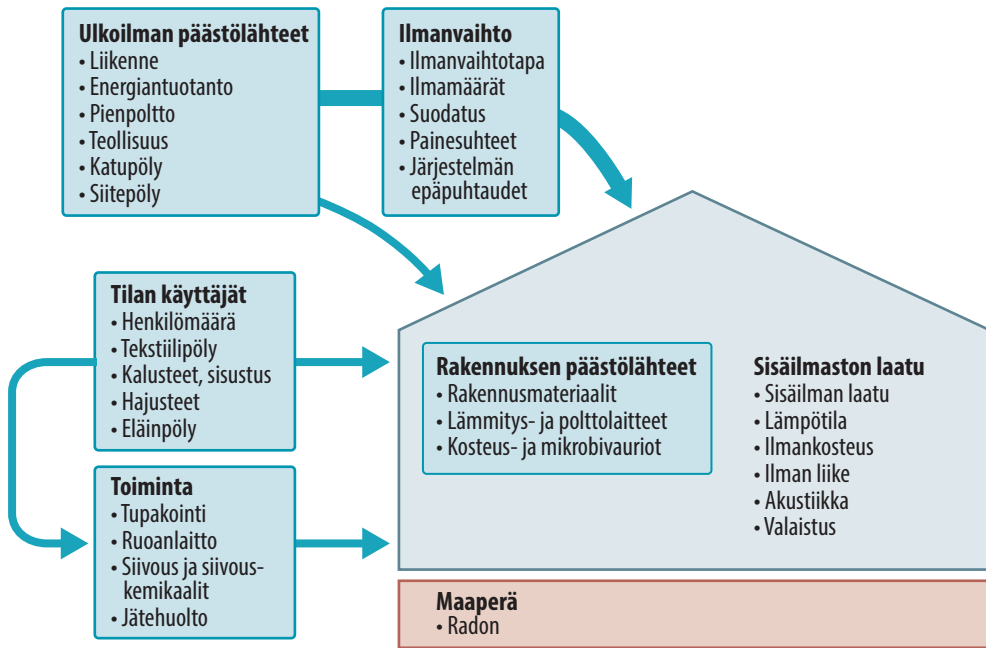
Useat tahot ovat esitelleet uusia sisäilman haitallisuuden arviointiin tarkoitettuja toksisuustestejä, joista osasta on jo kaupallisia sovelluksia. Lääkärit saattavat joutua ottamaan kantaa testien käyttöön kohdatessaan sisäilmasta oireilevan potilaan. Nykyisellään toksisuustestien käyttö sisäilman haitallisuuden arviointiin ei ole perusteltua eikä yhdelläkään toksisuustestillä ole terveystieteiden hyväksyntää. Sisäilman toksisuustestauksen haasteita ovat huonoon sisäilmaan liittyvien oireiden monimuotoisuus ja epäspesifisyys, käytettyjen testimenetelmien rajoitukset ja näyttemateriaalien huono edustavuus. Haittavaikutusten koko kirjoa on mahdotonta mitata yhtä vaikutusta mittaavalla testillä. Testauksessa käytettyjen solu- ja eläinmallien kyky mallintaa ihmiselle aiheutuvia terveystieteiden vaikutuksia on parhaimmillaankin rajallinen. Käytetyt näytteet eivät välttämättä edusta sisäilman altisteita, eikä tulosten perusteella voida tunnistaa sisäilmaoireiden aiheuttajaa, lähdettä tai korjaavia toimenpiteitä.

Rakennusten sisäilmaan liittyvät haitat ja oireilu ovat Suomessa yleisiä, ja niihin liittyvä keskustelu on runsasta. Ongelmia on pyritty ehkäisemään ja vähentämään 1990-luvulta lähtien kehittämällä rakentamiseen, rakennusten tutkimiseen, ongelmanratkaisuun ja terveydenhuollon toimintaan liittyvää ohjeistusta ja lainsäädäntöä sekä lisäämällä asiantuntijoiden koulutusta ja pätevyysvaatimuksia.

Sisäilma on hyvin monikirjoinen sekoitus ulko- ja sisälähteistä peräisin olevia kaasuja ja hiukkasia. Ulkoilman merkittävimmät päästölähteet ovat liikenne, energiantuotanto, teollisuus, pienpoltto sekä katu- ja siitepölyt. Ulkoilman lisäksi sisäilmassa on rakennus- ja sisustusmateriaaleista, laitteista ja kalusteista, tilan käyttäjistä ja käyttäjien toiminnoista, erilaisista kuluttajatuotteista, lemmikkieläimistä sekä maaperästä peräisin olevia yhdisteitä. Sisäilmastoon luetaan sisäilman lisäksi myös sisäympäristön fysikaaliset tekijät, kuten lämpöolosuhteet ja ilmankosteus, jotka vaikuttavat sisäilman koettuun laatuun ([KUVA 1](#)).

Hyvä sisäilmasto ei sisällä terveydelle haitallisia määriä kemiallisia, biologisia tai fysikaalisia tekijöitä. Sisäilmaston haittatekijöiden tunnistaminen on vaikeaa, koska mahdollisia oireiden aiheuttajia on lukuisia ja sisäilmaston eri komponenteilla on oletettavasti sekä toisiaan vahvistavia että heikentäviä yhteisvaikutuksia, joista toistaiseksi on vasta vähän tietoa (1). Toisaalta esimerkiksi homeita ja muita mikrobeja on sisäilmassa normaalistikin, ja niistä voi olla myös terveyshyötyjä. Esimerkiksi lapsuusaikana monipuolisen mikrobialtistuksen on osoitettu suojaavan allergioilta (2).

Huono sisäilma lisää oireilun ja sairastumisen riskiä. Oireiden kokemiseen voivat lisäksi vaikuttaa monet yksilölliset ja yhteisölliset kuormitustekijät (3). Ihmisten kokema oireilu yhdistetään yleisimmin rakennusten ilmanvaihdon puutteisiin, kosteus- ja mikrobivaurioihin, haihtuviin orgaanisiin yhdisteisiin (volatile organic compounds, VOC) ja teollisiin mineraalikuutiuihin. Yksittäisten altisteiden aiheuttamasta terveysriskistä vahvaa tutkimusnäyttöä on kuitenkin vain radonista ja polttohiukkasista, jotka



KUVA 1. Sisäilman laatuun vaikuttavat rakennuksen päästölähteiden lisäksi myös monet muut tekijät. Mukailtu viitteestä (19).

lisäävät syövän sekä sydän- ja verisuonitautien riskiä (4–6). Rakennusten kosteusvauriot ovat yhteydessä hengitystieoireisiin ja erityisesti lasten astmariskiin, mutta syyssuhdetta kosteusvaurioiden ja terveysvaikutusten välillä ei ole osoitettu eikä mekanismeja tunneta (7,8). On esitetty, että kosteusvauriorakennusten terveyshaitat aiheutuisivat ainakin osittain mikrobien tuottamista myrkyllisistä yhdisteistä eli mikrobitoksiineista (9–11). Niiden pitoisuudet ovat kuitenkin asuntojen ja toimistoympäristöjen sisäilmassa niin pieniä, etteivät ne ole kovin todennäköinen oireilun selittäjä (12–16).

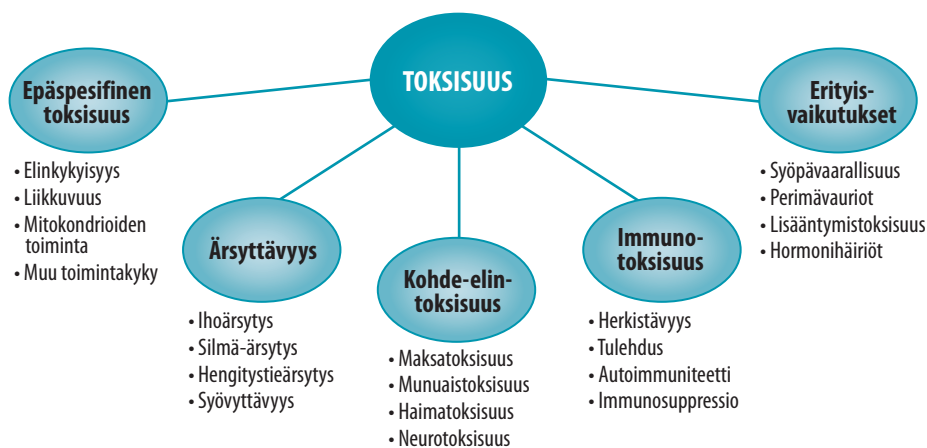
Sisäilmaongelmien moninaisuuden vuoksi ongelmien selvittämiseen, korjaustarpeiden kartoittamiseen sekä olosuhteiden terveydellisen merkityksen arvioimiseen vaaditaan laajaa osaamista ja monipuolisia tutkimusmenetelmiä. Kokonaisvaltaisessa sisäilma- ja kosteusteknisessä kuntotutkimuksessa selvitetään rakennuksen rakenteiden ja teknisten järjestelmien kunto ja arvioidaan eri tekijöiden vaikutusta sisäilman laatuun. Jotta altisteiden mittaamisen avulla voitaisiin arvioida suoraan sisäilman haitallisuutta, pitäisi tuntea oireiden taustalla

olevat tekijät sekä pitoisuudet, joilla haittoja ilmenee.

Altisteiden mittaamisen sijasta on esitetty, että sisäilman terveysvaikutuksia voitaisiin tutkia mittaamalla toksisuutta eli sisäympäristöstä kerättyjen näytteiden aiheuttamia vahingollisia vaikutuksia testattaville eliöille. Tällaiselle testille on kova kysyntä, koska sisäilman aiheuttamaa terveysriskiä joudutaan nykyisin arvioimaan pääasiassa rakenteiden ja järjestelmien kunnan perusteella tehtyjen olosuhdearvioiden ja oirekyselyiden pohjalta.

Mitä toksisuustestaus on?

Toksisuustestaus on kehitetty lääkeaineiden haittavaikutusten tutkimiseen ennen kliinisiin ihmiskokeisiin siirtymistä. Nykyisin sitä hyödynnetään myös monien muunlaisten kemikaalien terveysvaikutusten tutkimiseen. Testauksen tarkoituksena on tutkia altisteen kykyä aiheuttaa testattavalle eliölle erilaisia haittavaikutuksia ja siten saada tietoa mahdollisten ihmiselle olennaisten terveysriskien arviointiin (KUVA 2).



KUVA 2. Toksisuus on yläkäsite eri mekanismeilla välittyville haittavaikutuksille. Tätä haittavaikutusten kirjoa on mahdotonta mitata yhtä vaikutusta mittaavalla testillä. Esimerkiksi solujen liikkuvuutta mittaava testi ei voi antaa tietoa altisteen ärsyttävyydestä, herkistävyydestä (astma, allerginen nuha tai kosketusihottuma) tai keskushermostovaikutuksista.

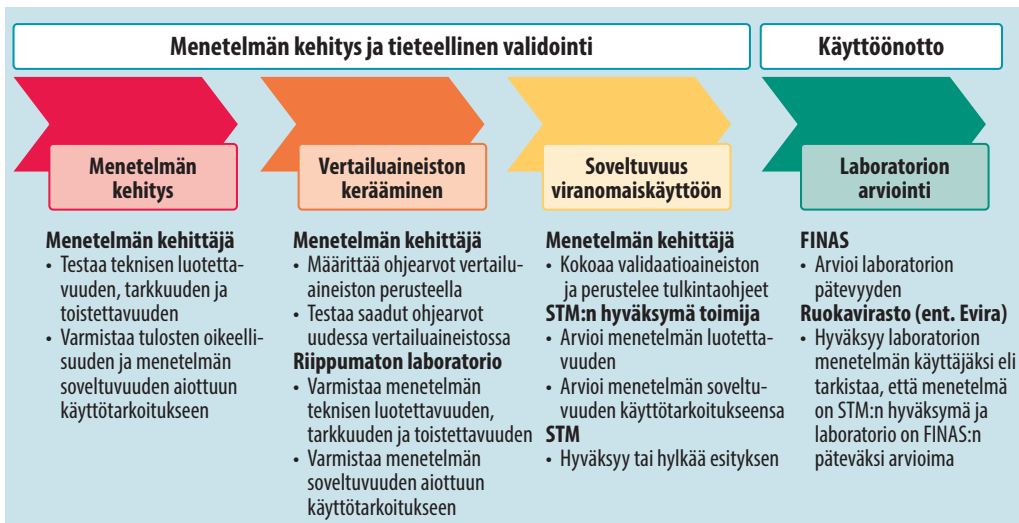
Vaatus kemikaalien toksisuustestauksesta tulee lainsäädännöstä. EU-lainsäädännön vaatimusten täyttämiseen hyväksyttävät menetelmät ovat kansainvälisiä, tieteellisesti validoituja testejä. Toksisuustestauksessa validoinnilla tarkoitetaan sitä, että menetelmän luotettavuus, laboratoriosta riippumaton toistettavuus ja soveltuvuus aiottuun käyttötarkoitukseen on selvitetty perusteellisesti ja validoitu kansainvälisten kriteerien mukaisesti (17). Toksisuustestauksessa käytetyt menetelmät ovat yleisimmin eläinkokeita, mutta niitä korvaavia ja täydentäviä solu- ja kudasmalleja pyritään jatkuvasti kehittämään. Näitä menetelmiä on toistaiseksi validoitu vain muutamien toksisuuden mekanismeiden osalta (18).

Kemikaalien toksisuustestauksessa tutkittava altiste on tunnettava hyvin, jotta sen ja havaitun vaikutuksen syy-suhteesta voidaan tehdä päätelmiä. Lisäksi testaus täytyy suorittaa useilla eri annosmäärillä, jotta saadaan käsitys annos-vastesuhteesta. Olennaista on myös tuntea tutkitavan altisteen puhtaus ja huomioida käytettävän liuottimen soveltuvuus. Testitulokseen vaikuttavat muut olosuhteet täytyy myös vakioida niin hyvin kuin mahdollista. Tulosten tulkinnan kannalta on tärkeää, että menetelmälle on tieteellisesti määritellyt kriteerit, joiden perus-

teella arvioidaan, onko havaittu vaste oleellinen ihmisten terveysvaikutusten kannalta.

Terveysvaikutusten taustalla olevien toksisten mekanismeiden tutkimisessa voidaan hyödyntää muillakin kuin validoiduilla toksisuustesteillä saatua tuloksia. Esimerkiksi sisäilma-altisteiden mekanismeiden tutkimukseen on käytetty monia viljeltyjä nisäkässolulinjoja, tyypillisesti hengitysteiden ja immuunipuolustuksen soluja. Altisteena on käytetty yksittäisiä epäpuhtauksia kuten mikrobeja tai niiden aineenvaihduntatuotteita. Näiden tutkimusten perusteella useiden eri altisteiden on todettu haittaavan solujen toimintaa vaikuttamalla joko solun elinkykyisyyteen, sen aktiivisuuteen tai tulehdusvälittäjäainetuotantoon (19). Eläintutkimuksissa on havaittu sisäilman epäpuhtauksien voivan aiheuttaa sekä paikallisia (tulehdus, verenvuoto) että systeemisiä vaikutuksia (verenkuva muutokset), mutta vasta tavanomaisia sisäilman pitoisuuksia huomattavasti suurempina pitoisuuksina (12). Tällaiset mekanismeja kartoittavat menetelmät eivät kuitenkaan yksin riitä altisteiden ihmiselle aiheuttamien terveysvaikutusten selvittämiseen, vaan ne täydentävät validoiduilla menetelmillä saatua tietoa.

Terveysriskiä arvioitaessa täytyy tuntea altisteen toksisten ominaisuuksien lisäksi myös



KUVA 3. Uuden sisäilman tutkimusmenetelmän hyväksymisprosessi menetelmän kehityksestä käyttöönottoon. Toistaiseksi ei ole osoitettu edes kaupallisessa käytössä olevien testien oikeellisuutta ja soveltuvuutta aiottuun käyttötarkoitukseen, eli menetelmien kehitys- ja validointityö on vasta alussa.

STM = sosiaali- ja terveysministeriö, FINAS = Finnish Accreditation Service, Suomen kansallinen akkreditointielin

terveyshaittoja aiheuttavan altistumisen määrä ja kesto. Vaikka altisteella olisikin toksisia ominaisuuksia, siitä ei seuraa terveysriskiä, jos sille ei altistuta merkittävästi. Toisaalta jokin vähemmän haitallinen altiste voi olla terveysriski, jos sille altistuminen on suurta.

Millaisia toksisuustestejä sisäilman haitallisuuden arviointiin käytetään?

Teollisuuden vastuulla oleva, lainsäädännön vaatimusten perusteella tehtävä kemikaalien toksisuustestaus vie vuosia, on kallista ja vaatii erityisosaamista. Yksittäisten rakennusten sisäilmaselvitysten yhteydessä toksisuustestausta ei ole mahdollista toteuttaa yhtä laajasti. Tämän myötä on herännyt ajatus kehittää yksinkertaisia ja nopeita testejä sisäilman kokonaisvaltaisen haitallisuuden arviointiin soveltamalla mekanismien tutkimuksessa käytettäviä menetelmiä.

Sisäilman toksisuustestit ovat siis uusi aluevaltaus, jossa menetelmien kehitys- ja validointityö on alussa sekä yksittäisten tutkimusryhmien ja kaupallisten toimijoiden varassa. Toistaiseksi yhtäkään näistä menetelmistä ei ole validoitu käyttötarkoitukseensa, mikä on

laboratorion pätevyuden arvioinnista erillinen prosessi (20). Esimerkiksi Suomen kansallisen akkreditointielimen FINAS:n akkreditointi ei siis vielä ole tae siitä, että menetelmä olisi sisäilman haitallisuuden arviointiin soveltuva ja viranomaisten siihen hyväksymä (KUVA 3).

Sisäilman toksisuuden tutkimiseen on esitetty käytettäväksi useita eri testieliöitä, kuten nisäkäs- ja bakteerisoluja sekä sukkulamatoja ja banaanikärpäsiä (TAULUKKO 1). Näissä testeissä mitattava toksisuusvaste on yleensä solujen kuolema tai jonkin solutoiminnon muuttuminen. Näyttemateriaaleina käytetään puhtaiden aineiden sijaan erilaisia kokoomanäytteitä, kuten laskeutunutta pölyä, laskeumamaljojen mikrobimassaa, rakennusmateriaaleja tai sisäilmasta tiivistettyä vettä.

Joistakin menetelmistä on olemassa vertaisarvioituja tutkimuksia, mutta useista vain hyvin alustavia tuloksia kokousjulkaisuissa tai tutkimusraporteissa. Kaupallisia sovelluksia on siansiittiötestistä, *Escherichia coli* -bakteeritestistä ja ihmisen makrofagitestistä. Siansiittiötestissä testataan näytteen vaikutusta siittiöiden liikkuvuuteen. Testistä löytyy useita puhtaiden kemikaalien tai yksittäisten toksiinien testaamiseen liittyviä julkaisuja, mutta sen toimivuudesta

TAULUKKO 1. Sisäilman haitallisuuden testaamiseen sovellettuja toksikologisia menetelmiä. Taulukkoon on koottu julkaisuja, joissa on pyritty arvioimaan sisäympäristöistä kerättyjen näytteiden toksisuutta.

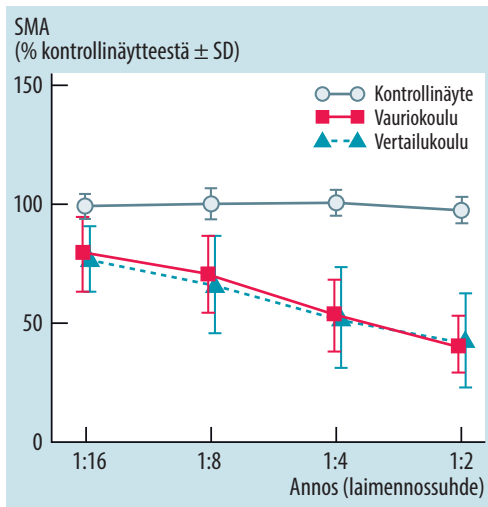
Menetelmiä, joista on vertaisarvioituja julkaisuja			
Menetelmä Kohde-eliö	Näyttemateriaali	Toksisuuden mittari	Vertaisarvioidut julkaisut
Siansiittiötesti Sian siittiöt	Laskeumamaljojen mikrobimassasta, rakennusmateriaaleista tai pölystä (pyyhintänäyte) tehdyt etanoli- tai metanoliuutteet	Solun toiminnan häiriintymisestä johtuva liikkuvuuden estyminen	(9,10,22)
Hiiren makrofagitesti Hiiren makrofagisolulinja RAW264.7	Kosteusvauriorakennuksista eristetyt mikrobit, toksiinit, laskeutunut pöly, aktiivisesti ilmasta kerätyt hiukkaset	Metabolisen aktiivisuuden heikkeneminen (MTT-testi) tai tulehduksenvälittäjäaineiden tuotannon käynnistyminen	(29–32)
Neutrofiilitesti Ihmisen tai rotan verestä eristetyt neutrofiilit	Kosteusvauriorakennuksista eristetyt toksiinit ja pölynäytteet	Fagosytoosin estymisestä johtuva kemiluminesenssisignaalin heikkeneminen	(11)
Banaanikärpästesti Aikuiset banaanikärpäset ja niiden kotelot tai toukat	Kosteusvauriorakennuksista eristettyjen homeiden puhdasviljelmät	Kärpäs-, kotelo- tai toukkapopulaation kuolleisuus, toukkien kehityksen viivästyminen	(33–35)
Menetelmiä, joista ei ole vertaisarvioituja julkaisuja			
Menetelmä Kohde-eliö	Näyttemateriaali	Toksisuuden mittari	Kokousjulkaisut ym.
<i>Escherichia coli</i> -bakteeritesti Bioluminesoiva <i>E. coli lux</i> -bakteerisuspensio	Laskeutuneesta pölystä (pyyhintänäyte) tehdyt vesi- ja dimetyylisulfoksidiuutteet	Bakteerisolujen kuolemista johtuva bioluminesenssisignaalin heikkeneminen	(26,27,38–40)
Ihmisen makrofagitesti Ihmisen monosyttisolulinja THP-1, joka on erilaistettu makrofageiksi	Huurrekeräimen avulla ilmasta tiivistetty vesinäyte	Metabolisen aktiivisuuden heikkeneminen (WST-1 -testi)	(25,28)
Sukkulamatotesti Transgeeniset sukkulamatot	Kosteusvauriorakennuksista eristettyjen homeiden puhdasviljelmistä tehdyt vesi- tai etanoliuutteet ja homerihamastojen erittämät nestepisarot	Stressivastetta ilmentävä fluoresenssin lisääntyminen	(36,37)

sisäilman toksisuuden testaamiseen on vasta vähäistä ja ristiriitaista näyttöä (10,21–24). *E. coli* -bakteeritesti mittaa pölyuutteen vaikutusta bakteerisolujen elinkykyisyyteen ja ihmisen makrofagisolutesti huurreveden vaikutusta makrofagien metaboliseen aktiivisuuteen. Kummankaan käytöstä sisäilman toksisuuden testaamiseen ei ole vertaisarvioituja tieteellisiä julkaisuja, mutta alustavia tuloksia on esitelty tutkimushankkeiden raporteissa ja kokousjulkaisuissa (24–28).

Hiiren makrofageilla tehdystä toksisuustestauksesta on julkaistu useita vertaisarvioituja tutkimuksia, joissa on havaittu hiukkasnäytteen mikrobikomponenttien olevan yhteydessä altistettujen solujen tulehduksenvälittäjäaine-

tuotantoon ja solukuolemaan. Menetelmään perustuva toksisuustesti ei kuitenkaan pystynyt erottamaan kosteusvaurioituneita rakennuksia vaurioitumattomista (KUVA 4) (24,29–32). Kehitteillä on myös testi, jossa käytetään ihmisen tai rotan veren neutrofiileja, mutta niiden soveltuvuudesta sisäilman tutkimiseen on esitetty vasta hypoteeseja (10).

Solumallien lisäksi sisäilman toksisuustestaukseen on ehdotettu selkärangattomia eläimiä hyödyntäviä menetelmiä, koska ihmisen eri kudoksiin kohdistuvia haittavaikutuksia on vaikeaa jäljitellä analysoimalla yksittäisten solupopulaatioiden vasteita. Esimerkiksi banaanikärpäsiä ja niiden toukkia on käytetty kosteusvauriorakennuksista eristettyjen homeiden



KUVA 4. Vauriokouluista kerättyjen näytteiden toksisuus ei poikennut vertailukouluista kerättyjen näytteiden toksisuudesta hiiren makrofagitestissä (32). Hiukkasnäytteet (> 1,9 µm) kerättiin neljästä kosteusvaurioituneesta ja neljästä vertailukoulusta yhdeksän työpäivän aikana hiukkaskeräimellä. Testin sisäisenä kontrollinäytteenä oli hiukkasnäytteiden tapaan käsitelty puhdas solujen kasvatusliuos. Rakennukset oli luokiteltu vaurio- ja vertailukouluihin perusteellisten kuntotutkimusten ja terveyskyselyjen perusteella. SMA = solujen metabolinen aktiivisuus, SD = keskihajonta

puhdasviljelmien testaamiseen (33–35). Myös sukkulamatojen käyttämistä sisäilman toksisuustutkimukseen on ehdotettu, mutta menetelmästä on vasta alustavia tuloksia kokousjulkaisuissa (36,37).

Mistään edellä mainituista menetelmistä ei ole vakuuttavaa tieteellistä näyttöä siitä, että testattavissa eliöissä havaitut vaikutukset ennustaisivat ihmisille aiheutuvia haittavaikutuksia tai edes liittyisivät terveyshaittoihin yhdistettyihin olosuhteisiin, kuten kosteusvaurioituneisiin rakennuksiin.

Mitä haasteita sisäilman toksisuustestaukseen liittyy?

Toksisuuden tutkiminen luotettavasti on aina vaativaa, ja sisäilman toksisuustestausta monimutkaistavat entisestään useat asiat, jotka liittyvät sisäilmaoireiden monimuotoisuuteen, käytettäviin testimenetelmiin ja näyttemateriaaleihin.

Sisäilman toksisuustestauksen suurimpia ongelmia on pyrkimys kuvata moninaista sisäilmaoireilua yksittäisillä toksisuustestimenetelmillä. Oireilu voi johtua monista eri syistä, ja eri altisteiden vaikutus voi välittyä erilaisilla mekanismeilla. Mikään yksittäinen toksisuustesti ei siten pysty kuvaamaan kaikkia terveyshaittaa aiheuttavien epäpuhtauksien vaikutuksia (KUVA 2).

Epäspesifiset toksisuuteen liittyvät mittarit, kuten solun toimintakyvyn tai elinkykyisyyden muutokset, ovat tyypillisesti hyvin herkkiä reagoimaan myös normaalisti elinympäristössä esiintyviin ihmiselle haitattomiin yhdisteisiin. Siksi yleinen sisäilman toksisuustestin perusteella tehty virhetulkinta on terveyshaitan yliarviointi. Toisaalta epäolennaisen vasteen mittaaminen voi puolestaan johtaa sisäympäristön haitallisuuden aliarviointiin. Toksisuustestin negatiivinen tulos ei siten sulje pois muulla kuin mitatulla mekanismilla syntyvää haitallisuutta. Toksisuustestit eivät siis yksinään sovelly myöskään sisäilman haittomuuden osoittamiseen.

Solumallit ovat edullisuutensa ja yksinkertaisuutensa vuoksi erityisen käyttökelpoisia mekanismitutkimuksessa, mutta niiden kyky ennustaa terveyshaittoja on parhaimmillaankin rajallinen. Yksittäisten solutyyppien vasteita mittaavissa malleissa ei voida ottaa huomioon vuorovaikutusta muiden solujen tai kudosten kanssa, altistumisreittiä tai -määrää, vaikka nämä kaikki ovat oleellisia tekijöitä terveyshaittan synnyssä. Fysiologian ja aineenvaihdunnan erojen vuoksi edes kokonaisten eläinten vasteet eivät välttämättä ennusta luotettavasti altisteen terveyshaittoja ihmisessä, ja mitä enemmän eläin poikkeaa ihmisestä, sitä epävarmempaa on johtopäätösten teko havaittujen vaikutusten merkityksestä. Toisin sanoen jos näyte aiheuttaa toksisuutta rajatussa, soluja tai muita eläinlajeja käyttävässä testisysteemissä, sen toksisuudesta ihmiselle ei voida tehdä suoria päätelmiä, vaan tuloksen tulkinta vaatii asiantuntemusta ja tapauskohtaista arviointia.

Sisäilman toksisuustestauksen vaikeutta lisäävät myös käytetyt näyttemateriaalit. Koska sisäilman toksisuutta ei voida mitata suoraan, sitä testataan välillisesti esimerkiksi tutkimalla

vesihöyryyn tai hiukkasiin sitoutuneita yhdisteitä. Välillinen näytemateriaali ei koskaan täysin vastaa koostumukseltaan ja pitoisuudeltaan sitä kokonaisuutta, jolle ihminen sisäilman välityksellä altistuu, mikä vaikeuttaa tulosten tulkitsemistä ja voi johtaa väriin päätelmiin.

Kokoomanäytteiden hyvä puoli on se, että samalla kertaa voidaan tutkia useiden sisäilmassa esiintyvien altisteiden kokonaisvaikutusta. Tuloksesta ei voida päätellä mahdollisen toksisen vasteen aiheuttajaa tai sen lähdettä, koska yksittäisten tulokseen vaikuttavien tekijöiden osuutta ei pystytä erittelemään. Kokoomanäyte voi myös sisältää sekoittavia tekijöitä, jotka itsessään ovat toksisia testieliöille tai muuten haittaavat testin suorittamista mutta eivät aiheuttaisi ihmiselle terveyshaittaa, kuten neutraalista lievästi poikkeava pH-arvo tai jotkin tavalliset sisä- tai ulkoilman epäpuhtaudet. Sekoittavat tekijät tyypillisesti myös vaihtelevat ajankohdan ja sijainnin mukaan, mikä vaikeuttaa edustavien testi- ja vertailunäytteiden asianmukaista keräystä.

Tulosten tulkinta on vaikeaa myös siksi, että tavanomaisistakin sisä- ja ulkoympäristöistä kerättyjen vertailunäytteiden tiedetään aiheuttavan solumalleissa pelkkään testin sisäiseen negatiiviseen kontrollinäytteeseen verrattuna tilastollisesti merkitseviä vasteita (KUVA 4) (29,32). Tämän vuoksi usein negatiivisina kontrollinäytteinä käytetyt steriili vesi tai pelkkä soluviljelyliuos eivät sovellu tulosten tulkinnassa käytettäväksi vertailunäytteeksi. Toksisuustestien tulkitseminen on siis mahdotonta, mikäli vasteiden ”normaalitaso” ei ole tiedossa.

Millä edellytyksillä toksisuustestejä voisi käyttää sisäilman tutkimiseen?

Jotta toksisuustestiä voitaisiin käyttää sisäilman ihmiselle olennaisen toksisuuden arviointiin, sen tekninen suorituskyky ja soveltuvuus käytötarkoitukseensa tulee perusteellisesti selvittää validoinnin avulla. On tärkeää varmistaa, että testi mittaa oikeaa asiaa eli terveyshaitan kannalta olennaista vastetta. Toksisuustestin perusteella tehtävän terveydellisen haitan arviointiin tulee lisäksi olla tulkintakriteerit, jotka perustuvat vertailuaineistossa todennettuun suhtee-

TAULUKKO 2. Toimivaksi osoitetun ja viranomaisten hyväksymän menetelmän käytössä tulisi ottaa huomioon useita asioita.

Näytteenotto	Näytteitä otetaan eri paikoista ja eri aikoina, jotta altisteiden ajallinen ja paikallinen vaihtelu ei vääristä tulosta.
Kontrollinäytteet	Testeissä on mukana asianmukaiset negatiiviset ja positiiviset kontrollinäytteet, joilla varmistetaan testimenetelmän toimivuus.
Vertailurakennukset	Näytteen tulokset suhteutetaan vertailurakennuksista samalla tavalla kerättyjen ja käsiteltyjen näytteiden tuloksiin, jotta näytemateriaalille ominainen toksisuus voidaan ottaa huomioon tulosten arvioinnissa.
Soveltuvuusalue	Testaajat ymmärtävät testin soveltuvuusalueet ja rajoitukset, tuntevat toksisuuteen vaikuttavat tekijät sekä osaavat arvioida niiden merkitystä tulosten tulkinnassa.

seen mitatun vasteen ja havaittujen oireiden välillä. Vasteen tavanomainen suuruus ja vaihtelu sisäympäristöissä täytyy tuntea, samoin ympäristöt ja käyttötavat, joissa testi toimii.

Toksisuustestin käytettävyyden kannalta ydinasia on ymmärtää, mitä sen antama tulos merkitsee rakennuksen ja sen käyttäjien kannalta. Ennustaako positiivinen tulos käyttäjien oireilua tai terveyshaittaan liitettyä olosuhdetta (esimerkiksi rakennuksen kosteusvauriot tai kemialliset altisteet)? Kuinka luotettava tulos on? Toimivan menetelmän tulee pystyä erottelemaan luotettavasti ihmiselle haitallisia sisäilman olosuhteita tavanomaisista olosuhteista. Luotettavaksi todennetun menetelmän käytössä pitäisi vielä erityisesti kiinnittää huomiota useisiin testin suorittamisen kannalta olennaisiin asioihin (TAULUKKO 2).

Yksittäisillä solutesteillä on mahdotonta mitata eri mekanismeilla syntyvää haittavaikutusten kirjoa. Sen sijaan solutestejä kannattaisi hyödyntää erityisesti sisäilma-altisteiden mekanismitutkimuksessa, jossa tietoa kerätään pala palalta kokonaisuuden selvittämiseksi. Kun sisäilman terveysvaikutuksista ja niiden mekanismeista on riittävästi tietoa, voitaisiin mahdollisesti kehittää sisäilman arviointiin soveltuva sarja toksisuustestejä. Mikäli tällaisia testikokonaisuuksia onnistutaan jatkossa kehittämään ja validoimaan, niistä voitaisiin saada lisätietoa sisäilmaolosuhteiden terveysvaiku-

Ydinasiat

- ▶ Sisäilman toksisuutta testataan solu- ja eläinmalleilla terveyshaittojen taustoja selvittävissä tutkimushankkeissa, mutta myös kaupallisia sovelluksia on saatavilla.
- ▶ Sisäilman toksisuuden testausmenetelmien kehitys- ja validointityö on kuitenkin vielä alkutekijöissään.
- ▶ Menetelmien kehityksessä on useita suuria haasteita, eikä toksisuustestien käyttö nykymuodossaan ole perusteltua sisäilman terveysriskin arviointiin.
- ▶ Testien tulosten perusteella tehtävien virheellisten päätelmien riski on suuri, ja väärin toimenpiteiden myötä inhimilliset ja taloudelliset vahingot voivat kasvaa suuriksi.

tusten arviointiin. Nykyisiä kokonaisvaltaisia sisäilma- ja kosteusteknisiä kuntotutkimuksia toksisuustestit eivät kuitenkaan voi korvata kokonaan, sillä toimivankaan testin tulokset eivät kerro haittatekijää (biologinen, kemiallinen) eivätkä sen lähdettä (rakenteet, tekniset järjestelmät, ulkoilma, käyttäjien toiminta). Siksi toksisuustestien tulosten perusteella ei pystytä päättämään tarvittavista korjaavista toimenpiteistä.

SELMA MAHIOUT, FT, ERT, erityisasiantuntija
Työterveyslaitos

MERJA KORKALAINEN, FT, dosentti, ERT, erikoistutkija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

KAISA WALLENIUS, MMT, RTA (C-23261-26-17), vanhempi asiantuntija
Työterveyslaitos

MATTI VILUKSELA, FT, DABT, ERT, professori, tutkimusprofessori
Itä-Suomen yliopisto
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

TIINA SANTONEN, LT, MSc in Applied Toxicology, johtava asiantuntija
Työterveyslaitos

KATI HUTTUNEN, FT, dosentti, yliopistotutkija
Itä-Suomen yliopisto

Lopuksi

Sisäilman toksisuustestauksen haasteita ovat huonoon sisäilmaan liittyvien oireiden monimuotoisuus ja epäspesifisyys, käytettyjen testimenetelmien rajoitukset ja näyttemateriaalien huono edustavuus. Nykyään käytössä olevat sisäilman haitallisuuden arviointiin tarkoitetut toksisuustestit eivät täytä luotettavalle ja käyttökelpoiselle menetelmälle asetettuja vaatimuksia. Validoimattomien testien kaupallinen käyttö sisäilman haitallisuuden ja olosuhteiden terveydellisen merkityksen arviointiin ei ole perusteltua eikä hyväksyttävää, koska testien tulosten perusteella tehtävien virheellisten päätelmien riski on suuri ja väärin toimenpiteiden myötä myös inhimilliset ja taloudelliset vahingot voivat kasvaa suuriksi.

On myös tärkeää tiedostaa, ettei ole olemassa yhtä sisäilmasairautta tai -oiretta, jota edes teoriassa voitaisiin mallintaa yhdellä testillä. Lähtökohtana käyttökelpoisten toksisuustestien kehittämiseksi on ihmisten kokemien oireiden taustasyiden ja mekanismien tuntemus, jolloin voitaisiin kehittää näiden arviointiin soveltuva spesifinen sarja toksisuustestejä. ■

* * *

Kiitokset arvokkaista ja asiantuntevista kommentteista Sanna Lappalaiselle, Markku Sainiolle, Kirsi Karvalle, Anne Hyväriselle, Katja Tähtiselle, Sirpa Rautialalle, Jenni Tirkkoselle ja Kaisa Jalkaselle sekä kirjoitustyön rahoituksesta sosiaali- ja terveysministeriölle.

SIDONNAISUUDET

Selma Mahiout, Merja Korkalainen, Kaisa Wallenius:
Ei sidonnaisuuksia

Matti Viluksela: Luento-/asiantuntijapalkkio (Medfiles, Aromtech, Galena Pharma, Vitabalans)

Tiina Santonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Orion), muut sidonnaisuudet (Orion oyj osakeomistus)

Kati Huttunen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Aducate), muut sidonnaisuudet (tutkimustyötä rahoittaa Suomen Akatemia)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Korkalainen M, Täubel M, Naarala J, ym. Synergistic proinflammatory interactions of microbial toxins and structural components characteristic to moisture-damaged buildings. *Indoor Air* 2017;27:13–23.
2. Haahela T, Laatikainen T, Alenius H, ym. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2015;45:891–901.
3. Norback D. An update on sick building syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:55–9.
4. Jantunen M, Oliveira Fernandes E, Carrer P, Kephapopoulos S. Promoting actions for healthy indoor air (IAIAQ). Luxembourg: European Commission Directorate General for Health and Consumers 2011.
5. WHO. WHO guidelines approved by the Guidelines Review Committee. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Geneva: World Health Organization 2010.
6. WHO. Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. Geneva: World Health Organization 2013.
7. Kosteus- ja homevaurioista oireileva potilas. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 25.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
8. WHO. WHO guidelines approved by the Guidelines Review Committee. WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Geneva: World Health Organization 2009.
9. Andersson MA, Mikkola R, Rasimus S, ym. Boar spermatozoa as a biosensor for detecting toxic substances in indoor dust and aerosols. *Toxicol In Vitro* 2010;24:2041–52.
10. Salin JT, Salkinoja-Salonen M, Salin PJ, ym. Building-related symptoms are linked to the in vitro toxicity of indoor dust and airborne microbial propagules in schools: a cross-sectional study. *Environ Res* 2017; 154:234–9.
11. Vilen LK, Atosuo J, Lilius EM. The response of phagocytes to indoor air toxicity. *Front Immunol* 2017;8:887.
12. Huttunen K, Korkalainen M. Microbial secondary metabolites and knowledge on inhalation effects. Kirjassa: Viegas C, Viegas S, Gomes A, Täubel M, Sabino R, toim. Exposure to microbiological agents in indoor and occupational environments. Cham: Springer International Publishing 2017, s. 213–34.
13. Kirjavainen PV, Täubel M, Karvonen AM, ym. Microbial secondary metabolites in homes in association with moisture damage and asthma. *Indoor Air* 2016;26: 448–56.
14. Park JH, Sulyok M, Lemons AR, Green BJ, Cox-Ganser JM. Characterization of fungi in office dust: comparing results of microbial secondary metabolites, fungal internal transcribed spacer region sequencing, viable culture and other microbial indices. *Indoor Air* 2018;28:708–20.
15. Polizzi V, Delmulle B, Adams A, ym. JEM Spotlight. Fungi, mycotoxins and microbial volatile organic compounds in mouldy interiors from water-damaged buildings. *J Environ Monit* 2009;11:1849–58.
16. Täubel M, Sulyok M, Vishwanath V, ym. Co-occurrence of toxic bacterial and fungal secondary metabolites in moisture-damaged indoor environments. *Indoor Air* 2011;21:368–75.
17. Validation. ALTOX 2008 [päivitetty 22.9.2008]. <http://allto.org/mapp/validation-2/>.
18. OECD guidelines for the testing of chemicals. Organisation for Economic Co-operation and Development 2019. <https://doi.org/10.1787/20745788>.
19. Tirkkonen J. Toxicological characterisation of particulate matter from moisture-damaged schools. Publications of the University of Eastern Finland, dissertations in Forestry and Natural Sciences No 327. Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto 2018.
20. Pessi A-M, Jalkanen K. Viranomaisnäytteet ja Eviran hyväksyntä. Kirjassa: Laboratorio-opas: Mikrobiologisten asumisterveys-tutkimuksien näytteenotto ja analyysimenetelmät. Pori: Suomen Ympäristö- ja Terveystieteen Kustannus Oy 2018, s. 61–2.
21. Andersson MA, Mikkola R, Helin J, Andersson MC, Salkinoja-Salonen M. A novel sensitive bioassay for detection of *Bacillus cereus* emetic toxin and related decapeptide ionophores. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:1338–43.
22. Castagnoli E, Salo J, Toivonen MS, ym. An evaluation of boar spermatozoa as a biosensor for the detection of sublethal and lethal toxicity. *Toxins (Basel)* 2018;10. DOI 10.3390/toxins10110463.
23. Vicente-Carrillo A. The usefulness of sperm kinematics in drug-induced toxicity assessment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:3–7.
24. TOXTEST-loppuraportti. Terveystieteen ja hyvinvoinnin laitos, Helsingin yliopisto, Työterveyslaitos ja Turun yliopisto 2013. <https://hometalkoot.fi/file/15818.pdf>.
25. Aattela E. Uusi sisäilman laadun tutkimusmenetelmä. Rakennusfysiikkaseminaarin julkaisu 2017, s. 535–40.
26. Atosuo J. Sisäilmaongelmien terveyshaittojen arviointi pölynäytteiden perusteella. Työsuojelurahaston hanke 114151, loppuraportti. Turun yliopisto 2016.
27. Atosuo J. Sisäilmavaurioiden nopea havainnointi, kokonaistoksisuusmittausten korrelaatio työntekijöiden terveysvasteiden ja mikrobihavaintojen kanssa. Työsuojelurahaston hanke 116050, loppuraportti 2017.
28. Salonen H, Heinonen T, Mannerström M, ym. Assessing indoor air toxicity with condensate collected from air using the mitochondrial activity of human BJ fibroblasts and THP-1 monocytes. *Indoor Air Conference 22.-27.7.2018, Philadelphia, USA. Proceedings Paper 330.*
29. Huttunen K, Rintala H, Hirvonen MR, ym. Indoor air particles and bioaerosols before and after renovation of moisture-damaged buildings: the effect on biological activity and microbial flora. *Environ Res* 2008;107:291–8.
30. Huttunen K, Tirkkonen J, Täubel M, ym. Inflammatory potential in relation to the microbial content of settled dust samples collected from moisture-damaged and reference schools: results of HITEA study. *Indoor Air* 2016;26:380–90.
31. Tirkkonen J, Täubel M, Hirvonen MR, ym. Evaluation of sampling methods for toxicological testing of indoor air particulate matter. *Inhal Toxicol* 2016;28:500–7.
32. Tirkkonen J, Täubel M, Leppänen H, ym. Toxicity of airborne dust as an indicator of moisture problems in school buildings. *Inhal Toxicol* 2017;29:75–81.
33. Inamdar AA, Bennett JW. Volatile organic compounds from fungi isolated after hurricane Katrina induce developmental defects and apoptosis in a *Drosophila melanogaster* model. *Environ Toxicol* 2015; 30:614–20.
34. Inamdar AA, Zaman T, Morath SU, Pu DC, Bennett JW. *Drosophila melanogaster* as a model to characterize fungal volatile organic compounds. *Environ Toxicol* 2014; 29:829–36.
35. Zhao G, Yin G, Inamdar AA, ym. Volatile organic compounds emitted by filamentous fungi isolated from flooded homes after Hurricane Sandy show toxicity in a *Drosophila* bioassay. *Indoor Air* 2017;27: 518–28.
36. Paavanen-Huhtala S, Kalichamy K, Häkkinen S, Pessi A, Saarto A, Koskinen P. Sukkulamadot sisäilmaongelmien bioindikaattoreina. Sisäilmastoseminaari 2017 raportti 35, s. 251–5.
37. Paavanen-Huhtala S, Kalichamy K, Pessi A, ym. Mikrobin tuottamien toksinien biomonitorointi sukkulamatojen avulla. Sisäilmastoseminaari 2018 raportti 36, s. 301–6.
38. Atosuo J. Novel cellular luminescence probes for immunological and toxicological assessments. Väitöskirja. Turun yliopisto 2015.
39. Suominen E, Atosuo J, Lilius E-M. Toxicity assessment from indoor dust using *E. coli-lux*. *Indoor Air Conference 3.–8.7.2016 Ghent, Belgium. Proceedings Paper 625.*
40. Suominen E, Atosuo J, Lilius E-M, Kantele J, Putus T. E. coli-lux test from settled dust as a new method in assessing toxicity in indoor air. *Indoor Air conference 3.–8.7.2016 Ghent, Belgium. Proceedings Paper 785.*

SUMMARY

Current toxicity tests are not suitable for evaluating harmfulness of indoor air

In recent years, several new toxicity tests have been introduced for assessment of indoor air toxicity. Some of these applications are already commercially available. Medical doctors may need to evaluate the use of toxicity testing while treating patients suffering from indoor air related symptoms. Currently the use of toxicity tests in assessment of health risk from indoor air is not justified and none of the toxicity tests are officially approved. Challenges of these tests include the diversity of symptoms related to indoor air exposure, limitations of the testing methods and poor representativeness of sample materials.