

Bisfenolijohdannaiset – altistuminen ja terveysriskit rakennusalalla



**Simo Porras
Milla Heinälä
Henna Veijalainen
Heidi Salo
Katri Suuronen
Evgeny Parshintsev
Tiina Santonen**

Bisfenolijohdannaiset – altistuminen ja terveysriskit rakennusalalla

TYÖSUOJELURAHASTO, HANKE 180027, LOPPURAPORTTI

Simo Porras, Milla Heinälä, Henna Veijalainen, Heidi Salo, Katri Suuronen, Evgeny Parshintsev, Tiina Santonen

Työterveyslaitos

PL 40

00251 Helsinki

www.ttl.fi

Julkaisu saatavilla <https://www.julkari.fi/>

© 2023 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Hanke on toteutettu Työsuojelurahaston tuella.

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

ISBN 978-952-391-133-8 (pdf)

Esipuhe

Työterveyslaitoksen tutkimushanke toteutettiin 2.5.2019 – 31.1.2023 välisenä aikana. Siihen sitoutui osallistumaan alun perin kahdeksan työpaikkaa. Näistä varsinaisia mittauksia pystyttiin suorittamaan lopulta kuitenkin vain kahdessa työpaikassa. Näistä toinen teki viemäriputkien sisäpinnoitusta sukitusmenetelmällä ja toinen teollisuusrakennusten lattioiden pinnoitusta. Hanketta rahoitti Työsuojelurahasto.

Työsuojelurahastolle ja hankkeen valvojalle Anne-Marie Kurkalle suuret kiitokset hankkeen tukemisesta ja ymmärryksestä, kun hanke venyi huomattavasti alun perin suunnitellusta aikataulustaan. Tähän oli monia syitä; eikä vähimpänä maailmanlaajuinen koronaviruspandemia, joka käytännössä pysäytti monen työpaikan toiminnan ja siirsi näytekeraäyksiä moneen kertaan. Suuria haasteita tuotti myös laboratoriomittalaitteiden tekniset ongelmat sekä osittain reaktiivisille, epoksirakenteisille kemikaaleille kehitettävä analyysimenetelmä.

Kiitämme lämpimästi kaikkia tutkimushankkeeseen osallistuneita työntekijöitä ja työnantajien edustajia. Valitettavasti moni alun perin mukaan lupautunut työpaikka jäi syystä tai toisesta lopulta pois hankkeesta. Ehkä suurimpana syynä oli hankkeen viivästyminen: näytekeraäysten lopulta käynnistyessä yhdellä työpaikalla oli jo ehditty siirtyä pois bisfenolipohjaisista tuotteista, toinen työpaikka oli ehtinyt lopettaa toimintansa, kolmannella työpaikalla johto oli vaihtunut ja uusi johto ei enää ollut kiinnostunut hankkeesta (tai ainakin tähän johtopäätökseen tulimme, kun yhteydenottoihimme ei enää vastattu). Kahdella työpaikalla ei valitettavasti ollut tarjolla bisfenolipohjaisten lattiapinnoitteiden työkeikkaa, sillä aikaikkunalla, millä tutkimushankkeen työpaikkamittauksia pystyttiin suorittamaan. Lisäksi yhdellä työpaikalla oltiin kyllä johdon puolesta kiinnostuneita hankkeesta, mutta työntekijät kieltäytyivät osallistumasta siihen.

Lili Kortelaiselle suuret kiitokset avusta hankkeen hallinnollisissa asioissa. Kiitokset kuuluvat myös Olli Laineelle avusta mittausmenetelmän kehittämisessä sekä Tanja Katovichille ja Raija Vastapuulle virtsanäytteiden kreatiniinipitoisuuksien mittaamisesta.

Helsingissä 21.9.2023

Simo Porras, Milla Heinälä, Henna Veijalainen, Heidi Salo, Katri Suuronen, Evgeny Parshintsev, Tiina Santonen

Tiivistelmä

Työterveyslaitoksen toteuttamassa ja Työsuojelurahaston rahoittamassa tutkimushankkeessa selvitettiin rakennusalan työntekijöiden altistumista epoksihartseissa käytetyille bisfenolijohdisteille. Tutkimukseen osallistui 15 miespuolista työntekijää kahdesta eri työpaikasta, jotka tekivät viemäriputkien sukitusta ja lattiapinnoitusta. Työntekijöiltä kerättiin virtsanäytteitä viitenä eri ajankohtana (nollanäyte vapaan jälkeen, aamunäyte ennen työvuoroa, työvuoron jälkeen, työpäivän iltanäyte ja aamunäyte ennen seuraavaa työvuoroa), jotta kemikaalien poistumista elimistöstä pystyttiin paremmin arvioimaan. Virtsanäytteistä mitattiin seuraavia kemikaaleja: bisfenoli A (BPA), bisfenoli F (BPF), bisfenoli A diglysidyylietteri (BADGE) ja bisfenoli F diglysidyylietteri (BFDGE) sekä kahden jälkimmäisen aineenvaihduntatuotteita [bisfenoli A (2,3-dihydroksipropyli) glysidyylietteri (BADGE-H₂O), bisfenoli A bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BADGE-2H₂O), bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) (2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BADGE-HCl-H₂O), bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) glysidyylietteri (BADGE-HCl), ja bisfenoli A bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri (BADGE-2HCl) sekä bisfenoli F bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BFDGE-2H₂O), ja bisfenoli F bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri (BFDGE-2HCl)]. Työntekijöiden mittaustuloksia verrattiin työssään altistumattoman vertailuryhmän mittaustuloksiin. Vertailuhenkilöiltä kerättiin yksi virtsanäyte, joka otettiin aamulla. Työntekijöiltä kerättiin myös hengitysvyöhykeilmänäytteitä sekä käsiennepyyhintänäytteitä. Kaikki mittausten menetelmät kehitettiin tässä hankkeessa.

Työpaikoilla käytetyissä epoksipohjaisissa aineissa ei ollut mukana BPA:ta eikä BPF:ä, vaan ne koostuivat BADGE- ja BFDGE-pohjaisista epoksihartseista. Näin ollen työntekijöiden virtsanäytteiden BPA- ja BPF-pitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin vertailuväestön vastaavat pitoisuudet. Sen sijaan osasta työntekijöiden virtsanäytteistä löytyi korkeampia BADGE- ja BFDGE-aineenvaihduntatuotteiden pitoisuuksia kuin vertailuryhmän näytteistä. Tämä viittaa työperäiseen altistumiseen BADGE:lle ja BFDGE:lle. Myös seuraavana päivänä kerätyistä näytteistä mitattiin selkeästi koholla olevia kemikaalipitoisuuksia, mikä viittaa ihon kautta tapahtuneeseen altistumiseen. Molemmilla työpaikoilla käytettiin koostumukseltaan suurin piirtein samanlaisia epoksivalmisteita. Tämä näkyy myös mittaustuloksissa, sillä molempien työpaikkojen työntekijöiden mittaustulokset olivat hyvin saman suuntaisia. Koska kyse on ihoa pienillä pitoisuuksilla herkistävästä aineista, näiden aineiden pääsy iholle ja imeytyminen elimistöön ihon läpi tulisi estää. Nyt saadut tulokset korostavat ennestään ihon kunnollisen suojaamisen tärkeyttä epoksituotteissa. Turvallisesta epoksituotteiden käytöstä pinnoitustyössä on Työterveyslaitos tuottanut aiemmin ns. Epoksikansion, josta löytyy ohjeistusta mm. käsineiden valintaan epoksityössä (www.ttl.fi/epoksikansio). Tässä

tutkimuksessa mitatut virtsapitoisuudet olivat sen verran matalia, että muut terveyshaitat aineiden imeytymisestä johtuen eivät ole nykytiedon valossa todennäköisiä. Altistumisen seurantaan tulee jatkossakin kiinnittää huomiota jo pelkästään senkin takia, että tämän tutkimuksen otos oli varsin kapea. Biomonitorointi tarjoaa altistumisen arviointiin hyvän työkalun.

Työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä kerätyistä ilmanäytteistä pystyttiin mittaamaan BADGE:a ja BFDGE:tä, mutta pitoisuudet olivat matalia. Käsienvyöhykettä löytyi myös BADGE:a ja BFDGE:tä, varsinkin lattiapinnoitustyöpaikan näytteistä, mikä viittaisi myös siihen, että altistuminen on tapahtunut ainakin osittain ihon kautta.

Tässä tutkimushankkeessa saatuja tuloksia voidaan jatkossa hyödyntää työperäisen bisfenolialtistumisen lisäksi myös kemikaaliturvallisuuteen liittyvässä viranomaistyössä esim. uusien altistumisen raja-arvojen asettaessa sekä harkittaessa mahdollisia rajoituksia näiden aineiden käytölle.

Abstract

The research project entitled 'Bisphenol derivatives - exposure and health risks in the construction sector' was conducted by the Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) and funded by the Finnish Work Environment Fund. The aim was to assess occupational exposure of construction industry workers to bisphenol derivatives used in epoxy resins. Fifteen male employees from two different workplaces, who were doing sewage pipe relining and floor coating, participated in the study. Urine samples were collected from the employees at five different times (after the day off, pre-shift, post-shift, post-shift evening, next morning) to better assess the elimination of chemicals from the body. The following chemicals were measured in the urine samples: bisphenol A (BPA), bisphenol F (BPF), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and the metabolites of the latter two [bisphenol A (2,3-dihydroxypropyl) glycidyl ether (BADGE-H₂O), bisphenol A bis(2,3-dihydroxypropyl) ether (BADGE-2H₂O), bisphenol A (3-chloro-2-hydroxypropyl) (2,3-dihydroxypropyl) ether (BADGE-HCl-H₂O), bisphenol A (3-chloro-2-hydroxypropyl) glycidyl ether (BADGE-HCl), and bisphenol A bis(3-chloro-2-hydroxypropyl) ether (BADGE-2HCl) and bisphenol F bis(2,3-dihydroxypropyl) ether (BFDGE-2H₂O), and bisphenol F bis(3-chloro-2-hydroxypropyl) ether (BFDGE-2HCl)]. The measurement results of the employees were compared to the measurement results of a control group not exposed at work. One urine sample was collected from the control subjects, which was taken in the morning. Breathing zone air samples and hand wipe samples were also collected from the employees. All analytical methods were developed in this project.

The epoxy-based substances used in the workplaces did not contain BPA or BPF but consisted of BADGE and BFDGE-based epoxy resins. Thus, the BPA and BPF concentrations in the workers' urine samples were in the same range as the corresponding concentrations in the control population. Instead, higher concentrations of BADGE and BFDGE metabolites were found in some of the workers' urine samples than in the samples of the control group. This suggests occupational exposure to BADGE and BFDGE. Clearly elevated chemical concentrations were also measured in the samples collected the next day, which indicates exposure through the skin. At both workplaces, epoxy products with roughly the same composition were used. This can also be seen in the measurement results, as the results of the employees of both workplaces were very similar. Since these are substances that sensitize the skin in small concentrations, the access of these substances to the skin and absorption into the body through the skin should be prevented. The results obtained now emphasize the importance of properly protecting the skin in epoxy work. About the safe use of epoxy products in coating work, the FIOH has previously produced so-called 'Epoxy folder', where you can find

instructions, e.g., for choosing gloves for epoxy work (www.ttl.fi/epoksikansio). The urine concentrations measured in this study were so low that other health hazards due to the absorption of the substances are not likely in light of current knowledge. In the future, attention should be paid to the monitoring of exposure, if only because the sample of this study was quite narrow. Biomonitoring offers a good tool for exposure assessment.

It was possible to measure BADGE and BFDGE in the air samples collected from the workers' breathing zone, but the concentrations were low. BADGE and BFDGE were also found in the hand wipe samples, especially in the samples from the floor coating workplace, which would also indicate that the exposure has occurred at least partially through the skin.

In the future, the results obtained in this research project can be used not only for occupational bisphenol exposure, but also in regulative work related to chemical safety, e.g., when setting new exposure limit values and when considering possible restrictions on the use of these substances.

Sisällys/Table of contents

Esipuhe.....	3
Tiivistelmä.....	4
Abstract.....	6
Sisällys/Table of contents.....	8
1 Taustaa.....	10
1.1 Bisfenolijohdisteet.....	10
1.1.1 Ympäristöperäinen altistuminen.....	13
1.1.2 Työperäinen altistuminen.....	21
1.1.3 Toksikokinetiikka.....	24
1.1.4 Terveysvaikutukset.....	25
2 Tutkimuksen tavoitteet ja toteutus.....	27
2.1 Tavoitteet.....	27
2.2 Toteutus.....	28
3 Aineisto ja menetelmät.....	30
3.1 Tutkittavat ja vertailuaineisto.....	30
3.1.1 Työpaikat, työntekijät ja käytetyt aineet.....	30
3.1.2 Altistumaton väestö.....	31
3.2 Näytteenotto.....	33
3.2.1 Virtsanäytteet.....	33
3.2.2 Ilmanäytteet.....	34
3.2.3 Pyyhintänäytteet.....	34
3.3 Laboratoriokemikaalit ja materiaalit.....	34
3.4 Biomonitorointi.....	35
3.4.1 Näytteen esikäsittely.....	35
3.4.2 LC-MS/MS-analysointi.....	35
3.4.3 Menetelmän validointi.....	38
3.4.4 Suhteellinen tiheys ja kreatiniini.....	40

3.5	Ilmanäytteiden analyysit.....	41
3.5.1	Näytteen esikäsittely.....	41
3.5.2	LC-MS/MS-analysointi.....	41
3.5.3	Menetelmän validointi.....	42
3.6	Pyyhintänäytteet.....	42
3.6.1	Näytteen esikäsittely ja LC-MS/MS-analysointi.....	42
3.6.2	Menetelmän validointi.....	42
3.7	Tilastolliset menetelmät.....	43
3.8	Biomonitoroinnin terveysperusteiset raja-arvot ja riskinarviointi.....	44
4	Tulokset.....	46
4.1	Väestön tausta-altistuminen.....	46
4.1.1	Vertailu kirjallisuuteen.....	48
4.2	Työntekijöiden altistuminen.....	50
4.2.1	Biomonitorointimittaukset.....	50
4.2.2	Vertailu kirjallisuuteen.....	61
4.2.3	Vertailu terveysperusteisiin raja-arvoihin.....	62
4.2.4	Työhygieeniset mittaukset.....	63
5	Tulosten tarkastelu.....	70
5.1	Väestön mittaustulokset.....	70
5.2	Työntekijöiden mittaustulokset.....	71
6	Yhteenveto, suositukset ja tulosten hyödyntäminen.....	73
	Lähteet.....	75
	Liitteet.....	82
	Liite 1. Vertailuryhmän alkuperäiset, korjaamattomat mittaustulokset.....	82
	Liite 2. Vertailuryhmän mittaustulokset korjattuna kreatiniinieritykseen.....	83
	Liite 3. Käytetyt lyhenteet.....	84

1 Taustaa

Epoksihartsit ovat useita vuosikymmeniä olleet suosittuja muovituotteiden ja pinnoitteiden lähtöaineita muun muassa siksi, että ne kestävät varsin hyvin säätä, mekaanista kulutusta ja kemikaaleja. Työpaikoilla epoksiyhdisteille altistutaan yleensä reaktiivisten, kaksikomponenttisten kertamuovituotteiden kautta: näissä tuotteissa epoksihartsimonomeeria tai -esipolymeereja sisältävä osa sekoitetaan polyamiinipohjaisen koveteosan kanssa. Polymeroituminen käynnistyy heti, mutta sen nopeutta voidaan säädellä seossuhteita tai lisäaineita säätelemällä. Jotkin erikoistuotteet – esimerkiksi elektroniikkateollisuudessa käytetyt – perustuvat epoksihartsin ja happoanhydridin seokseen, joka on nestemäinen huoneenlämmössä ja kovettuu vasta kuumentamalla.

Rakennusalalla on perinteisesti kiinnitetty huomiota pöly-, kvartsi- ja asbestialtistumiseen. Laajasti käytetyt bisfenolipohjaiset epoksi-pinnoitteet ovat aiheuttaneet ammattitaitteja erityisesti ihoallergioiden muodossa. Viime aikoina on herättänyt huolta myös systeeminen altistuminen (eli aineen imeytyminen elimistöön ja jakautuminen sisäelimiin verenkierron välityksellä) bisfenoliyhdisteille ja niiden hormonitoimintaa häiritsevien vaikutusten riski. Tältä kannalta rakennusalan työntekijöiden altistumista ei kuitenkaan ole vielä selvitetty – ei Suomessa eikä kovin paljoa muuallakaan maailmassa.

Tämän tutkimus- ja kehityshankkeen tavoite on selvittää missä määrin ja missä työtehtävissä rakennusalan työntekijät altistuvat mm. epoksihartsissa käytetyille bisfenoliyhdisteille. Työntekijöiden altistumista selvitettiin pääasiassa biologisista näytteistä – tässä tapauksessa virtsasta – tehtävillä mittauksilla, mutta myös ilma- ja pyyhintänäytemittauksia tehtiin. Työntekijöiden mittaustuloksia verrattiin työssään bisfenoleille altistumattoman vertailuryhmän tuloksiin. Myös vertailuryhmän mittaukset tehtiin tämän hankkeen puitteissa.

1.1 Bisfenoliyhdisteet

Bisfenoliyhdisteitä on lukuisia alkaen bisfenoli A:n johdannaisista (bisfenoli B, F, S, AF, ...) ja jatkuen bisfenoli A diglysidyylietteri -johdannaisilla lukuisine reaktiotuotteineen. Tässä hankkeessa keskityttiin epoksihartsien valmistuksessa käytettyihin bisfenoliyhdisteisiin. Hankkeessa tutkitut bisfenoliyhdisteet on listattu Taulukossa 1. Näistä bisfenoli A (BPA), bisfenoli F (BPF), bisfenoli A diglysidyylietteri (BADGE) ja bisfenoli F diglysidyylietteri (BFDGE) ovat varsinaisia altisteita. Muut Taulukossa 1 annetut kemikaalit ovat joko BADGE:n tai BFDGE:n reaktiotuotteita. Nämä reaktiotuotteet voivat muodostua sekä ei-biologisesti (esim. korkea lämpötila, sopivat olosuhteet) että

biologisesti (esim. ihmisen aineenvaihdunta). Valitsimme tutkimukseen mukaan useita eri reaktiotuotteita, jotta selviäisi mikä tai mitkä niistä kuvastaa parhaiten mahdollista BADGE- ja BFDGE-altistumista

Kaksikomponenttisten rakennuspinnoitteiden hartsiosan ylivoimaisesti yleisin ja runsain aineosa on BADGE-epoksiharts, minkä lisäksi tuotteissa esiintyy melko usein myös BFDGE:tä pienemmässä pitoisuudessa. Epoksihartsien osuus hartsiosassa on tyypillisesti 30–100 %. Tuotteet ovat teknisiä seoksia, joissa voi olla sekä monomeereja että esipolymeereja, joilla on eri CAS-numerot (ks. Taulukko 1). Esipolymeerien keskimääräinen molekyylipaino voi olla korkea, mutta seoksessa on siitä huolimatta todennäköisesti aina jonkin verran monomeereja. Koveteosat perustuvat polyamiineihin ja ne eivät sisällä bisfenoli-rakenteita.

Taulukko 1. Tutkittavat bisfenolit, bisfenolidiglysidyylietterit ja bisfenolidiglysidyylietterien reaktio-/aineenvaihduntatuotteet.

Kemikaali* (lyhenne)	Reaktio-/aineenvaihduntatuote (lyhenne)	CAS-numero
Bisfenoli A (BPA)		80-05-7
Bisfenoli F (BPF)		620-92-8
Bisfenoli A diglysidyylietteri (BADGE)		1675-54-3 25068-38-6**
	Bisfenoli A (2,3-dihydroksipropyli) glysidyylietteri (BADGE:H ₂ O)	76002-91-0
	Bisfenoli A bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BADGE:2H ₂ O)	5581-32-8
	Bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) (2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BADGE:HCl·H ₂ O)	227947-06-0
	Bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) glysidyylietteri (BADGE:HCl)	13836-48-1
	Bisfenoli A bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri (BADGE:2HCl)	4809-35-2
Bisfenoli F diglysidyylietteri (BFDGE)		2095-03-6 9003-36-5** 28064-14-4**
	Bisfenoli F bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BFDGE:2H ₂ O)	72406-26-9
	Bisfenoli F bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri (BFDGE:2HCl)	374772-79-9

* Käytämme tässä raportissa tutkimuksen kohteena olevista bisfenoleista (ja niiden aineenvaihduntatuotteista) tilanteesta riippuen joko nimitystä aine, johdannainen, kemikaali tai yhdiste.

** Tekninen raaka-aine (monomeerien ja esipolymeerien seos).

Bisfenoli A [(4,4'-(propani-2,2-diiyli)difenoli, BPA; CAS-numero 80-05-7] on esitelty ensimmäisen kerran jo vuonna 1891 (Dianin 1891). BPA:ta käytetään mm. epoksihartsien, polykarbonaattimuovien ja lämpöherkkien papereiden valmistuksessa, mutta lukuisia muitakin käyttökohteita löytyy. BPA:ta on yhä enemmissä määrin korvattu muilla, usein hyvin samankaltaisen kemiallisen rakenteen omaavilla aineilla. Esim. kuitteina käytetyissä lämpöpapereissa BPA on korvattu bisfenoli S:llä ja muilla kemikaaleilla. Myös kokonaan bisfenolivapaita polykarbonaattimuvejakin on valmistettu [esim. (Park *et al.* 2019; Garrison *et al.* 2021)].

Bisfenoli F:ä (4,4'-metyleenidifenoli, BPF; CAS-numero 620-92-8) käytetään mm. epoksihartsien ja muovien valmistuksessa. Vaikka myös BPF:ä käytetään korvaamaan BPA:ta, se ei varsinaisesti kuitenkaan ole BPA:n korvike epoksihartseissa. Hartsiseoksissa BPF:ä (tai BFDGE:tä) käytetään täydentävänä aineena muuttamaan hartsin ominaisuuksia (ECHA 2022b).

Nämä bisfenolit on EU:ssa tunnistettu erityistä huolta aiheuttaviksi aineiksi niiden hormonitoimintaa häiritsevien ominaisuuksiensa puolesta ja niiden käyttöä on EU:ssa ehdotettu rajoitettavaksi (ECHA 2022b). Rajoitusehdotus kattaa bisfenoli A:n, B:n, F:n, S:n ja AF:n sekä sen suolat ja siihen voidaan lisätä muita bisfenoleita, mikäli ne tulevat tunnistetuiksi hormonitoimintaa häiritseviksi aineiksi.

Bisfenoli A diglysidyylietteri (BADGE tai DGEBA; CAS-numero 1675-54-3 ja 25068-38-6) on epoksimonomeeri, joka muodostuu BPA:n ja epikloorihydriinin reaktiossa. BADGE:n reagoidessa kovettimen (polyamiini, fenolinen hartsi, anhydridi) kanssa muodostuu ristisidottu kolmiulotteinen epoksirakenne, joka kestää hyvin mekaanista ja kemiallista kulutusta. Tämän takia epoksinnoitusta käytetään mm. monissa säilyke- ja virvoitusjuomatölkeissä. Hyvästä kestävydestä huolimatta tutkimuksissa on raportoitu, että BADGE:a (ja myös BPA:ta) voi irrota tölkkien sisäpinoitteista kulkeutuen ruoka-/juomatuotteisiin (Lestido-Cardama *et al.* 2022). Toki tölkeissä käytetään myös muita kuin epoksipohjaisia pinnoitteita (Lestido-Cardama *et al.* 2022). Muita käyttökohteita epoksihartseille ovat mm. elektroniset laitteet, maalit, pinnoitteet (esim. lattiapinnoitteet) ja liimat, komposiittituotteet, rakennus- ja lentokoneiteollisuuden tuotteet. BADGE:sta ja metakryylihaposta valmistetaan bisfenoli A glysidyylimetakrylaattia (bis-GMA), mikä on yleisesti käytetty hartsipohjaisten hammaspaikkamateriaalien (eli ns. muovipaikkojen) valmistusaine. Muitakin BADGE-pohjaisia paikkamateriaaleja käytetään. Näistä paikkamateriaaleista voi myös irrota BADGE:a sekä sen reaktiotuotteita, kuten myös BPA:ta (Xue *et al.* 2018; De Nys *et al.* 2021).

Bisfenoli F diglysidyylietteri (BFDGE; CAS-numero 2095-03-6 ja 9003-36-5) muodostuu BPF:n ja epikloorihydriinin reaktiossa. Kovettimen kanssa reagoidessaan siitä muodostuu BADGE:n lailla kestävä epoksinnoite. BFDGE-pohjaisella epoksinnoitteella on hieman erilaiset ominaisuudet kuin BADGE-pohjaisella, mutta käyttökohteet ovat varsin samankaltaiset (esim. liimat, tiivistysaineet ja pinnoitustuotteet) (ECHA 2022b; ECHA 2023b).

Sekä BADGE että BFDGE voivat sopivissa olosuhteissa [esim. kosketuksissa veden (H₂O) tai kloorivedyn (HCl) kanssa] hajota erilaisiksi reaktiotuotteiksi (Wang *et al.* 2021). Näitä ovat BADGE:n kohdalla mm. BADGE-H₂O, BADGE-2H₂O, BADGE-HCl-H₂O, BADGE-HCl ja BADGE-2HCl, ja BFDGE:n kohdalla mm. BFDGE-2H₂O ja BFDGE-2HCl (Taulukko 1). Näitä samoja reaktiotuotteita muodostuu myös ihmisen aineenvaihdunnan kautta. Tällöin niitä kutsutaan aineenvaihdunta- tai metaboliatuotteiksi.¹

1.1.1 Ympäristöperäinen altistuminen

Kaikki tässä hankkeessa tutkitut bisfenolihdisteet (BPA, BPF, BADGE ja BFDGE) ovat synteettisesti valmistettuja aineita – niitä ei siis esiinny ympäristössä luonnollisesti. Teollisuuden ottaessa uusia kemikaaleja tuotantokäyttöön menee jonkin aikaa ennen kuin näistä aineista valmistettuja tavaroita/tuotteita alkaa tulla markkinoille. Tällöin nämä kemikaalit alkavat hiljalleen näkyä myös ihmisten ympäristöperäisessä tausta-altistumisessa. Tämä tausta-altistuminen voi tapahtua esim. ruuan, juoman, kosmetiikan sekä muiden kuluttajatuotteiden kautta. Hankkeessa tutkitut kemikaalit ovat olleet käytössä jo pitkään, varsinkin BPA. Kuten edellä mainittiin, BPA:ta on itseasiassa jo monen vuoden ajan korvattu muilla aineilla. Yksi korvaavista aineista on BPF, joka sekin on ollut markkinoilla jo vuosia. Myös BADGE ja BFDGE ovat olleet käytössä pinnoitteissa ja muoviteollisuudessa jo kymmeniä vuosia. Eli kyse ei ole mistään uusista kemikaaleista. Laaja-alaisesta tausta-altistumisesta johtuen näitä bisfenolihdisteitä ja niiden reaktiotuotteita pystytään mittaamaan yleisen väestön (engl. general population) biologisista näytteistä.

On hyvin tärkeää, että ympäristöperäisen tausta-altistumisen taso tiedetään ja että sen osuus huomioidaan arvioitaessa mahdollista työperäistä altistumista. Tämä ei koske vain bisfenolihdisteitä vaan kaikkia muitakin kemikaaleja. Ympäristöperäinen tausta-altistuminen voi vaihdella alueittain ja maittain hyvinkin voimakkaasti. Edellä mainittuun kemikaalien korvaamiseen liittyen altistumisessa voi myös olla hyvinkin selviä

¹ Metabolia eli muodonmuutos. Usein aineenvaihdunnassa (metaboliassa) elimistö muuttaa alkuperäisen aineen rakennetta esim. paremmin vesiliukoiseksi.

aikatrendejä sen suhteen, milloin jokin kemikaali on tullut käyttöön ja milloin se on poistumassa käytöstä. Ihanteellisessa tilanteessa tutkittavalle kohderyhmälle tulisi olla vertailuryhmä, jonka näytteenottoajankohta ja näytteenoton alueellinen sijainti vastaa mahdollisimman hyvin tutkittavaa ryhmää. Aina tämä ei ole mahdollista ja tällöin asia tulee huomioida mittaustuloksia tulkittaessa.

Seuraavassa olemme vertailleet kirjallisuudessa ilmoitettuja mittaustuloksia eri bisfenoleille. Ennen kuin mennään varsinaisiin mittaustuloksiin, on hyvä huomioida muutama tärkeä asia. Ensimmäinen on virtsanäytteiden väkevyyden eli liuenneiden aineiden ja veden suhde, mikä vaihtelee elimistön nestetilanteesta riippuen (Aitio 1995). Biomonitorointitutkimuksissa virtsan väkevyydestä johtuva vaihtelu usein huomioidaan – ei kuitenkaan aina. Virtsan väkevyydestä johtuva vaihtelu korjataan joko normalisoimalla mittaustulokset keskimääräiseen virtsan suhteelliseen tiheyteen (tai yhä enemmissä määrin virtsan keskimääräiseen osmolaliteettiin²) tai korjaamalla tulos virtsan kreatiniinieritykseen. Normalisoinnissa käytetty keskimääräinen suhteellinen tiheys vaihtelee tutkimuksittain (usein kuitenkin välillä 1,016–1,024). Normalisoinnissa mittaustuloksen yksikkö (esim. mikrogrammaa litrassa, µg/l) ei muutu verrattuna alkuperäiseen mittaustulokseen. Kreatiiniinikorjauksen tapauksessa alkuperäinen mittaustulos jaetaan virtsan kreatiiniipitoisuudella, jolloin korjatun tuloksen yksikkö on esim. µg/g kreatiiniinia. Tämä vaikeuttaa tulosten vertaamista alkuperäisiin tai normalisoituihin mittaustuloksiin, jotka ovat siis eri yksikössä. Virtsan biomonitorointitulosten kohdalla Työterveyslaitos käyttää pääasiassa normalisointia suhteelliseen tiheyteen – näin tehtiin myös tämän tutkimuksen kohdalla. Näin ollen olemme valikoineet kirjallisuudesta mittaustuloksia, jotka on ilmoitettu yksikössä µg/l (tai vastaavasti ng/ml). Mukana on sekä suhteelliseen tiheyteen tai osmolaliteettiin normalisoituja tuloksia että korjaamattomia tuloksia.

Toinen mittaustuloksiin liittyvä asia on myös hyvä tiedostaa. Nimittäin ero toteamisrajan ja määrittämissärajien välillä. Toteamisraja (joskus myös detektoriraja; engl. limit of detection, LOD) tarkoittaa pitoisuutta, jolla jokin kemikaali voidaan tunnistaa näytteestä. Toisin sanoen voidaan sanoa, että kyseistä kemikaalia löytyy näytteessä. Mittalaitteen antama signaali on kuitenkin vielä sen verran matala, että se ei riitä luotettavaan pitoisuuden määrittämiseen (kvantitointiin). Tätä varten käytetään määrittämissärajaa (engl. limit of quantification, LOQ), mikä on siis korkeampi kuin toteamisraja. Se on matalin pitoisuus, jolla tietty kemikaali voidaan luotettavasti määrittää kyseessä olevasta näytteestä. Eli

² Osmolaliteetilla tarkoitetaan liuenneiden ionien ja molekyylien lukumäärää litrassa (tai kilossa) liuotinta. Sen yksikkö on osm/l (tai osm/kg).

mikäli tarkoitus on määrittää jonkin kemikaalin todellinen pitoisuus näytteestä, tulisi määritysrajaa käyttää alimpana luotettavana pitoisuutena. Näin ei kuitenkaan aina tehdä, vaan valitettavasti näitä rajoja käytetään sujuvasti ristiin. Tähän liittyen: valitettavasti ei myöskään ole olemassa mitään ainoa ja oikeaa tapaa määrittää toteamis- ja määritysrajoja. Tapoja on monia ja ne eivät tietenkään aina johda samoihin lopputuloksiin, vaan erot voivat määritystavasta riippuen olla huomattaviakin. Tästä syystä tulosten raportoinnissa tulisi aina kertoa tapa, millä toteamis-/määritysraja on määritetty.

Taulukossa 2 on esitetty aikuisväestön virtsan BPA- ja BPF-pitoisuuksia keskittyen erityisesti viime vuosien tuloksiin. Noin kymmenen vuoden takainen BPA-tutkimus Suomesta on lisätty vertailun vuoksi mukaan. Taulukossa listatut tutkimukset ovat osin yleisen aikuisväestön tutkimuksia, mikä tarkoittaa koko aikuisväestöä ilman mitään rajoituksia. Mukana saattaa siis olla esim. eläkeläisten sekä mahdollisesti myös työperäisesti altistuneitten mittaustuloksia. Mahdolliset muut rajoitukset on mainittu taulukossa. Kaikissa tutkimuksissa on mitattu virtsan kokonais-bisfenolia eli aineenvaihdunnan (metabolian) kautta konjugoituneet bisfenolit on muutettu takaisin konjugoimattomaan muotoon entsyymaattisen hydrolyysin kautta. Kaikista tutkimuksista ei ole saatavilla samoja tilastollisia parametreja, mutta esim. geometrinen keskiarvo (geometric mean, GM) ja mediaani (=50. persentiili) ovat yleensä hyvin lähellä toisiaan, kun kyse on biologisista mittaustuloksista. Sen sijaan aritmeettinen keskiarvo (arithmetic mean, AM), joka on yleisin tapa laskea keskiarvo, ei yleensä sovellu biologisille mittaustuloksille. Tämä johtuu siitä, että AM on tarkoitettu normaalisti jakautuneille (eli Gaussiaanisille) datajoukoille. Biologisten mittatulosten jakauma ei yleensä ole normaali vaan esim. log-normaali.

Taulukon 2 BPA-tuloksista huomataan, että yleinen taso on maailmalla pysynyt hyvinkin samansuuruisena viime vuosina. Toki pientä laskua on havaittavissa, mutta kuten edellä mainittiin, aineistot eivät ole aivan suoraan verrattavissa toisiinsa. Ainakin yhden Li:n työryhmän tutkimukseen osallistuneen henkilön BPA-virtsapitoisuus on niin korkea (688 µg/l) (Li *et al.* 2021), että kyse ei enää ole normaalista ympäristöperäisestä tausta-altistumisesta. Tutkimuksen julkaisussa kuitenkin sanotaan, että kaikki osallistujat olivat ei-työperäisesti altistuneita.

Taulukosta 2 huomataan, että ympäristöperäiseen BPF-altistumiseen liittyen biomonitorointitutkimuksia on aika vähän. Mutta niiden pitoisuustaso on aika lailla samaa luokkaa – toki pientä variaatiota löytyy. BPF:n kohdalla prosentuaalinen osuus yli määritys-/toteamisrajan menneistä tuloksista 30–75 %) on selvästi alhaisempi kuin BPA:n kohdalla (75–100 %). Tämä viittaisi siihen, että tausta-altistuminen BPF:lle ei (vielä) ole

niin laaja-alaista kuin BPA:lle. Toki tässä yhteydessä pitää huomioida, että esim. alueellisista ja kohderyhmäkohtaisista eroista johtuen eri tutkimusten tulokset eivät tältäkin osin ole aivan suoraan vertailukelpoisia. Lisäksi tähän vertailuun vaikuttaa myös käytettävissä oleva analyysilaitteisto – herkemällä laitteistolla määrittäminen on matalampi verrattuna epäherkemmän laitteiston vastaavaan.

Taulukko 2. BPA:n ja BPF:n pitoisuuksia aikuisväestön virtsanäytteissä näytteiden keräysvuoden mukaan järjestettynä.

Keräysvuosi, maa (n)	Viite	≥LOD/LOQ (%)	GM	Mediaani	P95	Vaihteluväli
Virtsan BPA (µg/l)						
2011, Suomi (n=121)*	(Porras <i>et al.</i> 2014b)	-/100	2,6	2,4	8,1	0,8–18,9
2011–2012, USA (n=1705)**	(CDC 2021)	-/-	1,48	1,40	9,30	-
2013–2014, USA (n=1815)**	(CDC 2021)	-/-	1,26	1,30	7,80	-
2015–2016, USA (n=1690)**	(CDC 2021)	-/-	1,08	1,10	6,80	-
2015, Belgia (n=86)	(Pirard <i>et al.</i> 2022)	-/74,4	-	0,82	3,26	-
2017, Singapore (n=33)	(Liu <i>et al.</i> 2019)	88/-	2,61	-	-	<LOD–31,92
2017, Kiina (n=1168)***	(Li <i>et al.</i> 2021)	-/99,4	1,76	1,74	6,14	<LOQ–688
Tanska, 2018 (n=127, naiset)****	(Frederiksen <i>et al.</i> 2022)	74,8/-	-	0,67	5,51	<LOD–14,2
2018, Tanska (n=118, miehet)****	(Frederiksen <i>et al.</i> 2022)	90,4/-	-	1,06	4,00	<LOD–8,94
2018, Belgia (n=90)	(Pirard <i>et al.</i> 2022)	-/77,8	-	0,79	7,96	-
2021, Kiina (n=243)	(Qu <i>et al.</i> 2022)	-/93	-	0,57	-	<LOQ–5,7
Virtsan BPF (µg/l)						
2013–2014, USA (n=1812)	(CDC 2021)	-/-	0,541	0,400	12,2	-
2015–2016, USA (n=1690)	(CDC 2021)	-/-*****	-	<LOD	7,80	-
2015, Belgia (n=86)	(Pirard <i>et al.</i> 2022)	-/38,4	-	<LOQ	0,67	-
2017, Kiina (n=1168)***	(Li <i>et al.</i> 2021)	-/74,6	0,19	0,08	0,86	<LOQ–85,4

Keräysvuosi, maa (n)	Viite	≥LOD/LOQ (%)	GM	Mediaani	P95	Vaihteluväli
2018, Tanska (n=127, naiset)****	(Frederiksen <i>et al.</i> 2022)	50,4/-	-	0,06	1,11	<LOD–2,38
2018, Tanska (n=118, miehet)****	(Frederiksen <i>et al.</i> 2022)	58,3/-	-	0,17	1,60	<LOD–8,00
2018, Belgia (n=90)	(Pirard <i>et al.</i> 2022)	-/57,8	-	0,12	1,41	-
2021, Kiina (n=243)	(Qu <i>et al.</i> 2022)	-/32	-	<LOQ	-	<LOQ–2,6

LOD, toteamisraja (limit of detection); LOQ, määrittäysraja (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); P95, 95. persenttiili (prosenttipiste).

* Tulokset on normalisoitu virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021. Tässä tutkimuksessa näytteitä kerättiin vain ei-työperäisesti altistuneilta henkilöiltä.

** Tulokset koskevat 20-vuotiaita tai sitä vanhempia henkilöitä.

*** Tässä tutkimuksessa näytteitä kerättiin vain ei-työperäisesti altistuneilta henkilöiltä.

**** Tulokset on normalisoitu virtsan osmolaliteetin mediaaniin (naiset: 0,542 osm/kg, miehet: 0,805 osm/kg).

***** Ei ole annettu, mutta tulosten mediaani oli alle toteamisrajan (<LOD). Tämä tarkoittaa siis, että alle 50 % tuloksista oli ≥LOD.

Taulukossa 3 on esitetty BADGE:n ja sen viiden aineenvaihduntatuotteen (metaboliitin) virtsapitoisuuksia eri maissa. Kuten huomataan, aikuisten BADGE-tausta-altistumista koskevia virtsan biomonitorointitutkimuksia on hyvin vähän: yksi Kiinasta, Yhdysvalloista, Kreikasta, Englannista sekä Singaporesta. Lisäksi tutkimusten otos on varsin kapea (n=10–100). Mittaustuloksissa on huomattavia eroja – korkeimmat pitoisuudet on mitattu Kiinasta ja Yhdysvalloista. Näissä tutkimuksissa mitattuja aineita pystyttiin määrittämään lähes kaikista näytteistä. Euroopasta ja Singaporesta saatujen tulosten pitoisuudet ovat huomattavasti matalampia ja myös määrittäysrajan ylittäviä tuloksia oli selkeästi vähemmän kuin Kiinassa ja Yhdysvalloissa. Tässä on tosin osin selittävänä tekijänä, että Kiinassa ja Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa (Wang *et al.* 2012) määrittäysraja määritettiin aivan eri tavalla kuin esim. tutkimuksessa, missä mitattiin englantilaisten näytteitä (Chang *et al.* 2014). Tutkimukset eivät siis ole tältä osin vertailukelpoisia. Wang:in työryhmän määrittäysrajoja on kommentoitu varsin kriittisessä mielessä (Chang *et al.* 2014; Bello *et al.* 2021). Suuntaa antava tulos on kuitenkin se, että kaikissa tutkimuksissa BADGE·2H₂O oli vallitseva BADGE-metaboliitti. Tosin kahdessa vanhimmassa tutkimuksessa myös BADGE:a ja BADGE·H₂O:ta pystyttiin mittaamaan kaikista näytteistä.

Taulukko 3. BADGE:n ja sen metaboliatuotteiden pitoisuuksia aikuisten virtsanäytteissä.

Maa, keräysvuosi (n)	Virtsapitoisuus (µg/l)					
	BADGE	BADGE· H ₂ O	BADGE· 2H ₂ O	BADGE· HCl·H ₂ O	BADGE· HCl	BADGE· 2HCl
Kiina, 2010 (n=26)	(Wang <i>et al.</i> 2012)					
GM	0,204	0,226	0,684	0,090	-	-
Mediaani	0,241	0,245	0,629	0,106	-	-
Vaihteluväli	0,042– 0,709	0,030– 1,671	0,228– 2,192	<LOQ– 0,352	-	-
LOQ	0,01	0,02	0,01	0,03		
≥LOQ (%)	100	100	100	88,5	-	-
Yhdysvallat, 2011 (n=31)	(Wang <i>et al.</i> 2012)					
GM	0,599	0,409	1,111	0,328	-	-
Mediaani	0,682	0,423	1,082	0,308	-	-
Vaihteluväli	0,105– 2,321	0,121– 1,361	0,150– 4,604	<LOQ– 3,412	-	-
LOQ	0,01	0,02	0,01	0,03		
≥LOQ (%)	100	100	100	96,8	-	-
Kreikka, 2012 (n=100)	(Asimakopoulou <i>et al.</i> 2014a)					
GM	<LOQ	<LOQ	0,7	<LOQ	<LOQ	-
Mediaani	<LOQ	<LOQ	0,6	<LOQ	<LOQ	-
Vaihteluväli	<LOQ–0,6	<LOQ–3,7	<LOQ– 18,7	<LOQ	<LOQ	-
LOQ	0,5	2	0,5	1	2	
≥LOD (%)	4	9	90	19	3	-
Englanti (n=10)*	(Chang <i>et al.</i> 2014)					
GM	-	-	-	-	-	-
Mediaani	-	-	-	-	-	-
Vaihteluväli	<LOQ– 0,278	<LOQ– 0,187	<LOQ– 0,306	-	-	-
LOQ	0,05	0,05	0,2			
≥LOQ (%)	10	10	20	-	-	-
Singapore, 2017 (n=33)**	(Liu <i>et al.</i> 2019)					
GM	0,0076	0,0022	0,0032	0,0052	0,0018	-
Mediaani	-	-	-	-	-	-
Vaihteluväli	<LOD– 0,10	<LOD– 0,005	<LOD–0,3	<LOD– 0,56	<LOD– 0,05	<LOD
LOQ	0,003–0,411 (ei eritelty)					
≥LOD (%)	9	9	39	15	3	0

Kemikaalien lyhenteet: katso Taulukko 1.

GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); LOD, toteamisraja (limit of detection); LOQ, määrittämiss raja (limit of quantification).

* Biopankkinäytteitä ei-tupakoivilta aikuisilta. Näytteiden keräysvuotta ei ole ilmoitettu.

** Mittaustulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen (tutkimuksen julkaisussa ei kerrota, mihin suhteelliseen tiheyteen tulokset on normalisoitu).

Taulukossa 4 on esitetty BFDGE:n ja sen reaktiotuotteiden virtsapitoisuuksia. Ainoa pelkästään aikuisten tuloksia käsittelevä tutkimus on Liu:n työryhmän julkaisu Singaporesta (Liu *et al.* 2019). Vertailun vuoksi olemme tässä yhteydessä ottaneet mukaan myös lasten/koululaisten tuloksia. Yan:in työryhmän tutkimuksessa koskien koululaisten virtsa- ja seeruminäytteiden BADGE/BFDGE-pitoisuuksia Kiinassa oli mukana myös nuoria aikuisia (Yang *et al.* 2022), mutta heidän tuloksia ei valitettavasti ole eroteltu lasten tuloksista. Taulukossa 4 on vertailun vuoksi kuitenkin listattu kaikkien koululaisten virtsanäytteiden tulokset. Asimakopoulos:in työryhmän tutkimuksessa osallistuneiden saudi-arabialaisten henkilöiden ikäjakauma on 1–87 vuotta (Asimakopoulos *et al.* 2016) eli mukana on aikuisten ohella myös hyvin nuorten lapsien tuloksia.

Näiden kolmen tutkimuksen tulosten vaihteluvälit ovat suunnilleen samaa suuruusluokkaa lukuun ottamatta Singaporen näytteiden BFDGE ja BFDGE·2H₂O -tuloksia. Asimakopoulos:in tutkimuksessa annetut mediaanipitoisuudet koskevat vain niitä tuloksia, jotka ovat yli toteamisrajan (Asimakopoulos *et al.* 2016). Näin ollen niiden vertaaminen muiden tutkimusten GM-pitoisuuksiin ei ole järkevää. Saudi-Arabian ja Kiinan tutkimuksissa BFDGE:n osuus on kaikista suurin.

Taulukko 4. BFDGE:n ja sen metaboliatuotteiden pitoisuuksia aikuisten, koululaisten ja pienten lapsien virtsanäytteissä.

	Virtsapitoisuus (µg/l)		
Maa, keräysvuosi (n)	BFDGE	BFDGE-2H ₂ O	BFDGE-2HCl
Saudi-Arabia, 2014 (n=130)*	(Asimakopoulos <i>et al.</i> 2016)		
GM	-	-	-
Mediaani**	3,61	0,43	0,78
Vaihteluväli	<LOD–18,2	<LOD–0,43	<LOD–3,73
LOD / LOQ	0,81 / 2,68	0,35 / 1,15	0,31 / 1,03
≥LOD (%)	16,9	0,8	3,9
Kiina, 2016 (n=181, koululaisia)	(Yang <i>et al.</i> 2022)		
GM	0,064	0,009	0,012
Mediaani	-	-	-
Vaihteluväli	<LOQ–2,988	<LOQ–0,939	<LOQ–1,101
≥LOQ (%)***	87,3	39,8	47,5
Singapore, 2017 (n=33)****	(Liu <i>et al.</i> 2019)		
GM	0,0032	0,0026	0,0122
Mediaani	-	-	-
Vaihteluväli	<LOD–0,02	<LOD–0,06	<LOD–1,71
≥LOD (%)*****	3	9	9

Kemikaalien lyhenteet: katso Taulukko 1.

GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); LOD, toteamisraja (limit of detection); LOQ, määritysraja (limit of quantification).

* Huom. Ikäjakama 1–87 vuotta (mediaani 35). Tässä esitetyt tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen (tutkimuksen julkaisussa ei kerrota, mihin tiheyden arvoon tulokset on normalisoitu). Myös korjaamattomat ja kreatiniinikorjatut tulokset on annettu julkaisussa.

** Huom. Mediaani on annettu vain niille tuloksille, jotka ylittävät LOD:iin.

*** Määritysraja 0,003–0,411 µg/l (ei eritelty, mikä arvo millekin kemikaalille).

**** Mittaustulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen (tutkimuksen julkaisussa ei kerrota, mihin arvoon tulokset on normalisoitu).

***** Määritysrajaa ei ole annettu.

BADGE- ja BFDGE-yhdisteitä on mitattu myös mm. väestön plasmasta, seerumista ja rasvakudoksesta (Chang *et al.* 2014; Fan *et al.* 2015; Kim *et al.* 2015; Yang *et al.* 2022). Emme kuitenkaan esittelle kyseisiä tuloksia sen enempää, koska tässä tutkimuksessa ei mitattu bisfenolijohdannaisia kyseisistä näytematriiseista.

1.1.2 Työperäinen altistuminen

Työperäistä altistumista BPA:lle on tutkittu jonkin verran – ei kuitenkaan lähimainkaan niin paljon kuin voisi kuvitella BPA:n saamasta maailmanlaajuisesta mediahuomiosta. Vuonna 2022 päättyneessä Euroopan laajuisessa HBM4EU-hankkeessa (<https://www.hbm4eu.eu/>) tehtiin kirjallisuuskatsaus biomonitorointitutkimuksista liittyen työperäiseen BPA-altistumiseen 2000-luvulla (Bousoumah *et al.* 2021). Katsauksessa käytiin tarkemmin läpi 30 tutkimusta, joista valtaosa oli Aasian maista ja Amerikasta. Euroopasta oli vain viisi tutkimusta. Korkeimmat altistumiset havaittiin aloilla, joissa BPA:ta käytetään puhtaana raaka-aineena (esim. muovin, epoksihartsien ja lämpöpaperin valmistus). Yksi katsauksen johtopäätöksistä oli, että työperäistä BPA-altistumista tulisi tutkia enemmän. Varsinkin Euroopasta työperäistä altistumistietoa on julkaistu aivan liian vähän.

Työperäistä BPA-altistumista tutkittiin muutama vuosi sitten myös Suomessa (Porras *et al.* 2014a; Heinälä *et al.* 2017). Korkein altistuminen mitattiin BPA-pohjaista lämpöpaperia valmistaneilta työntekijöiltä. Myös joissain maalinvalmistukseen liittyvissä työtehtävissä altistuminen oli korkeampaa kuin ei-työperäisesti altistuneella vertailuryhmällä. Epoksipohjaisten komposiittien valmistuksessa ei havaittu työperäistä altistumista. On kuitenkin huomioitava, että kyseisen tutkimuksen otanta oli varsin kapea.

Edellä mainitussa kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin myös työperäistä BPF-altistumista (Bousoumah *et al.* 2021). Siitä ei tuolloin ollut julkaistu kuin kaksi biomonitorointitutkimusta: yksi jätteenpolttolaitoksen työntekijöiltä (González *et al.* 2019) ja toinen raskaana olevien henkilöiden altistumisesta eri aloilla (mm. kassatyöntekijät) (Li *et al.* 2019). BPF-kemikaalia on mitattu myös naispuolisten palomiesten seeruminäytteistä (Grashow *et al.* 2020).

Työperäisestä BADGE-altistumista löytyy muutama kansainvälisesti julkaistu biomonitorointitutkimus. Hanaoka työryhmineen tutki miespuolisten epoksihartsien ruiskuttajien altistumista BADGE:lle (Hanaoka *et al.* 2002). He eivät mitanneet virtsanäytteistä BADGE:n metaboliitteja vaan BPA:ta (joka on siis BADGE:n ”rakennusosa”, ks. edellä). Tutkimuksen mukaan BADGE:sta voi sisäsyntyisesti muodostua BPA:ta. Työntekijöiden mittaustulosten (mediaani 1,06 $\mu\text{mol/mol}$ kreatiniinia, $n=42$) oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi ($p=0,002$) kuin vertailuhenkilöiden tulokset

(mediaani 0,52 $\mu\text{mol/mol}$ kreatiniinia, $n=42$). Nämä tulokset vastaavat karkeasti arvioiden 2,9 (työntekijät) ja 1,4 (vertailuhenkilöt) $\mu\text{g/l}$ mediaanipitoisuuksia [käyttäen yksikkömuunnoksessa yleisesti käytettyä keskimääräistä kreatiniinipitoisuutta 1,36 g/l (Cocker *et al.* 2011)]. Vaikka työntekijöiden ja verrokkien tuloksissa oli tilastollinen ero, kyse on kuitenkin varsin matalista pitoisuuksista verrattuna altistumiseen esim. muovien, epoksien tai lämpöpaperin valmistuksessa.

Bello työryhmineen on tutkinut metallikappaleita pinnoittavien työpaikkojen ($n=12$) työntekijöiden altistumista epoksipohjaisissa suojapinnoitteissa käytetylle BADGE:lle (Bello *et al.* 2021). Työntekijät ($n=44$) tekivät isojen metallikappaleiden (mm. siltoja, reaktorin kupu, tuuliturbiini, vesitankki) ruiskumaalausta, valssausta, harjausta sekä erilaisia avustavia töitä. Joukossa oli mukana myös työnjohtoa. Työntekijät tekivät sekä välikerrospinnoitusta (mid-coat applications) että pintakerroksen pinnoitusta (top-coat applications). Välikerroksen pinnoite oli varsinainen epoksipinnoite, kun taas pintakerroksen pinnoite oli isosyanaattipohjainen. Pintakerrosta tehneet työntekijät olivat kuitenkin tehneet välikerroksen pinnoitusta muutamaa päivää aiemmin. Vertailuryhmänä toimi polyuretaaniruiskutusta tekevät työntekijät ($n=14$), jotka eivät altistuneet työperäisesti epoksihartseille. Samoista työtehtävistä oli aikaisemmin mitattu BADGE:a myös ilmanäytteistä sekä työntekijöiden suojahanskoista (Xue *et al.* 2021).

Taulukossa 5 on esitetty BADGE:lle altistuneiden pinnoitustyöntekijöiden ja vertailuhenkilöiden virtsanäytteiden mittaustuloksia (Bello *et al.* 2021).

Taulukko 5. Pinnoitustyöntekijöiden (n=44) ja vertailuhenkilöiden (n=14) virtsanäytteiden mittaustuloksia (Bello *et al.* 2021).

Aktiviteetti / näyte	BADGE (µg/l*)	BADGE-2H ₂ O (µg/l*)	BADGE-HCl-H ₂ O (µg/l*)
Välikerrospinnoitus			
Ennen työvuoroa GM (GSD)	0,04 (3,0)	0,50 (2,0)	0,17 (3,1)
Työvuoron jälkeen GM (GSD)	0,04 (2,5)	1,46 (3,6)	0,17 (2,3)
Vaihteluväli	<LOD–0,16	0,20–18,7	<LOD–0,59
Ennen vs. jälkeen (p-arvo)	0,82	0,02	0,90
Pintakerroksen pinnoitus			
Ennen työvuoroa GM (GSD)	0,04 (2,4)	0,67 (2,4)	0,21 (2,4)
Työvuoron jälkeen GM (GSD)	0,04 (3,0)	0,91 (3,0)	0,29 (3,0)
Vaihteluväli	<LOD–0,27	0,18–9,97	0,06–5,18
Ennen vs. jälkeen (p-arvo)	0,49	0,18	0,34
Vertailuryhmä (n=14)			
Ennen työvuoroa GM (GSD)	0,04 (1,8)	0,28 (1,3)	0,10 (1,5)
Työvuoron jälkeen GM (GSD)	0,03 (1,8)	0,27 (1,3)	0,09 (1,3)
Vaihteluväli	0,02–0,14	0,20–0,46	0,05–0,22
Ennen vs. jälkeen (p-arvo)	0,01	0,40	0,46

Kemikaalien lyhenteet: katso Taulukko 1.

GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); LOD, toteamisraja (limit of detection)

* Mittaustulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen (tutkimuksen julkaisussa ei kerrota, mihin arvoon tulokset on normalisoitu).

Kun verrataan työntekijöiden ennen ja jälkeen työvuoron kerättyjä näytteitä (Taulukko 5), huomataan että tilastollisesti merkittävä ero ($p < 0,05$) oli vain välikerrospinnoittajien BADGE-2H₂O -tulosten kohdalla. Tutkimuksessa ei verrattu tilastollisesti työntekijöiden ja vertailuryhmän tuloksia, mutta mittaustulosten perusteella työntekijöiden näytteistä löytyi selvästi enemmän BADGE-2H₂O-metaboliittia kuin vertailuryhmän näytteistä (jonkin verran enemmän myös BADGE-HCl-H₂O-metaboliittia). Näin ollen työntekijät altistuivat työperäisesti BADGE:lle.

Työperäisestä BFDGE-altistumisesta ei kirjoittajien tiedossa ole yhtään kansainvälisesti julkaistua biomonitorointitutkimusta.

1.1.3 Toksikokinetiikka

BPA:n toksikokinetiikka³ on kuvattu aiemmin Porraksen työryhmän raportissa (Porras *et al.* 2014a). Altistuttaessa BPA:lle suun kautta BPA konjugoidaan nopeasti maksassa pääasiassa glukuronidikonjugaateiksi ja se erittyy virtsaan alle kuuden tunnin puoliintumisajalla⁴. On arvioitu, että suun kautta altistuttaessa vain noin 5 % elimistöön imeytyneestä BPA:sta on verenkierrossa vapaana, aktiivisena muotona. Altistuttaessa BPA:lle työperäisesti, valtaosa altistumisesta saattaa tapahtua ihon ja hengitysteiden kautta, jolloin tämä maksan ensivaiheen metabolia ohitetaan ja vapaata BPA:ta saattaa päästä verenkiertoon suurempia määriä kuin suun kautta altistuttaessa. Tämä on katsottu erityiseksi huolenaiheeksi BPA:n kohdalla (Ougier *et al.* 2021). Mittausdataa vapaan BPA:n pitoisuuksista elimistössä inhalaatio- tai ihoaltistumisen jälkeen ei ole olemassa. Ihon kautta altistuttaessa hidas imeytyminen johtaa myös hitaampaan erittymiseen elimistössä, joka aiempien tutkimuksiemme mukaan saattaa näkyä jopa viikonloppuvapaan jälkeisinä kohonneina pitoisuuksina (Porras *et al.* 2014a; Heinälä *et al.* 2017).

Bisfenoli F:n toksikokinetiikasta on huomattavasti vähemmän tietoa kuin BPA:n toksikokinetiikasta, mutta olemassa olevan tiedon mukaan se muistuttaa pitkälti BPA:n toksikokinetiikkaa (Karrer *et al.* 2018), Myös BPF imeytyy hyvin ihon läpi (Lee *et al.* 2022).

BADGE:n ja BFDGE:n imeytymisestä elimistöön ihmisillä on puutteellisesti tietoa ja valtaosa toksikokineettisestä tiedosta tulee eläinkokeista. Eläinkokeiden perusteella BADGE imeytyy hyvin suun kautta annosteltuna ja erittyy valtaosaltaan ulosteisiin; hiirillä vain noin 10 % suun kautta annetusta annoksesta erittyi virtsaan (Climie *et al.* 1981; ECHA 2021). Vaikka ihoimeytymistä tapahtui, se oli hidasta (Climie *et al.* 1981; ECHA 2021). Myös ihoaltistumisen jälkeen suurin osa BAGDE:sta erittyi ulosteisiin (20 %) ja vain 3 % virtsaan kolmen päivän kuluessa altistumisesta (Climie *et al.* 1981; ECHA 2021). BADGE metaboloituu pääasiassa hydrolysoitumalla, jolloin molemmissa päissä olevat epoksiryhmät muuttuvat kahdeksi hydroksyyli ryhmäksi eli diolimuotoon (bis-dioli). Tämä puolestaan edelleen metaboloituu erilaisiksi karboksyylihapoiksi. Virtsaan BADGE erittyy bis- tai mono-diolina (BADGE-2H₂O tai BADGE-H₂O) tai niiden konjugaatteina, tai kloorattuina metaboliitteina (BADGE-HCl-H₂O, BADGE-HCl, BADGE-2HCl). Tarkkaa tietoa siitä, kuinka suuri määrä BADGE-annoksesta erittyy virtsaan minäkin metaboliittina vuorokauden sisällä, ei ole. Yhden julkaisemattoman tutkimuksen mukaan kaneilla

³ Toksikokinetiikka (engl. toxicokinetics) tarkoittaa aineen kulkeutumista elimistössä eli sen imeytymistä, jakaantumista, aineenvaihduntaa (metabolio) ja erittymistä.

⁴ Puoliintumisaika tarkoittaa tässä yhteydessä aikaa, jossa kemikaalin pitoisuus elimistössä vähenee puoleen.

virtsaan erittyi bis-diolimuodossa 2–10 % annoksesta (annoksen kasvaessa virtsaan bis-diolina erittyvän BADGE:n osuus pieni) (ECHA 2021). BFDGE:n toksikokinetiikasta on olemassa vielä vähemmän tietoa kuin BADGE:sta, mutta sen metabolia näyttäisi vastaavan BADGE:n metaboliaa.

1.1.4 Terveysvaikutukset

Bisfenoli A:n terveyshaittoja on käsitelty jo aiemmassa raportissamme (Porras *et al.* 2014a). Suurimmat huolenaiheet BPA:n kohdalla liittyvät sen lisääntymismyrkyllisiin, hormonitoimintaa häiritseviin ja immunotoksisiin vaikutuksiin, joista on tullut viime vuosina lisää tietoa. Kehittyvät sikiöt ovat erityisen herkkiä BPA:n lisääntymismyrkyllisille ja hormonitoimintaa häiritseville vaikutuksille. Euroopan ruokaturvallisuusvirasto EFSA on parhaillaan arvioimassa uudelleen BPA:n turvallisuutta ja erityisesti sen vaikutuksia elimistön puolustussoluihin (T-auttajasolut), joiden toiminnan häiriintyminen saattaa vaikuttaa esimerkiksi autoimmunitettiin tai allergisten sairauksien riskiin. EFSA:n julkaisemassa riskinarvioluonnoksessa turvallisen pitoisuuden rajaa ehdotettiin laskettavan murto-osaan nykyisestä (0,004 mg/paino-kg) (EFSA 2021). Lopullinen raja-arvo on kuitenkin vielä julkaisematta. EU:n laajan biomonitorointihankkeen (HBM4EU) puitteissa pyrittiin laatimaan biomonitoroinnin ohjeraja-arvo (HBM GV) BPA:lle. Johtuen hengitysteitse- ja ihon välityksellä tapahtuvan altistumisen aiheuttamasta todennäköisesti suuremmasta vapaan (biologisesti aktiivisen) BPA:n määrästä, työntekijöiden arvioitu terveysperusteinen raja-arvo jää matalammaksi kuin altistuttaessa suun kautta BPA:lle ja tästä syystä työntekijöiden raja-arvo jäi väestön taustatasojen alapuolelle (Ougier *et al.* 2021). Tämä tarkoittaa sitä, että työperäinen altistuminen ei saisi johtaa mitattavaan virtsan BPA-pitoisuuksien nousuun. On huomioitava, että BPA:n vaikutuksille herkimpiä ovat sikiöt ja pienet lapset, joten huomiota tulee kiinnittää erityisesti raskaana oleviin ja imettäviin naisiin. Bisfenoli F:llä on soluviljelmissä tehdyistä tutkimuksista näyttöä sen hormonitoimintaa häiritsevistä ominaisuuksista ja se on useissa testeissä ollut yhtä potentti kuin BPA. Eläinkokeissa se on vaikuttanut testosteronitasoihin ja siemennesteen laatuun raskauden aikana altistuneiden naaraiden urospuolisilla jälkeläisillä (ECHA 2022a). BPF:lle ei ole asetettu spesifistä biomonitoroinnin raja-arvoa. Meslinin työryhmä ehdotti bisfenoli S:lle biomonitoroinnin ohjeraja-arvoa (HBM GV) 3 µg/l työperäiseen altistumiseen perustuen sikiöaikaisen altistumisen aiheuttamiin lisääntymisterveysvaikutuksiin (Meslin *et al.* 2022). Olettaen että BPF vastaa vaikutuksiltaan ja potenttisuudeltaan BPS:ää, samaa ohjeraja-arvoa voi käyttää myös sille. On kuitenkin huomioitava, että kriittiset vaikutukset ovat nimenomaan raskaudenaikaisia vaikutuksia, jotka eivät ole merkityksellisiä, jos puhutaan ei-raskaana olevista naisista tai miespuolisista työntekijöistä.

BADGE:n (ja BFDGE:n) käytännössä tärkein terveysvaikutus on niiden kyky aiheuttaa ihokosketusallergiaa. BADGE- ja BFDGE-pohjaiset epoksihartsit ovat pitkään olleet yleisiä työperäisen allergisen kosketushottuman aiheuttajia teollisuusmaissa, myös Suomessa (Aalto-Korte *et al.* 2015; Aalto-Korte *et al.* 2020). Allergia voi aiheutua jo hyvin pienillä altistumismäärillä, mitkä eivät välttämättä ole havaittavissa biomonitorointimäärityksissä. Toisaalta mikäli biomonitorointimäärityksissä on havaittavissa näkyviä pitoisuuksia, herättää tämä huolta myös ihoaltistumisen ja mahdollisen allergiariskin kannalta.

Allergisoivan vaikutuksen lisäksi BADGE ja BFDGE ovat herättäneet huolta niiden mahdollisten genotoksisten vaikutusten osalta. Genotoksisia vaikutuksia on havaittu BADGE:lla soluviljelmätesteissä, mutta eläinkokeet ovat olleet pääasiassa negatiivisia (ECHA 2021). BADGE on testattu syöpävaarallisuutensa suhteen eläinkokeissa suun kautta ja iholle annosteltuna. Selkeitä viitteitä syöpävaarallisuudesta ei ole todettu (ECHA 2021). Kansainvälinen syöpätutkimuslaitos (IARC) on luokitellut BADGE:n syöpävaarallisuusluokkaan 3 (ei luokiteltavissa) (IARC 1999). BFDGE:a ei ole tutkittu syöpävaarallisuutensa suhteen. Lisääntymismyrkyllisyystutkimuksissa vaikutukset BADGE:lla ovat myös olleet vähäisiä mutta kokeissa on ollut jonkin verran puutteita erityisesti hormonitoimintaa häiritsevien ominaisuuksien suhteen (ECHA 2021). BADGE:n vaikutukset hormonitoimintaan ovat olleet aktiivisen tutkimuksen kohteena viime aikoina. Viitteitä on saatu esimerkiksi anti-androgeenisista vaikutuksista soluviljelmätesteissä, näyttö eläinkokeista on vähäisempää (ECHA 2021; Wang *et al.* 2021).

BADGE:lle tai BFDGE:lle ei ole annettu työhygienisiä raja-arvoja. Ainoa saatavissa oleva raja-arvo on BADGE:lle teollisuuden REACH-rekisteröintiasiakirjoissa määrittelemä DNEL-arvo (derived no effect level), joka on $4,93 \text{ mg/m}^3$ hengitystiealtistumisessa. DNEL-arvo perustuu eläinkokeissa korkeilla annoksilla havaittuihin muutoksiin hematologisissa ja kliinisen kemian parametreissa (mm. munuaisarvoissa) (ECHA 2023a). Tämä vastaa työpäivän aikana saatua annosta $0,7 \text{ mg/paino-kg}$.

2 Tutkimuksen tavoitteet ja toteutus

2.1 Tavoitteet

Bisfenolijohdannaiset – altistuminen ja terveysriskit rakennusalalla -tutkimushankkeen tavoitteet olivat:

- Miten paljon rakennusalan työntekijät altistuvat bisfenolijohdannaisille (bisfenoli A, bisfenoli A diglysydyllieetteri, bisfenoli F ja bisfenoli F diglysydyllieetteri)? Mitkä ovat altistumisen ja terveysriskin kannalta riskialttiimmat työtehtävät? Mitkä ovat tarvittavat toimenpiteet ja suojausmenetelmät työntekijöiden altistumisen vähentämiseksi turvalliselle tasolle?
- Tuottaa pohjatietoa päätöksenteon tueksi (STM, Tukes, EU). Tavoite on että, hankkeessa tuotettua tietoa voidaan hyödyntää tulevaisuuden päätöksenteossa koskien bisfenoleita.

Alun perin tavoitteena oli selvittää myös:

- Mille uusille, ns. nouseville kemikaaleille rakennusalan työntekijät altistuvat ja missä määrin? Mitkä ovat altistumisen ja terveysriskin kannalta riskialttiimmat työtehtävät? Mitkä ovat tarvittavat toimenpiteet ja suojausmenetelmät työntekijöiden altistumisen vähentämiseksi turvalliselle tasolle?*

Tämä osio jäi kuitenkin toteuttamatta, sillä ulkomaalaiset erikoislaboratoriot – joihin näytteet oli tarkoitus lähettää analysoitaviksi uusien altisteiden kartoittamista silmällä pitäen – eivät pystyneet ottamaan näytteitä analysoitavaksi.

*Hankkeen alkuperäinen nimi oli siis 'Bisfenolijohdannaiset ja muut nousevat kemikaalit – altistuminen ja terveysriskit rakennusalalla'.

2.2 Toteutus

Tutkimushanke toteutettiin Työterveyslaitoksen (TTL) toimesta ja hankkeen rahoittajana toimi Työsuojelurahasto. Hankkeeseen kuuluivat seuraavat osavaiheet, joista osa suoritettiin päällekkäisinä.

- Bisfenolien analyysimenetelmien kehittäminen
 - Bisfenoliyhdisteiden biomonitorointianalyysi kehitettiin syksyn 2019 ja syksyn 2020 välisenä aikana TTL:n laboratoriossa Helsingissä käyttäen nestekromatografi-massaspektrometria.
 - Työhygieenisten näytteiden (ilma ja pyyhintä) analysointiin liittyvä menetelmäkehitys aloitettiin syksyllä 2020 TTL:n laboratoriossa Helsingissä ja jatkettiin loppuvuodesta 2022. Laitteistona oli nestekromatografi-massaspektrometri.
- Työpaikkojen ja työntekijöiden rekrytointi
 - Hankkeeseen osallistuvien työpaikkojen rekrytointi suoritettiin ennen hankkeen rahoitushakemuksen jättämistä. Työntekijöiden rekrytointi suoritettiin hankkeen alkamisen jälkeen 2019–2020. Työpaikkojen rekrytointi suoritettiin soittamalla potentiaalsiin yrityksiin (yleensä suoraan toimitusjohtajalle, joka joissain tapauksissa ohjasi yhteydenpidon jollekin alaiselleen). Hankkeen aikana yhtyettä yrityksiin pidettiin sekä puhelimitse että sähköpostilla. Alun perin hankkeeseen sitoutui kahdeksan yritystä – kolme putkien sukitusta tekevää firmaa, neljä lattiapinnoitteita valmistavaa firmaa ja yksi maalaamo. Kaksi pinnoitusalan yritystä oli osallistunut Työterveyslaitoksen aiempaan tutkimukseen ”Epoksiyhdisteiden aiheuttamat ammatti-ihotaudit ja niiden ehkäisy rakennusalalla” (Aalto-Korte *et al.* 2016). Hankkeeseen sitoutuneista työpaikoista kuusi jäi syystä tai toisesta pois hankkeesta (katso tarkemmin esipuheesta) – jäljelle jäi yksi putkien sukitusta tekevä työpaikka ja yksi lattiapinnoituksia tekevä työpaikka. Näistä työpaikoista mittauksiin osallistui yhteensä 15 työntekijää.
- Altistumattoman väestön mittaukset
 - Bisfenoleille työssään altistumattoman väestön näytteet kerättiin Työterveyslaitoksen sisäisen tutkimusprojektin ’Altistumattomien viiterajatutkimus’ kanssa samaan aikaan vuonna 2020. Altistumattomien viiterajatutkimuksessa mitattiin veri- ja virtsanäytteistä mm. metalleja sekä liuottimien ja polyaromaattisten hiilivetyjen metaboliatuotteita.

Virtsanäytteiden bisfenolipitoisuudet mitattiin tässä tutkimuksessa TTL:n laboratoriossa 2021–2022. Kultakin osallistujalta kerättiin yksi virtsanäyte.

- Työntekijöiden mittaukset
 - Tutkimushankkeeseen osallistuneilta henkilöä oli kaikilta 4–5 virtsanäytettä. Virtsanäytteet kerättiin TTL:n ohjeiden mukaisesti vuosina 2020 ja 2021. Osalta työntekijöistä kerättiin samanaikaisesti myös työhygieenisiä näytteitä (ilma ja pyyhintä). Virtsan bisfenolimittaukset tehtiin vuosina 2021–2022 ja työhygieenisten näytteiden analyysit loppuvuodesta 2022.
- Tulosten tarkastelu
 - Tulosten laajamittainen tarkastelu johtopäätöksineen oli mahdollista vasta sitten, kun kaikki näytteet oli analysoitu ja mittaustulokset käsitelty. Tulosten tarkasteluvaihe ajoittuikin pääasiassa vuoden 2022 lopulle sekä vuoden 2023 alkupuoliskolle.

3 Aineisto ja menetelmät

3.1 Tutkittavat ja vertailuaineisto

3.1.1 Työpaikat, työntekijät ja käytetyt aineet

Tutkimukseen osallistui kaksi työpaikkaa, joista ensimmäinen teki viemäriputkien sukitusta (työpaikka 1). Työpaikalta 1 näytekeraukseen osallistui 10 työntekijää, jotka tekivät töitä kahden hengen tiimeissä viidellä eri työkohteella. Työkohteet olivat rivitaloja (kolme kohdetta), kerrostalo ja toimistotalo. Työntekijöillä oli käytössään kontit, joissa kaikki työhön tarvittavat tavarat olivat valmiina paikoillaan, ja joissa tehtiin varsinainen epoksityö (sukkien valmistelu). Konteissa oli kohdepoistot. Huom. Konteissa oli myös ruokailutila. Toimistotalon epoksityöt tehtiin kohteen varastotilassa. Epoksin käsittelyssä käytettiin pääasiassa hengityksensuojainta (puolinaamari), mutta sukan asentamisessa paikalleen sekä muissa töissä käytäntö vaihteli. Epoksin käsittelyssä käytettiin suojakäsineitä; yleensä useampia kertakäyttökäsineitä päällekkäin (nitrili- ja vinyyliekäsineitä). Sukan asentamisessa käytettiin myös kertakäyttökäsineitä (ei välttämättä enää useita päällekkäisiä). Joissain tapauksessa rullaamisen jälkeen epoksilla täytettyjä sukkia käsiteltiin päältä päin myös ilman käsineitä. Muissa töissä oli työkäsineet. Käytössä oli myös turvakengät sekä työpaikan työvaatteet. Suojalaseja ei käytetty. Kaikki osallistujat olivat miehiä, joiden ikäjakauma oli 25–53. Tupakoijia oli yksi ja tupakoimattomia yhdeksän. Näytekeraukset tehtiin pääasiassa syksyllä 2020 – yksi keräys oli kesäkuussa 2021.

Kaikilla työpaikan 1 työkohteilla käytettiin samaa kaksikomponenttista putkien saneerausepoksia, joka valmistettiin sekoittamalla varsinaista hartsiosaa (=muoviosaa) sekä kovetetta. Hartsiosa koostui seuraavista seoksista: 'Bisfenoli-A-epikloorihydriini, reaktiotuote, epoksihartsi (keskimääräinen molekyylipaino ≤ 700) (CAS: 25068-38-6)' (60–80 %) ja 'Formaldehydi, oligomeeriset reaktiotuotteet 1-kloori-2,3-epoksipropanin ja fenolin kanssa (CAS: 9003-36-5)' (10–20 %). Edellinen on BADGE-pohjainen epoksihartsi, joka sisältää esipolymeereja ja BADGE-monomeeria. Jälkimmäinen on BFDGE-pohjainen epoksihartsi, joka sisältää esipolymeereja ja myös BFDGE-monomeeria. Kovetteina käytettiin amiinipohjaisia kemikaaleja joko 15 tai 30 min käyttöajalla. Joskus epoksinnoitteet sisältävät myös puhdasta BPA:ta tai BPF:ä. Käyttöturvallisuustiedotteiden mukaan työpaikan 1 tässä hankkeessa käyttämissä hartsiseoksissa ei kuitenkaan ollut puhdasta BPA:ta tai BPF:ä.

Toinen tutkimukseen osallistunut työpaikka teki lattiapinnoituksia (työpaikka 2). Heiltä näytekeraukseen osallistui viisi työntekijää, jotka tekivät töitä kolmella eri työkohteella (2 + 2 + 1 työntekijää). Työkohteet olivat teollisuuskiinteistöjä. Hengityksensuojaimia ei käytetty missään näistä kohteista. Työntekijät käyttivät nahka-tekstiilikäsineitä (kohde 1), sekä perinteisiä työhanskoja (kohde 2 ja kohde 3). Muu henkilönsuojaus toteutui yhtenevästi jokaisessa kohteessa turvakenkiä ja työhousuja käyttäen. Varsinaista työasua ei ollut. Käytössä pääasiassa tavanomainen puuvillapaita (kohde 2, toisella työntekijällä lyhyet hihat, muilla pitkät hihat). Suojalasit olivat käytössä kohteessa 3, mutta ei kohteessa 2.

Kaikki osallistujat olivat miehiä, joiden ikäjakauma oli 26–49. Tupakoijia oli kaksi ja tupakoimattomia kolme. Näytekeraukset suoritettiin keväällä ja syksyllä 2021.

Kaikilla kolmella työkohteilla käytettiin hieman eri kaksikomponenttista epoksia, mutta kaikissa hartsiosa koostui edellä mainituista esipolymeeriseoksista: 'Bisfenoli-A-epikloorihydriini, reaktiotuote, epoksihartsi (keskimääräinen molekyylipaino ≤700) ja 'Formaldehydi, oligomeeriset reaktiotuotteet 1-kloori-2,3-epoksipropaanin ja fenolin kanssa'. Edellistä seosta oli kaikissa tapauksissa 50–75 %, mutta jälkimmäinen vaihteli työkohteittain: (1) 5–10 %, (2) 10–25 % ja (3) 20–30 %. Kovetteena käytettiin amiinipohjaisia seoksia. Mikään työpaikan 2 tässä hankkeessa käyttämistä hartsiseoksista ei sisältänyt puhdasta BPA:ta tai BPF:ä.

3.1.2 Altistumaton väestö

Bisfenoleille työssään altistumaton vertailuryhmä oli pääasiassa Työterveyslaitoksen (TTL) henkilökuntaa neljästä eri toimipisteestä: Helsingistä (kaksi toimipistettä), Kuopiosta ja Tampereelta. Joukossa oli mukana myös muutama TTL:n ulkopuolinen henkilö (lähinnä TTL:n työntekijöiden sukulaisia sekä TTL:n Helsingin päätoimipisteessä toimineen ulkopuolisen yrityksen työntekijöitä). Altistumattoman väestön tutkimukseen osallistui 156 vapaaehtoista henkilöä, joista naisia oli 106 (68 %) ja miehiä 50 (32 %). Näytteenottoajankohtana ikäjakauma oli 21–69 vuotta. Tupakoijia oli neljä henkilöä. Näytekeraus suoritettiin vuonna 2020, siten että Helsingin osalta keräys alkoi talvella 2020. Maailmanlaajuinen koronaviruspandemia keskeytti näytteenottokampanjan noin puoleksi vuodeksi. Tampereen ja Kuopion keräykset suoritettiin syksyllä 2020, kuten myös loput Helsingin keräyksestä. Mikäli henkilön virtsanäyte oli liian laimea (virtsan suhteellinen tiheys alle 1,010), pyydettiin henkilöä ottamaan uusi näyte. Viiden henkilön kohdalla myös uusintanäyte oli liian laimea. Näiden viiden henkilön mittaustulokset eivät ole mukana tilastollisessa käsittelyssä. Näin ollen jäljelle jäi 151 henkilöä (102 naista ja 49 miestä; vastaavat prosentit 68 % ja 32 %; ikäjakauma 21–69 vuotta), joista tupakoijia oli

edelleen neljä. Taulukossa 6 on annettu myös muita altistumattoman väestön parametreja.

Tutkimuksesta laadittiin henkilötietolain mukainen rekisteriseloste. Kaikille osallistujille (työntekijät ja vertailuryhmä) jaettiin kirjallinen tiedote, taustakyselylomake sekä pyydettiin kirjallisen suostumus osallistumisesta tutkimukseen. Tutkimukselle oli Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin Koordinoivan eettisen toimikunnan puoltava lausunto päivämäärällä 19.11.2019 (viite: HUS/2741/2019).

Taulukko 6. Vertailuryhmän parametreja.

Parametri	Kaikki	Naiset	Miehet
n	151	102	49
ikä (v), AM±SD	48±10	47±10	50±10
ikä (v), vaihteluväli	21–69	21–69	26–67
BMI (kg/m ²)*, AM±SD	27,0±5,7	27,4±6,4	26,1±3,7
BMI (kg/m ²)*, vaihteluväli	17,7–47,8	17,7–47,8	20,3–36,3
Virtsan suhteellinen tiheys, GM; mediaani	1,018; 1,018	1,018; 1,017	1,019; 1,019
Virtsan suhteellinen tiheys, vaihteluväli	1,010–1,033	1,010–1,033	1,010–1,032
Virtsan kreatiniini (g/l), GM; mediaani	1,14; 1,18	1,06; 1,10	1,31; 1,39
Virtsan kreatiniini (g/l), vaihteluväli	0,37–2,64	0,37–2,36	0,57–2,64

AM, aritmeettinen keskiarvo (arithmetic mean); SD, keskihajonta (standard deviation); BMI, painoindeksi (body mass index); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean).

* kaikkien n=147.

3.2 Näytteenotto

3.2.1 Virtsanäytteet

Altistavassa työssä olevilta työntekijöiltä pyydettiin seuraavat virtsanäytteet:

- (i) nollanäyte, joka pyydettiin ottamaan kotona heti heräämisen jälkeen (englanniksi ns. first-morning-void) vähintään viikonloppuvapaan jälkeen (eli kahden vapaapäivän jälkeen).
- (ii) ennen työvuoron alkua; näyte pyydettiin ottamaan kotona heti heräämisen jälkeen
- (iii) työvuoron jälkeen; näyte pyydettiin ottamaan työpaikalla heti työvuoron päättymisen jälkeen
- (iv) työpäivän iltana; näyte ohjeistettiin ottamaan noin klo 19–20 aikaan
- (v) seuraavana aamuna ennen työvuoron alkua; näyte pyydettiin ottamaan kotona heti heräämisen jälkeen.

Illalla ja seuraavana aamuna otetuilla näytteillä oli tarkoitus seurata tutkittujen kemikaalien poistumista elimistöstä. Jokaiselle työntekijälle laadittiin henkilökohtainen ohje näytteiden ottamiseksi. Lisäksi kehoitettiin välttämään liiallista juomista ennen näytteenottoa. Näytteenkeräysastiat oli valmistettu polyeteenistä. Työntekijöitä ohjeistettiin tuomaan aamulla kerätty nollanäyte mukanaan töihin, säilömään kotona otettu iltanäyte kylmässä yön yli ja tuomaan se yhdessä seuraavan aamun näytteen kanssa töihin. Hankkeen tutkijat toivat virtsanäytteet mukanaan Työterveyslaitoksen laboratorioon – mahdollisuuksien mukaan joko heti tai viimeistään työvuoron päätyttyä. Laboratorioon saapuneista näytteistä mitattiin suhteellinen tiheys, jonka jälkeen ne jaettiin polyeteeniastioihin ja säilöttiin pakkaseen (-20 °C) odottamaan analysointia.

Työssään altistumattoman väestön virtsanäytteet kerättiin kertanäytteenä tiistai-torstai-aamuna heti heräämisen jälkeen, siten että näytteenottoa edelsi vähintään yksi työpäivä. Näytteenotto-ohjeistus oli kuten työntekijöilläkin. Mikäli henkilön virtsanäyte oli liian laimea eli virtsan suhteellinen tiheys oli alle 1,010, henkilöä pyydettiin antamaan uusi näyte (samoilla ohjeistuksilla). Näytteenkeräysastia oli valmistettu polyeteenistä. Näytteet käsiteltiin ja säilöttiin samalla lailla kuin työntekijöiden näytteet.

3.2.2 Ilmanäytteet

Ilmanäytteiden keräys työpaikoilla tapahtui jokaisessa kohteessa yhden työvuoron aikana työntekijöiden hengitysvyöhykkeiltä – työpaikan 2 osalta myös kiinteistä mittauspisteistä. Ilmanäytteiden keräysmenetelmässä käytetään ennalta määriteltyyn virtausnopeuteen kalibroitua vakiovirtauspumpppua ja keräintä, jonka lasikuitusuodattimelta näyte analysoidaan laboratoriossa. Pumpppujen tarkasta virtausnopeudesta (1 l / min.) saadaan keräysaikaan suhteutettuna kerätty ilmamäärä ja näin työvuoron aikana tapahtunutta altistumista voidaan analysoida tarkasti. Näytteet kerättiin kohteissa samalla työntekijää haastatellen, suojaintenkäyttöä tarkkaillen ja työskentelytapoja seuraten.

3.2.3 Pyyhintänäytteet

Käsienpyyhintänäytteet kerättiin pyyhintäliinoilla (Ghost Wipe, Environmental Express) ja muut pyyhintänäytteet pyyhintätikuilla (Large Alpha Swab, TX714A, Texwipe).

3.3 Laboratoriokemikaalit ja materiaalit

Tutkittavat vertailuaineet hankittiin Sigma-Aldrichilta: bisfenoli A (BPA), bisfenoli A diglysidyylietteri (BADGE), bisfenoli A (2,3-dihydroksipropyli) glysidyylietteri (BADGE·H₂O), bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) (2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BADGE·HCl·H₂O), bisfenoli A bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BADGE·2H₂O), bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) glysidyylietteri (BADGE·HCl), bisfenoli A bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri (BADGE·2HCl), bisfenoli F (BPF), bisfenoli F diglysidyylietteri (BFDGE), bisfenoli F bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri (BFDGE·2H₂O), bisfenoli F bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri (BFDGE·2HCl). Sisäisenä standardina käytettiin LGC Standardsin bisfenoli A-d6 diglysidyylietteri (BADGE-d6) ja Dr. Ehrenstorferin bisfenoli A-d16. β-glukuronidaasi/aryylisulfataasi (Helix pomatia) oli Roche Diagnosticin tuote. Metanoli oli Merckiltä (LC-MS-laatu), kuten myös etyyliasetaatti (HPLC-laatu). Merckiltä oli myös esikäsitellyssä käytetty analyysilaatuinen ammoniumasetaatti sekä ajoliuoksessa käytetty LC-MS-laatuinen ammoniumasetaatti ja suprapur-laatuinen ammoniakki. Tislattu vesi puhdistettiin ELGA:n Purelab Chorus 1- tai Milliporen Direct-Q 3 UV -laitteistolla.

Vertailuaineista valmistettiin kantaliuokset, välilaimennos (1 µg/ml seos) ja käyttöliuokset metanoliin laimentamalla. Kantaliuokset ja välilaimennos säilytettiin pakastimessa (-20 °C), käyttöliuokset jääkaapissa.

Virtsanäytteiden esikäsittelyyn valmistettiin 1 M ammoniumasetatiliuos, jonka pH oli säädetty arvoon 5 etikkahapolla. Ajoliuosta varten valmistettiin 2 mM ammoniumasetatti (positiivinen ionisaatio) sekä 0,02 % ammoniumhydroksiliuos (negatiivinen ionisaatio).

3.4 Biomonitorointi

Biomonitorointimenetelmää varten käytiin läpi tieteellisessä kirjallisuudessa aikaisemmin julkaistut menetelmät (esim. (Wang *et al.* 2012; Asimakopoulos *et al.* 2014a; Asimakopoulos *et al.* 2014b; Wang *et al.* 2015; Xue *et al.* 2015; Asimakopoulos *et al.* 2016; Tan *et al.* 2018; Bello *et al.* 2021). Näihin menetelmiin pohjautuen tässä hankkeessa kehitettiin oma biomonitorointimenetelmä.

3.4.1 Näytteen esikäsittely

Tutkittavat yhdisteet määritettiin 3 ml virtsanäytteestä. Näytteeseen lisättiin 5 ng sekä BADGE-d6 että bisfenoli A-d16 sisäiseksi standardiksi. Näytteen pH säädettiin entsyymitoiminnan kannalta sopivaksi pipetoimalla 750 µl 1 M ammoniumasetattia (pH 5). Konjugoituneen bisfenolijohdisteen vapauttamiseksi näytteeseen lisättiin 50 µl β-glukuronidaasi/aryylisulfataasia ja annettiin näytteiden inkuboitua 37 °C lämpökaapissa yön yli. Tutkittavat yhdisteet uutettiin 5 ml etyyliasetaattiin ja sekoitettiin hyvin (vorteksointi, 20 min ravistelu), jonka jälkeen näytteet sentrifugoitiin (4500 g, 5 min) faasien erottamiseksi. Myös muita uuttoaikoja testattiin: 10, 20, 30, 40, 50 ja 60 min. Pinnalle jäänyt etyyliasetaattikerros kerättiin talteen ja uutto toistettiin (testattiin myös kolmatta uuttokertaa). Yhdistetyt etyyliasetaattifaasit pestiin 1 ml vettä ja sekoitettiin vorteksioimalla. Sentrifugoidusta (3500 g, 7 min) näytteestä siirrettiin etyyliasetaattikerros puhtaaseen fuugiputkeen ja haihdutettiin kuiviin vakuumihaihduttimella. Jäännös liuotettiin 50 µl metanolia.

Standardinäytteisiin käytettiin nollavirtsaa (0-virtsaa), joka kerättiin koko projektin ajan samalta henkilöltä. 0-virtsaan (3 ml) lisättiin standardiliuoksen käyttöliuosta, jonka jälkeen esikäsittely jatkui kuten muillakin näytteillä.

3.4.2 LC-MS/MS-analysointi

Näytteet analysoitiin nestekromatografia-massaspektrometrialla (LC-MS/MS). Laitteistona oli Thermo Finnigan Surveyor -nestekromatografi kytkettynä Thermo TSO Quantum Ultra kolmoiskvadrupoli-massaspektrometriin. Kolonni BADGE:lle, BFDGE:lle ja niiden metaboliiteille oli Phenomenexin Kinetex 2,6 µm C18, 75 x 2.1 mm, jossa myös

C18-esikolonne. BPA:n ja BPF:n määrittelyssä käytettiin Watersin XTerra MS C18 -kolonna, 3,5 µm, 2,1 mm x 100 mm, jossa XTerra MS C18 VanGuard -esikolonne, 3,5 µm, 2,1 mm X 5 mm. Gradienttiosajossa ajoliuoksina BADGE:lle, BFDGE:lle ja niiden metaboliiteille oli A) 10 % metanoli 2 mM ammoniumasetaattiliuoksessa ja B) metanoli (Taulukko 7). BPA:n ja BPF:n määrittelyssä ajoliuoksina olivat A) 0,02 % ammoniumhydroksidi (NH₄OH) vedessä ja B) 0,02 % NH₄OH metanolissa (Taulukko 8). Virtausnopeus oli 0,2 ml/min ja injektioilavuus 10 µl. BPA:n ja BPF:n määrittelyyn testattiin myös samoja ajoliuoksia kuin muillekin yhdisteille, mutta vaste jäi pieneksi. Myös kolonnin jälkeistä pH:n säätöä NH₄OH-liuoksella testattiin, mutta päädyttiin kuitenkin lisäämään ammoniumhydroksidi jo ajoliuokseen, jolloin myös kolonne vaihdettiin paremmin emäksisiä olosuhteita kestäväksi. NH₄OH:n määrää testattiin 0,02; 0,04 ja 0,06 % pitoisuuksissa. Tuoret NH₄OH:a sisältävät ajoliuokset valmistettiin jokaiseen ajoon.

Taulukko 7. Nestekromatografian gradienttiohjelma BADGE:n, BFDGE:n ja niiden metaboliittien analysoimiseksi virtsanäytteistä.

Aika (min)	A-liuos (%)	B-liuos (%)
0	70	30
1	70	30
4	30	70
10	10	90
16	10	90
17	70	30
21	70	30

Taulukko 8. Nestekromatografian gradienttiohjelma BPA:n ja BPF:n analysoimiseksi virtsanäytteistä.

Aika (min)	A-liuos (%)	B-liuos (%)
0	90	10
13	10	90
14	90	10
16	90	10

Näyte ionisoitiin sähkösumutus-ionisaatiolla (electrospray ionization, ESI). Positiivisessa ionisaatiossa BADGE, BADGE·H₂O, BADGE·2H₂O, BADGE·HCl·H₂O, BADGE·HCl, BADGE·2HCl, BFDGE, BFDGE·2H₂O, BFDGE·2HCl ja BADGE-d6 muodostivat positiivisesti varautuneen ammoniumadduktin [M+NH₄]⁺. Negatiivisessa ionisaatiossa BPA, BPF ja BPA-d16 muodostavat negatiivisesti varautuneen ionin luovuttaessaan protonin ([M-H]⁻ tai [M-D]⁻). Mitatut ionit on esitetty Taulukossa 9.

Taulukko 9. Massaspektrometrillä mitatut ionit ja niiden massaparametrit.

Kemikaali	Retentioaika (min)	Lähtöioni (m/z)	Tuoteioni (m/z)	Törmäysenergia (V)	Linssijännite (tube lens) (V)
BPA	11,7	227,1	133,1*	28	75
			211,1	33	
BPF	10,0	199,1	93,1*	24	72
			105,1	24	
BPA-d16	11,6	241,1	142,2*	30	81
			222,2	32	
BADGE	7,2	358,2	191,2*	13	96
			107,12	41	
BADGE·H ₂ O	6,2	376,3	191,2*	19	97
			135,2	27	
BADGE·2H ₂ O	5,4	394,3	209,2*	15	106
			135,1	29	
BADGE·HCl·H ₂ O	6,5	412,2	227,1*	15	108
			135,1	31	
BADGE·HCl	7,5	394,2	227,1*	12	98
			135,1	29	
BADGE·2HCl	7,8	430,2	227,1*	13	91
			135,2	32	
BFDGE	6,5	330,2	163,1*	11	94
			105,1	28	
BFDGE·2H ₂ O	4,7	366,2	181,1*	14	96
			107,1	31	
BFDGE·2HCl	7,1	402,2	199,1*	12	109
			145,1	30	
BADGE-d6	7,2	364,3	141,15*	30	96
			197,2	13	

* kvantitointi-ioni

Optimoidut parametrit positiiviselle ionisaatiolle olivat kapillaarin jännite 3500 V, kapillaarin lämpötila 270 °C, haihduttajan lämpötila 300 °C, kaasuvirtaukset 45 Arb (Sheath gas pressure), 0 Arb (Ion sweep gas pressure) ja 7 Arb (Auxiliary gas pressure), skimmerin jännite-ero -0 V, törmäyskaasun paine 1,0 Torr. Vastaavat parametrit negatiiviselle ionisaatiolle olivat kapillaarin jännite -2800 V, kapillaarin lämpötila 260 °C, haihduttajan lämpötila 280 °C, kaasuvirtaukset 45 Arb (Sheath gas pressure), 0 Arb (Ion sweep gas pressure) ja 25 Arb (Auxiliary gas pressure), skimmerin jännite-ero 0 V, törmäyskaasun paine 1,0 Torr.

3.4.3 Menetelmän validointi

Mittausmenetelmän määrittäjäraja (limit of quantification, LOQ) arvioitiin kaavalla $LOQ = 10 \sigma/s$, jossa σ on vasteen standardipoikkeama ja s kalibraatiosuoran kulmakerroin. Standardipoikkeaman arvioinnissa on käytetty kalibraatiosuoran regressioanalyysistä saatua y -akselin leikkauspisteen keskivirhettä. Näytteille lasketut määrittäjärajat vaihtelivat 0,08–0,9 µg/l välillä (Taulukko 10).

Taulukko 10. Tutkittavien yhdisteiden määrittäjärajat, toistettavuus ja saanto.

Kemikaali	LOQ (µg/l)	Toistettavuus (%)	Saanto (%)
BPA	0,37	5,2	80–110
BPF	0,9	12,8	60–80
BADGE	0,2	3,2	60–110
BADGE·H ₂ O	0,15	2,7	70–120
BADGE·2H ₂ O	0,05	3,1	70–120
BADGE·HCl·H ₂ O	0,08	2,5	70–130
BADGE·HCl	0,08	3,3	90–130
BADGE·2HCl	0,08	3,1	100–140
BFDGE	0,93	10,7	50–100
BFDGE·2H ₂ O	0,65	6,4	80–130
BFDGE·2HCl	0,08	4,2	90–120

Sarjan sisäinen toistettavuus testattiin analysoimalla 10 rinnakkaista virtsanäytettä. Suhteellinen hajonta vaihteli välillä 2,5–12,8 % (Taulukko 10). Sarjojen välistä toistettavuutta seurattiin kontrollien (kaksi tasoa) avulla ja se säilyi hyvänä ainakin 9 kk lähes kaikkien yhdisteiden kohdalla. BADGE:n ja BADGE-H₂O:n pitoisuuksissa oli havaittavissa ajan myötä laskeva trendi. Tutkimusnäytteiden kohdalla näiden yhdisteiden pitoisuustaso pysyi kuitenkin samana toistettaessa samojen näytteiden mittauksia myöhempinä ajankohtina.

Menetelmä todettiin lineaariseksi ainakin 200 ng/ml (µg/l) asti BPA:lle, BPF:lle, BADGE:lle, BADGE-HCl:lle ja BFDGE:lle. BADGE-2HCl:lle lineaarisuus jatkui noin 150 ng/ml asti ja BADGE-H₂O:lle, BADGE-2H₂O:lle, BADGE-HCl-H₂O:lle, BFDGE-2H₂O:lle ja BFDGE-2HCl:lle noin 50 ng/ml asti.

Tulosten oikeellisuutta arvioitiin saantotesteillä, joissa seitsemän tutkimusnäytettä analysoitiin suoraan sekä 1 ng/ml ja 2 ng/ml lisäyksillä. Hieman muita matalammat saantoprosentit BPF:lle ja BFDGE:lle voisivat selittyä niiden korkeammasta määrittämissärajasta (lisäykset määrittämissärajasta tuntumassa) ja suuremmasta tulosten suhteellisesta hajonnasta (toistettavuus), jolloin tulosten epävarmuus on myös suurempaa. Yhdistekohtaiset saantoprosentit on esitetty Taulukossa 10.

Vuonna 2022 osallistuimme BPA:n ja BPF:n kohdalla saksalaisten järjestämään laatukierrokseen [The German External Quality Assessment Scheme For Analyses in Biological Materials (G-EQUAS); <https://www.g-equas.de/>]. BPA:n kohdalla laatukierroksen tulokset osuivat täysin kohdalleen. BPF:n kohdalla tulokset olivat aavistuksen korkeampia kuin laatukierroksen tulosten tavoitealue. Ero on kuitenkin sen verran vähäinen, että tämän hankkeen BPF-tulokset voidaan katsoa luotettaviksi. Muille tutkituille bisfenolijohdannaisille ei toistaiseksi ole tarjolla vastaavia laatukierroksia.

3.4.4 Suhteellinen tiheys ja kreatiniini

Virtsanäytteiden suhteellinen tiheys (specific gravity, SG)⁵ mitattiin UG-1-tiheysmittarilla (Atago, Tokio, Japani). Suhteellisella tiheydellä ei ole yksikköä, sillä se kuvastaa mitatun nesteen (tässä tapauksessa virtsan) tiheyttä suhteessa neljäasteisen (4 °C) veden tiheyteen.

Kemikaalien mittaustulokset normalisoitiin suhteellisen tiheyden arvoon 1,021, mikä on Työterveyslaitoksen käyttämä suomalaisen työväestön virtsan suhteellisen tiheyden mediaani. Kirjallisuudessa normalisoinnissa on hieman lähteestä riippuen käytetty suhteellisen tiheyden arvoja välillä 1,016–1,024 (Sauvé *et al.* 2015). Normalisointi tehtiin kertomalla alkuperäinen mittaustulos (C_i) korjauskertoimella (k_{SG}):

$$C_{korj} = C_i \times k_{SG} = \frac{C_i(1,021 - 1)}{(SG_{näyte} - 1)}$$

missä $SG_{näyte}$ on virtsanäytteen suhteellinen tiheys. Normalisoitu tulos (C_{korj}) on samassa yksikössä kuin alkuperäinen mittaustulos (eli esim. µg/l).

Normalisointi suoritettiin kaikille virtsanäytteille, kuitenkin siten että alle 1,010 suhteelliset tiheydet korjattiin käyttämällä laskussa arvoa 1,010.

Mittaustulokset suhteutettiin myös virtsan kreatiniinipitoisuuteen, joka mitattiin kolorimetrisellä menetelmällä Perkin Elmer Victor Nivo -mikroitiiterilevylukijalla (filteri 492 nm). Käytännössä kreatiniinipitoisuuteen suhteuttaminen tapahtuu jakamalla alkuperäinen, korjaamaton mittaustulos (µg/l) virtsan kreatiniinipitoisuudella (g/l). Tällöin tulokset ovat yksikössä µg/g kreatiniinia.

⁵ 'Suhteellinen tiheys' tunnetaan myös nimellä 'ominaispaino'.

3.5 Ilmanäytteiden analyysit

Ilmanäytteet kerättiin 37 mm lasikuitusuodattimeen (SKC 225-7) ja säilytettiin lasiputkessa pakastimessa analysointiin saakka.

3.5.1 Näytteen esikäsittely

Analysoitaviin näytteisiin lisättiin 5 ng sisäistä standardia (BADGE-d6). Suodattimelta tutkittavat yhdisteet uutettiin 5 ml etyyliasetaattiin (ultraäänihauteessa 30 min). Hyvin sekoitettu uuttoliuos suodatettiin 0,22 µm Clarify-PTFE (Phenomenex) -ruiskusuodattimella fuugiputkeen ja haihdutettiin kuiviin vakuumihaihduttimella. Jäännös liuotettiin 1 ml metanolia.

Standardinäytteet valmistettiin pipetoimalla standardiliuoksen ja sisäisen standardiliuoksen laimennoksia lasiputkessa olevan lasikuitusuodattimen päälle. Standardinäytteet uutettiin ja käsiteltiin kuten tutkimusnäytteet.

3.5.2 LC-MS/MS-analysointi

Ilmanäytteet analysoitiin vastaavalla laitteistolla ja parametreilla kuin biomonitorointinäytteetkin (katso kappale 3.4.2). Myös ajoliuokset olivat samat, mutta gradientissa oli pientä eroavuutta (Taulukko 11). Ilmanäytteistä analysoitiin BADGE, BFDGE ja sisäinen standardi BADGE-d6.

Taulukko 11. Ilmanäytteiden analysoinnissa käytetty gradienttiohjelma.

Aika (min)	A-liuos (%)	B-liuos (%)
0	70	30
1	70	30
4	30	70
7	0	100
13	0	100
14	70	30
18	70	30

3.5.3 Menetelmän validointi

Menetelmän määrittämisrajaksi arvioitiin pienin standardipitoisuus, jossa signaali erottuu selvästi taustasta. BADGE:lle LOQ on 0,05 ng/näyte ja BFDGE:lle vastaavasti 5 ng/näyte. Menetelmä oli lineaarinen molemmille yhdisteille ainakin 200 ng/näyte asti. Saanto vasteiden avulla laskettuna oli BADGE:lle keskimäärin 88 % ja BFDGE:lle 93 %.

3.6 Pyyhintänäytteet

Käsienpyyhintänäytteet kerättiin pyyhintäliinalla, jotka käytettiin sellaisenaan. Muut pyyhintänäytteet kerättiin pyyhintätikuilla, jotka kastettiin isopropanoliin ennen pyyhintää. Kerätyt näytteet säilytettiin lasisissa purkeissa/putkissa pakastimessa analysointiin saakka.

3.6.1 Näytteen esikäsittely ja LC-MS/MS-analysointi

Analysoitaviin näytteisiin lisättiin 5 ng sisäistä standardia (BADGE-d6). Tutkittavat yhdisteet uutettiin (30 min) ultraääniavusteisesti 5 ml (tikku) tai 10 ml (liina) etyyliasettaattia. Hyvin sekoitettu uutoliuos suodatettiin 0,22 µm Clarify-PTFE (Phenomenex) -ruiskusuodattimella fuugiputkeen ja haihdutettiin kuiviin vakuumihaihduttimella. Jäännös liuotettiin 1 ml metanolia.

Standardinäytteet valmistettiin pipetoimalla standardiliuoksen ja sisäisen standardiliuoksen laimennoksia lasiputkessa olevan liinan tai tikun päälle. Standardinäytteet uutettiin ja käsiteltiin kuten tutkimusnäytteet.

Esikäsitellyt pyyhintänäytteet analysoitiin samalla LC-MS/MS-menetelmällä kuin ilmanäytteetkin (katso kappale 3.5.2.).

3.6.2 Menetelmän validointi

Menetelmän määrittämisrajaksi arvioitiin pienin standardipitoisuus, jossa signaali erottuu selvästi taustasta. LOQ liinanäyteanalyseissa on 0,05 ng/näyte BADGE:lle ja 5 ng/näyte BFDGE:lle, ja vastaavasti 0,05 ng/näyte ja 0,2 ng/näyte tikkuanalyseissa. Menetelmä oli lineaarinen molemmille yhdisteille ainakin 200 ng/näyte asti.

Saanto pyyhintäliinojen uutossa jäi pieneksi, keskimäärin vain noin 56 % BADGE:lle ja 64 % BFDGE:lle. Sisäinen standardi kuitenkin korjaa tätä heikohkoa saantoa. Saanto pyyhintätikuille oli keskimäärin 81 % BADGE:lle ja 79 % BFDGE:lle.

3.7 Tilastolliset menetelmät

Mittaustulosten tilastollisessa käsittelyssä alle mittausten menetelmän määrittämisen rajan (limit of quantification, LOQ) olevat virtsan kemikaalipitoisuudet korvattiin laskennallisella arvolla LOQ/2 (Hornung *et al.* 1990).

Virtsanäytteiden mittaustulosten normaalijakauman toteutuminen testattiin Shapiro-Wilk-testillä (tulokset ovat normaalisti jakautuneet, mikäli $p > 0,05$). Virtsapitoisuudet eivät ole normaalisti jakautuneita. Näin ollen aineistojen vertailuun sopivat hyvin ei-parametriset tilastolliset testit varsinkin, kun näytemäärät ovat pieniä. Tilastollisia vertailuja ei tehty, jos näytemäärä oli alle 10 tai jos suurin osa mittaustuloksista oli alle määrittämisen rajan.

Toisistaan riippuvaisten (dependent) havaintojen eli tässä tapauksessa työntekijöiden eri ajankohtina kerättyjen näytteiden väliset tilastolliset vertailut tehtiin käyttäen Wilcoxonin merkittyyden sijalukujen testiä (Wilcoxon Signed Ranks Test).

Riippumattomien (independent) otosten eli tässä tutkimuksessa työssään altistumattoman vertailuryhmän ja työntekijöiden välisissä vertailuissa sekä työssään altistumattomien naisten ja miesten välisessä vertailussa käytettiin Mann-Whitneyn U-testiä.

Tilastolliset testit tehtiin IBM® SPSS® Statistics –ohjelmalla (versio 27, IBM Corporation, Yhdysvallat). Mittaustulokset eroavat tilastollisesti merkitsevästi, kun $p \leq 0,050$.

3.8 Biomonitoroinnin terveysperusteiset raja-arvot ja riskinarviointi

BADGE:lle ja BFDGE:lle ei ole asetettu terveysperusteisia biomonitoroinnin raja-arvoja. Tästä syystä näille laskettiin viitteellinen 'biomonitorointiekvivalentti' (BE) (Hays *et al.* 2007; Hays *et al.* 2008) käyttäen lähtökohtana kappaleessa 1.1.4 (Terveysvaikutukset) mainittua BADGE:n DNEL-arvoa. Biomonitorointiekvivalentti⁶ on päivittäiselle altistumiselle asetettua terveysperusteista raja-arvoa [työhygieeninen raja-arvo, siedettävä päiväannos (TDI-arvo), tai esim. DNEL-arvoa vastaava virtsapitoisuus. Sen asettamisen periaatteet on kuvattu mm. Angererin työryhmän julkaisussa (Angerer *et al.* 2011). Peruskaava on seuraava:

$$C_{ss} = \frac{D \times F_{ue} \times BW}{V_{24}}$$

Siinä D on ulkoinen annos (mg/paino-kg), C_{ss} on virtsapitoisuus tasapainotilassa (steady state), V_{24} on virtsamäärä vuorokaudessa litroina ilmaistuna, BW (body weight) on kehonpaino (kg) ja F_{ue} on virtsaan 24 tunnin sisällä erittyvä osuus tutkittavasta aineesta. Kun mitataan metaboliitteja virtsasta, huomioon tulee kuitenkin ottaa myös metaboliittien molekyylipaino (MW_{metab}) verrattuna lähtöaineen molekyylipainoon (MW_{aine}). Näin ollen käytettäessä ulkoista DNEL-annosta lähtökohtana biomonitorointiekvivalentti (BE) saadaan laskettua seuraavalla kaavalla:

$$BE = \frac{DNEL \times F_{ue} \times BW \times \frac{MW_{metab}}{MW_{aine}}}{V_{24}}$$

Vaikka menetelmä on karkea, antaa se kuitenkin karkean käsityksen siitä, millä tasolla altistuminen virtsapitoisuuden perusteella on verrattuna päivittäisiin saantisuosituksiin. Arviointia on tarvittaessa mahdollista tarkentaa esimerkiksi PBTK-mallinnuksen (fysiologiaan perustuva toksikokineettinen mallinnus) avulla. Edellä kuvattu laskukaava perustuu olettamukseen, että mitatut virtsapitoisuudet edustavat ns. tasapainotilapitoisuutta tai päivittäistä keskimääräistä pitoisuutta. Näin ei aina työperäisen altistumisen kyseessä ollessa ole, mikäli aine on nopeasti puoliintuva ja

⁶ Alkuperäiselle englanninkieliselle termille 'biomonitoring equivalent' ei ole annettu suomenkielistä vastinetta. Se voisi kuitenkin olla esim. "biomonitorointivastine" tai "biomonitoroinnin vastine", sillä BE kuvastaa nimenomaan jonkin kemikaalin terveysperusteista raja-arvoa vastaavaa pitoisuutta biologisessa näytteessä. Suomenkielisessä kirjallisuudessa on kuitenkin käytetty suoraa käännöstä "biomonitorointiekvivalentti", jotta se on helpompi yhdistää alkuperäiseen termiin 'biomonitoring equivalent'. Näin tehdään myös tässä raportissa.

otetaan vain yksi näyte esim. työpäivän jälkeen. Tällaisissa tapauksissa voidaan aineen erittymisnopeutta virtsaan arvioida sen poistumisen puoliintumisaikojen mukaan.

BADGE:n kohdalla lähtökohdaksi biomonitorointiekvivalenttien laskentaan otettiin DNEL-arvo $4,93 \text{ mg/m}^3$, joka vastaa työpäivän aikaisessa altistumisessa annosta $0,7 \text{ mg/paino-kg}$. Laskennassa käytettäväksi F_{ue} -osuudeksi valittiin 2 % (0,02) bis-dioli-metaboliitille. Päivittäisenä virtsamääränä (V_{24}) käytettiin 1,7 litraa ja työntekijän keskimääräisenä painona 70 kg.

4 Tulokset

Hankkeen tuloksista käsitellään ensimmäisenä työssään altistumattoman väestön mittaustuloksia. Näiden tulosten perusteella pystytään arvioimaan, missä menee raja ei-työperäisen ja työperäisen altistumisen välillä. Seuraavaksi käsitellään hankkeeseen osallistuneiden työpaikkojen tuloksia.

Bisfenoliyhdisteiden pääkomponenttien (BPA, BPF, BADGE ja BFDGE) lisäksi mittasimme virtsanäytteistä BADGE:n viittä eri metaboliittia (BADGE-H₂O, BADGE-2H₂O, BADGE-HCl-H₂O, BADGE-HCl ja BADGE-2HCl) sekä BFDGE:n kahta eri metaboliittia (BFDGE-2H₂O ja BFDGE-2HCl). Kuten kappaleessa 1.1 on mainittu, syy useiden metaboliittien mittaamiseen, varsinkin BADGE:n kohdalla, oli selvittää, mitkä metaboliitit sopivat parhaiten altistumisen arviointiin.

4.1 Väestön tausta-altistuminen

Työssään altistumattoman vertailuryhmän ympäristöperäistä tausta-altistumista tutkittiin vapaaehtoisten Työterveyslaitoksen (TTL) työntekijöiden mittaustulosten avulla. Joukossa oli mukana joitain Työterveyslaitoksen Helsingin päätoimipisteen tiloissa työskenteleviä toisen työnantajan palveluksessa olevia henkilöitä sekä muutama henkilö myös TTL:n ulkopuolelta (TTL:n työntekijöiden perheenjäseniä). Tutkimukseen osallistuneet henkilöt eivät työssään altistuneet hankkeessa tutkituille kemikaaleille, mikä varmistettiin pienimuotoisella taustakyselyllä.

Taulukossa 12 on esitetty 151 henkilön (katso tarkemmin kappale 3.1.2 ja Taulukko 6) virtsanäytteiden mittaustulokset. Tulokset on normalisoitu virtsan suhteellisen tiheyteen 1,021 (katso kappale 3.4.4) ja tulokset on annettu yksikössä µg/l. Ellei toisin mainita, kaikki virtsanäytteiden tulosten käsittely liittyy normalisoituihin kemikaalipitoisuuksiin. Vertailun vuoksi alkuperäiset normalisoimattomat mittaustulokset (Liite 1) ja virtsan kreatiniinipitoisuuden suhteutetut tulokset (Liite 2) on listattu raportin liiteosiossa.

Taulukko 12. Työssään altistumattoman vertailuryhmän (n=151) virtsan bisfenolien, bisfenolidiglysydylietterien ja bisfenolidiglysydylietterien metaboliittien tulokset. Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Kemikaali*	LOQ	≥LOQ	GM	GSD	Mediaani	P75	P90	P95	Max
BPA	0,37	75 %	0,70	2,04	0,71	1,08	1,75	2,39	12,33
BPF	0,9	85 %	2,59	2,53	2,54	4,14	7,27	12,27	113,0
BADGE	0,2	20 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	0,38	0,53	1,74
BADGE-H ₂ O	0,15	54 %	0,23	2,56	0,17	0,52	0,85	1,09	2,69
BADGE-2H ₂ O	0,05	23 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	0,09	0,14	0,73
BADGE-HCl-H ₂ O	0,08	4 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,48
BADGE-HCl	0,08	1 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09
BADGE-2HCl	0,08	30 %	<LOQ	-	<LOQ	0,10	0,25	0,75	3,74
BFDGE	0,93	66 %	2,12	2,86	2,43	4,49	10,73	12,56	16,96
BFDGE-2H ₂ O	0,65	0 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BFDGE-2HCl	0,08	0 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

* Lyhenteet: katso Taulukko 1.

1 µg/l (yksi mikrogramma litrassa virtsaa) = 0,001 mg/l = 0,000001 g/l.

LOQ, määrittärajana (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P75, P90 ja P95 vastaavasti 75., 90., ja 95. persentiili.

Jotta mahdollinen ylimääräinen altistuminen (tämän tutkimuksen tapauksessa siis työperäinen altistuminen) jollekin kemikaalille pystytään tunnistamaan, yleinen käytäntö on laskea tälle kemikaalille altistumattoman vertailuryhmän mittaustuloksista 95. persentiili eli 95. prosenttipiste (P95). Mikäli tutkittavan kohdehenkilön (tässä tapauksessa työntekijän) mittaustulos ylittää vertailuryhmän 95. persentiilin, voidaan hänen olettaa altistuneen kyseiselle kemikaalille enemmän kuin yleensä altistutaan. Tässä tapauksessa mahdollinen ylimääräinen altistuminen tarkoittaa työperäistä altistumista, mutta ylimääräisen altistumisen syy voi joskus olla jokin muukin (esim. epoksipohjaisten kuluttajatuotteiden käyttö vapaa-ajalla). On kuitenkin huomioitava, että 95. persentiili (tästä lähtien P95) ei ole mikään ehdoton raja-arvo. Tämän kertoo jo sen määritelmän: 95 prosenttia vertailuryhmän mittaustuloksista on alle P95:n, mutta viisi prosenttia jää sen yli. Vertailuryhmän tulosten P95 on kuitenkin yleisesti käytetty ”raja” arvioitaessa työperäistä (tai muuta ylimääräistä) altistumista ja näin tehtiin myös tässä tutkimuksessa. Huom. Vertailuryhmän P95-arvoa käytetään usein ns. viiterajana (engl. reference value).

Tämä tarkoittaa, että 'viiteväestöstä' (esim. suomalaiset aikuiset) valitaan 'viiteryhmä' (esim. tämän tutkimuksen ei-työperäisesti altistunut vertailuryhmä), jolle tehdään haluttu analyysi. Analyysin tuloksista saadaan 'viitearvot', joista lasketaan tilastollisin menetelmin 'viiteraja' [(Aitio 1995); hieman mukailien]. Työterveyslaitos käyttää viiterajasta nimeä "altistumattomien viiteraja". Tämän tutkimuksen vertailuryhmän P95-arvoja ei kuitenkaan ole virallisesti otettu Työterveyslaitoksella käyttöön altistumattomien viiterajoina. Näin ollen tässä raportissa kutsumme niitä edelleen vertailuryhmän P95-arvoiksi.

Huom. Vertailuryhmän P95-arvolla (altistumattomien viiteraja tai miksi sitä missäkin yhteydessä kutsutaan) ei ole mitään tekemistä terveydellisten vaikutusten kanssa. Kyseinen arvo on johdettu puhtaasti matemaattisesti.

Joidenkin kemikaalien kohdalla naisten ja miesten välisissä mittaustuloksissa saattaa olla eroja. Tässä tutkimuksessa eri sukupuolten välisten tulosten vertailua hankaloittaa se, että suuri osa mittaustuloksista oli alle määrittäjärajan (Taulukko 12). Vain neljän kemikaalin tuloksista yli 50 % oli yli määrittäjärajan: BPA, BPF, BADGE-H₂O ja BFDGE. Niistä vain BPF:n kohdalla naisten ja miesten tulokset erosivat toisistaan tilastollisesti merkittävästi ($p=0,007$). Muiden kolmen kohdalla tilastollista eroa ei ollut havaittavissa ($p>0,050$). Näin ollen tässä raportissa emme erottele naisten ja miesten mittaustuloksia, vaan vertailuryhmän tulokset käsitellään yhtenä joukkona.

4.1.1 Vertailu kirjallisuuteen

BPA:n kohdalla tätä tutkimusta vastaava näytekeraus suoritettiin Suomessa vuonna 2011. Tuolloin ei-työperäisesti altistuneen vertailuryhmän mittaustulosten mediaani (keskiluku) oli 2,4 µg/l ja P95 8,1 µg/l (n=121, Taulukko 2). Tässä tutkimuksessa 2020 suoritettujen näytteenkeräyksen vastaavat tulokset ovat selvästi matalampia: mediaani 0,71 µg/l ja P95 2,39 µg/l (Taulukko 12). Tämä viittaa siihen, että tauti-altistuminen on Suomessa vähentynyt noin 10 vuoden ajanjaksolla. Tällä kertaa 75 % näytteitä löytyi mitattava määrä BPA:ta – edellisessä vastaavassa tutkimuksessa vastaava prosentti oli 100. Tämä viittaisi myös matalampaan altistumistasoon nykyään. Tosin vanhemmassa tutkimuksessa mittausten menetelmän määrittäjäraja oli aavistuksen matalampi, mikä vaikuttaa asiaan myös jonkin verran. Kuten edellä on mainittu, tausta-altistuminen BPA:lle on myös maailmanlaajuisesti jonkin verran laskenut (Taulukko 2). Toki eri maissa tehdyt mittaukset eivät ole aivan suoraan verrattavissa johtuen erilaisissa kemikaalien käyttöasteista yms. (katso kappale 1.1.1). Tässä hankkeessa saadut BPA-tulokset ovat kuitenkin hyvin linjassa muiden maiden tulosten kanssa. Varsinkin niiden tutkimusten kohdalla, joiden näytteenkeräysvuosi on lähellä tämän hankkeen näytteenkeräysvuotta.

BPF:n kohdalla kirjoittajien tiedossa ei ole Suomesta julkaistua aikaisempia vastaavia mittaustuloksia. Maailmanlaajuisestikin mittaustuloksia on julkaistu vähän (Taulukko 2). Tämän tutkimuksen mittaustulosten mediaani $2,54 \mu\text{g/l}$ on selvästi korkeampi kuin kirjallisuudessa ilmoitettujen tulosten mediaanit. Tämän tutkimuksen P95 $12,27 \mu\text{g/l}$ on samaa luokkaa kuin amerikkalaistutkimuksessa vuosilta 2013–2014, mutta selvästi korkeampi kuin uudempien tutkimusten (Taulukko 2).

Kirjoittajien tiedossa ei myöskään ole, että Suomesta olisi julkaistu BADGE:n ja sen metaboliittien virtsapitoisuuksia ei-työperäisesti altistuneita. Maailmanlaajuisestikin mittauksia on julkaistu aika vähän (Taulukko 3): pieniä otoksia Kiinasta, Yhdysvalloista, Kreikasta, Englannista ja Singaporesta. Vanhemmissa tutkimuksissa BADGE:n ja sen metaboliittien virtsan mediaanipitoisuudet ovat olleet luokkaa yksi mikrogramma litrassa tai sen alle. Uudemmissa tutkimuksissa mediaanit (tai GM:t) ovat pääosin alle mittausten menetelmän määrittämissä rajan (tai hyvin matalia). Tässä tutkimuksessa BADGE:n ja sen metaboliittien mediaanit ovat BADGE-H₂O lukuun ottamatta myös alle määrittämissä rajan. Vertailu eri tutkimusten välillä on hieman hankalaa, sillä eri tutkimusten määrittämissä rajoissa on huomattavia eroja (katso kappale 1.1.1). Verrattaessa maksimipitoisuuksia huomataan, että tämän tutkimuksen maksimit ovat hyvin samaa luokkaa muiden maiden mittaustulosten maksimien kanssa. Aikaisemmissa tutkimuksissa BADGE-2H₂O on ollut vallitseva BADGE:n metaboliitti. Tässä tutkimuksessa vallitseva metaboliitti on BADGE-H₂O.

Samoin kuin BPF:n ja BADGE:n kohdalla Suomesta ei tietäksemme ole julkaistu työssään altistumattoman väestön virtsapitoisuuksia myöskään liittyen BFDGE:hen ja sen metaboliitteihin. Maailmalta on toistaiseksi julkaistu vain kaksi tutkimusta, joissa on mitattu virtsanäytteistä BFDGE:tä ja sen kahta metaboliittia (Taulukko 4). Singaporesta ja Kiinasta mitatut BFDGE-pitoisuudet ovat selvästi matalampia kuin tässä tutkimuksessa mitatut pitoisuudet. Molemmissa tutkimuksissa pystyttiin näytteistä mittaamaan pieniä pitoisuuksia myös BFDGE-2H₂O- ja BFDGE-2HCl -metaboliitteja, kun taas tässä tutkimuksessa kyseisten metaboliittien kohdalla kaikki tulokset ovat alle määrittämissä rajan.

4.2 Työntekijöiden altistuminen

4.2.1 Biomonitorointimittaukset

Työpaikka 1:

Viemäriputkien epoksipohjaista sukutusta tekevästä työpaikasta (työpaikka 1) tutkimukseen osallistui 10 työntekijää. Heiltä kaikilta kerättiin viisi näytettä: ns. nollanäyte (viikonloppuvapaan jälkeen), aamunäyte ennen työvuoroa, heti työvuoron jälkeen, samana iltana, ja seuraavana aamuna ennen seuraavaa työvuoroa. Työntekijöiden virtsan mittaustulosten mediaanit (keskiluvut) on listattu Taulukossa 13. Työntekijöiden tulosten ohella Taulukossa 13 on esitetty vertailuryhmän tulosten mediaani ja P95 (muut vertailuryhmän tulokset ks. Taulukko 12).

Tilastollista vertailua suoritettaessa otamme vertailun lähtökohdaksi sen, että vähintään 50 % mittaustuloksista on yli mittausten menetelmän määritysrajan. Kuten edellä on mainittu, vertailuryhmän mittaustuloksista tämä koskee vain neljää kemikaalia: BPA, BPF, BADGE-H₂O ja BFDGE (Taulukko 12). Työpaikan 1 työntekijöiden yhdenkään näytteenottoajankohdan BPF-mittaustulokset eivät eroa tilastollisesti merkittävästi vertailuryhmän tuloksista. BPA:n, BADGE-H₂O:n ja BFDGE:n kohdalla tilastollisesti merkittäviä eroja on havaittavissa joidenkin näytteenottoajankohtien mittaustulosten kohdalla. Työntekijöiden iltanäytteiden BPA-pitoisuudet erosivat tilastollisesti merkittävästi vertailuryhmän tuloksista ($p=0,042$). BADGE-H₂O:n kohdalla vastaava tilastollinen ero havaittiin työvuoron jälkeisten näytteiden ($p=0,009$) ja seuraavan aamun näytteiden ($p=0,047$) kohdalla. Vastaavasti työntekijöiden BFDGE-tulosten kohdalla iltanäytteiden ($p=0,014$) ja seuraavan aamun näytteiden ($p=0,030$) pitoisuudet erosivat tilastollisesti merkittävästi vertailuryhmän tuloksista.

Tilastollisista eroista huolimatta näiden neljän kemikaalin (BPA, BPF, BADGE-H₂O ja BFDGE) kohdalla yhdenkään työpaikan 1 eri ajankohtina kerättyjen näytteiden mediaanitulos ei ylitä vertailuryhmän P95-arvoa (Taulukko 13). Sen sijaan tuloksista huomataan, että BADGE-2H₂O:n, BADGE-HCl-H₂O:n ja BFDGE-2HCl:n – kemikaalien, joille tilastollista vertailua työntekijöiden ja vertailuryhmän välillä ei voi tehdä (ks. edellä) – kohdalla työntekijöiden mediaanitulokset ylittävät selvästi vertailuryhmän P95-arvon (korostettu Taulukossa 13 kursivointina vaalean harmaalla taustalla). Tästä on poikkeuksena BADGE-2H₂O:n nollanäyte. Mitään erityisen voimakasta aikatrendiä ei kuitenkaan ole havaittavissa, vaikka pitoisuudet hieman nousevatkin iltaa kohti ja jälleen laskien seuraavan aamun näytteissä. Muiden bisfenolien mediaanitulokset ovat alle vertailuryhmän P95-arvojen.

Yksittäisten työntekijöiden tuloksia ei tietoturvasyistä johtuen voida esittää, mutta sanallisesti niistä voidaan toki lyhyesti kertoa. Kaikkien kemikaalien kohdalla vähintään yhtenä näytteenottoajankohtana kerättyjen näytteiden maksimitulos ylitti vertailuryhmän tulosten P95:n (tai määritysrajan, jos P95 oli alle määritysrajan). Näistä viiden kemikaalin kohdalla kaikkina näytteenottoajankohtina ainakin yksi tulos ylitti P95:n (edellä mainittujen BADGE-2H₂O:n, BADGE-HCl-H₂O:n ja BFDGE-2HCl:n lisäksi BPA ja BADGE-2HCl). BPA:n ja BADGE-2HCl:n kohdalla työntekijöiden työvuoron jälkeisten näytteiden maksimipitoisuudet ovat kuitenkin selvästi alle vertailuryhmän vastaavien maksimipitoisuuksien.

Taulukko 13. Työpaikan 1 työntekijöiden (n=10) virtsan bisfenolipitoisuuksien mediaanit eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän (n=151) mediaani ja 95. persentiili on myös annettu. Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Kemikaali*	Työpaikka 1 - Mediaanitulokset (µg/l)					Vertailuryhmä	
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	Mediaani	P95
BPA	1,05	0,79	1,04	1,60	1,03	0,71	2,39
BPF	2,27	2,02	2,51	2,73	1,93	2,54	12,27
BADGE	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,53
BADGE-H ₂ O	0,41	0,39	0,59	0,36	0,40	0,17	1,09
BADGE-2H ₂ O	0,11	0,64	0,60	0,78	0,62	<LOQ	0,14
BADGE-HCl-H ₂ O	0,12	0,37	0,43	0,37	0,28	<LOQ	<LOQ
BADGE-HCl	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BADGE-2HCl	0,12	0,26	0,18	0,14	<LOQ	<LOQ	0,75
BFDGE	2,20	4,87	4,33	5,79	4,21	2,43	12,56
BFDGE-2H ₂ O	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BFDGE-2HCl	0,11	0,13	0,15	0,17	0,16	<LOQ	<LOQ

* Lyhenteet: katso Taulukko 1.

1 µg/l (yksi mikrogramma litrassa) = 0,001 mg/l = 0,000001 g/l.

LOQ, määritysraja (limit of quantification); P95, 95. persentiili.

Kuten edellä mainittiin, BADGE·2H₂O:n, BADGE·HCl·H₂O:n ja BFDGE·2HCl:n kohdalla Työpaikan 1 työntekijöiden mediaanitulokset erottuivat selvästi vertailuryhmän tuloksista. Seuraavassa esitellään tarkemmin Työpaikan 1 työntekijöiden BADGE·2H₂O (Taulukko 14), BADGE·HCl·H₂O (Taulukko 15) ja BFDGE·2HCl (Taulukko 16) -tulokset.

Taulukosta 14 nähdään, että jo työntekijöiden BADGE·2H₂O-pitoisuuksien P25-arvot ylittävät vertailuryhmän P95-arvon 0,14 µg/l (pois lukien nollanäyte). Aamunäytteiden P90-arvo on kaikista korkein, mutta mediaanit ovat nollanäytettä lukuun ottamatta hyvin samansuuruisia. Aamunäytteiden korkeampi P90-arvo johtuu siitä, että yhdellä henkilöllä on ollut muita korkeampi tulos.

Verrattaessa työpaikan 1 työntekijöiden muina aikoina kerättyjen näytteiden (aamu, työvuoron jälkeen, ilta ja seuraava aamu) tuloksia heidän nollanäytteiden mittaustuloksiin havaitaan kaikissa tapauksissa tilastollisesti merkittävä ero ($p < 0,050$).

Taulukko 14. Työpaikan 1 työntekijöiden (n=10) virtsan BADGE·2H₂O-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	0,10	0,61	0,49	0,74	0,59	<LOQ
GSD	2,99	3,56	4,08	3,24	3,01	-
P25	<LOQ	0,20	0,22	0,24	0,27	<LOQ
Mediaani (P50)	0,11	0,64	0,60	0,78	0,62	<LOQ
P75	0,27	1,41	1,42	1,99	1,51	<LOQ
P90	0,43	7,98	3,00	3,43	2,72	0,09
P95	-*	-*	-*	-*	-*	0,14

LOQ, määrittäysraja (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskijajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persenttiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Vertailuryhmän BADGE·HCl·H₂O-tuloksista 96 % oli alle mittausmenetelmän määritysrajan (LOQ) (Taulukot 12 ja 15), joten P95-arvoa ei voida laskea (tai siis se on <LOQ:in). Näin ollen vertailu voidaan tehdä LOQ-arvoon 0,08 µg/l. Nollanäytettä lukuun ottamatta työntekijöiden kaikki P25-arvot ylittävät LOQ-arvon 0,08 µg/l (Taulukko 15). Työntekijöiden P90 arvot ylittävät vertailuryhmän maksimituloksen 1,48 µg/l (jälleen pois lukien nollanäyte). Myös tässä yhteydessä yhdellä työntekijöistä on muita korkeampi aamunäytteen pitoisuus. Tämä näkyy korkeimpana P90-arvona, vaikka mediaanit ovat hyvin samaa luokkaa.

Verrattaessa työntekijöiden aamunäytteiden, työvuoron jälkeisten näytteiden, iltanäytteiden ja seuraavan aamun näytteiden BADGE·HCl·H₂O -tuloksia nollanäytteiden tuloksiin havaitaan kaikissa tapauksissa tilastollisesti merkittävä ero (p<0,050).

Taulukko 15. Työpaikan 1 työntekijöiden (n=10) virtsan BADGE·HCl·H₂O-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	0,15	0,40	0,39	0,40	0,44	<LOQ
GSD	2,95	2,98	2,76	2,60	2,79	-
P25	<LOQ	0,18	0,17	0,27	0,18	<LOQ
Mediaani (P50)	0,12	0,37	0,43	0,37	0,28	<LOQ
P75	0,42	0,75	0,80	0,87	1,48	<LOQ
P90	0,79	3,77	2,05	1,54	1,83	<LOQ
P95	-*	-*	-*	-*	-*	<LOQ

LOQ, määritysraja (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persentiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Taulukosta 16 nähdään, että kaikki vertailuryhmän BFDGE-2HCl-pitoisuudet ovat alle määritysrajan (<LOQ). Kuten edellä mainittiin, tällöin työntekijöiden BFDGE-2HCl -tuloksia voidaan verrata määritysrajaan (joka on myös tämän kemikaalin kohdalla 0,08 µg/l). Työpaikan 1 kaikkien eri ajankohtina kerättyjen näytteiden mediaanit ovat yli määritysrajan – mediaaneissa on aavistuksen nouseva trendi kohti iltanäytettä, mutta erot ovat minimaalisia.

BFDGE-2HCl-mittaustulosten kohdalla tilastollisesti merkittävää eroa ei havaittu vertailtaessa nollanäytteiden pitoisuuksia muina ajankohtina kerättyjen näytteiden pitoisuuksiin.

Taulukko 16. Työpaikan 1 työntekijöiden (n=10) virtsan BFDGE-2HCl-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	0,11	0,13	0,12	0,14	0,14	<LOQ
GSD	2,25	2,40	2,81	2,75	2,25	-
P25	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Mediaani (P50)	0,11	0,13	0,15	0,17	0,16	<LOQ
P75	0,21	0,28	0,29	0,37	0,27	<LOQ
P90	0,35	0,46	0,49	0,49	0,41	<LOQ
P95	-*	-*	-*	-*	-*	<LOQ

LOQ, määritysraja (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persentiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Työpaikan 1 työntekijöiden BADGE-2H₂O (Taulukko 14), BADGE-HCl-H₂O (Taulukko 15) ja BFDGE-2HCl (Taulukko 16) -tuloksista huomataan lisäksi, että selkeitä pitoisuuksia on havaittavissa myös työpäivää seuraavan päivän aamunäytteissä.

Työpaikka 2:

Lattioiden epoksipohjaista pinnoitusta tekevästä työpaikasta (työpaikka 2) tutkimukseen osallistui viisi työntekijää. Myös heiltä kaikilta oli tarkoitus kerätä viisi näytettä, mutta kahden työntekijän osalta jäi yksi näyte keräämättä (molemmissa tapauksissa kyse oli aamunäytteestä). Työntekijöiden virtsan mittaustulosten mediaanit (keskiluvut) on listattu Taulukossa 17. Työpaikan 2 työntekijöiden tulosten ohella Taulukossa 17 on esitetty vertailuryhmän tulosten mediaani ja P95 (muut vertailuryhmän tulokset ks. Taulukko 12).

Tilastollisia vertailuja ei tehdä, koska työntekijöiden näytteitä on vain 3–5. Tuloksista kuitenkin huomataan, että BADGE-2H₂O:n, BADGE-HCl-H₂O:n, BFDGE-2H₂O:n ja BFDGE-2HCl:n kohdalla osa työntekijöiden mediaanituloksista ylitti vertailuryhmän P95-arvon (korostettu Taulukossa 17 kursivointina vaalean harmaalla taustalla). Näistä BADGE-2H₂O:n, BADGE-HCl-H₂O:n, BFDGE-2H₂O:n kohdalla on havaittavissa, että työvuoron jälkeisten näytteiden (mukaan lukien ilta ja seuraava aamu) mediaanit ovat selvästi korkeampia kuin nollanäytteen ja aamunäytteen vastaavat mediaanit. BFDGE-2HCl:n kohdalla työvuoron jälkeisten näytteiden mediaanit ovat korkeampia kuin vastaava nollanäytteen mediaani, mutta aamun näytteiden mediaani on hieman korkeampi kuin työvuoron jälkeisten vastaava. Myös BPA:n kohdalla iltanäytteiden mediaani ylittää hieman vertailuryhmän P95-arvon. Muiden bisfenolien mediaanitulokset ovat alle vertailuryhmän P95-arvojen.

BPF:ä, BADGE:a ja BADGE-HCl:ä lukuun ottamatta kaikkien bisfenolien kohdalla vähintään yhtenä näytteenottoajankohtana näytteiden maksimitulos ylitti vertailuryhmän tulosten P95:n.

Taulukko 17. Työpaikan 2 työntekijöiden (n=5) virtsan bisfenolipitoisuuksien mediaanit eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän (n=151) mediaani ja 95. persentiili on myös annettu. Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Kemikaali*	Työpaikka 2 - Mediaanitulokset (µg/l)					Vertailuryhmä	
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	Mediaani	P95
BPA	0,78	1,74	1,77	2,75	1,87	0,71	2,39
BPF	1,34	3,83	2,76	3,72	3,16	2,54	12,27
BADGE	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,53
BADGE·H ₂ O	0,20	0,32	0,29	0,28	0,28	0,17	1,09
BADGE·2H ₂ O	0,09	0,66	1,44	3,00	1,53	<LOQ	0,14
BADGE·HCl·H ₂ O	0,15	0,42	0,70	0,93	1,06	<LOQ	<LOQ
BADGE·HCl	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BADGE·2HCl	0,18	0,22	0,29	0,25	0,35	<LOQ	0,75
BFDGE	2,17	2,77	0,83	2,90	2,18	2,43	12,56
BFDGE·2H ₂ O	<LOQ	<LOQ	1,93	1,68	0,57	<LOQ	<LOQ
BFDGE·2HCl	0,36	1,42	0,94	0,96	1,00	<LOQ	<LOQ

* Lyhenteet: katso Taulukko 1.

1 µg/l (yksi mikrogramma litrassa) = 0,001 mg/l = 0,000001 g/l.

LOQ, määrittäysraja (limit of quantification); P95, 95. persentiili.

Seuraavassa esitellään tarkemmin työpaikan 2 työntekijöiden BADGE·2H₂O (Taulukko 18), BADGE·HCl·H₂O (Taulukko 19), BFDGE·2H₂O (Taulukko 20) ja BFDGE·2HCl (Taulukko 21) -tulokset.

Työpaikan 2 työntekijöiden työvuoron jälkeisten näytteiden, iltanäytteiden ja seuraavan aamun näytteiden BADGE·2H₂O-tulosten P25-arvot ovat noin kertaluokkaa korkeampia kuin vertailuryhmän P95-arvo 0,14 µg/l, ja ylittävät selvästi myös vertailuryhmän maksimituloksen 0,73 µg/l (Taulukko 18).

Taulukko 18. Työpaikan 2 työntekijöiden (n=5; aamunäytteitä oli vain kolmelta) virtsan BADGE·2H₂O-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	0,11	0,48	1,40	2,82	1,88	<LOQ
GSD	2,82	13,61	1,34	1,62	2,34	-
P25	<LOQ	<LOQ	1,10	2,01	1,01	<LOQ
Mediaani (P50)	0,09	0,66	1,44	3,00	1,53	<LOQ
P75	0,33	5,42	1,79	4,14	4,56	<LOQ
P90	-*	-*	-*	-*	-*	0,09
P95	-**	-**	-**	-**	-**	0,14

LOQ, määrittäysraja (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persentiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P90-arvoa, jos n on alle 10.

** Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Kuten edellä mainittiin, vertailuryhmän BADGE·HCl·H₂O-tulosten P95 on alle LOQ:in. Näin ollen vertailu voidaan tehdä LOQ-arvoon 0,08 µg/l. Työntekijöiden työvuoron jälkeisten näytteiden, iltanäytteiden ja seuraavan aamun näytteiden P25-arvot ovat korkeampia kuin määrittäysraja (Taulukko 19). Työntekijöiden iltanäytteiden ja seuraavan aamun näytteiden tulosten P75-arvot ylittävät vertailuryhmän tulosten maksimin 1,48 µg/l.

Taulukko 19. Työpaikan 2 työntekijöiden (n=5; aamunäytteitä oli vain kolmelta) virtsan BADGE·HCl·H₂O-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	0,16	0,42	0,62	0,78	0,97	<LOQ
GSD	1,84	8,71	2,00	2,61	2,16	-
P25	<LOQ	<LOQ	0,34	0,35	0,46	<LOQ
Mediaani (P50)	0,15	0,42	0,70	0,93	1,06	<LOQ
P75	0,26	3,66	1,13	1,82	2,06	<LOQ
P90	-*	-*	-*	-*	-*	<LOQ
P95	-**	-**	-**	-**	-**	<LOQ

LOQ, määrittärajana (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persentiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P90-arvoa, jos n on alle 10.

** Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Vertailuryhmän BFDGE·2H₂O-mittaustulokset ovat kaikki alle määrittärajana (Taulukot 12 ja 20) ja näin ollen työntekijöiden tuloksia vertaillaan mittausten menetelmän määrittärajana 0,65 µg/l. Taulukosta 20 nähdään, että työntekijöiden työvuoron jälkeisten näytteiden ja iltanäytteiden mediaanit ovat selvästi yli määrittärajana. Seuraavan aamun näytteiden P75 on myös selvästi yli määrittärajana.

Taulukko 20. Työpaikan 2 työntekijöiden (n=5; aamunäytteitä oli vain kolmelta) virtsan BFDGE·2H₂O-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	<LOQ	<LOQ	1,44	1,51	1,03	<LOQ
GSD	-	-	2,83	3,28	3,09	-
P25	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Mediaani (P50)	<LOQ	<LOQ	1,93	1,68	<LOQ	<LOQ
P75	<LOQ	<LOQ	3,79	4,69	3,73	<LOQ
P90	-*	-*	-*	-*	-*	<LOQ
P95	-**	-**	-**	-**	-**	<LOQ

LOQ, määrittärajana (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persentiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P90-arvoa, jos n on alle 10.

** Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Myös BFDGE·2HCl:n kohdalla vertailuryhmän kaikki tulokset ovat alle määrittärajana (Taulukot 12 ja 21) ja näin ollen työntekijöiden tuloksia vertaillaan mittausmenetelmän määrittärajana 0,08 µg/l. Taulukosta 21 havaitaan, että jo työntekijöiden työvuoron jälkeisten näytteiden, iltanäytteiden ja seuraavan aamun näytteiden P25-arvot ovat korkeampia kuin määrittärajana.

Taulukko 21. Työpaikan 2 työntekijöiden (n=5; aamunäytteitä oli vain kolmelta) virtsan BFDGE·2HCl-pitoisuuksien tilastollisia parametreja eri näytteenottoajankohtina. Vertailuryhmän vastaavat tulokset on myös annettu (n=151). Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l ja tulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Parametri	Työntekijät					Vertailuryhmä
	Nolla	Aamu	Työvuoron jälkeen	Ilta	Seuraava aamu	
GM	0,26	0,51	0,78	0,79	0,85	<LOQ
GSD	2,58	7,76	3,20	4,30	3,51	-
P25	0,12	<LOQ	0,29	0,37	0,53	<LOQ
Mediaani (P50)	0,36	1,42	0,94	0,96	1,00	<LOQ
P75	0,56	1,94	2,29	3,00	2,19	<LOQ
P90	_*	_*	_*	_*	_*	<LOQ
P95	_**	_**	_**	_**	_**	<LOQ

LOQ, määrittärajana (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P25, P50, P75, P90 ja P95 vastaavasti 25., 50., 75., 90., ja 95. persenttiili.

* Käytetty persentiilifunktio ei laske P90-arvoa, jos n on alle 10.

** Käytetty persentiilifunktio ei laske P95-arvoa, jos n on alle 19.

Kuten havaittiin työpaikan 1 kohdalla, myös työpaikan 2 työntekijöiden BADGE·2H₂O (Taulukko 18), BADGE·HCl·H₂O (Taulukko 19) ja BFDGE·2HCl (Taulukko 21) -tuloksista huomataan, että selkeitä pitoisuuksia oli mitattavissa myös työpäivää seuraavan päivän aamunäytteistä. Työpaikan 2 kohdalla sama koskee myös BFDGE·2H₂O-tuloksia (Taulukko 20).

4.2.2 Vertailu kirjallisuuteen

Kuten kappaleessa 1.1.2 mainitaan, biomonitorointia käyttäen työperäistä BADGE-altistumista on tutkittu maailmanlaajuisesti hyvin vähän ja BFDGE-altistumista ei lainkaan. Bello:n työryhmä on mitannut metallikappaleiden epoksinnoitusta tehneiden työntekijöiden BADGE-, BADGE-2H₂O- ja BADGE-HCl-H₂O -pitoisuuksia virtsasta (Taulukko 5) (Bello *et al.* 2021). Epoksinnoittajien työvuoron jälkeisten mittaustulosten geometriset keskiarvot (GM) olivat 0,04 µg/l (BADGE), 1,46 µg/l (BADGE-2H₂O) ja 0,17 µg/l (BADGE-HCl-H₂O). Tässä tutkimuksessa vastaavat työvuoron jälkeiset GM:t ovat työpaikan 1 sukittajien kohdalla <LOQ (BADGE), 0,49 µg/l (BADGE-2H₂O) ja 0,39 µg/l (BADGE-HCl-H₂O). Työvuoron jälkeisen illan näytteiden vastaavat GM:t ovat <LOQ (BADGE), 0,74 µg/l (BADGE-2H₂O) ja 0,40 µg/l (BADGE-HCl-H₂O). Kun huomioidaan, että epoksinnoittajien BADGE:n GM 0,04 µg/l on alle tämän tutkimuksen määrittämissä rajat 0,2 µg/l, niin heidän BADGE-mittaustuloksensa ovat hyvin samaa luokkaa työpaikan 1 työntekijöiden tulosten kanssa. BADGE-2H₂O:n kohdalla työpaikan 1 GM:t ovat hieman matalampia kuin epoksinnoittajien GM. Vastaavasti epoksinnoittajien BADGE-HCl-H₂O-tulosten GM on hieman matalampi kuin työpaikan 1 vastaavat GM:t.

Työpaikan 2 lattiapinnoittajien kohdalla työvuoron jälkeisten näytteiden GM:t ovat <LOQ (BADGE), 1,40 µg/l (BADGE-2H₂O) ja 0,62 µg/l (BADGE-HCl-H₂O), ja saman päivän iltanäytteiden vastaavat GM:t ovat <LOQ (BADGE), 2,82 µg/l (BADGE-2H₂O) ja 0,78 µg/l (BADGE-HCl-H₂O). Kuten työpaikan 1 kohdalla, myös työpaikan 2 BADGE:n GM:t ovat samaa luokkaa epoksinnoittajien GM:n kanssa. Työpaikan 2 työvuoron jälkeisten näytteiden BADGE-2H₂O-mittaustulosten GM 1,40 µg/l on lähes sama epoksinnoittajien GM:n 1,46 µg/l kanssa. Iltanäytteen kohdalla työpaikan 2 mittaustulosten GM on vastaavasti korkeampi. Työpaikan 2 BADGE-HCl-H₂O-tulosten GM:t ovat hieman korkeampi kuin vastaava epoksinnoittajien GM.

Näiden kolmen kemikaalin kohdalla tässä tutkimuksessa mitattujen pitoisuuksien GM:t ovat pienistä eroista huolimatta kuitenkin hyvin samaa luokkaa Bello:n ryhmän tulosten kanssa.

4.2.3 Vertailu terveysperusteisiin raja-arvoihin

Bisfenolijohdisteille on annettu terveysperusteisia suositusraja-arvoja vain BPA:lle ja BPS:lle. BPA:n kohdalla Ougier'in työryhmä suosittelee, että työperäinen hengitysteitse tai ihon kautta tapahtuva altistuminen ei saisi johtaa mitattavaan virtsan BPA-pitoisuuksien nousuun (Ougier *et al.* 2021). On huomioitava, että BPA:n kriittiset vaikutukset liittyvät sikiöaikaisen altistumisen aiheuttamiin lisääntymisterveysvaikutuksiin. Meslin'in työryhmä ehdotti bisfenoli S:lle biomonitoroinnin ohjeraja-arvoa (HBM GV) 3 µg/l työperäiseen altistumiseen perustuen sikiöaikaisen altistumisen aiheuttamiin lisääntymisterveysvaikutuksiin (Meslin *et al.* 2022). Olettaen että BPF vastaa vaikutuksiltaan ja potenttisuudeltaan BPS:ä, kyseistä ohjeraja-arvoa voi käyttää viitteellisenä ohjeraja-arvona myös sille. Sekä BPA:n että BPF:n kohdalla tässä tutkimuksessa työntekijöiltä mitatut pitoisuudet olivat väestön taustatasoa. Vaikka BPF:n kohdalla Meslin'in BPS:lle ehdottama biomonitoroinnin ohjeraja-arvo 3 µg/l työperäiselle altistumiselle (Meslin *et al.* 2022) ylittyi, on huomioitava, että kyseinen raja-arvo sisältää monikymmenkertaiset epävarmuuskertoimet, eikä kyseisten arvojen lievillä ylityksillä ole kliinistä merkitystä.

Meslin'in työryhmä on lisäksi antanut koko väestön BPS-altistumiselle ohjeraja-arvon 1 µg/l (Meslin *et al.* 2022). Valtaosalla tutkimuksemme vertailuväestöstä BPF-pitoisuudet ylittivät tämän tason. Tämä löydös tukee EU:n tavoitteita rajoittaa bisfenoleiden (mukaan lukien BPF) käyttöä Euroopassa (ECHA 2022a). Kyseinen rajoitus, joka on parhaillaan käsittelyssä EU:ssa, tulee todennäköisesti laskemaan väestön bisfenolipitoisuuksia. Laskuahan nähdään jo BPA:n kohdalla. Tämä todennäköisesti johtuu EU:n aiemmista BPA:n käyttöä rajoittavista toimista. On huomioitava, että näiden edellä mainittujen bisfenoleiden kriittiset vaikutukset ovat nimenomaan raskaudenaikaisia vaikutuksia, jotka eivät ole relevantteja, jos puhutaan ei-raskaana olevista naisista tai miespuolisista henkilöistä/työntekijöistä. Näillä vaikutuksilla voi olla merkitystä esimerkiksi tulevien sukupolvien hedelmällisyyden ja tiettyjen hormonaalisten syöpien esiintyvyyden kannalta väestössä. Yksilötasolla vaikutuksia ei pystytä todentamaan edes merkittävästi nyt mitattuja tasoja korkeammille pitoisuuksille altistuneilla.

BADGE:n ja BFDGE:n biomarkkereille ei ole asetettu terveysperusteisia raja-arvoja. BADGE:lle on kuitenkin asetettu REACH lainsäädännön alla terveysperusteinen ns. DNEL-arvo (derived no effect level), joka on 4,93 mg/m³ hengitystiealtistumisessa vastaten työpäivän aikana saatua annosta 0,7 mg/paino-kg. Tämä raja-arvo on asetettu suojaamaan systeemisiltä, elimistöön imeytymisen jälkeen käyttäen kappaleessa 3.8 esitettyä kaavaa ja parametreja voidaan laskea tätä vastaava biomonitorointitaso BADGE:n bis-diolimetaboliitille (BADGE-2H₂O). Tämä on noin 0,6 mg/l. Arvoon on kuitenkin suhtauduttava varauksella johtuen paitsi merkittävistä epävarmuuksista liittyen

metaboliittien erittymiskinetiikkaan, myös liittyen BADGE:n toksikologisiin vaikutuksiin. Nyt mitatut altistumistasot olivat kuitenkin maksimissaankin yli 60-kertaa alempia verrattuna tähän tasoon, joten on epätodennäköistä, että kyseinen altistuminen aiheuttaa terveysvaikutuksia aineiden imeytymisen seurauksena. Osa kohonneista virtsapitoisuuksista työntekijöillä oli kuitenkin todennäköisesti peräisin ihoaltistumisesta. Koska BADGE ja BFDGE ovat tunnettuja ihoherkistäjiä, ja voivat mahdollisesti aiheuttaa ihoherkistymistä jo altistumistasoilla, jotka eivät välttämättä johda kovin merkittäviin virtsapitoisuuksiin, tämä korostaa ihon suojautumisen merkitystä näissä tehtävissä.

4.2.4 Työhygieeniset mittaukset

Työpaikoilta kerättiin myös työhygieenisiä näytteitä eli ilmanäytteitä sekä pyyhintänäytteitä (pyyhintäliinat ja -tikut). Näytteistä mitattiin BADGE:a ja BFDGE:tä.

Taulukossa 22 on esitetty työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä (hv) kerättyjen ilmanäytteiden tulokset. Hv-näytteitä kerättiin kaikilta sukittajilta (yhdeltä henkilöltä kaksikin näytettä) ja neljältä lattian pinnoittajalta (yhdeltä ei ilmanäytteitä). Tuloksissa on annettu ensiksi ilmanäytteen mitattu pitoisuus kerätyltä aikajaksolta. Sen jälkeen on annettu tulos, joka on aikapainotettu kahdeksan tunnin työvuoroa vastaavaksi. Näytteenkeräysaika oli aina lyhyempi kuin työvuoron pituus; tässä tapauksessa noin puolesta tunnista kuuteen tuntiin (keskimäärin 3,3 h).

Molempien työpaikkojen työkohteilta oli myös kenttänoillia eli ilma- ja pyyhintänäytteitä, jotka ovat mukana kohteella ilman että niihin kerätään näytettä. Ne analysoidaan laboratoriossa samaan tapaan kuin "oikeatkin" näytteet. Ilmanäytteiden kenttänoillien tulokset olivat sekä BADGE:n että BFDGE:n osalta alle mittausmenetelmän määrittämisen.

Taulukko 22. Työntekijöiden hengitysvyöhykenäytteiden mittaustulokset molemmilta työpaikoilta. Työpaikka 1: sukittajat (n=10); työpaikka 2: pinnoittajat (n=4, yhdeltä ei näytettä).

Työntekijä / Parametri	BADGE		BFDGE	
	µg/m ³	µg/m ³ (8-h TWA)	µg/m ³	µg/m ³ (8-h TWA)
Sukittaja 1	0,018	0,003	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 2	0,200	0,026	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 3	0,118	0,071	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 4	0,019	0,012	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 5	0,046	0,033	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 6	0,018	0,013	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 7	0,011	0,001	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 8 (1. näyte)	0,018	0,008	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 8 (2. näyte)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sukittaja 9	0,282	0,158	0,079	0,045
Sukittaja 10	1,884	1,060	0,403	0,227
Minimi	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Mediaani*	0,019	0,013	<LOQ	<LOQ
Maksimi	1,884	1,060	0,403	0,227
Pinnoittaja 1	0,221	0,018	<LOQ	<LOQ
Pinnoittaja 2	-	-	-	-
Pinnoittaja 3	0,366	0,227	0,178	0,110
Pinnoittaja 4	0,413	0,276	0,208	0,139
Pinnoittaja 5	0,258	0,074	<LOQ	<LOQ
Minimi	0,221	0,018	<LOQ	<LOQ
Mediaani*	0,312	0,150	0,104	0,057
Maksimi	0,413	0,276	0,208	0,139

8-h TWA, 8 tunnin aikapainotettu keskiarvotulos (time-weighted average); LOQ, määrittärajä (limit of quantification).

* Alle määrittärajän (<LOQ) olevien tulosten kohdalla laskuissa on käytetty määrittärajä jaettuna kohdalla olevaa tulosta suhteutettuna kerättyyn ilmamäärään.

Taulukosta 22 nähdään, että yhtä näytettä lukuun ottamatta työpaikan 1 työntekijöiden eli sukittajien hv-näytteistä pystyttiin mittaamaan BADGE:a. Ainoastaan sukittajan 8 toisen näytteen tulos on alle määräysrajan. Tämä näyte kerättiin kuitenkin hyvin lyhyen (kesto noin puoli tuntia) sukittamisvaiheen aikana (pitäen sisällään valmistelun kontissa ja sukan laittamisen paikalleen itse työkohteella). Mitatut BADGE-pitoisuudet ovat pääosin hyvin matalia lukuun ottamatta sukittajan 10 tulosta $1,884 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1,060 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 8-h TWA).

Myös työpaikan 2 lattiapinnoittajien hv-näytteistä löytyi mitattavia määriä BADGE:a – pitoisuuksien ollessa maksimissaan $0,413 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,276 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 8-h TWA).

BFDGE:tä pystyttiin mittaamaan vain työpaikan 1 sukittajien 9 ja 10 sekä työpaikan 2 pinnoittajien 3 ja 4 hv-näytteistä (Taulukko 22). Korkein pitoisuus on $0,403 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,227 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 8-h TWA). BFDGE-tulokset ovat kuitenkin matalampia kuin vastaavat BADGE-tulokset kaikkien työntekijöiden kohdalla.

Työpaikan 2 kohteilta kerättiin lisäksi kolme kiinteän mittapisteen näytettä (kahdelta eri kohteelta). Niiden BADGE-pitoisuudet vaihtelivat välillä $0,010 - 0,157 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,002 - 0,106 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 8-h TWA) ja BFDGE-pitoisuudet välillä $< \text{LOQ} - 0,066 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($< \text{LOQ} - 0,044 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 8-h TWA). Nämä tulokset ovat hieman matalampia kuin työpaikan 2 hv-näytteiden mediaanitulokset. Työpaikan 1 kohteilta ei kerätty kiinteiden mittapisteen ilmanäytteitä.

BADGE:lle ja BFDGE:lle ei ole asetettu haitalliseksi tunnettua pitoisuutta (HTP-arvoa) (STM 2020). Kirjallisuudesta löytyy joitain ilmamittaustuloksia kyseisille kemikaaleille. Esim. Xue:n työryhmä on mitannut mm. BADGE:a ja BFDGE:tä sisäilmanäytteistä yhdysvaltalaisissa parkkihalleissa, autokorjaamoissa, autoissa, partureissa, julkisilla paikoilla, kodeissa ja toimistoissa (yhteensä 83 hiukkasnäytettä) (Xue *et al.* 2016). Korkeimmat BADGE-pitoisuudet mitattiin autokorjaamossa (maksimi $0,61 \text{ ng}/\text{m}^3$) ja kodeissa (maksimi $0,3 \text{ ng}/\text{m}^3$). Suurin osa (87,9 %) mittaustuloksista oli alle määräysrajan. BFDGE:n kohdalla vain yhden ilmanäytteen pitoisuus ylitti määräysrajan: yhdestä kodista mitattiin $4,02 \text{ ng}/\text{m}^3$ pitoisuus. Xue:n työryhmän BADGE-pitoisuuksien maksimi ($0,61 \text{ ng}/\text{m}^3$) on noin 3000 kertaa matalampi kuin tässä tutkimuksessa mitattu maksimipitoisuus $1,884 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Vastaavasti Xue:n työryhmän BFDGE-pitoisuuksien maksimi ($4,02 \text{ ng}/\text{m}^3$) on noin 100 kertaa matalampi kuin tässä tutkimuksessa mitattu maksimipitoisuus $0,413 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Toisessa yhdysvaltalaisutkimuksessa mitattiin siltojen ruiskumaalausta, valssausta, harjausta sekä erilaisia avustavia töitä tekevien työntekijöiden (n=9; mukana oli myös työnjohtoa) hv-näytteistä mm. BADGE:a (Xue *et al.* 2021). BADGE-pitoisuuksien GM oli 802,7 µg/m³ ja vaihteluväli 111–3850 µg/m³. Nämä pitoisuudet ovat noin 60–2000 kertaa korkeampia kuin tämän tutkimuksen vastaava maksimipitoisuus (1,884 µg/m³).

Taulukossa 23 on esitetty työntekijöiden käsienvyyhintänäytteitä sekä ennen että jälkeen työvuoron (tai työjakson). Ennen työvuoroa kerättyjä näytteitä on tosin vain kahdelta sukittajasta tehneeltä työntekijältä. Mittaustulokset on suhteutettu kahden käden keskimääräiseen yhteispinta-alaan [miehillä 1070 cm² (UEPA 2011)].

Taulukko 23. Työntekijöiden käsienvyyhintänäytteiden mittaustulokset ennen ja jälkeen työvuoron molemmilta työpaikoilta. Työpaikka 1: sukittajat (n=8, kahdelta ei näytettä); työpaikka 2: pinnoittajat (n=5).

Työntekijä / Parametri	BADGE (ng/cm ²)		BFDGE (ng/cm ²)	
	Ennen työvuoroa	Työvuoron jälkeen	Ennen työvuoroa	Työvuoron jälkeen
Sukittaja 1	0,1	0,7	0,01	0,02
Sukittaja 2	0,4	2,0	0,02	0,04
Sukittaja 3	-	19,5	-	0,08
Sukittaja 4	-	3,5	-	0,02
Sukittaja 5	-	15,9	-	0,1
Sukittaja 6	-	71,4	-	0,24
Sukittaja 7	-	5,8	-	0,25
Sukittaja 8	-	5,5	-	0,24
Sukittaja 9	-	-	-	-
Sukittaja 10	-	-	-	-
Minimi	0,1	0,7	0,01	0,02
Mediaani	0,3	5,6	0,02	0,09
Maksimi	0,4	71,4	0,02	0,25
Pinnoittaja 1	-	214	-	11,5
Pinnoittaja 2	-	7,6	-	0,87
Pinnoittaja 3	-	39,6	-	8,65
Pinnoittaja 4	-	1874	-	408
Pinnoittaja 5	-	70,3	-	15,5
Minimi	-	7,6	-	0,87
Mediaani	-	70,3	-	11,5
Maksimi	-	1874	-	408

Taulukosta 23 nähdään, että BADGE-tulokset ovat selvästi korkeampia kuin vastaavat BFDGE-tulokset. Sukittajien 1 ja 2 työvuoron jälkeisten näytteiden pitoisuudet ovat korkeampia kuin ennen työvuoroa pyyhittyjen näytteiden. Työpaikan 2 pinnoittajien tulokset ovat selvästi korkeampia kuin työpaikan 1 sukittajien tulokset. Pinnoittajien BADGE-tulosten minimi $7,6 \text{ ng/cm}^2$ on korkeampi kuin sukittajien mediaanitulos $5,6 \text{ ng/cm}^2$. BFDGE:n osalta pinnoittajien minimitulokseksi $0,87 \text{ ng/cm}^2$ on jopa korkeampi kuin sukittajien vastaava maksimitulos $0,25 \text{ ng/cm}^2$.

Työpaikalta 2 oli kaksi pyyhintäliinon kenttänollaa: toisen BFDGE-pitoisuus on alle määritysrajan, mutta toisessa oli havaittavissa matala pitoisuus BFDGE:tä. Molemmissa näytteissä oli matala pitoisuus BADGE:a, mutta pitoisuudet ovat kertaluokkia matalampia kuin varsinaisten työntekijänäytteiden pitoisuudet.

Suurosen työryhmä on tutkinut mm. putkien sukittajien ja lattiapinnoittajien ihoaltistumista BADGE:lle (Suuronen *et al.* 2019). Näytteet kerättiin pienillä teipin palasilla (pinta-ala 10 cm^2) eri puolilta käsiä sekä myös työntekijän kasvoista ja niskasta. Työntekijät käyttivät erilaisia työkäsineitä. Käsien mittaustulokset olivat välillä $<0,1\text{--}116 \text{ }\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$ (mediaani $2,0 \text{ }\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$) ja kasvojen tulokset välillä $0,3\text{--}85 \text{ }\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$ (mediaani $1,0 \text{ }\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$). Kun tässä tutkimuksessa mitatut työpaikkojen korkeimmat pitoisuudet (Taulukko 23) muutetaan samaan yksikköön, työpaikan 1 sukittajan 6 tulos on $0,71 \text{ }\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$ ja työpaikan 2 pinnoittajan 4 tulos vastaavasti $18,7 \text{ }\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$. Tämän tutkimuksen tulokset ovat samaa luokkaa Suurosen työryhmän tulosten kanssa, mutta toki sieltä matalimmasta päästä. Pitää myös huomioida, että näytteenottotekniikat ovat erilaiset: tässä tutkimuksessa käytettiin pyyhintäliinoja ja Suurosen työryhmä käytti teipin palasia.

Taulukossa 24 on listattu työpaikoilta kerätyjä muita pyyhintänäytteitä. Näytteet on kerätty pyyhintätikulla joltain tietyltä pinta-alalta, jolloin mittaustulos on suhteutettu pinta-alaan yksikössä ng/cm².

Taulukko 24. Muut pyyhintänäytteet. Näytteet on kerätty pyyhintätikulla.

Kohde	BADGE (ng/cm ²)	BFDGE (ng/cm ²)	Lisätietoa
Työkontin mikroaaltouunin kahva	0,6	0,01	Sukittajien 3 ja 4 kontti
Työauton ratti	1,0	0,004	Sukittajan 3 auto
Huoneen oven kahva	14,5	0,08	Sukittajien 5 ja 6 työkohteelta
Porakoneen kahva	318	8,7	Sukittajien 5 ja 6 työkohteelta
Hengityksensuojaimen sisäpuoli (FFP3)	2,7	0,03	Sukittajan 5 suojain
Hengityksensuojaimen sisäpuoli (FFP3)	2,1	0,06	Sukittajan 6 suojain
Työkontin mikroaaltouunin kahva	3,3	0,09	Sukittajien 7 ja 8 työkohteelta
Työkontin kahvinkeitin kahva	0,5	0,03	Sukittajien 7 ja 8 työkohteelta
Näyte kynnarvarresta (työvuoron jälkeen)	411	82,8	Pinnoittajan 3 kynnarvarsi
Juomapullon keskikohta (työvuoron jälkeen)	1121	325	Pinnoittajan 4 pullo
Näyte porraskaiteesta, josta pidettiin kiinni laskeuduttaessa kohteen alakerrokseen.	30,8	7,7	Pinnoittajien 3 ja 4 työkohteelta

Kaikkien Taulukossa 24 listattujen näytteiden BADGE- ja BFDGE-tulokset ovat yli mittausten menetelmän määrittämisen rajan. Näin ollen havaittavia pitoisuuksia oli kaikissa näytteissä. Mikroaaltouunin kahvaa ja FFP3-suojaimen sisäpuolta lukuun ottamatta näytteet ovat yksittäistapauksia, joten vertailua ei oikein pysty tekemään. Mikroaaltouunin kahvoista (sekä kahvinkeitin kahvasta) mitatut pitoisuudet viittaavat siihen, että näitä aineita leviää helposti myös työvälineiden ulkopuolelle. Mittaustulokset ovat kuitenkin suhteellisen matalia (vertaa esim. porakoneen kahvan mittaustulos). Hengityksensuojainten sisäpuolelta mitatut pitoisuudet vaikuttavat yllättävän alhaisilta, sillä suojaimet olivat silmämääräisesti katsottuna hyvin likaisia, ja olleet käytössä useana työpäivänä. Lika saattoi olla jotain muuta kuin epoksia.

Muista näytteistä voidaan nostaa esiin pinnoittajan kynärvarresta pieneltä alueelta (n. 10x5 cm) kerätty näyte, josta mitattiin 411 ng/cm² pitoisuus BADGE:a ja 83 ng/cm² pitoisuus BFDGE:tä (kyseinen työntekijä teki töitä lyhythiaisessa paidassa). Toisen pinnoittajan juomapullon keskikohdalta kerätystä näytteestä (n. 5x5 cm) mitattiin vastaavasti 1121 ng/cm² ja 325 ng/cm² pitoisuudet (juomapullosta juotiin useita kertoja työvuoron aikana työkäsineet kädessä).

Suurosen työryhmä mittasi putkien sukittajien ja lattiapinnoittajien työpaikoilta BADGE:a myös eri pinnoilta (Suuronen *et al.* 2019). Tällä kertaa näytteenotossa käytettiin suodatinlappuja. Kaikki työvälineet, mistä mittauksia tehtiin, olivat kontaminoituneita BADGE:illa. Pitoisuudet olivat välillä 2,4–990 µg/10 cm² eli selvästi korkeampia kuin tässä tutkimuksessa mitatut pitoisuudet (maksimi 11,2 µg/10 cm² pinnoittajan 4 juomapullosta). Tässäkin yhteydessä on hyvä huomioida, että näytteenottotekniikoissa oli eroa (tässä tutkimuksessa käytössä siis pyyhintätikkuja).

5 Tulosten tarkastelu

5.1 Väestön mittaustulokset

Laaja-alaisen käytön takia bisfenolijohdisteille (BPA, BPF, BADGE ja BFDGE) altistutaan jonkin verran myös ympäristön kautta. Tämä näkyi myös tässä tutkimuksessa, sillä työssään näille kemikaaleille altistumattoman vertailuryhmän (n=151) virtsanäytteistä pystyttiin mittaamaan kaikkia pääkomponentteja sekä myös monia niiden metaboliatuotteita (Taulukko 12). BPA:ta löytyi mitattava pitoisuus 75 %:sta näytteistä ja BPF:ä vuorostaan 85 %:sta näytteistä. BPA-pitoisuuksien taso (mediaani 0,7 µg/l, P95 2,4 µg/l) on hieman matalampi kuin vastaavassa Työterveyslaitoksen tutkimuksessa noin 10 vuotta aikaisemmin taso (mediaani 2,4 µg/l, P95 8,1 µg/l). Tämä viittaa siihen, että tausta-altistuminen on hieman laskenut, mikä ei sinänsä ole yllätys, kun otetaan huomioon BPA:ta koskevat rajoitukset. Hieman laskevaa trendiä on huomattavissa myös kansainvälisten tutkimusten kohdalla (Taulukko 2). Tosin tausta-altistumisessa on alueellisia eroja varsinkin eri maanosien välillä. Joka tapauksessa sekä vertailuryhmän BPA- että BPF-pitoisuudet ovat samaa suuruusluokkaa kuin muualla maailmassa julkaistujen tutkimusten tulokset.

BADGE:a mitattiin 20 %:sta ja BFDGE:tä 66 %:sta vertailuryhmän näytteistä. Kaikkia viittä BADGE:n metaboliatuotetta pystyttiin mittaamaan. Tosin BADGE-HCl-metaboliittia vain yhdestä näytteestä. Vallitseva metaboliitti oli BADGE-H₂O, jota mitattiin 54 %:sta näytteistä. Toki siihen kuinka monesta näytteestä löytyy kyseistä kemikaalia vaikuttaa mittausten menetelmän määrittäminen. Koska määrittämissä on jonkin verran vaihtelua eri kemikaalien välillä, ei prosenttimäärät ole aivan suoraan verrattavissa toisiinsa. Vertailuväestön näytteistä ei löytynyt BFDGE:n metaboliitteja tai siis niiden pitoisuudet olivat alle mittausten menetelmän määrittämissä.

BADGE:n ja sen metaboliittien pitoisuuksia on mitattu kansainvälisesti hyvin vähän ja tutkimusten näytemäärät ovat olleet varsin pieniä (Taulukko 3). Kirjallisuudessa raportoidut mittaustulokset ovat pääosin samaa tasoa kuin tässä tutkimuksessa mitatut pitoisuudet. Vertailua hieman hankaloittaa se, että varsin usein mittaustulosten mediaani on alle määrittämissä. Joissain kansainvälisissä tutkimuksissa on raportoitu, että pääasiallinen BADGE-metaboliitti on BADGE-2H₂O. Tosin osassa tutkimuksissa sekä BADGE-2H₂O että BADGE-H₂O -metaboliitteja pystyttiin mittaamaan kaikista näytteistä. Tässä tutkimuksessa BADGE-H₂O:ta löytyi 23 %:sta vertailuryhmän näytteistä.

Kansainvälisiä väestön mittaustuloksia koskien BFDGE:tä ja sen metaboliitteja on julkaistu vielä vähemmän kuin BADGE-tuloksia (Taulukko 4). BFDGE:n osalta raportoidut tulokset ovat joko samaa luokkaa tai pienempiä kuin tässä tutkimuksessa mitatut pitoisuudet. Mielenkiintoista että kansainvälisissä tutkimuksissa on mitattu myös BFDGE:n metaboliitteja (BFDGE-2H₂O ja BFDGE-2HCl), joita tässä tutkimuksessa ei siis pystytty mittaamaan. Osa kansainvälisten tutkimusten BFDGE-2H₂O-tuloksista on tosin pienempiä kuin tämän tutkimuksen määräysraja. Saattaa myös olla, että BFDGE ei muunnu niin voimakkaasti metaboliatuotteiksi kuin BADGE. Tähän viittaisi myös se, että kahdessa kansainvälisessä tutkimuksessa BFDGE:tä on mitattu prosentuaalisesti selvästi enemmän kuin sen kahta metaboliatuotetta (Taulukko 4).

Tässä hankkeessa mitatut vertailuväestön bisfenolipitoisuudet (Taulukko 12) ovat niin matalia, että mitään terveydellistä haittaa ei ole nykytiedon mukaan oletettavissa.

5.2 Työntekijöiden mittaustulokset

Kuten kappaleessa 4.1 on esitetty, vertailuryhmän mittaustulosten P95-arvo on yleisesti käytetty ”raja-arvo” arvioitaessa työperäistä (tai muuta ylimääräistä) kemikaalialtistumista. Viemäriputkien sukittajien (työpaikka 1) ja lattiapinnoittajien (työpaikka 2) mittaustuloksista useankin kemikaalin kohdalla mittaustulos ylitti vertailuryhmän P95-arvon. Esim. BPA:n ja BPF:n kohdalla nämä ylitykset olivat työvuoron jälkeisten näytteiden kohdalla vähäisiä ja tulokset eivät ylittäneet vertailuväestön maksimitulosta. Tulokset eivät viittaa työperäiseen altistumiseen. Tämä on toki johdonmukaista, sillä työpaikoilla käytetyissä epoksite tuotteissa ei ollut mukana vapaata BPA:ta tai BPF:ä.

Sen sijaan työperäinen BADGE- ja BFDGE-altistuminen näkyy mittaustuloksista. Ei varsinaisesti kuitenkaan pääkomponenttien (BADGE ja BFDGE) mittaustuloksista, vaikka joitain yksittäisiä vertailuryhmän P95-arvon ylityksiä olikin. Työpaikan 1 kohdalla BADGE:n metaboliittien BADGE-2H₂O ja BADGE-HCl-H₂O sekä BFDGE-metaboliitin BFDGE-2HCl työvuoron jälkeisten näytteiden mittaustulosten mediaanit (Taulukko 13) ylittivät selvästi vertailuryhmän P95-arvon – kahden jälkimmäisen kohdalla P95 on tosin alle määräysrajan. BADGE-2H₂O:n ja BADGE-HCl-H₂O:n kohdalla jopa työntekijöiden P25-arvot ylittivät vertailuryhmän P95:n (tai määräysrajan; Taulukot 14–16). Työntekijöiden maksimitulokset ylittivät osittain varsin selvästi vertailuryhmän maksimin.

Lattiapinnoittajien (työpaikka 2) kohdalla tulokset olivat hyvin samansuuntaisia kuin työpaikan 1 tapauksessa, mutta BADGE-2H₂O:n, BADGE-HCl-H₂O:n ja BFDGE-2HCl:n lisäksi myös toisen BFDGE-metaboliitin BFDGE-2HCl:n työvuoron jälkeisten näytteiden tulosten mediaanit ylittivät vertailuväestön P95:n (tai määritysrajan) (Taulukko 17). Vastaavasti myös P25-arvot ylittivät vertailuryhmän P95:n/määritysrajan pois lukien BFDGE-2H₂O (Taulukot 18–21). BADGE-2H₂O:n ja BADGE-HCl-H₂O:n kohdalla työntekijöiden työvuoron jälkeisten näytteiden maksimitulokset ylittävät vertailuryhmän maksimitulokset.

Mittaustulosten valossa molempien työpaikkojen kohdalla työntekijät ovat altistuneet työperäisesti BADGE:lle ja BFDGE:lle. Seuraavan päivän aamun virtsanäytteissä havaitut korkeahkot tulokset viittaavat ihon kautta altistumiseen. Osittain myös työvuoroa edeltävän aamun näytteiden pitoisuudet olivat korkeita, mikä vuorostaan viittaa (iho)altistumiseen edellisen päivän työvuorossa.

Ihoaltistumiseen viittaa myös työpaikoilta mitattujen hengitysilmanäytteiden matalahkot tulokset varsinkin BFDGE:n osalta (Taulukko 22). Ilmamittaustulokset olivat BADGE:n ja BFDGE:n osalta korkeampia kuin tavallisista sisäilmakohteista mitatut pitoisuudet, mutta selvästi matalampia kuin esim. kirjallisuudessa raportoidut BADGE-ilmapitoisuudet ruiskumaalauksessa. On toki johdonmukaista, että epoksimaalien ruiskutuksessa pitoisuudet nousevat korkeammiksi kuin tämän tutkimuksen kohteilla, joissa lähinnä levitettiin tai siveltiin epoksia sisältäviä aineita. Sukitus- ja lattiapinnoitustyöstä ei kirjoittajien tietämyksen mukaan ole aikaisemmin julkaistu ilmamittausten pitoisuuksia.

Työntekijöiltä mitattiin myös käsienpyyhintänäytteitä (Taulukko 23) sekä muita pintapyhintänäytteitä (Taulukko 24). Mitattavia pitoisuuksia sekä BADGE:a että BFDGE:tä löytyy molemmista näytetyypeistä. Valitettavasti käsienpyhintänäytteiden kohdalla kaikilta työntekijöiltä ei otettu näytettä ennen työvuoroa, mikä tekee vertailun hieman vaikeaksi. Joka tapauksessa käsistä ja muilta pinnoilta mitatut BADGE- ja BFDGE-pitoisuudet tukevat myös mahdollista ihoaltistumista.

6 Yhteenveto, suositukset ja tulosten hyödyntäminen

Tutkimushankkeessa selvitettiin rakennusalan työntekijöiden altistumista epoksituotteissa käytetyille bisfenolijohdannaisille. Tutkimukseen osallistui viemäriputkien sukitusta tekevä työpaikka ja lattiapinnoitusta tekevä työpaikka. Molemmilla työpaikoilla käytettiin epoksituotteita, jotka sisälsivät sekä BADGE:a että BFDGE:tä. Pääasiallinen tutkimusmenetelmä oli biomonitorointi, jonka avulla työntekijöiden virtsanäytteistä mitattiin bisfenoliyhdisteitä ja niiden metaboliatuotteita. Mitatut yhdisteet olivat BPA, BPF, BADGE ja BFDGE sekä BADGE:n viisi metaboliittia ja BFDGE:n kaksi metaboliittia. Työntekijöiltä kerättiin virtsanäytteitä viitenä eri ajankohtana, jolloin aineen poistumista elimistöstä voitiin arvioida. Vertailuryhmänä käytettiin työssään kyseisille kemikaaleille altistumattomia henkilöitä, joilta kerättiin mittauksia varten yksi virtsanäyte. Työpaikoilta kerättiin myös työhygieenisiä näytteitä (ilma ja pyyhintä) ja niistä mitattiin BADGE:a ja BFDGE:tä. Kaikki laboratoriomittausmenetelmät kehitettiin tässä hankkeessa.

Vertailuryhmän virtsanäytteistä löytyi kaikkia neljää bisfenoliyhdistettä ja kaikkia BADGE:n metaboliitteja. BFDGE:n metaboliittien pitoisuudet olivat alle määräysrajojen. Niiltä osin kuin vertailuryhmän tuloksista pystyttiin laskemaan tulosten 95. persentiili, työntekijöiden mittaustuloksia verrattiin siihen. Muuten vertailu tapahtui kyseessä olevan bisfenolin määräysrajaan.

Työntekijöiden BPA- ja BPF-tulokset olivat samalla tasolla kuin vertailuväestön tulokset. Näin ollen työperäistä altistumista näille kemikaaleille ei ollut havaittavissa. Sen sijaan molempien työpaikkojen työntekijöiden BADGE- ja BFDGE-metaboliittien mittaustulokset viittaavat työperäiseen altistumiseen. Työntekijöiden BADGE-2H₂O:n, BADGE-HCl-H₂O:n ja BFDGE-2HCl:n työvuoron jälkeiset tulokset ylittivät osittain selvästi vertailuryhmän vastaavat P95-arvot (tai määräysrajan). Lattiapinnoitustyöpaikan kohdalla myös työntekijöiden BFDGE-2H₂O-tulokset ylittivät suurimmaksi osaksi määräysrajan (kaikki vertailuryhmän tulokset olivat alle määräysrajan). Nämä tulokset viittaavat työperäiseen altistumiseen BADGE:lle ja BFDGE:lle.

Vaikka BADGE-2H₂O-, BADGE-HCl-H₂O-, BFDGE-2HCl- ja BFDGE-2HCl-mittaustulokset ylittivät osittain selvästikin vertailuryhmän mittaustulokset, tulokset olivat kuitenkin pääasiassa samaa suuruusluokkaa (kaikki työntekijöiden tulokset olivat alle 9 µg/l). Toki niissä tapauksissa, joissa vertailuryhmän kaikki tulokset olivat alle määräysrajan, työntekijöiden tulokset olivat suurimmillaan 1–2 kertaluokkaa korkeampia kuin määräysraja.

On huomattavaa, että myös työntekijöiden työpäivää seuraavan aamun näytteissä oli osittain korkeita tuloksia. Tämä viittaa ihoaltistumiseen, sillä ihon kautta altistuttaessa kemikaali saattaa imeytyä hitaammin elimistöön. Pyyhintänäytteiden tulokset osoittivat, että sekä BADGE:a että BFDGE:tä löytyi työntekijöiden käsistä sekä erinäisiltä työkohteiden pinnoilta. Nämä tulokset tukevat mahdollista ihoaltistumista. Vaikka sukittajien työkonttien ruokailutilojen pinnoilta (esim. mikroaaltouunin kahva) mitatut pitoisuudet olivat matalia, altistumisen minimoimisen kannalta olisi hyvä pitää työtilat ja ruokailutilat erillään toisistaan.

Myös työvuoroa edeltävän aamunäytteen virtsapitoisuudet olivat osittain koholla, mikä taas viittaa altistumiseen edellisen työvuoron aikana. Koska kyse on ihoa pienillä pitoisuuksilla herkistävästä kemikaaleista, näiden aineiden pääsy iholle ja imeytyminen elimistöön ihon läpi tulisi estää. Nyt saadut tulokset korostavat ennestään ihon kunnollisen suojaamisen tärkeyttä epoksitöissä. Turvallisesta epoksituotteiden käytöstä pinnoitustyössä on Työterveyslaitos tuottanut aiemmin ns. Epoksikansion, josta löytyy ohjeistusta mm. käsineiden valintaan epoksityössä (www.ttl.fi/epoksikansio). Tässä tutkimuksessa mitatut virtsapitoisuudet olivat sen verran matalaa tasoa, että muut terveyshaitat aineiden imeytymisen takia eivät ole nykytiedon valossa todennäköisiä.

Työperäisen BADGE- ja BFDGE-altistumisen biomonitorointitutkimuksia ei ole julkaistu lukuun ottamatta yhtä pinnoitustyöntekijöiden (maalarien ym.) BADGE-tutkimusta. Kyseisen tutkimuksen mittaustulokset olivat samaa luokkaa tämän tutkimuksen tulosten kanssa.

Tutkimus jäi työntekijöiden osalta hieman suppeaksi, sillä hankkeeseen osallistui lopulta vain kaksi työpaikkaa, joista näytteitä kerättiin yhteensä 15 työntekijältä. Tutkimus osoitti kuitenkin, että rakennusalan epoksitöissä voi altistua bisfenolijohdisteille. Näin ollen epoksitöitä tekevien työntekijöiden altistumisen tutkimiselle on jatkossakin tarvetta niin Suomessa kuin muullakin maailmassa. Biomonitorointi on suositeltava tapa tutkia työperäistä altistumista, sillä tässä tutkimuksessa havaitut BADGE- ja BFDGE-ilmapitoisuudet olivat pääosin hyvin matalia (varsinkin BFDGE:n osalta). Tämän tutkimuksen perusteella sopivia merkkiaineita BADGE-altistumiselle ovat sen metaboliitit BADGE-2H₂O ja BADGE-HCl-H₂O. Vastaavasti BFDGE:n kohdalla altistumisen merkkiaineiksi sopivat molemmat tässä tutkimuksessa mitatut metaboliitit (BFDGE-2H₂O ja BFDGE-2HCl).

Tässä tutkimushankkeessa saatuja tuloksia voidaan hyödyntää työperäisen ja ei-työperäisen bisfenolialtistumisen arvioinnin lisäksi myös uusien biomonitoroinnin raja-arvojen asettamistyössä sekä kemikaalien evaluointi-, autorisointi- ja rajoitusprosesseissa liittyen REACH-lainsäädäntöön.

Lähteet

- Aalto-Korte, K., Bäck, B., Henriks-Eckerman, M.-L., Jungewelter, S., Mäkelä, E., Pesonen, M., Suuronen, K., Ylinen, K., Epoksit rakennusalalla – ammatti-ihotautien ehkäisy : Loppuraportti tutkimuksesta epoksiyhdisteiden aiheuttamat ammatti-ihotaudit ja niiden ehkäisy rakennusalalla, Työterveyslaitos, 2016.
<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-261-661-6>
- Aalto-Korte, K., Koskela, K., Pesonen, M., *Contact Dermatitis* 2020, 82(6), 337-342. "12-year data on dermatologic cases in the Finnish Register of Occupational Diseases I: Distribution of different diagnoses and main causes of allergic contact dermatitis" <https://doi.org/10.1111/cod.13488>
- Aalto-Korte, K., Pesonen, M., Suuronen, K., *Contact Dermatitis* 2015, 73(6), 336-342. "Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy chemicals: occupations, sensitizing products, and diagnosis"
<https://doi.org/10.1111/cod.12445>
- Aitio, A., Biomonitorointi altistumisen arvioinnissa, *Kemikaalialtistumisen biomonitorointi*, Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.), Työterveyslaitos, Helsinki, 1995.
- Angerer, J., Aylward, L. L., Hays, S. M., Heinzow, B., Wilhelm, M., German Human Biomonitoring Commisss, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2011, 214(5), 348-360. "Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements"
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.002>
- Asimakopoulou, A. G., Thomaidis, N. S., Kannan, K., *Science of the Total Environment* 2014a, 470, 1243-1249. "Widespread occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type-UV filters, triclosan, and triclocarban in human urine from Athens, Greece"
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.089>
- Asimakopoulou, A. G., Wang, L., Thomaidis, N. S., Kannan, K., *Journal of Chromatography A* 2014b, 1324, 141-148. "A multi-class bioanalytical methodology for the determination of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters, benzophenone-type ultraviolet filters, triclosan, and triclocarban in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry"
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.11.031>
- Asimakopoulou, A. G., Xue, J. C., De Carvalho, B. P., Iyer, A., Abualnaja, K. O., Yaghmoor, S. S., Kumosani, T. A., Kannan, K., *Environmental Research* 2016, 150, 573-581. "Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia"
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.029>
- Bello, A., Xue, Y. L., Bello, D., *Environment International* 2021, 156. "Urinary biomonitoring of occupational exposures to Bisphenol A Diglycidyl Ether

- (BADGE) - based epoxy resins among construction painters in metal structure coating" <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106632>
- Bousoumah, R., Leso, V., Iavicoli, I., Huuskonen, P., Viegas, S., Porras, S. P., Santonen, T., Frery, N., Robert, A., Ndaw, S., *Science of the Total Environment* 2021, 783. "Biomonitoring of occupational exposure to bisphenol A, bisphenol S and bisphenol F: A systematic review" <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146905>
- CDC, Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals - Updated Tables, March 2021, Centers for Disease Control and Prevention, 2021. https://www.cdc.gov/exposurereport/data_tables.html
- Chang, Y., Nguyen, C., Paranjpe, V. R., Gilliland, F., Zhang, J. F., *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2014, 965, 33-38. "Analysis of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its hydrolytic metabolites in biological specimens by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry" <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.06.005>
- Climie, I. J. G., Hutson, D. H., Stoydin, G., *Xenobiotica* 1981, 11(6), 391-399. "Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol a (DGEbPA) in the mouse.; Part I. A comparison of the fate of a single dermal application and of a single oral dose of 14C-DGEbPA" <https://doi.org/10.3109/00498258109045850>
- Cocker, J., Mason, H. J., Warren, N. D., Cotton, R. J., *Occupational Medicine-Oxford* 2011, 61(5), 349-353. "Creatinine adjustment of biological monitoring results" <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr084>
- De Nys, S., Duca, R. C., Vervliet, P., Covaci, A., Boonen, I., Elskens, M., Vanoirbeek, J., Godderis, L., Van Meerbeek, B., Van Landuyt, K. L., *Dent. Mater.* 2021, 37(6), 1020-1029. "Bisphenol A as degradation product of monomers used in resin-based dental materials" <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.03.005>
- Dianin, A., *Журнал Русского физико-химического общества (Journal of the Russian Physical Chemistry Society)* 1891, 23, 488-517, 523-546, 601-611; especially 491-493. "О продуктахъ конденсаціи кетонъвъ съ фенолами (On condensation products of ketones with phenols)"
- ECHA, Substance Evaluation Conclusion as required by REACH Article 48 and Evaluation Report for Substance name 2,2'-[(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxymethylene)]bisoxirane, European Chemicals Agency, 2021. <https://echa.europa.eu/documents/10162/e42b823c-0028-7d21-76cf-29efa67b261e>
- ECHA, "Annex XV Restriction Report, Proposal for a Restriction, Substance name(s): 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A) and bisphenols of similar concern for the environment." European Chemicals Agency, 2022a

<https://echa.europa.eu/documents/10162/6b2321cf-5334-9354-cbcd-57a9345ae0fb>

- ECHA, "Registry of restriction intentions until outcome, Bisphenols with endocrine disrupting properties for the environment and their salts." European Chemicals Agency, 2022b <https://echa.europa.eu/fi/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e1853413ea>
- ECHA, "Registration Dossier for 2,2'-[(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxymethylene)]bisoxirane (CAS 1675-54-3)." 2023a <https://echa.europa.eu/fi/registration-dossier/-/registered-dossier/22590/7/1>
- ECHA, Substance Infocard: Formaldehyde, oligomeric reaction products with phenol, European Chemicals Agency, 2023b. <https://echa.europa.eu/fi/substance-information/-/substanceinfo/100.105.516>
- EFSA, "Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs, Public Consultation Number PC-0109." 2021 <https://connect.efsa.europa.eu/RM/s/publicconsultation2/a01v00000E8BRD/pc0109>
- Fan, R., Zeng, B., Liu, X., Chen, C., Zhuang, Q., Wang, Y., Hu, M., Lv, Y., Li, J., Zhou, Y., Lin, Z. Y. W., *Environmental Science. Processes & Impacts* 2015, 17(3), 667-673. "Levels of bisphenol-A in different paper products in Guangzhou, China, and assessment of human exposure via dermal contact" <https://doi.org/10.1039/c4em00621f>
- Frederiksen, H., Ljubicic, M. L., Upners, E. N., Fischer, M. B., Busch, A. S., Hagen, C. P., Juul, A., Andersson, A. M., *Environment International* 2022, 169. "Benzophenones, bisphenols and other polychlorinated/phenolic substances in Danish infants and their parents-including longitudinal assessments before and after introduction to mixed diet" <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107532>
- Garrison, M. D., Storch, P. J., Eck, W. S., Adams, V. H., Fedick, P. W., Harvey, B. G., *Green Chemistry* 2021, 23(20), 8016-8029. "BPA-free high-performance sustainable polycarbonates derived from non-estrogenic bio-based phenols" <https://doi.org/10.1039/d1gc01500a>
- González, N., Cunha, S. C., Monteiro, C., Fernandes, J. O., Marquès, M., Domingo, J. L., Nadal, M., *Environmental Research* 2019, 176. "Quantification of eight bisphenol analogues in blood and urine samples of workers in a hazardous waste incinerator" <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108576>
- Grashow, R., Bessonneau, V., Gerona, R., Wang, A., Trowbridge, J., Lin, T., Buren, H., Rudel, R. A., Morello-Frosch, R., *Environmental Science & Technology* 2020, 54(7), 4344-4355. "Integrating Exposure Knowledge and Serum Suspect Screening as a New Approach to Biomonitoring: An Application in Firefighters and Office Workers" <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04579>
- Hanaoka, T., Kawamura, N., Hara, K., Tsugane, S., *Occup. Environ. Med.* 2002, 59(9), 625-628. "Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers

- exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents"
<https://doi.org/10.1136/oem.59.9.625>
- Hays, S. M., Aylward, L. L., LaKind, J. S., Bartels, M. J., Barton, H. A., Boogaard, P. J., Brunk, C., Dizio, S., Dourson, M., Goldstein, D. A., Lipscomb, J., Kilpatrick, M. E., Krewski, D., Krishnan, K., Nordberg, M., Okino, M., Tan, Y. M., Viau, C., Yager, J. W., *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 2008, *51(3)*, S4-S15. "Guidelines for the derivation of biomonitoring equivalents: report from the biomonitoring equivalents expert workshop" <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004>
- Hays, S. M., Becker, R. A., Leung, H. W., Aylward, L. L., Pyatt, D. W., *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 2007, *47(1)*, 96-109. "Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective" <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.08.004>
- Heinäälä, M., Ylinen, K., Tuomi, T., Santonen, T., Porras, S. P., *Annals of Work Exposures and Health* 2017, *61(1)*, 44-55. "Assessment of occupational exposure to bisphenol A in five different production companies in Finland"
<https://doi.org/10.1093/annweh/wxw006>
- Hornung, R. W., Reed, L. D., *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 1990, *5(1)*, 46-51. "Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values"
<https://doi.org/10.1080/1047322X.1990.10389587>
- IARC, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*, World Health Organization, 1999.
- Karrer, C., Roiss, T., von Goetz, N., Gramec Skledar, D., Peterlin Mašič, L., Hungerbühler, K., *Environmental Health Perspectives* 2018, *126(7)*. "Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of the Bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF with New Experimental Metabolic Parameters: Comparing the Pharmacokinetic Behavior of BPA with Its Substitutes" <https://doi.org/10.1289/ehp2739>
- Kim, S. I., Yang, Y. J., Hong, Y. P., Myung, S. C., Kim, S. C., *Molecular & Cellular Toxicology* 2015, *11(1)*, 71-78. "Distribution of serum bisphenol A diglycidyl ether and its metabolite in Korean adult men and its association with reproductive hormone levels" <https://doi.org/10.1007/s13273-015-0009-3>
- Lee, S.-S., Ryu, H.-Y., Ahn, K.-S., Lee, S., Lee, J., Lee, J. W., Ko, S. M., Son, W.-C., *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues* 2022, *85(4)*, 163-174. "Toxicological profile of bisphenol F via comprehensive and extensive toxicity evaluations following dermal exposure"
<https://doi.org/10.1080/15287394.2021.1997843>
- Lestido-Cardama, A., Sendón, R., Bustos, J., Nieto, M. T., Paseiro-Losada, P., Rodríguez-Bernaldo de Quirós, A., *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2022, *21(4)*, 3558-3611. "Food and beverage can coatings: A review on chemical analysis, migration, and risk assessment"
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12976>

- Li, C., Zhao, Y., Chen, Y. N., Wang, F., Tse, L. A., Wu, X. L., Xiao, Q. R., Deng, Y. L., Li, M. H., Kang, L., Lu, S. Y., *Science of the Total Environment* 2021, 795. "The internal exposure of bisphenol analogues in South China adults and the associated health risks" <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148796>
- Li, J., Wu, C., Zhao, H., Zhou, Y., Cao, G., Yang, Z., Hong, Y., Xu, S., Xia, W., Cai, Z., *Environmental Science & Technology* 2019, 53(13), 7812-7820. "Exposure Assessment of Bisphenols in Chinese Women during Pregnancy: A Longitudinal Study" <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01281>
- Liu, M., Jia, S. L., Dong, T., Han, Y., Xue, J. C., Wanjaya, E. R., Fang, M. L., *Chemosphere* 2019, 216, 472-478. "The occurrence of bisphenol plasticizers in paired dust and urine samples and its association with oxidative stress" <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.090>
- Meslin, M., Beausoleil, C., Zeman, F. A., Antignac, J. P., Kolossa-Gehring, M., Rousselle, C., Apel, P., *Toxics* 2022, 10(5). "Human Biomonitoring Guidance Values (HBM-GVs) for Bisphenol S and Assessment of the Risk Due to the Exposure to Bisphenols A and S, in Europe" <https://doi.org/10.3390/toxics10050228>
- Ougier, E., Zeman, F., Antignac, J. P., Rousselle, C., Lange, R., Kolossa-Gehring, M., Apel, P., *Environment International* 2021, 154. "Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for bisphenol A" <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106563>
- Park, S. A., Eom, Y., Jeon, H., Koo, J. M., Lee, E. S., Jegal, J., Hwang, S. Y., Oh, D. X., Park, J., *Green Chemistry* 2019, 21(19), 5212-5221. "Preparation of synergistically reinforced transparent bio-polycarbonate nanocomposites with highly dispersed cellulose nanocrystals" <https://doi.org/10.1039/c9gc02253h>
- Pirard, C., Charlier, C., *Environmental Research* 2022, 214. "Urinary levels of parabens, phthalate metabolites, bisphenol A and plasticizer alternatives in a Belgian population: Time trend or impact of an awareness campaign?" <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113852>
- Porras, S., Heinälä, M., Ylinen, K., Tuomi, T., Liukkonen, T., Santonen, T., Bisfenoli A - altistuminen suomalaisilla työpaikoilla, Työterveyslaitos, Helsinki, 2014a. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-261-411-7>
- Porras, S. P., Heinälä, M., Santonen, T., *Toxicology Letters* 2014b, 230(3), 413-420. "Bisphenol A exposure via thermal paper receipts" <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.08.020>
- Qu, J. L., Mao, W. L., Liao, K. Z., Zhang, Y. Y., Jin, H. B., *Environmental Pollution* 2022, 315. "Association between urinary bisphenol analogue concentrations and lung cancer in adults: A case-control study" <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120323>
- Sauvé, J. F., Lévesque, M., Huard, M., Drolet, D., Lavoué, J., Tardif, R., Truchon, G., *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2015, 12(2), 123-129. "Creatinine

- and Specific Gravity Normalization in Biological Monitoring of Occupational Exposures" <https://doi.org/10.1080/15459624.2014.955179>
- STM, HTP-arvot 2020. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2020:24, Sosiaali- ja terveysministeriö, 2020.
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-5658-2>
- Suuronen, K., Bäck, B., Aalto-Korte, K., Pesonen, M., Jungewelter, S., Henriks-Eckerman, M.-L., Mäkela, E., *Contact Dermatitis* 2019, *80(1)*, 18-25. "Skin exposure to epoxy chemicals in construction coating, assessed by observation, interviews, and measurements" <https://doi.org/10.1111/cod.13122>
- Tan, D. Q., Jin, J., Wang, L. X., Zhao, X. Q., Guo, C. C., Sun, X. L., Dhanjai, Lu, X. B., Chen, J. P., *Talanta* 2018, *182*, 590-594. "Ammonium hydroxide enhancing electrospray response and boosting sensitivity of bisphenol A and its analogs" <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.02.033>
- UEPA, *Exposure factors handbook: 2011 edition*, U.S. EPA (Environmental Protection Agency), Washington, DC, 2011.
- Wang, D. Q., Zhao, H. D., Fei, X. C., Synder, S. A., Fang, M. L., Liu, M., *Environment International* 2021, *155*. "A comprehensive review on the analytical method, occurrence, transformation and toxicity of a reactive pollutant: BADGE" <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106701>
- Wang, L., Wu, Y., Zhang, W., Kannan, K., *Environmental Science & Technology* 2012, *46(23)*, 12968-12976. "Widespread occurrence and distribution of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in human urine from the United States and China" <https://doi.org/10.1021/es304050f>
- Wang, L., Xue, J. C., Kannan, K., *Environmental Science & Technology* 2015, *49(5)*, 3150-3157. "Widespread occurrence and accumulation of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives in human blood and adipose fat" <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00096>
- Xue, J., Kannan, P., Kumosani, T. A., Al-Malki, A. L., Kannan, K., *Environmental Research* 2018, *162*, 35-40. "Resin-based dental sealants as a source of human exposure to bisphenol analogues, bisphenol A diglycidyl ether, and its derivatives" <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.12.011>
- Xue, J. C., Wan, Y. J., Kannan, K., *Chemosphere* 2016, *151*, 1-8. "Occurrence of bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs), and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in indoor air from Albany, New York, USA, and its implications for inhalation exposure" <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.038>
- Xue, J. C., Wu, Q., Sakthivel, S., Pavithran, P. V., Vasukutty, J. R., Kannan, K., *Environmental Research* 2015, *137*, 120-128. "Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children" <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.007>

- Xue, Y. L., Bello, A., Bello, D., *Annals of Work Exposures and Health* 2021, 65(5), 539-553.
"Characterization and Quantitation of Personal Exposures to Epoxy Paints in Construction Using a Combination of Novel Personal Samplers and Analytical Techniques: CIP-10MI, Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Ion Chromatography" <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa138>
- Yang, R. H., Duan, J. L., Li, H., Sun, Y., Shao, B., Niu, Y. M., *Environ. Pollut.* 2022, 306.
"Bisphenol-diglycidyl ethers in paired urine and serum samples from children and adolescents: Partitioning, clearance and exposure assessment"
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119351>

Kaikki lähteiden linkit on tarkistettu 21.9.2023.

Liitteet

Liite 1. Vertailuryhmän alkuperäiset, korjaamattomat mittaustulokset

Taulukko 1. Työssään altistumattoman vertailuryhmän (n=151) virtsan bisfenolien, bisfenolidiglysidyylietterien ja bisfenolidiglysidyylietterien metaboliittien alkuperäiset, korjaamattomat tulokset. Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/l.

Kemikaali*	LOQ	≥LOQ	GM	GSD	Mediaani	P75	P90	P95	Max
BPA	0,37	75 %	0,58	2,32	0,58	0,96	1,81	2,45	9,34
BPF	0,9	85 %	2,12	2,71	1,99	3,64	7,28	12,38	55,51
BADGE	0,2	20 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	0,30	0,43	2,27
BADGE·H ₂ O	0,15	54 %	0,19	2,76	0,17	0,41	0,79	1,23	3,55
BADGE·2H ₂ O	0,05	23 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	0,07	0,12	0,90
BADGE·HCl·H ₂ O	0,08	4 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,58
BADGE·HCl	0,08	1 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,10
BADGE·2HCl	0,08	30 %	<LOQ	-	<LOQ	0,10	0,30	0,73	2,62
BFDGE	0,93	66 %	1,74	3,12	1,84	3,53	9,31	13,83	21,41
BFDGE·2H ₂ O	0,65	0 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BFDGE·2HCl	0,08	0 %	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

* Lyhenteet: katso varsinaisen tekstiosion Taulukko 1.

LOQ, määrittäysraja (limit of quantification); GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P75, P90 ja P95 vastaavasti 75., 90., ja 95. persenttiili.

Liite 2. Vertailuryhmän mittaustulokset korjattuna kreatiniinieritykseen

Taulukko 1. Työssään altistumattoman vertailuryhmän (n=151) virtsan bisfenolin, bisfenolidiglysydyllieetterien ja bisfenolidiglysydyllieetterien metaboliittien tulokset korjattuna virtsan kreatiniinipitoisuuteen. Pitoisuudet on annettu yksikössä µg/g kreatiniinia.

Kemikaali*	GM	GSD	Mediaani	P75	P90	P95	Max
BPA	0,51	2,07	0,47	0,83	1,31	1,65	10,53
BPF	1,87	2,52	1,72	3,02	4,94	8,07	120,4
BADGE	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	0,27	0,40	1,11
BADGE·H ₂ O	0,17	2,57	0,13	0,36	0,56	0,83	2,22
BADGE·2H ₂ O	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	0,07	0,09	0,54
BADGE·HCl·H ₂ O	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,76
BADGE·HCl	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11
BADGE·2HCl	<LOQ	-	<LOQ	0,08	0,19	0,65	2,39
BFDGE	1,53	2,95	1,54	3,39	6,36	8,35	26,87
BFDGE·2H ₂ O	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BFDGE·2HCl	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

* Lyhenteet: katso varsinaisen tekstiosion Taulukko 1.

GM, geometrinen keskiarvo (geometric mean); GSD, geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation); P75, P90 ja P95 vastaavasti 75., 90., ja 95. persentiili.

Liite 3. Käytetyt lyhenteet

Raportissa on käytetty seuraavia lyhenteitä.

AM	aritmeettinen keskiarvo (arithmetic mean)
BE	biomonitorointiekvivalentti (Biomonitoring Equivalent)
BADGE	bisfenoli A diglysidyylietteri
BADGE·2H ₂ O	bisfenoli A bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri
BADGE·2HCl	bisfenoli A bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri
BADGE·H ₂ O	bisfenoli A (2,3-dihydroksipropyli) glysidyylietteri
BADGE·HCl	bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) glysidyylietteri
BADGE·HCl·H ₂ O	bisfenoli A (3-kloori-2-hydroksipropyli) (2,3-dihydroksipropyli) eetteri
BFDGE	bisfenoli F diglysidyylietteri
BFDGE·2H ₂ O	bisfenoli F bis(2,3-dihydroksipropyli) eetteri
BFDGE·2HCl	bisfenoli F bis(3-kloori-2-hydroksipropyli) eetteri
BMI	painoindeksi (body mass index)
BPA	bisfenoli A
BPF	bisfenoli F
CAS	Chemical Abstracts Service (-numero)
DNEL	vaikutukseton annostaso (derived no effect level)
EFSA	Euroopan unionin Elintarviketurvallisuusvirasto (European Food Safety Authority)
GM	geometrinen keskiarvo (geometric mean)
GSD	geometrinen keskihajonta (geometric standard deviation)

HBM	ihmisen biomonitorointi tai biologinen monitorointi (human biomonitoring)
HBM GV	ihmisen biomonitoroinnin ohjeraja-arvoa (human biomonitoring guidance value)
HTP	haitalliseksi tunnetut pitoisuudet, ilmapitoisuuksia
HUS	Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
hv	hengitysvyöhyke
IARC	Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (International Agency for Research on Cancer)
LC-MS	nestekromatografi-massaspektrometri (liquid chromatography-mass spectrometry)
LOD	käytetyn mittausmenetelmän toteamisraja (limit of detection)
LOQ	käytetyn mittausmenetelmän määrittämisraja (limit of quantification)
PBTK	fysiologiaan perustuva toksikokineettinen mallinnus (physiologically based toxicokinetic modelling)
REACH	EU:n asetus kemikaalirekisteröinnistä, kemikaalien arvioinnista, lupamenettelyistä sekä rajoituksista (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)
SD	keskihajonta (standard deviation)
STM	Sosiaali- ja terveysministeriö
TDI	siedettävä päiväannos (tolerable daily intake)
TTL	Työterveyslaitos
Tukes	Turvallisuus- ja kemikaalivirasto
TWA	aikapainotteinen keskiarvo (time-weighted average)



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

Työterveyslaitos
Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

PL 40, 00032 Työterveyslaitos

www.ttl.fi

ISBN 978-952-391-133-8 (PDF)

