

# NIKOTIINI

## HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

### *Yksilöinti ja ominaisuudet*

---

CAS No	54-11-5
EINECS No	200-193-3
EEC No	614-001-00-4
Kaava	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>
Muuntokerroin	1 ppm = 6,7 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,15 ppm
Synonyymit	3-(N-metyyli-2-pyrrolidinyyli)pyridiini
Molekyylipaino	162,23
Tiheys	1,0097
Sulamispiste	-80 °C
Kiehumispiste	247 °C
Höyrynpaine	6 Pa (20 °C)
Nikotiini on väritön tai kellertävä öljymäinen neste, jolla on pyridiiniä muistuttava haju. Se liukenee veteen ja orgaanisiin liuottimiin.	
Varoitusmerkit	T+; N
R-lauseet	25-27-51/53

---

### *Esiintyminen ja käyttö*

Nikotiini on alkaloidi, jota on tupakan lehdistä ja siemenissä 0,5-8 %.

Sille voi työssä altistua tupakanlehtien käsittelyssä viljelyksillä tai tupakkatehtaissa, torjunta-aineiden ja lääkkeiden valmistuksessa ja käytössä sekä passiivisen tupakoinnin seurauksena.

Intialaisessa tupakkatehtaassa on työilman nikotiinin hengitysvyöhykepitoisuudeksi mitattu 1,18 mg/m<sup>3</sup> (Ghosh ja muut, 1985).

### *Aineenvaihdunta*

Nikotiini imeytyy nopeasti hengitysteistä, iholta ja limakalvoilta sekä ruuansulatuskanavasta.

Nikotiinin aineenvaihduntaa ihmisessä ei täydellisesti tunneta, mutta sen tiedetään muuttuvan suureksi osaksi inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi. Aluksi se hapettuu kotiniiniksi ja edelleen hydroksikotiniiniksi. Muita tunnistettuja aineenvaihduntatuotteita ovat mm. nikotiini-1'-N-oksidi, nornikotiini, kotiniini-N-oksidi ja nornikotiini. Osa näistä konjugoituu glukuronidiksi. Vain noin 5 %

annoksesta erittyy vuorokauden aikana muuttumattomana virtsaan, kun taas 10 % erittyy kotiniinina, 35 % hydroksikotiniinina ja noin 4 % nikotiini-1'-N- oksidina (Baselt, 2000).

## ***Terveysvaikutukset***

### ***Ihmisiä koskevat tiedot***

Nikotiini ärsyttää ja herkistää ihoa (Vincenzi ja muut, 1993).

Nikotiinin yliannostuksen seurauksena esiintyy pahoinvointia, syljenerityksen lisääntymistä, vatsakipua, oksentelua, ripulia, päänsärkyä, näköhäiriöitä, kuulohäiriöitä, huimausta, sekavuutta, heikkoutta, kohtauksittaista eteisvärinää ja koordinaatiovajetta.

Tupakkaviljelmillä tupakanlehtiä keräävillä on esiintynyt myrkytysoireita lähinnä ihon kautta imeytyneen nikotiinin aiheuttamana (Gehlbach ja muut, 1975; Boylan ja muut, 1993; Ballard ja muut, 1995; McKnight ja muut, 1996; Quandt ja muut, 2000; Quandt ja muut, 2001; D'Alessandro ja muut, 2001; Arcury ja muut, 2001; Doctor ja muut, 2004). Oireina on tällöin kuvattu mm. pahoinvointia, oksentelua, huimausta ja päänsärkyä.

Tupakkatehtaissa on hengitystiealtistuksesta pääasiallisesti peräisin ollut nikotiini aiheuttanut myrkytysoireita työilmapitoisuuden ollessa 1,18 mg nikotiinia/m<sup>3</sup> (Ghosh ja muut, 1985).

Torjunta-aineena käytetty nikotiini on aiheuttanut työperäisiä myrkytyksiä (Gindhart, 1939; Masumitsu ja muut, 1980). Oireina on kuvattu oksentelua, pahoinvointia, päänsärkyä, huimausta ja ruokahaluttomuutta 1-6 tuntia nikotiinin käsittelyn jälkeen.

Addiktiota aiheuttavaksi vuorokausiannokseksi on arvioitu 5 mg (Benowitz ja Henningfield, 1994).

Passiivisen tupakoinnin aiheuttaman nikotiini-altistuksen on kuvattu hengitysteitse aiheuttaneen nokkosrokkoa (Lee ja muut, 1998).

Nikotiinin hengityselinvaikutuksia tutkittiin altistamalla tupakoimattomia koehenkilöitä kohoaville kertaannoksille 0,01 ml nikotiiniliuosta, jonka pitoisuus oli 1, 2, 4, 8, 16, 32 ja 64 mg/ml viidentoista minuutin välein yhtenä tai kolmena päivänä. Pitoisuudesta riippuva yskimisvaste ja hengitysteiden ahtautuminen voitiin havaita (Hansson ja muut, 1994).

Ei-tupakoivilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä on korkean nikotiinipitoisuuden tupakansavu aiheuttanut ylähengitysteiden intensiivistä ärsytystä, kun taas alhaisen nikotiinipitoisuuden tupakansavu ei ärsyttänyt tai aiheutti vain lievää ärsytystä. Kokeen perusteella tutkijat katsoivat, että nikotiini on tupakansavun hengitysteitä ärsyttävä aineosa (Lee ja muut, 1993).

Tupakansavun ja nikotiinin vaikutuksia lisääntymisterveyteen tutkittaessa on havaittu suoria vaikutuksia hermojen välittäjäaineiden reseptoriin, mikä voi johtaa kognitiivisiin ja oppimishäiriöihin lapsuudessa tai nuoruudessa (Benowitz, 1991; Slotkin, 1999).

### ***Eläinkokeiden havainnot***

Nikotiini ärsyttää kohtalaisesti tai voimakkaasti kaniinin silmiä.

Nikotiinin välitöntä myrkyllisyyttä kuvaava LD50 suun kautta rotilla on 50 mg/kg sekä ihon kautta kaniineilla 50 mg/kg ja rotilla 140 mg/kg.

Nikotiinin hengitystieärsyttävyyttä kuvaava RD50 on kokeellisesti ollut 34,96 mg/m<sup>3</sup>, 37,80 mg/m<sup>3</sup> tai 62,89 mg/m<sup>3</sup> (Alarie, 1973; Wakisaka ja muut, 1990; Burleigh-Flayer ja Walker, 1992).

Altistettaessa naarasrottia hengitysteitse pitoisuudelle 0,5 mg nikotiinia/m<sup>3</sup> 20 tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 103 viikon ajan havaittiin altistuneilla painonlaskua vertailuryhmään nähden. Tutkituissa kudoksissa ei makroskooppisesti eikä mikroskooppisesti havaittu poikkeavaa (Waldum ja muut, 1996).

## **HTP- arvon perusteet**

Nikotiinin HTP-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen keskushermosto-, verenkierto- ja ärsytysvaikutukset.

Ärsyttävyyttä kuvaavasta RD50 arvosta 34,96-62,89 mg/m<sup>3</sup> voidaan Alarien menetelmällä (0,03 X 34,96 tai 0,03 X 62,89 mg/m<sup>3</sup>) saada ärsytykseen perustuvaksi työilmaraaja-arvoksi 1,05-1,89 mg/m<sup>3</sup>.

Tupakkatehtaan työntekijöillä, jotka altistuivat pääasiallisesti hengitysteitse nikotiinille havaittiin työilman nikotiinipitoisuuden ollessa 1,18 mg/m<sup>3</sup> oksentelua, päänsärkyä, ruokahaluttomuutta ja väsymystä (Ghosh ja muut, 1985).

Addiktiota aiheuttavaksi vuorokausiannokseksi on ainakin tupakoitsijoilla havaittu 5 mg, joka saavutetaan työilmapitoisuudella 0,5 mg/m<sup>3</sup> (n.10 m<sup>3</sup> ilmaa/8h/vrk).

Kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää, että nikotiinin työperäisiä haittoja voidaan vähentää pitämällä voimassa nykyinen kahdeksan tunnin vertailuajan HTP- arvo 0,5 mg/m<sup>3</sup> sekä 15 minuutin vertailuajan HTP- arvo 1,5 mg/m<sup>3</sup>. Koska nikotiini imeytyy nopeasti ihon läpi, esitetään myös huomautus 'iho' säilytettäväksi HTP-ar-vojen yhteydessä.

## **Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu**

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman nikotiinipitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika						Huomautus
		8 h		15 min		Hetkellinen		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2002	-	0,5	-	1,5	-	-	iho
Ruotsi	2000	-	-	-	-	-	-	-
Norja	2003	-	0,5	-	-	-	-	iho
Tanska	2002	-	0,5	-	-	-	-	iho
Hollanti	2002	-	0,5	-	-	-	-	iho
Saksa	1999	-	0,47	-	0,94	-	-	iho
Englanti	2002	-	0,5	-	1,5	-	-	iho
ACGIH	2003	-	0,5	-	-	-	-	iho
EU	2003	-	0,5	-	-	-	-	iho
Ehdotus, Suomi	2004	-	0,5	-	1,5	-	-	iho

## **Viitteet**

Alarie, Y (1973): Sensory Irritation by Airborne Chemicals, CRC Crit Rev Toxicol 2, 299-366.

- D'Alessandro, A, Benowitz, N L, Muzi, G, ja muut (2001): Systemic Nicotine Exposure in Tobacco Harvesters, *Arch Environ Health* 56, 257-263.
- Arcury, T A, Quandt, S A, Preisser, J S, ja muut (2001): The Incidence of Green Tobacco Sickness among Latino Farmworkers, *J Occup Environ Med* 43, 601-609.
- Ballard, T, Brandt, V., Ehlers, J, ja muut (1995): Green Tobacco Sickness: Occupational Nicotine Poisoning in Tobacco Workers, *Arch Environ Health* 50, 384-389.
- Baselt, R C (2000): Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 5. painos, Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 608-611.
- Benowitz, N L (1991): Nicotine Replacement Therapy during Pregnancy, *JAMA* 266, 3174-3177.
- Benowitz, N L ja Henningfield, J E (1994): Establishing a Nicotine Threshold for Addiction. The Implications for Tobacco Regulations, *N Eng J Med* 331, 123-125.
- Boylan, B, Brandt, V, Muehlbauer, J, ja muut (1993): Green Tobacco Sickness in Tobacco Harvesters Kentucky 1992, *MMWR* 42, 237-256.
- Burleigh-Flayer, H ja Walker, J (1992): Evaluation of Sensory Irritating Potential and Assessment of Respiratory Response during Exposure to Acetic Acid, Amyl Acetate, Butanol, Butyl Acetate, Menthol, Nicotine, 3-Picoline, Propionic Acid, 3-Pyridine Carboxaldehyde, 2- Vinylpyridine, or 4-Vinylpyridine Vapor, Bushy Run Research Center/Union Carbide Chemicals and Plastics Co. Inc., 6702 Mellon Road, Export, PA 15632-8902.
- Doctor, P B, Gokani, V N, Kulkarni, P K, ja muut (2004): Determination of Nicotine and Cotinine in Tobacco Harvesters' Urine by Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography, *J Chromatogr B* , 802, 323-328.
- Gehlbach, S H, Williams, W A, Perry, L D, ja muut (1975): Nicotine Absorption by Workers Harvesting Green Tobacco, *Lancet* 1 (7905), 478-480.
- Ghosh, S K, Parikh, J R, Gokani, V N, ja muut (1985): Occupational Health Problems among Tobacco Processing Workers, *Arch Environ Health* 40, 318-321.
- Gindhart, F D (1939): Nicotine Poisoning, *Ind Med* 8, 515-516.
- Hansson, L, Choudry, N B, Karlsson, J-A, ja muut (1994): Inhaled Nicotine in Humans: Effect on the Respiratory and Cardiovascular Systems, *J Appl Physiol* 76, 2420-2427.
- Lee, I W, Ahn, S K, Choi, E H, ja muut (1998): Urticarial Reaction following the Inhalation of Nicotine in Tobacco Smoke, *Br J Dermatol* 138, 486-488.
- Lee, L-Y, Gerhardstein, D C, Wang, A L, ja muut (1993): Nicotine is Responsible for Airway Irritation Evoked by Cigarette Smoke Inhalation in Men, *J Appl Physiol* 75, 1955-1961.
- Masumitsu, T, Nagata, J, Kobayashi, S, ja muut (1980): Studies on Intoxication due to a Natural Insecticide, Nicotine (Report 1), *Nippon Noson Igakkai Zasshi* 29, 61.
- McKnight, R H, Kryscio, R J, Mays, J R, ja muut (1996): Spatial and Temporal Clustering of an Occupational Poisoning: The Example of Green Tobacco Sickness, *Statistics Medicine* 15, 747-757.
- Onuki, M, Yokoyama, K, Kimura, K, ja muut (2003): Assessment of Urinary Cotinine as a Marker of Nicotine Absorption from Tobacco Leaves: A Study on Tobacco Farmers in Malaysia, *J Occup Health*

45, 140-145.

Quandt, S A, Arcury, T A, Preisser, J S, ja muut (2000): Migrant Farmworkers and Green Tobacco Sickness: New Issues for an Understudied Disease, *Am J Ind Med* 37, 307-315.

Quandt, S A, Arcury, T A, Preisser, J S, ja muut (2001): Environmental and Behavioral Predictors of Salivary Cotinine in Latino Tobacco Workers, *J Occup Environ Med* 43, 844-852.

Slotkin, T A (1999): Developmental Toxicity of Nicotine, *Toxicologist* 48, 167.

Vincenzi, C, Tosti, A, ja Cirone, M, ja muut (1993): Allergic Contact Dermatitis from Transdermal Nicotine Systems, *Contact Dermatitis* 29, 104-105.

Wakisaka, I, Yanagihashi, T, Nakano, A, ja muut (1990): Interaction of Sulfur Dioxide and Nicotine Aerosol as Sensory Irritants, *Med J Kagoshima Univ* 42, 59-67.

Waldum., H L, Nilsen, O G, Nilsen, T, ja muut (1996): Long-Term Effects of Inhaled Nicotine, *Life Sci* 58, 1339-1346.