

## Nikkeli ja sen yhdisteet

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

Kromi

|                        |   |
|------------------------|---|
| <i>CAS No:</i>         | 7440-47-3                                       |
| <i>Indeksinumero:</i>  | 028-002-00-7                                    |
| <i>EINECS No:</i>      | 231-111-4                                       |
| <i>Kaava:</i>          | Ni  |
| <i>Molekyylipaino:</i> | 58,6934   |
| <i>Sulamispiste:</i>   | 1455 °C   |
| <i>Kiehumispiste:</i>  | 2913 °C   |
| <i>Tiheys:</i>         | 8,908×10 <sup>3</sup> kg/m <sup>3</sup> (20 °C) |

Nikkeli esiintyy yhdisteissä yleensä hapetusluvulla +2, mutta myös hapetusaste +3 on mahdollinen. Vesiliukoisia nikkelyhdisteitä ovat mm. nikkelikloridi, nikkelisulfaatti, nikkelinitraatti ja nikkeliaseaatti. Nikkelisubsulfidi kuuluu niukkaliukoisiin nikkelyhdisteisiin. Liukenemattomia nikkelyhdisteitä ovat mm. nikkelimonoksidi ja nikkelisulfidi. Esimerkkejä Suomessa käytössä olevista nikkelyhdisteistä ja niiden luokituksista (EY 2008) on esitetty alla.

#### Nikkeli (CAS 7440-02-0)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Skin Sens. 1 (H317), Carc. 2 (H351), STOT RE 1 (H372), Aquatic chronic 3 (H412)

#### Nikkelihydroksidi (CAS 12054-48-7)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Acute Tox. 4 (H302, H332), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), Repr. 1B (H360D), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

#### Nikkelimonoksidi (CAS 1313-99-1)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Skin Sens. 1 (H317), Carc. 1A (H350i), STOT RE 1 (H372), Aquatic chronic 4 (H413)

#### Nikkelikarbonyyli (CAS 13463-39-3)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Flam. liq. 2(H225), Aqute Tox. 2 (H330), Carc. 2 (H351), Repr. 1B (H360D), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

**Nikkelisulfaatti** (CAS 7786-81-4)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Acute Tox. 4 (H302, H332), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), Repr. 1B (H360D), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

**Nikkelisulfidi** (CAS 11113-75-0)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Skin Sens. 1 (H317), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

**Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset**

Nikkelin pääasiallinen lähde ovat sulfidimalmit, joista tärkein on pentlandiitti ((Fe,Ni)<sub>9</sub>S<sub>8</sub>). Malmi pasutetaan esisulfaatiksi, josta rauta poistetaan konvertterissa silikaattina. Epäpuhtautena oleva kupari erotetaan vaahdottamalla ja nikkeli pelkistetään hiilellä metalliseksi nikkeliksi. Prosessin alkupäässä nikkeli esiintyy niukkaliukoisena sulfidina mutta nikkelin puhdistus elektrolyyttisesti tapahtuu nikkelikloridin ja -sulfaatin liuoksesta.

Suurin osa nikkelistä käytetään seosmetallina erilaisissa teräksissä, jossa sen määrä vaihtelee riippuen terästyypistä. Erikoisteräksissä nikkelin osuus voi olla jopa 60 %. Seostettua terästä työstettäessä syntyy nikkeliä sisältävää pölyä ja huujuja. Nikkelin määrään pölyissä ja huujuissa vaikuttavat työstettävän teräksen koostumus ja käytettävä työstötekniikka. Teräksen lisäksi nikkeliä käytetään myös useissa muissa metalliseoksissa, mm. uushopeassa ja koruissa. Nikkelilejeerinkejä käytetään myös eurokollikoissa.

Nikkeliä ja sen yhdisteitä käytetään myös katodinikkelin valmistuksessa elektrolyyttistä prosessia varten. Elektrolyyttisessä pintakäsittelyssä nikkeliä käytetään liukoisena nikkelikloridina ja -sulfaattina. Sulalla nikkelimetallilla voidaan pinnoittaa kappaleita ruiskuttamalla. Nikkeliyhdisteitä käytetään väriaineseoksissa keramiikka-, lasi- ja emali-, sekä vaateteollisuudessa. Nikkeliä on myös paristoissa sekä laboratoriovälineissä. Nikkeliä käytetään katalyysaattorimateriaalina mm. petrokemian ja elintarvikemian prosesseissa ja pelkistimenä kemianteollisuudessa.

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin tietojen mukaan nikkeliä valmistettiin Suomessa 41554 tonnia vuonna 2011. Lisäksi Suomeen tuotiin 379 tonnia nikkeliä. Tärkeimpiä käyttökohteita olivat hitsaus- ja juottotuotteet, maalit, lakat ja vernissat, sekä muut kemikaalit. Tärkeimpiä nikkeliyhdisteitä Suomen markkinoilla ovat nikkelisulfidi (2011 valmistus 21605 tonnia; ei maahantuontia; esiintyy välituotteissa ja käytetään myös metallien jalostuksessa), nikkelisulfaatti (2011 valmistus 1568 tonnia ja maahantuonti 16 tonnia; käyttö pääasiassa pintakäsittelyaineissa), sekä nikkelihydroksidi (ennuste vuodelle 2012 valmistus 1092 tonnia, maahantuonti 75 tonnia; käyttö välituotteissa ja väriaineissa). Nikkelimonoksidin valmistusvolyymi vuonna 2011 oli 149 tonnia ja maahantuonti 370 tonnia. Nikkelimonoksidia käytettiin lähinnä prosessin säätäjissä ja väriaineissa. Pintakäsittelyaineena käytettävää nikkelikloridia ja nikkelinitraattia tuotiin maahan pieniä määriä.

REACH-rekisteröintien yhteydessä nikkelimille ja eri nikkeliyhdisteille on annettu toistuvaan altistukseen sekä lisääntymismyrkyllisyyteen perustuva työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvo  $0,05 \text{ mg/m}^3$  (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>). Tietokannasta ei ilmene, onko arvo annettu tietynkokoiselle hiukkasfraktiolle. Ei myöskään ilmene, koskeeko yhdisteille annettu DNEL kyseisten yhdisteiden pitoisuutta sellaiseen, vai yhdisteessä olevaa nikkelimäärää.

EU:n direktiivi 94/27/EY rajoittaa nikkelin vapautumista sellaisista tuotteista, jotka joutuvat suoraan ja pitkäaikaiseen kosketukseen ihon kanssa. Tällaisista tuotteista nikkeliä saa vapautua korkeintaan  $0,5 \mu\text{g/cm}^2/\text{viikko}$  (EY 1994). Direktiivin tarkoituksena on estää herkistymistä nikkelimille.  $0,5 \mu\text{g/cm}^2/\text{viikko}$  on myös raja nikkeli- ja kromi- yhdisteiden luokitukselle ihoa herkistäväksi (EU 2008).

#### *Työperäinen altistuminen*

Suomessa nikkeli ja nikkeliyhdisteet kuuluvat työpaikkojen yleisimpiin karsinogeenisiin aineisiin. Vuonna 2010 ilmoitettiin ASA-rekisteriin 6578 nikkelimille tai nikkeliyhdisteille työssään altistuvaa henkilöä, joista valtaosa oli hitsaajia ja kaasuleikkaajia, levyseppiä, koneiden asentajia ja korjaajia sekä sulatto- ja sulatusuunityöntekijöitä. Nikkelille altistuvien joukossa oli myös mm. laborantteja, metallin pintakäsittelyä ja viimeistelyä tekeviä henkilöitä, putkiasentajia, rakennustyöntekijöitä, sekä kemianteollisuuden prosessinhoitajia (Saalo ym. 2012).

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan vuosina 2004–2007 työpaikoilla mitatut nikkeli- ja kromipitoisuudet ( $n=347$ ) jäivät 95 prosenttisesti alle  $0,18 \text{ mg/m}^3$ . Keskiarvopitoisuus samana aikana oli  $0,04 \text{ mg/m}^3$  ja mediaanipitoisuus  $0,005 \text{ mg/m}^3$ . Nikkeliyhdisteiden HTP-arvon ( $0,1 \text{ mg/m}^3$ ) ylityksiä oli 27 kappaletta. Ylitykset mitattiin lähinnä hitsaustyössä metallituotteiden valmistuksessa, esimerkiksi konepajateollisuudessa, kulkuneuvojen valmistuksessa ja ase- ja laitteiden valmistuksessa. HTP-arvon ylityksiä havaittiin myös metallin valussa, hionnassa ja pinnoituksessa (Saalo ym. 2010). Vuosina 2008–2012 analysoiduissa näytteissä ylittyi tässä muistiossa ehdotettu hengittävän fraktion viitearvo  $0,01 \text{ mg/m}^3$  35 prosentissa hengitysvyöhykkeeltä otetuista näytteistä (92/362 näytettä). Kiinteistä pisteistä kerätyissä näytteissä nähtiin  $0,01 \text{ mg/m}^3$  ylittäviä pitoisuuksia 22 prosentissa näytteistä (84/389 näytettä). Suojaimen sisäpuolelta oli kerätty vain kaksi näytettä. Näissä nikkeli- ja kromipitoisuudet olivat alhaisia:  $0,00002$  ja  $0,0024 \text{ mg/m}^3$ . Lisäksi analysoitiin 160 näytettä joiden osalta on epäselvää kuinka ne on kerätty. Pitoisuus  $0,01 \text{ mg/m}^3$  ylittyi 39 tapauksessa (24 %) (TTL 2013). Nikkelinvalmistuksen prosessimittauksia ei ole mukana Työterveyslaitoksen palvelumittauksissa.

Nikkelin elektrolyytisessä puhdistuksessa mitattujen nikkeliyhdisteiden pitoisuudet olivat alle  $0,04 \text{ mg Ni/m}^3$  suojaimen sisäpuolelta kerätyissä näytteissä (Kiilunen ym. 1997). Ruostumattoman teräksen hitsauksessa mitatut ilman nikkeli- ja kromipitoisuudet ovat tyypillisesti vaihdelleet välillä  $0,004$ – $0,063 \text{ mg Ni/m}^3$  (liukoinen nikkeli  $<0,001$ – $0,031 \text{ mg Ni/m}^3$ ) (TTL 2007).

Työterveyslaitoksen vuonna 1999 julkaisemassa tutkimuksessa selvitettiin hitsaajien altistumista metallihuuruille viidellä työpaikalla (Kiilunen ym. 1999). Nikkeli- ja kromipitoisuudet suojaimen sisäpuolelta mitattuna ( $n=11$ ) olivat  $0,0049$ – $0,063 \text{ mg/m}^3$  (keskiarvo  $0,02 \text{ mg/m}^3$ ) ruostumattoman teräksen MAG-täytelankahitsauksessa. Ruostumattoman ja seostamattoman teräksen MIG-hitsauksessa suojaimen sisäpuolelta mitattujen nikkeli- ja kromipitoisuuksien ( $n=5$ ) vaihteluväli oli  $0,021$ – $0,188 \text{ mg/m}^3$  (keskiarvo  $0,08 \text{ mg/m}^3$ ). Nikkelirikkaan erikoisteräksen MIG-hitsauksessa taas mitattiin ( $n=5$ ) nikkeli- ja kromitasoja vä-

lillä 0,0024–0,036 mg/m<sup>3</sup>. Haponkestävän teräksen plasmahitsauksessa havaitut pitoisuudet (n=4) (suojaimen sisäpuolella) olivat 0,0003–0,0062 mg/m<sup>3</sup> (Kiilunen ym. 1999).

Britanniassa tehtiin vuonna 2010 selvitys, jossa määritettiin mm. nikkelpitoisuuksia hitsaajien hengitysvyöhykkeeltä. Keskimääräiset pitoisuudet MAG-täytelanka-hitsauksessa (n=9) olivat 0,015 mg/m<sup>3</sup>, MIG-hitsauksessa (n=23) 0,028 mg/m<sup>3</sup>, sekä TIG-hitsauksessa (n=12) 0,014 mg/m<sup>3</sup> (HSE 2010). Britannian terveysturvaviranomaisten vuosina 2000–2010 suorittamissa mittauksissa (hengitysvyöhykenäytteet) todetut nikkelpitoisuudet olivat MIG-hitsauksessa 0,01–0,56 mg/m<sup>3</sup>, sekä 0–1,2 mg/m<sup>3</sup> yhdistelmämenetelmillä. (HSE 2010).

## Aineenvaihdunta

Nikkelille altistutaan työympäristössä pääasiallisesti hengitysteitse. Nikkelin imeytyminen hengitysteistä riippuu yhdisteiden liukoisuudesta: Liukoiset nikkeliyhdisteet imeytyvät keuhkoista lähes täysin (97–99 %) (EU 2008). Niukkaliukoiset yhdisteet jäävät hiukkaskoosta riippuen eri määrin keuhkoihin tai poistuvat puhdistusmekanismien kautta ruuansulatuskanavaan. Ruuansulatuskanavasta niukkaliukoisista nikkeliyhdisteistä imeytyy vain noin 0,1 % (Ishimatsu ym. 1995) kun taas liukoisista nikkeliyhdisteistä lähes 30 % voi imeytyä (EU 2008). Nikkelin imeytymien ihon läpi on vähäistä.

Nikkeli kulkeutuu elimistössä proteiineihin (albumiini, nikkeloplasmiini ja transferrini) sitoutuneena (Klein ja Costa 2007). Nikkelin on eläinkokeissa havaittu läpäisevän istukan (McNeely ym. 1971).

Elimistöön imeytynyt nikkeli poistuu altistumisreitistä riippumatta elimistöä pääasiassa virtsassa (EU 2008). Juomavedestä saadun nikkelin puoliintumisajat virtsassa vaihtelivat 19,9–26,7 tunnin välillä (Nielsen ym. 1999). Altistuttaessa liukoiselle nikkelille työperäisesti oli puoliintumisaika plasmassa 20–34 tuntia ja virtsassa 17–39 tuntia (Tossavainen ym. 1980).

Työperäisessä altistumisessa niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden, kuten nikkelioksidin, on todettu kertyvän keuhkoihin. Keuhkojen puhdistuman puoliintumisaika voi olla useita kuukausia (IARC 1990, 2012; Klein ja Costa 2007).

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

Maailmanlaajuisesti katsottuna nikkeli on yleisin kosketusihottuman aiheuttaja (Brydl ym. 2004; Thyssen ym. 2007). Herkimvät yksilöt saavat ihoreaktion jo 0,44 µg Ni/cm<sup>2</sup> nikkelpitoisuudessa (Fisher ym. 2005). Nikkelin on todettu aiheuttaneen myös ärsytysihottumaa elektroniikkateollisuuden työntekijöillä (Shiao ym. 2004). Nikkeli-sulfaatin ja yksittäistapauksissa myös metallisen nikkelin on raportoitu aiheuttaneen hengitystieherkistymistä työperäisen altistumisen seurauksena (EU, 2008).

Nikkeli ja nikkeliyhdisteet aiheuttivat Suomessa vuonna 2010 22 ammattitautia tai ammattitautiepäilyä. Suurin osa näistä oli allergisia kosketusihottumia (12 tapausta) (Oksa ym. 2012).

Nikkelin syöpää aiheuttava vaikutus on pitkään ollut tiedossa. Kohde-eliminä ovat

hengitystiet, pääasiassa keuhkot ja nenäontelot. Aiheesta on julkaistu useita epidemiologisia raportteja ja kirjallisuudessa on myös esitetty erilaisia arvioita siitä, eroaako metallisen nikkelin karsinogeenisuuspotentiaali, niukkaliukoisten tai liukoisten nikkelyhdisteiden karsinogeenisuudesta. Varmuudella tätä asiaa on kuitenkin vaikea selvittää epidemiologisen tiedon pohjalta, koska jokaisessa tutkimuksessa on esiintynyt altistumista erilaisille nikkeliomuodoille (SCOEL 2011).

Metallisen nikkelin ja nikkeli-lejeerinkien yhteyttä syöpiin on selvitetty muutamissa kohorteissa. Nikkelimetallille ja samanaikaisesti muille nikkelyhdisteille Iso-Britanniassa altistuneilla työntekijöillä nähtiin lisääntynyt keuhkosityövän ja nenän sivuontelosityövän riski. Kumulatiivisen altistumisdatan tilastollisissa vertailuissa syöpäfrekvenssit eivät kuitenkaan korreloineet metallisen nikkelin altistumisen kanssa (Doll 1990, IARC 1990, 2012). Kanadalaisten, metalliselle nikkelille korkeina pitoisuuksina (keskiarvo  $6 \text{ mg/m}^3$ ) altistuneilla työntekijöillä ( $n=718$ ) ei nähty kohonnutta keuhkosityöpäriskiä eikä havaittu nenän sivuontelosityöpiä (Egedahl ym. 2001). Nikkeli-lejeerinkiteollisuuden työntekijöiden kuolleisuutta syöpään selvitettiin laajassa kohortissa (31165 työntekijää) (Arena ym. 1998; Sivulka ja Seilkop 2009). Loppupäätelmänä kohortissa kerätyistä tiedoista todettiin, että ei-valkoihoisten miesten paksusuolen- ja valkoihoisten miesten munuaissyöpien riski oli hieman kohonnut, mutta ei nähty tilastollista yhteyttä syöpäkuolemien ja nikkeli-lejeerinkialtistumisen välillä.

Nikkelialtistumisen ja syöpien esiintyvyyden yhteyttä on selvitetty tutkimuksissa, joissa seurattiin vuosina 1916–1995 nikkelinrikastuksen eri vaiheisiin osallistuneita työntekijöitä norjalaisessa Kristiansandissa (Doll 1990; Andersen ym. 1996; Grimsrud ym. 2002, 2003, 2005). Raporteissa todettiin, että muihin nikkelyhdisteisiin verrattuna keuhkosityöpäriski oli suurin liukoisille nikkelyhdisteille altistuttaessa. Nähtiin myös selkeä korrelaatio liukenemattomille nikkelyhdisteille altistumisen ja keuhkosityövän välillä. Korrelaatiota havaittiin myös altistumisajan / työsuhteen pituuden ja sairastumisriskin välillä.

Suomessa on seurattu 369 Harjavallassa nikkelin rikastuksessa vuosina 1960–1995 työskennelleen työntekijän syöpäesiintyvyyttä (Karjalainen ym. 1992; Anttila ym. 1998). Pääasiassa liukoisille nikkelyhdisteille keskimäärin  $0,25 \text{ mg/m}^3$  pitoisuuksissa altistuneiden joukosta havaittiin kaksi nenäsyöpätapausta, sekä kohonnut keuhko- ja vatsasyövän riski. Sulatossa niukkaliukoisille nikkelyhdisteille altistuvien keuhkosityöpäriski oli myös kohonnut.

Venäläisessä tutkimuksessa nikkeli-puhdistamossa liukoisille nikkelyhdisteille altistuvilla naisilla (altistumistaso  $0,2 \text{ mg Ni/m}^3$ ) normaalien raskauksien osuus oli 29 %, kun se paikallisilla rakennustyöläisillä oli 39 % (Chashschin ym., 1994). Spontaani aborttien määrä oli 16 % (verrokkiryhmällä 9 %) ja epämuodostumien määrä elävänä syntyneillä 17 % (verrokkiryhmällä 6 %). Tutkimuksen toteutus ja raportointi olivat puutteellisia.

Verrattaessa nikkelin jalostuksessa liukoisille nikkelyhdisteille altistuvia naisia kontrolliryhmään ei havaittu eroja vastasyntyneiden sukupuolielinten kehityksessä, painossa, tai lihasten tai luuston kehityksessä. Spontaani aborttien määrä ei ollut tilastollisesti kohonnut (Vaktskjold ym. 2007, 2008a, 2008b).

## Eläin- ja solukokeiden havainnot

Nikkelin ja nikkelyhdisteiden pitkäaikaisen altistumisen on useissa tutkimuksissa havaittu aiheuttavan tulehduksellisia ja fibroottisia muutoksia hiirten ja rottien hengitysteissä.

Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla pitoisuustasoilla 0, 0,1, 0,4 ja 1,0 mg/m<sup>3</sup> (6 h/vrk; 5 vrk/vko) metallisen nikkelin havaittiin aiheuttavan kroonista keuhkotulehdusta sekä alveolaarista proteinoosia ja histiosytoosia kaikilla annostasoilla (Oller ym. 2008). Kasvainten esiintyvyydessä keuhkoissa tai muualla hengitysteissä ei havaittu eroa altistuneiden ja altistumattomien eläinten välillä. Altistuneilla koirasrotilla havaitun annoksesta riippuvan lisäyksen lisämunuaiskasvainten esiintyvyydessä (merkittävä annostasolla 0,4 mg Ni/m<sup>3</sup>) oletetaan olevan sekundaarinen keuhkovaikutuksille (Oller ym. 2008). Nikkelijauheen intratrakeaalinen annostus tai intraperitoneaalinen injektio sen sijaan ovat aiheuttaneet keuhkojen pahanlaatuisia kasvaimia (SCOEL 2011).

Liukenemattoman nikkelioksidin havaittiin 13 viikon hengitystiealtistumiskokeessa rotilla aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia, pigmentoitumista ja imukudoksen hyperplasiaa annostasoilla  $\geq 2,0$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NOAEC 0,9 mg Ni/m<sup>3</sup>) (NTP 1996a). Niukkaliukoinen nikkelisubsulfidi aiheutti vastaavia muutoksia annostasoilla  $\geq 0,2$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NOAEC 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>) (NTP 1996b). Liukoisen nikkelisulfaatin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia jo annostasolla 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996c). Keuhkovaikutusten lisäksi tutkimuksissa ei havaittu kasvaimia eikä muita terveysvaikutuksia.

Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla liukenemattoman nikkelioksidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia ja keuhkoepiteelin pigmentoitumista kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,5 mg Ni/m<sup>3</sup>) sekä imukudoksen hyperplasiaa annostasoilla  $\geq 1,0$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996a). Annostasoilla  $\geq 1,0$  mg Ni/m<sup>3</sup> esiintyi myös jonkin verran enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinoomia kuin altistumattomilla eläimillä. Niukkaliukoisen nikkelisubsulfidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia, keuhkoepiteelin ja imukudoksen hyperplasiaa ja fibroosia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>) sekä nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla (0,7 mg Ni/m<sup>3</sup>) (NTP 1996b). Kontrolliryhmään verrattuna altistuneilla eläimillä esiintyi merkittävästi enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinoomia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>). Liukoinen nikkelisulfaatti aiheutti tulehduksellisia ja fibrootisia muutoksia annostasoilla  $\geq 0,06$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NOAEC 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup>) sekä nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996c). Kasvaimiin viittaavia muutoksia ei havaittu.

Nikkelin mahdollista perimämyrkyllisyyttä on selvitetty useissa solu- ja eläinkokeissa. Tämänhetkisen arvion mukaan nikkelyhdisteiden genotoksisuus välittyy epäsuoran mekanismin kautta. Pääasiallisina mekanismeina pidetään happiradikaalien aiheuttamaa oksidatiivista stressiä, DNA:n korjaantumismekanismien estämistä, sekä epigeeneettisiä muutoksia (IARC 2012).

Eri nikkelyhdisteiden lisääntymismyrkyllisiä vaikutuksia on testattu eläinkokein. Selkeitä viitteitä lisääntymistoksisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu (EU 2008).

Eläinkokeiden perusteella nikkelyhdisteet, etenkin nikkelisulfaatti ja nikkelikloridi, aiheuttavat kehitysmyrkyllisyyttä, lähinnä lisääntyneitä sikiökuolemia. NOAEL näille vaikutuksille on arvioitu olevan 1,1 mg Ni/kg/pvä (EU 2008). Nikkelimetallin lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyyttä ei ole testattu eläinkokein.

## Nikkelin ja nikkelyhdisteiden luokituksesta ja riskinarvioinnista

Nikkelin karsinogeenisuuden pääsyynä pidetään Ni(II)-ionia, jonka pitoisuudet nousevat soluissa altistumisen seurauksena (koskee altistumista sekä liukoisille että liukenemattomille nikkelyhdisteille). Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC on luokitellut nikkelyhdisteet ihmiselle syöpää aiheuttaviksi (kategoria 1) (IARC 2012).

Maailman terveysjärjestö WHO on arvioinut nikkelijalostuksessa suoritettujen epidemiologisten tutkimusten perusteella nikkeli-altistumisen aiheuttamaksi keuhkosityöpäriskiksi  $3,8 \times 10^{-4}$  elinikäisessä altistumisessa pitoisuudelle  $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$  (WHO, 2000). Tämä tarkoittaa syöpäriskiä  $10 \times 10^{-3}$  (kymmenen syöpätapausta tuhatta altistunutta kohti) altistuttaessa koko työuran ajan ilmapitoisuudelle  $0,1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  (EU 2008).

Alankomaissa laaditun selvityksen päätelmänä oli, että liukoiset nikkeliyhdisteet pitäisi luokitella hedelmällisyyteen liittyen huolta aiheuttaviksi aineiksi, sekä sikiön kehitykselle haitallisiksi aineiksi. Nikkelimetallin ja liukenemattomien nikkeliyhdisteiden osalta ei ole viitteitä lisääntymis- tai kehitystoksisuudesta. (Health Council of the Netherlands 2003).

EU:ssa SCOEL arvioi, että nikkelin ja nikkeliyhdisteiden työhygieenisten raja-arvojen tulisi suojata sekä paikallisilta keuhkotulehdusvaikutuksilta että karsinogeenisilta vaikutuksilta (SCOEL 2011). Keuhkojen tulehdusvaikutusten osalta ei ole annosvastetietoa ihmisistä, minkä takia eläinkokeissa saatua tietoa on käytetty lähtökohtana SCOEL:in suosituksissa. Alhaisin NOAEC ( $0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) havaittiin  $2,5 \mu\text{m:n}$  nikkelisulfaattipartikkeleilla rotilla tehdyssä altistumiskokeessa (NTP 1996c). Huomioiden partikkeleiden kertyminen hengitysteihin, voidaan arvioida, että tämä vastaa ihmisen altistumista tasolla  $0,016 \text{ mg}/\text{m}^3$  (Oller ja Oberdörster 2010). Lisäksi SCOEL huomioi mahdolliset toksikodynaamiset eroavaisuudet ihmisen ja rotan välillä, sekä kroonisen altistumisen aiheuttaman partikkelideposition päätyessään raja-arvosuosituksensa  $0,005 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  (8 h). Nikkelisulfaatilla tehdyn altistumiskokeen partikkelikoon perusteella SCOEL:in raja-arvosuositus koskee alveolijaetta. Myös nikkelimetallilla ja liukenemattomilla nikkeliyhdisteillä on eläinkokeissa havaittu inflammatorisia vaikutuksia. SCOEL:in suositus koskee metallista nikkeliä, liukenemattomia nikkeliyhdisteitä ja liukoisia nikkeliyhdisteitä (SCOEL 2011).

Syöpävaikutuksilta suojaamiseksi raja-arvon tulee SCOEL:in mukaan huomioida myös isommat, hengittyvät hiukkaset, jotka mm. voivat aiheuttaa nenäsyöpää (SCOEL 2011). Grimsrud ym. (2002) tutkimuksessa havaittiin kohonnut keuhkosityöpäriski altistumistasolla  $1,6 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{vuotta}$ . Verrattaessa tätä koko työelämän kestävään altistumiseen (40 vuotta), tarkoittaisi se altistumistasoa  $0,04 \text{ mg}/\text{m}^3$ , jos kyseessä olisi lineaarinen annos-vastesuhde. Tämän pohjalta SCOEL suosittelee hengittyvän fraktion raja-arvoksi (8 h)  $0,01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$  liukenemattomille ja liukoisille nikkeliyhdisteille. Suositus ei koske nikkelimetallia, koska ihmis- ja eläindatan perusteella ei ole viitteitä siitä, että se olisi syöpää aiheuttava.

## HTP-arvon perusteet

Altistuminen nikkelimetalleille ja nikkeliyhdisteille hengitysteitse aiheuttaa tulehdusreaktioita keuhkoissa. Lisäksi nikkeliyhdisteille altistumista on epidemiologisissa tutkimuksissa ja eläinkokeissa liitetty kohonneeseen keuhko- ja nenäsyöpäriskiin. On arvioitu, että syöpävaikutukset syntyvät epäsuoran genotoksisuusmekanismin kautta, ja että vaikutuksilla on kynnyksiarvo. Nikkeli ja nikkeliyhdisteet voivat lisäksi aiheuttaa ihon tai hengitysteiden herkistymistä.

HTP-arvon tulisi ottaa huomioon sekä keuhkotulehdusvaikutukset että syöpävaikutukset. Näin ollen on perusteltua antaa HTP-arvot sekä alveolifraktiolle että hengittyvälle fraktiolle.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että nikkelin ja nikkeliyhdisteiden terveyshaittoja voidaan vähentää asettamalla seuraavat 8 tunnin HTP-arvot:

- nikkelimetallin sekä liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkeliyhdisteiden alveolifraktio: 0,01 mg Ni/m<sup>3</sup>
- liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkeliyhdisteiden hengittyvä fraktio: 0,05 mg Ni/m<sup>3</sup>.

Joillakin aloilla voivat edellä esitettyjä HTP-arvoja vastaavat työilman pitoisuudet olla vaikeasti saavutettavissa. Sellaisissa tapauksissa on syytä kiinnittää erityistä huomiota riskinhallintakeinojen parantamiseen sekä henkilösuojainten oikeanlaiseen käyttöön.

Koska haittavaikutuksia saattaa mahdollisesti esiintyä myös esitettyjä HTP-arvoja alhaisemmilla altistumistasoilla, on nikkelin HTP-arvot syytä ottaa uudelleentarkasteluun lähivuosina.



## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

| Asettaja      | Vuosi | Vertailuaika |  |        |   | Huomautus |
|---------------|-------|--------------|--|--------|---|-----------|
|               |       | 8 h          |  | 15 min |   |           |
|               |       | ppm          | mg/m <sup>3</sup>  | ppm    | mg/m <sup>3</sup>   |           |
| Suomi         | 2011  | -            | 1<br>(Ni-metalli)<br>0,1<br>(Ni-yhdisteet)   | -      | -   | Ni        |
| Ruotsi        | 2012  | -            | 0,5 <sup>a</sup><br>(Ni-metalli)<br>0,1 <sup>a</sup><br>(Ni-yhdisteet)   | -      | -   |           |
| Norja         | 2010  | -            | 0,05<br>(Ni-metalli ja<br>Ni-yhdisteet)  | -      | -   |           |
| Tanska        | 2012  | -            | 0,05<br>(Ni-metalli ja<br>liukenemattomat Ni-<br>yhdisteet)<br>0,01<br>(liukoiset Ni-<br>yhdisteet)  | -      | -   |           |
| EU (SCOEL)    | 2011  | -            | 0,005<br>(alveolijae; Ni-<br>metalli sekä<br>epäorgaaniset<br>yhdisteet)<br>0,01<br>(hengittyvä jae;<br>Ni-yhdisteet, ei<br>koske Ni-<br>metallia) | -      | -   | Ni        |
| Alankomaat    |       | -            | -  | -      | -   |           |
| Iso-Britannia | 2011  | -            | 0,5<br>(liukenemattomat Ni-<br>yhdisteet)<br>0,1<br>(liukoiset Ni-<br>yhdisteet)   | -      | -   |           |
| Itävalta      |       |              | 0,5<br>(Ni-metalli ja<br>liukenemattomat Ni-<br>yhdisteet)<br>0,05<br>(liukoiset Ni-<br>yhdisteet)   |        | 0,5<br>(Ni-metalli ja<br>liukenemattomat Ni-<br>yhdisteet)<br>0,1<br>(liukoiset Ni-<br>yhdisteet) |           |
| Latvia        |       |              | 0,05<br>(Ni-metalli)   |        |   |           |
| Ranska        |       | -            | 1<br>(Ni-metalli)  | -      |   |           |
| Saksa         |       | -            | -  | -      | -   |           |

| Asettaja       | Vuosi | Vertailuaika |   |   |   | Huomautus |
|----------------|-------|--------------|---|---|---|-----------|
| Sveitsi        | 2013  | -            | 0,5<br>(Ni-metalli)<br>0,05<br>(liukenemattomat ja liukoiset Ni-yhdisteet)  | - | - |           |
| USA - NIOSH    |       | -            | 0,015<br>(Ni-metalli, liukenemattomat ja liukoiset Ni-yhdisteet)  | - | - |           |
| USA - ACGIH    | 2013  | -            | 1,5<br>(Ni-metalli)<br>0,2<br>(Liukenemattomat Ni-yhdisteet)<br>0,1<br>(Liukoiset Ni-yhdisteet)                               |   |   |           |
| Ehdotus, Suomi | 2014  | -            | 0,01<br>(alveolijae; Ni-metalli sekä epäorgaaniset yhdisteet)<br>0,05<br>(hengittävä jae; Ni-yhdisteet, ei koske Ni-metallia) | - | - | Ni        |

## Viitteet

- Andersen A, Berge SR ym. (1996) Exposure to nickel compounds and smoking in relation to lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53:708-713.
- Anttila A, Pukkala E ym. (1998) Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Occup Environ Med* 53:708-713.
- Arena VC, Sussman NB ym. (1998) Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. *J Occup Environ Med* 40:907-916.
- Brydl L, Hindsberger C ym. (2004) Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol* 123:1025-9.
- Chashschin V, Artunina G ym. (1994) Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 148:287-91.
- Doll R (1990) Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health* 16:1-82.
- Egedahl R, Carpenter M ym. (2001) Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertilizer complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-1995). *Occup Environ Med* 58:711-715.
- EU (2008) European Union risk assessment report. Nickel.  
<http://echa.europa.eu/documents/10162/cefda8bc-2952-4c11-885f-342aacf769b3>
- EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.
- EY (1994) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi EY/94/27 tiettyjen vaarallisten aineiden ja valmisteiden markkinoille saattamisen ja käytön rajoituksia koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun direktiivin 76/769/ETY muuttamisesta kahdennentoista kerran.
- Fisher L, Menne T ym. (2005) Experimental nickel elicitation thresholds - a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis* 52:57-64.
- Grimsrud TK, Berge SR ym. (2002) Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 156:1123-1132.
- Grimsrud TK, Berge SR ym. (2003) Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers: 1953-2000. *J Environ Monit* 5:190-197.
- Grimsrud TK, Berge SR ym. (2005) Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 16:146-154.
- Health Council of the Netherlands (2003) Nickel and its compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. 2003/05OSH. Haag.  
<http://gr.nl/sites/default/files/03@05osh.pdf>

HSE (2010) A small survey of exposure to stainless steel welding fume. RR770. Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside. <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr770.pdf>

IARC (2012) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 100C. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php>

IARC (1990) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, nickel and welding. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/index.php>

Ishimatsu S, Kawamoto T ym. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol Trace Elements Res* 49:43–52.

Karjalainen S, Kerttula R ym. (1992) Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 63:547-551.

Kiilunen M, Teräsahde P ym. (1999). Altistuminen hitsaussavulle täytelanka- ja plasmahitsauksessa. Työterveyslaitos, Helsinki.

Kiilunen M, Utela J, ym. (1997) Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann Occup Hyg* 41:167-88.

Klein C ja Costa M (2007) Nickel. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, Friberg L. *Handbook on the toxicology of metals*. Burlington: Elsevier. pp. 743-58.

McNeely M, Sunderman F Jr ym. (1971) Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clin Chem* 17:1123-8.

Nielsen G, Söderberg U ym. (1999) Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 154:67-75.

NTP (1996a). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No: 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 451 (NIH Publication No. 96-3370). National Institutes of Health, Springfield (VA).

NTP (1996b). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulphide (CAS No: 12035-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 453 (NIH Publication No. 96-3370). National Institutes of Health, Springfield (VA).

NTP (1996c). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate (CAS No: 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 454 (NIH Publication No. 96-3370). National Institutes of Health, Springfield (VA).

Oksa P, Palo L, ym. (2012) Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2010. Työperäisten sairauksien rekisteriin kirjatut uudet tapaukset. Työterveyslaitos, Helsinki.

[http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/ammattitaudit/Documents/Ammattitaudit\\_2010.pdf](http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/ammattitaudit/Documents/Ammattitaudit_2010.pdf)

Oller A, Kirkpatrick D ym. (2008) Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 233:262-75.

Oller AR, Oberdörster G (2010) Incorporation of particle size differences between animal studies and human workplace aerosols for deriving exposure limit values. *Regul Toxicol Pharmacol* 57:181-194.

Saalo A, Soosaar A ym. (2012) ASA 2010, Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki. [http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA\\_2010.pdf](http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2010.pdf)

Saalo A, Vainiotalo S ym. (2010) Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004–2007. Työterveyslaitos, Helsinki.

SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for nickel and inorganic nickel compounds. SUM 85. European Commission.

Shiao J, Sheu H ym. (2004) Prevalence and risk factors of occupational hand dermatoses in electronics workers. *Toxicol Ind Health* 20:1-7.

Sivulka DJ ja Seilkop SK (2009) Reconstruction of historical exposures in the U.S. nickel alloy industry and the implications for carcinogenic hazard and risk assessments. *Regul Toxicol Pharmacol* 53:174-185.

Thyssen, JP, Linneberg A ym. (2007) The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 57: 287-299.

Tossavainen A, Nurminen M ym. (1980) Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *British J Ind Med* 37:285-91.

TTL (2013): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. [http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten\\_altistumismittausten\\_rekisteri/Sivut/default.aspx](http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx)

TTL (2007). KAMAT-tietokortit. Levyseppä-hitsaajan työ. Työterveyslaitos, Helsinki. (<http://www.ttl.fi/kamat>)

Vaktskjold A, Talykova LV ym. (2007) Small-for-gestational age newborns of female refinery workers exposed to nickel. *Int J Occup Med Environ Health* 20:327-338.

Vaktskjold A, Talykova LV ym. (2008a) Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med* 51:825-833. Erratum in *Am J Ind Med* 51:881.

Vaktskjold A, Talykova LV ym (2008b) Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. *Int J Environ Health Res* 18:99-115.

WHO (2000). Air Quality Guidelines for Europe. Geneva: World Health Organization.

## Nikkeli ja sen yhdisteet

### BIOLOGISTEN NÄYTTEIDEN VIITERAJA-ARVOJEN PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

Kromi

|                        |   |
|------------------------|---|
| <i>CAS No:</i>         | 7440-47-3                                       |
| <i>Indeksinumero:</i>  | 028-002-00-7                                    |
| <i>EINECS No:</i>      | 231-111-4                                       |
| <i>Kaava:</i>          | Ni  |
| <i>Molekyylipaino:</i> | 58,6934   |
| <i>Muuntokerroin:</i>  | 1 µg = 0,017 µmol                               |
| <i>Sulamispiste:</i>   | 1455 °C   |
| <i>Kiehumispiste:</i>  | 2913 °C   |
| <i>Tiheys:</i>         | 8,908×10 <sup>3</sup> kg/m <sup>3</sup> (20 °C) |

Nikkeli esiintyy yhdisteissä yleensä hapetusluvulla +2, mutta myös hapetusaste +3 on mahdollinen. Vesiliukoisia nikkeliyhdisteitä ovat mm. nikkelikloridi, nikkelisulfaatti, nikkelinitraatti ja nikkeliaseaatti. Nikkelisubsulfiidi kuuluu niukkaliukoisiin nikkeliyhdisteisiin. Liukenemattomia nikkeliyhdisteitä ovat mm. nikkelimonoksidi ja nikkelisulfiidi. Esimerkkejä Suomessa käytössä olevista nikkeliyhdisteistä ja niiden luokituksista (EY 2008) on esitetty alla.

#### Nikkeli (CAS 7440-02-0)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Skin Sens. 1 (H317), Carc. 2 (H351), STOT RE 1 (H372), Aquatic chronic 3 (H412)

#### Nikkelihydroksidi (CAS 12054-48-7)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Acute Tox. 4 (H302, H332), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), Repr. 1B (H360D), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

#### Nikkelimonoksidi (CAS 1313-99-1)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Skin Sens. 1 (H317), Carc. 1A (H350i), STOT RE 1 (H372), Aquatic chronic 4 (H413)

**Nikkelikarboonyyli** (CAS 13463-39-3)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Flam. liq. 2(H225), Aqute Tox. 2 (H330), Carc. 2 (H351), Repr. 1B (H360D), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

**Nikkelisulfaatti** (CAS 7786-81-4)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Acute Tox. 4 (H302, H332), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), Repr. 1B (H360D), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

**Nikkelisulfidi** (CAS 11113-75-0)

**CLP-Luokitus** (EY 1272/2008, Annex VI): Skin Sens. 1 (H317), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

**Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset**

Nikkelin pääasiallinen lähde ovat sulfidimalmit, joista tärkein on pentlandiitti ((Fe,Ni)<sub>9</sub>S<sub>8</sub>). Malmi pasutetaan esisulatteeksi, josta rauta poistetaan konvertterissa silikaattina. Epäpuhtautena oleva kupari erotetaan vaahdottamalla ja nikkeli pelkistetään hiilellä metalliseksi nikkeliiksi. Prosessin alkupäässä nikkeli esiintyy niukkaliukoisena sulfidina mutta nikkelin puhdistus elektrolyyttisesti tapahtuu nikkelikloridin ja -sulfaatin liuoksesta.

Suurin osa nikkelistä käytetään seosmetallina erilaisissa teräksissä, jossa sen määrä vaihtelee riippuen terästyypistä. Erikoisteräksissä nikkelin osuus voi olla jopa 60 %. Seostettua terästä työstettäessä syntyy nikkeliä sisältävää pölyä ja huujuja. Nikkelin määrään pölyissä ja huujuissa vaikuttavat työstettävän teräksen koostumus ja käytettävä työstötekniikka. Teräksen lisäksi nikkeliä käytetään myös useissa muissa metalliseoksissa, mm. uushopeassa ja koruissa. Nikkelilejeerinkejä käytetään myös eurokoloissa.

Nikkeliä ja sen yhdisteitä käytetään myös katodinikkelin valmistuksessa elektrolyyttistä prosessia varten. Elektrolyyttisessä pintakäsittelyssä nikkeliä käytetään liukoisena nikkelikloridina ja -sulfaattina. Sulalla nikkelimetallilla voidaan pinnoittaa kappaleita ruiskuttamalla. Nikkeliyhdisteitä käytetään väriaineseoksissa keramiikka-, lasi- ja emali-, sekä vaateteollisuudessa. Nikkeliä on myös paristoissa sekä laboratoriovälineissä. Nikkeliä käytetään katalyysaattorimateriaalina mm. petrokemian ja elintarvikemian prosesseissa ja pelkistimenä kemianteollisuudessa.

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin tietojen mukaan nikkeliä valmistettiin Suomessa 41554 tonnia vuonna 2011. Lisäksi Suomeen tuotiin 379 tonnia nikkeliä. Tärkeimpiä käyttökohteita olivat hitsaus- ja juottotuotteet, maalit, lakat ja vernissat, sekä muut kemikaalit. Tärkeimpiä nikkeliyhdisteitä Suomen markkinoilla ovat nikkelisulfidi (2011 valmistus 21605 tonnia; ei maahantuontia; esiintyy välituotteissa ja käytetään myös metallien jalostuksessa), nikkelisulfaatti (2011 valmistus 1568 tonnia ja maahantuonti 16 tonnia; käyttö pääasiassa pintakäsittelyaineissa), sekä nikkelihydroksidi (ennuste vuodelle 2012 valmistus 1092 tonnia, maahantuonti 75 tonnia; käyttö välituotteissa ja väriaineissa). Nikkelimonoksidin valmistusvolyymi vuonna 2011 oli 149 tonnia ja maahantuonti 370 tonnia. Nikkelimonoksidia käytettiin lähinnä prosessin säätäjissä ja väriaineissa. Pintakäsittelyaineena käytettävää nikkelikloridia ja nikkelinitraattia tuotiin maahan pieniä määriä.

REACH-rekisteröintien yhteydessä nikkelimille ja eri nikkeliyhdisteille on annettu toistuvaan altistukseen sekä lisääntymismyrkyllisyyteen perustuva työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvo  $0,05 \text{ mg/m}^3$  (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>). Tietokannasta ei ilmene, onko arvo annettu tietynkokoiselle hiukkasfraktiolle. Ei myöskään ilmene, koskeeko yhdisteille annettu DNEL kyseisten yhdisteiden pitoisuutta sellaiseenaan, vai yhdisteessä olevaa nikkelimäärää.

EU:n direktiivi 94/27/EY rajoittaa nikkelin vapautumista sellaisista tuotteista, jotka joutuvat suoraan ja pitkäaikaiseen kosketukseen ihon kanssa. Tällaisista tuotteista nikkeliä saa vapautua korkeintaan  $0,5 \text{ } \mu\text{g/cm}^2/\text{viikko}$  (EY 1994). Direktiivin tarkoituksena on estää herkistymistä nikkelimille.  $0,5 \text{ } \mu\text{g/cm}^2/\text{viikko}$  on myös raja nikkeli- ja kromi-yhdisteiden luokitukselle ihoa herkistäväksi (EU 2008).

#### *Työperäinen altistuminen*

Suomessa nikkeli ja nikkeliyhdisteet kuuluvat työpaikkojen yleisimpiin karsinogeenisiin aineisiin. Vuonna 2010 ilmoitettiin ASA-rekisteriin 6578 nikkelimille tai nikkeliyhdisteille työssään altistuvaa henkilöä, joista valtaosa oli hitsaajia ja kaasuleikkaajia, levyseppiä, koneiden asentajia ja korjaajia sekä sulatto- ja sulatusuunityöntekijöitä. Nikkelille altistuvien joukossa oli myös mm. laborantteja, metallin pintakäsittelyä ja viimeistelyä tekeviä henkilöitä, putkiasentajia, rakennustyöntekijöitä, sekä kemianteollisuuden prosessinhoitajia (Saalo ym. 2012).

Työterveyslaitoksen analysoimien työntekijöiden biomonitorointinäytteiden ( $n=1294$ ) nikkelpitoisuuksien keskiarvo oli vuonna 2011  $0,06 \text{ } \mu\text{mol/l}$  virtsaa ja mediaani  $0,02 \text{ } \mu\text{mol/l}$ . Iso osa näytteistä oli henkilöiltä, jotka työskentelevät malmin käsittelyssä tai nikkelin puhdistuksessa. Korkeimmat pitoisuudet mitattiin pintakäsittelyssä (Kiilunen 2013).

### **Nikkelin altistumistasojen ja virtsapitoisuuksien korrelaatiosta**

Työssään altistumattomien virtsan nikkelpitoisuus on yleensä (95 % mittauksista) alle  $0,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$  (Kiilunen 1994).

Liukoisille nikkeliyhdisteille (nikkelisulfaatti) elektrolyytisessä pintakäsittelyssä altistuneilla työntekijöillä havaittiin korrelaatio virtsan nikkelpitoisuuden ja työpaikan ilmasta mitattujen nikkelpitoisuuksien välillä ( $r = 0,96$ ). Ilman nikkelpitoisuudet olivat  $0,0028\text{--}0,12 \text{ mg Ni/m}^3$  ja virtsan nikkelpitoisuudet työvuoron jälkeen  $0,05\text{--}0,78 \text{ } \mu\text{mol/l}$  (Oliveira ym. 2000). Suomalaisessa pintakäsittelyä (nikkelisulfaatti-nikkelikloridi) koskeneessa tutkimuksessa havaittiin korrelaatio työpaikan ilman nikkelpitoisuuden ja työntekijöiden virtsan nikkelpitoisuuden välillä työvuoron jälkeen ( $r = 0,82$ ) ja työvuoron jälkeisenä aamuna ( $r = 0,96$ ). Tutkimuksessa mitatut ilman nikkelpitoisuudet olivat  $0,03\text{--}0,16 \text{ mg/m}^3$  ja virtsan nikkelpitoisuudet  $0,5\text{--}0,17 \text{ } \mu\text{mol/l}$  (Tola ym. 1979). Toisessa pintakäsittelyä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin heikko korrelaatio ( $r = 0,17$ ) ilman nikkelpitoisuuden ja työvuoron jälkeisen virtsan nikkelpitoisuuden välillä. Mitatut ilman nikkelpitoisuudet olivat  $<0,003\text{--}0,27 \text{ mg Ni/m}^3$  ja virtsan nikkelpitoisuudet työvuoron jälkeen  $0,06\text{--}0,55 \text{ } \mu\text{mol/l}$  (Mäkinen ym. 2001).

Yllä mainittujen tutkimusten tuloksista laskettujen regressioyhtälöiden perusteella liukoisten nikkeliyhdisteiden ilman nikkelpitoisuutta  $0,001 \text{ mg Ni/m}^3$  vastaava virtsan nikkelpitoisuus on  $0,03\text{--}0,1 \text{ } \mu\text{mol/l}$ , eli keskimäärin altistumattomien viitearvon  $0,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$  tasolla. Pitoisuutta  $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$  vastaava virtsan nikkelpitoisuus on noin  $0,2$



$\mu\text{mol/l}$  ja  $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$  vastaava virtsan nikkelpitoisuus noin  $1 \mu\text{mol/l}$ . Saksan DFG:n arvion mukaan altistuminen liukoille nikkelyhdisteille tasolla  $0,025 \text{ mg/m}^3$  johtaa virtsan nikkelpitoisuuteen  $0,43 \mu\text{mol/l}$  ( $25 \mu\text{g/l}$ ) (DFG 2012).

Tutkimuksissa ei ole havaittu selvää korrelaatiota ilman nikkelpitoisuuden ja virtsan nikkelpitoisuuden välillä altistuttaessa niukkaliukoille nikkelyhdisteille (Kiilunen ym. 1999; Kiilunen 2005; Stridsklev ym. 2004, 2007). Saksassa DFG on arvioinut metallisen nikkelin ja niukkaliukoisten nikkelyhdisteiden ilmapitoisuuden  $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$  vastaavan  $0,25 \mu\text{mol/l}$  ( $15 \mu\text{g/l}$ ) nikkelpitoisuutta virtsassa (DFG, 2012). Ilman nikkelpitoisuuksissa  $0,01$  ja  $0,001 \text{ mg Ni/m}^3$  virtsan nikkelpitoisuudet jäivät ilmeisesti altistumattomien viitearvon  $0,05 \mu\text{mol/l}$  tasolle tai sen alle.

## Aineenvaihdunta

Nikkelille altistutaan työympäristössä pääasiallisesti hengitysteitse. Nikkelin imeytyminen hengitysteistä riippuu yhdisteiden liukoisuudesta: Liukoiset nikkelyhdisteet imeytyvät keuhkoista lähes täysin (97–99 %) (EU 2008). Niukkaliukoiset yhdisteet jäävät hiukkaskoosta riippuen eri määrin keuhkoihin tai poistuvat puhdistusmekanismien kautta ruuansulatuskanavaan. Ruuansulatuskanavasta niukkaliukoisista nikkelyhdisteistä imeytyy vain noin 0,1 % (Ishimatsu ym. 1995) kun taas liukoisista nikkelyhdisteistä lähes 30 % voi imeytyä (EU 2008). Nikkelin imeytymien ihon läpi on vähäistä.

Nikkeli kulkeutuu elimistössä proteiineihin (albumiini, nikkeloplasmiini ja transferriini) sitoutuneena (Klein ja Costa 2007). Nikkelin on eläinkokeissa havaittu läpäisevän istukan (McNeely ym. 1971).

Elimistöön imeytynyt nikkeli poistuu altistumisreitistä riippumatta elimistöstä pääasiassa virtsassa (EU 2008). Juomavedestä saadun nikkelin puoliintumisajat virtsassa vaihtelivat 19,9–26,7 tunnin välillä (Nielsen ym. 1999). Altistuttaessa liukoille nikkeliä työperäisesti oli puoliintumisaika plasmassa 20–34 tuntia ja virtsassa 17–39 tuntia (Tossavainen ym. 1980).

Työperäisessä altistumisessa niukkaliukoisten nikkelyhdisteiden, kuten nikkelioksidin, on todettu kertyvän keuhkoihin. Keuhkojen puhdistuman puoliintumisaika voi olla useita kuukausia (IARC 1990, 2012; Klein ja Costa 2007).

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

Maailmanlaajuisesti katsottuna nikkeli on yleisin kosketushottuman aiheuttaja (Brydl ym. 2004; Thyssen ym. 2007). Herkimmät yksilöt saavat ihoreaktion jo  $0,44 \mu\text{g Ni/cm}^2$  nikkelpitoisuudessa (Fisher ym. 2005). Nikkelin on todettu aiheuttaneen myös ärsytysihottumaa elektroniikkateollisuuden työntekijöillä (Shiao ym. 2004). Nikkeli-sulfaatin ja yksittäistapauksissa myös metallisen nikkelin on raportoitu aiheuttaneen hengitystieherkistymistä työperäisen altistumisen seurauksena (EU, 2008).

Nikkeli ja nikkelyhdisteet aiheuttivat Suomessa vuonna 2010 22 ammattitautia tai ammattitautiepäilyä. Suurin osa näistä oli allergisia kosketushottumia (12 tapausta) (Oksa ym. 2012).

Nikkelin syöpää aiheuttava vaikutus on pitkään ollut tiedossa. Kohde-eliminä ovat hengitystiet, pääasiassa keuhkot ja nenäontelot. Aiheesta on julkaistu useita epidemio-

logisia raportteja ja kirjallisuudessa on myös esitetty erilaisia arvioita siitä, eroaako metallisen nikkelin karsinogeenisuuspotentiaali, niukkaliukoisten tai liukoisten nikkeliyhdisteiden karsinogeenisuudesta. Varmuudella tätä asiaa on kuitenkin vaikea selvittää epidemiologisen tiedon pohjalta, koska jokaisessa tutkimuksessa on esiintynyt altistumista erilaisille nikkelimuodoille (SCOEL 2011).

Metallisen nikkelin ja nikkelilejeerinkien yhteyttä syöpiin on selvitetty muutamissa kohorteissa. Nikkelimetallille ja samanaikaisesti muille nikkeliyhdisteille Iso-Britanniassa altistuneilla työntekijöillä nähtiin lisääntynyt keuhkosyövän ja nenän sivuontelosyövän riski. Kumulatiivisen altistumisdatan tilastollisissa vertailuissa syöpäfrekvenssit eivät kuitenkaan korreloineet metallisen nikkelin altistumisen kanssa (Doll 1990, IARC 1990, 2012). Kanadalaisten, metalliselle nikkelille korkeina pitoisuuksina (keskiarvo 6 mg/m<sup>3</sup>) altistuneilla työntekijöillä (n=718) ei nähty kohonnuttua keuhkosyöpäriskiä eikä havaittu nenän sivuontelosyöpiä (Egedahl ym. 2001). Nikkelilejeerinkiteollisuuden työntekijöiden kuolleisuutta syöpään selvitettiin laajassa kohortissa (31165 työntekijää) (Arena ym. 1998; Sivulka ja Seilkop 2009). Loppupäätelmänä kohortissa kerätyistä tiedoista todettiin, että ei-valkoihoisten miesten paksusuolen- ja valkoihoisten miesten munuaissyöpien riski oli hieman kohonnut, mutta ei nähty tilastollista yhteyttä syöpäkuolemien ja nikkelilejeerinkialtistumisen välillä.

Nikkeli-altistumisen ja syöpien esiintyvyyden yhteyttä on selvitetty tutkimuksissa, joissa seurattiin vuosina 1916–1995 nikkelinrikastuksen eri vaiheisiin osallistuneita työntekijöitä norjalaisessa Kristiansandissa (Doll 1990; Andersen ym. 1996; Grimsrud ym. 2002, 2003, 2005). Raporteissa todettiin, että muihin nikkeliyhdisteisiin verrattuna keuhkosyöpäriski oli suurin liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa. Nähtiin myös selkeä korrelaatio liukenemattomille nikkeliyhdisteille altistumisen ja keuhkosyövän välillä. Korrelaatiota havaittiin myös altistumisajan / työsuhteen pituuden ja sairastumisriskin välillä.

Suomessa on seurattu 369 Harjavallassa nikkelin rikastuksessa vuosina 1960–1995 työskennelleen työntekijän syöpäesiintyvyyttä (Karjalainen ym. 1992; Anttila ym. 1998). Pääasiassa liukoisille nikkeliyhdisteille keskimäärin 0,25 mg/m<sup>3</sup> pitoisuuksissa altistuneiden joukosta havaittiin kaksi nenäsyöpätapausta, sekä kohonnut keuhko- ja vatsasyövän riski. Sulatossa niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille altistuvien keuhkosyöpäriski oli myös kohonnut.

Venäläisessä tutkimuksessa nikkelipuhdistamossa liukoisille nikkeliyhdisteille altistuvilla naisilla (altistumistaso 0,2 mg Ni/m<sup>3</sup>) normaalien raskauksien osuus oli 29 %, kun se paikallisilla rakennustyöläisillä oli 39 % (Chashschin ym. 1994). Spontaani aborttien määrä oli 16 % (verrokkiryhmällä 9 %) ja epämuodostumien määrä elävänä syntyneillä 17 % (verrokkiryhmällä 6 %). Tutkimuksen toteutus ja raportointi olivat puutteellisia.

Verrattaessa nikkelin jalostuksessa liukoisille nikkeliyhdisteille altistuvia naisia kontrolliryhmään ei havaittu eroja vastasyntyneiden sukupuolielinten kehityksessä, painossa, tai lihasten tai luuston kehityksessä. Spontaani aborttien määrä ei ollut tilastollisesti kohonnut (Vaktskjold ym. 2007, 2008a, 2008b).

## Eläin- ja solukokeiden havainnot

Nikkelin ja nikkeliyhdisteiden pitkäaikaisen altistumisen on useissa tutkimuksissa havaittu aiheuttavan tulehduksellisia ja fibroottisia muutoksia hiirten ja rottien hengitysteissä.

Kahden vuoden hengitystiealtistuskokeessa rotilla pitoisuustasoilla 0, 0,1, 0,4 ja 1,0

mg/m<sup>3</sup> (6 h/vrk; 5 vrk/vko) metallisen nikkelin havaittiin aiheuttavan kroonista keuhkotulehdusta sekä alveolaarista proteinoosia ja histiosytoosia kaikilla annostasoiilla (Oller ym. 2008). Kasvainten esiintyvyydessä keuhkoissa tai muualla hengitysteissä ei havaittu eroa altistuneiden ja altistumattomien eläinten välillä. Altistuneilla koirasrotilla havaitun annoksesta riippuvan lisäyksen lisämunuaiskasvainten esiintyvyydessä (merkittävä annostasolla 0,4 mg Ni/m<sup>3</sup>) oletetaan olevan sekundaarinen keuhkovaikutuksille (Oller ym. 2008). Nikkelijauheen intratrakeaalinen annostus tai intraperitoneaalinen injektio sen sijaan ovat aiheuttaneet keuhkojen pahanlaatuisia kasvaimia (SCOEL 2011).

Liukenemattoman nikkelioksidin havaittiin 13 viikon hengitystiealtistumiskokeessa rotilla aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia, pigmentoitumista ja imukudoksen hyperplasiaa annostasoiilla  $\geq 2,0$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NOAEC 0,9 mg Ni/m<sup>3</sup>) (NTP 1996a). Niukkaliukoinen nikkelisubsulfidi aiheutti vastaavia muutoksia annostasoiilla  $\geq 0,2$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NOAEC 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>) (NTP 1996b). Liukoisen nikkelisulfaatin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia jo annostasolla 0,06 mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996c). Keuhkovaikutusten lisäksi tutkimuksissa ei havaittu kasvaimia eikä muita terveysvaikutuksia.

Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla liukenemattoman nikkelioksidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia ja keuhkoepiteelin pigmentoitumista kaikilla annostasoiilla (LOAEC 0,5 mg Ni/m<sup>3</sup>) sekä imukudoksen hyperplasiaa annostasoiilla  $\geq 1,0$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996a). Annostasoiilla  $\geq 1,0$  mg Ni/m<sup>3</sup> esiintyi myös jonkin verran enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinomia kuin altistumattomilla eläimillä. Niukkaliukoisen nikkelisubsulfidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia, keuhkoepiteelin ja imukudoksen hyperplasiaa ja fibroosia kaikilla annostasoiilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>) sekä nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla (0,7 mg Ni/m<sup>3</sup>) (NTP 1996b). Kontrolliryhmään verrattuna altistuneilla eläimillä esiintyi merkittävästi enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinomia kaikilla annostasoiilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup>). Liukoinen nikkelisulfaatti aiheutti tulehduksellisia ja fibrootisia muutoksia annostasoiilla  $\geq 0,06$  mg Ni/m<sup>3</sup> (NOAEC 0,03 mg Ni/m<sup>3</sup>) sekä nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,1 mg Ni/m<sup>3</sup> (NTP 1996c). Kasvaimiin viittaavia muutoksia ei havaittu.

Nikkelin mahdollista perimämyrkyllisyyttä on selvitetty useissa solu- ja eläinkokeissa. Tämänhetkisen arvion mukaan nikkeliyhdisteiden genotoksisuus välittyy epäsuoran mekanismin kautta. Pääasiallisina mekanismeina pidetään happiradikaalien aiheuttamaa oksidatiivista stressiä, DNA:n korjaantumismekanismien estämistä, sekä epigeeneettisiä muutoksia (IARC 2012).

Eri nikkeliyhdisteiden lisääntymismyrkyllisiä vaikutuksia on testattu eläinkokein. Selkeitä viitteitä lisääntymistoksisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu (EU 2008). Eläinkokeiden perusteella nikkeliyhdisteet, etenkin nikkelisulfaatti ja nikkelikloridi, aiheuttavat kehitysmyrkyllisyyttä, lähinnä lisääntyneitä sikiökuolemia. NOAEL näille vaikutuksille on arvioitu olevan 1,1 mg Ni/kg/pvä (EU 2008). Nikkelimetallin lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyyttä ei ole testattu eläinkokein.

## **Nikkelin ja nikkeliyhdisteiden luokituksesta ja riskinarvioinnista**

Nikkelin karsinogeenisuuden pääsyynä pidetään Ni(II)-ionia, jonka pitoisuudet nousevat soluissa altistumisen seurauksena (koskee altistumista sekä liukoille että liukenemattomille nikkeliyhdisteille). Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC on luokitellut nikkeliyhdisteet ihmiselle syöpää aiheuttaviksi (kategoria 1) (IARC 2012).

Maaailman terveysjärjestö WHO on arvioinut nikkelijalostuksessa suoritettujen epidemiologisten tutkimusten perusteella nikkeli-altistumisen aiheuttamaksi keuhkosyöpäriskiksi  $3,8 \times 10^{-4}$  elinikäisessä altistumisessa pitoisuudelle  $1 \mu\text{g Ni/m}^3$  (WHO, 2000). Tämä tarkoittaa syöpäriskiä  $10 \times 10^{-3}$  (kymmenen syöpätapausta tuhatta altistunutta kohti) altistuttaessa koko työuran ajan ilmapitoisuudelle  $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$  (EU 2008).

Alankomaissa laaditun selvityksen päätelmänä oli, että liukoiset nikkeliyhdisteet pitäisi luokitella hedelmällisyyteen liittyen huolta aiheuttaviksi aineiksi, sekä sikiön kehitykselle haitallisiksi aineiksi. Nikkelimetallin ja liukenemattomien nikkeliyhdisteiden osalta ei ole viitteitä lisääntymis- tai kehitystoksisuudesta. (Health Council of the Netherlands 2003).

## Biologisten näytteiden viiteraja-arvojen perusteet

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta on vuonna 2013 esittänyt seuraavat HTP-arvot nikkeliä:

- nikkelimetallin sekä liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkeliyhdisteiden alveolifraktio:  $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$
- liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkeliyhdisteiden hengittyvä fraktio:  $0,05 \text{ mg Ni/m}^3$ .

Työntekijöiden todellista nikkeli-altistumista voidaan arvioida virtsan nikkeli-pitoisuuksia mittaamalla. Työssään altistumattomien virtsan nikkeli-pitoisuus on yleensä alle  $0,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$ .

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että nikkelin ja nikkeliyhdisteiden terveyshaittoja voidaan vähentää asettamalla biologisten näytteiden viiteraja-arvoksi  $0,1 \text{ } \mu\text{mol Ni/litra}$  virtsaa altistuttaessa nikkelimetallille ja liukenemattomille nikkeliyhdisteille sekä  $0,2 \text{ } \mu\text{mol Ni/litra}$  virtsaa liukoille nikkeliyhdisteille altistuttaessa.

Analyysitulokset korjataan virtsan suhteelliseen tiheyteen ( $1,021 \text{ g/l}$ ). Näyte tulee kerätä työvuoron päättymisen jälkeen mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla.

## Eri asettajien biologisten viitearvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia biologisten näytteiden raja-arvoja.

| Asettaja       | Vuosi | Virtsan pitoisuus   |   | Huomautus |
|----------------|-------|---|---|-----------|
|                |       | µmol/l  | µg/l  |           |
| Suomi          | 2012  | -   | -   |           |
| Sveitsi        | 2013  | 0,77<br>(Ni-metalli)<br>0,17<br>(liukenemattomat Ni-yhdisteet*)<br>0,68<br>(liukoiset Ni-yhdisteet) | 45<br>(Ni-metalli)<br>10<br>(liukenemattomat Ni-yhdisteet*)<br>40<br>(liukoiset Ni-yhdisteet) | Ni        |
| Ehdotus, Suomi | 2014  | 0,1 (Ni-metalli ja liukenemattomat Ni-yhdisteet)<br>0,2 (liukoiset Ni-yhdisteet)                    |   | Ni        |

\* Nikkelioksidi ja nikkelisulfidi

## Viitteet

Andersen A, Berge SR ym. (1996) Exposure to nickel compounds and smoking in relation to lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53:708-713.

Anttila A, Pukkala E ym. (1998) Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Occup Environ Med* 53:708-713.

Arena VC, Sussman NB ym. (1998) Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. *J Occup Environ Med* 40:907-916.

Brydl L, Hindsberger C ym. (2004) Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol* 123:1025-9.

Chashschin V, Artunina G ym. (1994) Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 148:287-91.

Doll R (1990) Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health* 16:1-82.

DFG (2012) MAK- und BAT-Werte-Liste 2012. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 48. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim, Wiley-VCH.

Egedahl R, Carpenter M ym. (2001) Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertilizer complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-1995). *Occup Environ Med* 58:711-715.

EU (2008) European Union risk assessment report. Nickel.

<http://echa.europa.eu/documents/10162/cefd8bc-2952-4c11-885f-342aacf769b3>

EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.

EY (1994) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi EY/94/27 tiettyjen vaarallisten aineiden ja valmisteiden markkinoille saattamisen ja käytön rajoituksia koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun direktiivin 76/769/ETY muuttamisesta kahdennentoista kerran.

Fisher L, Menne T ym. (2005) Experimental nickel elicitation thresholds - a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis* 52:57-64.

Grimsrud TK, Berge SR ym. (2002) Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 156:1123-1132.

Grimsrud TK, Berge SR ym. (2003) Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers: 1953-2000. *J Environ Monit* 5:190-197.

Grimsrud TK, Berge SR ym. (2005) Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 16:146-154.

- Health Council of the Netherlands (2003) Nickel and its compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. 2003/05OSH. Haag.  
<http://gr.nl/sites/default/files/03@05osh.pdf>
- IARC (2012) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php>
- IARC (1990) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, nickel and welding. International Agency for Research on Cancer, Lyon.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/index.php>
- Ishimatsu S, Kawamoto T ym. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol Trace Elements Res* 49:43–52.
- Karjalainen S, Kerttula R ym. (1992) Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 63:547-551.
- Kiilunen M (2013) Biologinen monitorointi vuositilasto 2011. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen M (2005) Use of biological monitoring for exposure assessment in welding. International conference: Health and Safety in Welding and Allied Processes 9-11 May 2005. Copenhagen: Force Technology.
- Kiilunen M (1994) Occupational exposure to chromium and nickel in Finland and its estimation by biological monitoring. Kuopion yliopisto, Kuopio ja Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen M, Teräsahde P ym. (1999). Altistuminen hitsaussavulle täytelanka- ja plasmahitsauksessa. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Klein C ja Costa M (2007) Nickel. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, Friberg L. Handbook on the toxicology of metals. Burlington: Elsevier. pp. 743-58.
- McNeely M, Sunderman F Jr ym. (1971) Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clin Chem* 17:1123-8.
- Mäkinen M, Linnainmaa M ym. (2001) Työhygieeninen kokonaisaltistuminen nikkelille, kromille ja koboltille, ihoaltistumisen arviointimenetelmien kehittäminen ja altistumisen vähentäminen. Työterveyslaitos, Kuopio.
- Nielsen G, Söderberg U ym. (1999) Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 154:67-75.
- NTP (1996a). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No: 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 451 (NIH Publication No. 96-3370). National Institutes of Health, Springfield (VA).
- NTP (1996b). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulphide (CAS No: 12035-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 453 (NIH Publication No. 96-3370). National Institutes of Health, Springfield (VA).



NTP (1996c). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate (CAS No: 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 454 (NIH Publication No. 96-3370). National Institutes of Health, Springfield (VA).

Oksa P, Palo L, ym. (2012) Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2010. Työperäisten sairauksien rekisteriin kirjatut uudet tapaukset. Työterveyslaitos, Helsinki.

[http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/ammattitaudit/Documents/Ammattitaudit\\_2010.pdf](http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/ammattitaudit/Documents/Ammattitaudit_2010.pdf)

Oliveira J, Pereira Bastos de Siqueira M ym. (2000) Urinary nickel as bioindicator of workers' Ni exposure in a galvanizing plant in Brazil. *Int Arch Occup Environ Health* 73:65-8.

Oller A, Kirkpatrick D ym. (2008) Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 233:262-75.

Saalo A, Soosaar A ym. (2012) ASA 2010, Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki.  
[http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA\\_2010.pdf](http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2010.pdf)

SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for nickel and inorganic nickel compounds. SUM 85. European Commission.

Shiao J, Sheu H ym. (2004) Prevalence and risk factors of occupational hand dermatoses in electronics workers. *Toxicol Ind Health* 20:1-7.

Sivulka DJ ja Seilkop SK (2009) Reconstruction of historical exposures in the U.S. nickel alloy industry and the implications for carcinogenic hazard and risk assessments. *Regul Toxicol Pharmacol* 53:174-185.

Stridsklev I, Schaller K ym. (2004) Monitoring of chromium and nickel in biological fluids of stainless steel welders using the flux-cored-wire (FCW) welding method. *Int Arch Occup Environ Health* 77(8):587-91.

Stridsklev I, Schaller K ym. (2007) Monitoring of chromium and nickel in biological fluids of grinders grinding stainless steel. *Int Arch Occup Environ Health* 80(5):450-4.

Thyssen, JP, Linneberg A ym. (2007) The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 57: 287-299.

Tola S, Kilpiö J ym. (1979) Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J Occup Med* 21:184-8.

Tossavainen A, Nurminen M ym. (1980) Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *British J Ind Med* 37:285-91.

Vaktskjold A, Talykova LV ym. (2007) Small-for-gestational age newborns of female refinery workers exposed to nickel. *Int J Occup Med Environ Health* 20:327-338.

Vaktskjold A, Talykova LV ym. (2008a) Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med* 51:825-833. Erratum in *Am J Ind Med* 51:881.

Vaktskjold A, Talykova LV ym (2008b) Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. *Int J Environ Health Res* 18:99-115.

WHO (2000). *Air Quality Guidelines for Europe*. Geneva: World Health Organization.