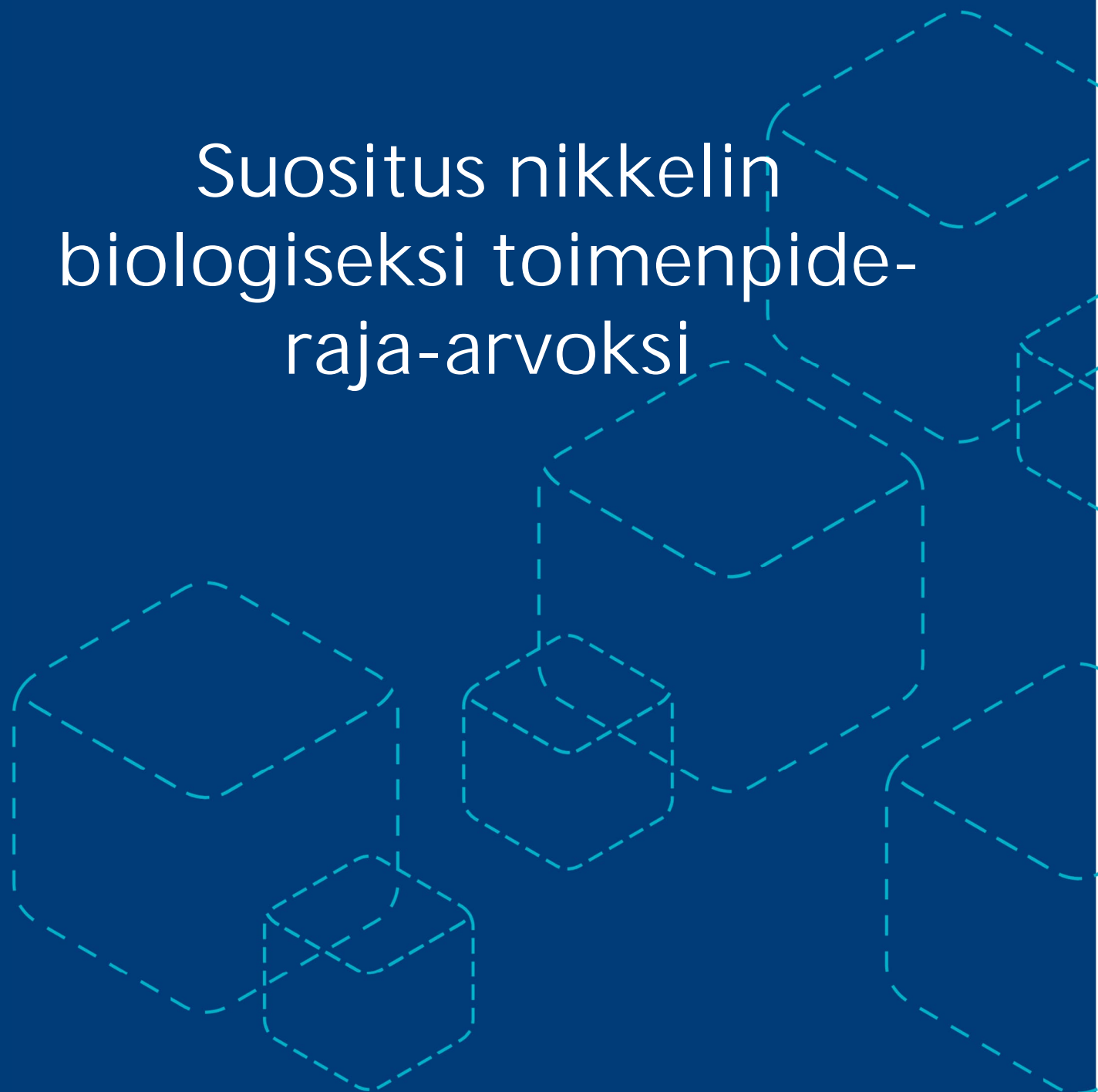


Työterveyslaitos

Suositus nikkelin
biologiseksi toimenpide-
raja-arvoksi



Työterveyslaitos

PL 40
00251 Helsinki

www.ttl.fi

Kirjoittajat: Jonna Weisell, Piia Taxell, Selma Mahiout, Simo Porras, Tiina Santonen

© 2024 Työterveyslaitos ja kirjoittajat.

Tämä perustelumuuisto perustuu joiltain osin aikaisempaan perustelumuuistoon Työterveyslaitos 2014, toimittaneet: Mirja Kiilunen, Piia Taxell ja Helene Stockmann-Juvala.

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

ISBN 978-952-391-175-8 (PDF)

Tiivistelmä

Nikkeliä käytetään seosmetallina erilaisissa teräksissä ja katodinikkelin valmistuksessa elektrolyyttistä prosessia varten. Nikkeliä ja sen yhdisteitä voidaan käyttää erilaisissa pinnoitusprosesseissa, paristoissa, erikoiskojeissa ja laboratoriovälineissä sekä katalysaattorimateriaalina. Niukkaliukoiselle nikkelille altistumista on tyypillisesti hitsauksessa ja malmikaivauksilla, kun taas liukoiselle nikkelille nikkelin rikastuksessa, nikkelikemikaalien valmistuksessa ja pintakäsittelyssä. Nikkelin ei-työperäisiä altistumislähteitä ovat ravinto ja vähäisissä määrin ilma.

Nikkeliyhdisteet aiheuttavat keuhko- ja nenäsyöpiä. Karsinogeenisuuden mekanismien arvioidaan olevan epäsuoria. Syöpäriskin arvioidaan olevan hyvin vähäinen altistumistasoilla, joilla ei esiinny tulehdusvaikutuksia hengitysteissä. Nikkeli ja sen yhdisteet aiheuttavat myös iho- ja hengitystieherkistymistä sekä erityisesti niukkaliukoiset nikkeliyhdisteille altistuneilla on todettu työperäistä astmaa. Lisäksi nikkelillä ja sen yhdisteillä on lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisiä vaikutuksia.

Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitea on arvioinut, että terveysvaikutusten riski työperäisessä altistumisessa on vähäinen, kun hengitysilman nikkelpitoisuus alittaa $0,03 \text{ mg/m}^3$ (hengittyvä pöly, 8 tunnin vertailuaika). Liukoiselle ja niukkaliukoiselle nikkelille voidaan määrittää korrelaation avulla kyseistä ilmapitoisuutta vastaava virtsan nikkelpitoisuus. Virstasta mitataan kokonaisnikkelipitoisuutta ja altistuminen määrittelee, seurataanko biomonitoroinnilla liukoista vai niukkaliukoista nikkeliä.

Työterveyslaitos suosittelee terveysperusteiseksi biomonitoroinnin toimenpideraja-arvoksi liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa $12 \text{ } \mu\text{g Ni/l}$ virtsasta mitattuna. Niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille ei suositella erillistä toimenpiderajaa. Niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa suositellaan pyrkiään siihen, että virtsan nikkelpitoisuudet pysyvät altistumattomien viiterajan $4,5 \text{ } \mu\text{g Ni/l}$ tasolla tai sen alapuolella.

Työterveyslaitos suosittelee terveysperusteiseksi liukoisen nikkelin biomonitoroinnin toimenpideraja-arvoksi $12 \text{ } \mu\text{g Ni/l}$ virtsasta mitattuna. Niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille altistuville ei anneta erillistä toimenpiderajaa, vaan suositellaan pysymään altistumattomien viiterajan $4,5 \text{ } \mu\text{g Ni/l}$ tasolla tai alapuolella.

SISÄLLYS

Tiivistelmä	3
1 Yksilöinti ja ominaisuudet.....	5
2 Nikkelin luokitus ja merkinnät (EY1272/2008, liite VI)	5
3 Työperäinen altistuminen.....	6
4 Ei-työperäinen altistuminen.....	8
5 Toksikokinetiikka.....	9
5.1 Imeytyminen elimistöön.....	9
5.2 Kulkeutuminen, aineenvaihdunta ja poistuminen.....	9
6 Terveysvaikutukset.....	10
6.1 Eläinkokeiden havainnot	10
6.2 Ihmisiä koskevat tiedot.....	12
7 Nikkelin biomonitorointi terveysriskin arvioinnissa.....	15
7.1 Analyttiset menetelmät.....	15
7.2 Näytteenotto.....	15
7.3 Kinetiikka.....	15
7.4 Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä	16
7.5 Altistumattomien viitearvot.....	16
7.6 Perustelut biologiselle toimenpideraja-arvolle.....	16
7.7 Biologinen toimenpideraja-arvo	18
8 Ohjeet työterveyshuolloille nikkelin biomonitorointitulosten tulkintaan.....	19
9 Lakisääteiset (ohje)raja-arvot.....	22
9.1 Muiden tahojen ohjearvot	23
10 Lähteet	24

1 Yksilöinti ja ominaisuudet

Taulukko 1. Nikkelin ominaisuudet (ECHA 2018).

Ominaisuus	Parametri
CAS No:	7440-02-0
EY No:	231-111-4
Kemiallinen kaava:	Ni
Molekyylipaino:	58.693 g/mol
Muuntokerroin:	1 µg = 0,017 µmol
Tiheys:	8.9 g/cm ³
Sulamispiste:	1455 °C
Kiehumispiste:	2739 °C
Höyrinpaine:	0 Pa

Nikkeli on hopeanvaalea, magneettinen metalli, jolla on hyvä korroosionkestävyys (ECHA 2018). Maan kuorikerros sisältää 0,008 % nikkeliä erityyppisiin mineraaleihin sitoutuneena. Nikkeli esiintyy luonnossa pääasiassa hapetusluvulla +2. Nikkeliyhdisteiden liukoisuus veteen vaihtelee.

Vesiliukoisia nikkeliyhdisteitä ovat mm.

- nikkelikloridi (CAS 7718-54-9)
- nikkelisulfaatti (CAS 7786-81-4)
- nikkelinitraatti (CAS 13138-45-9)
- nikkeliasettaatti (CAS 373-02-4)

Niukkaliukoisia nikkeliyhdisteitä ovat mm. nikkelisubsulfidi (CAS 12035-72-2).

Liukenemattomia nikkeliyhdisteitä ovat mm.

- nikkelimonoksidi (CAS 1313-99-1) ja
- nikkelisulfidi (CAS 11113-75-0).

2 Nikkelin luokitus ja merkinnät (EY1272/2008, liite VI)

Nikkeli ja sen yhdisteet on luokiteltu joko Carc. 1A (H350i) tai Carc 2 (H351), ja Skin Sens. 1 (H317). Monet yhdisteistä on lisäksi luokiteltu Resp. Sens. 1 (H334), Repr. 1B (H360D) tai 1A (H360Df), Muta. 2 (H341) STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410).

3 Työperäinen altistuminen

Suomessa tuotetaan nikkeliä yli 40 000 tonnia vuodessa (Tukes 2023). Nikkelin pääasiallinen lähde ovat sulfidimalmit, joista tärkein on pentlandiitti ((Fe,Ni)₉S₈). Malmi pasutetaan esisulatteeksi, josta rauta poistetaan konvertterissa silikaattina. Epäpuhtautena oleva kupari erotetaan vaahdottamalla ja nikkeli pelkistetään hiilellä metalliseksi nikkeliiksi. Nikkeli puhdistetaan Suomessa elektrolyyttisesti. Prosessin alkupäässä nikkeli esiintyy niukkaliukoisena sulfidina ja nikkelin puhdistus elektrolyyttisesti tapahtuu nikkelikloridin ja -sulfaatin liuksesta (ECHA 2018).

Metallurgisiin tuotteisiin käytetyn nikkelin määrä Suomessa oli noin 90 000 tonnia vuonna 2022 (Tukes 2023). Suurin osa nikkelistä käytetään seosmetallina erilaisissa teräksissä, joissa sen määrä vaihtelee riippuen terästyypistä aina 25 % asti (Taxell ja Huuskonen 2022). Seostettua terästä työstettäessä syntyy nikkeliä sisältäviä pölyjä ja huujuja. Nikkelin määrään pölyissä ja huuruissa vaikuttavat työstettävän teräksen koostumus ja käytettävä työstötekniikka. Teräksen lisäksi nikkeliä käytetään myös useissa muissa seoksissa mm. uushopeassa (ECHA 2018; Vainio et al. 2005). Nikkelilejeerinkejä käytetään myös eurokolikoissa.

Nikkeliä ja sen yhdisteitä käytetään myös katodinikkelin valmistuksessa elektrolyyttistä prosessia varten (ECHA 2018; Vainio et al. 2005). Elektrolyyttisessä pintakäsittelyssä nikkeli on liukoisena nikkelikloridina ja -sulfaattina. Sulalla nikkelimetallilla voidaan pinnoittaa kappaleita ruiskuttamalla. Nikkeliyhdisteitä käytetään väriaineseoksissa keramiikka- ja lasiteollisuudessa. Nikkeliä on myös paristoissa sekä erikoiskojeissa ja laboratoriovälineissä. Nikkeliä käytetään katalyysaattorimateriaalina mm. petrokemian ja elintarvikekemian prosesseissa ja pelkistimenä kemianteollisuudessa.

Työterveyslaitoksen vuosina 2015–2021 tekemissä työhygieenisissä selvityksissä työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä mitattu hengittävän nikkelin keskipitoisuus oli 0,06 mg Ni/m³, mediaani 0,003 mg Ni/m³, 95. persentiili 0,23 mg Ni/m³ ja vaihteluväli <0,00003–6,3 mg Ni/m³ (n=728) (TTL 2023c). Alveolijakeisen nikkelin keskipitoisuus työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä tehdyissä mittauksissa (2016–2021) oli vastaavasti 0,02 mg Ni/m³, mediaani 0,0008 mg Ni/m³, 95. persentiili 0,09 mg/m³ ja vaihteluväli <0,00001–0,7 mg/m³ (n=265).

Työntekijöiden biologisista näytteistä vuosina 2015–2021 mitattujen nikkelpitoisuuksien geometriset keskiarvot, mediaanit ja 95. persentiilit löytyvät taulukosta 2 (Työterveyslaitos, julkaisemattomia tuloksia, 2023). Työntekijät jaettiin työnantajan mukaan TOL2008 toimialaluokittain 37 ryhmään, joista yksi luokka oli Muu toimiala. Jos työnkuva kuitenkin selkeästi osoitti työntekijän kuuluvan tiettyyn toimialaluokkaan, sisällytettiin näyte kyseiseen toimialaan työnantaj tiedosta poiketen. Esimerkiksi ongelmajätteenkäsittelijät sijoitettiin kyseiseen toimialaluokkaan, huolimatta työnantajan toimialaluokasta.

Lisäksi samalta aikajaksolta vuosilta 2015–2021 tarkasteltiin virtsan nikkelpitoisuuksia työtehtävittäin. Nikkelijalostuksessa ja nikkelikemikaalien valmistuksessa työskentelevillä, jotka altistuvat pääasiassa liukoisille nikkeliyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 4,3 µg/l ja 95. persentiili 20,4 µg/l (n=1362) (Työterveyslaitos, julkaisemattomia tuloksia, 2023). Pintakäsittelijöiden, jotka myös altistuvat pääasiassa liukoisille nikkeliyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 2,0 µg/l ja 95. persentiili 7,9 µg/l (n=239). Lisäksi nikkelin rikastamoissa altistutaan pääasiassa liukoiselle nikkeliille. Rikastamoilla työskentelevien virtsan nikkelpitoisuuden mediaani oli 0,94 µg/l ja 95. persentiili 3,10 µg/l.

Hitsaajien, jotka altistuvat pääasiassa niukkaliukoisille nikkelyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 1,5 µg/l ja 95. persentiili 5,6 µg/l (n=4327). Kaivostyöntekijöiden, jotka myös altistuvat pääasiassa niukkaliukoisille nikkelyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 0,8 µg/l ja 95. persentiili 2,8 µg/l (n=3162).

Taulukko 2. Vuosina 2015–2021 työntekijöistä mitattuja virtsan nikkeliarvoja, julkaisemattomia tuloksia. (TTL 2023a).

	GM (µg/l)	Mediaani (µg/l)	95. persentiili (µg/l)	Altistumattomien viiterajan ylityksiä (%) ^a
Kaikki (n=17 362)	1,33	1,18	6,7	17,6
Ei-tupakoijat (n=10 727)	1,37	1,23	6,63	17,9
Tupakoijat (n=5511)	1,29	1,38	7,05	17,7
089 Muu mineraalien kaivu (n=1621)	0,85	0,79	2,81	4,4
201 Peruskemikaalien, lannoitteiden ja typpiyhdisteiden, muoviainesten ja synteettisen kumiraaka-aineen valmistus (n=3808)	0,92	0,88	2,94	5,0
244 Jalometallien ja värimetallien valmistus (n=1266)	4,03	3,98	19,88	62,3
24450 Muiden värimetallien valmistus (n=949)	5,33	5,24	21,52	75,6
24440 Kuparin valmistus (n=250)	1,96	1,94	8,47	26,0
24430 Lyijyn, sinkin ja tinan valmistus (n=61)	0,98	0,90	3,03	4,9
251 Metallirakenteiden valmistus (n=956)	1,58	1,60	5,53	19,6

	GM (µg/l)	Mediaani (µg/l)	95. persentiili (µg/l)	Altistumattomien viiterajan ylityksiä (%) ^a
256 Metallien käsittely, päällystäminen ja työstö (n=970)	1,68	1,53	7,82	23,8
259 Muu metallituotteiden valmistus (n=777)	1,37	1,36	4,73	13,5
281 Yleiskäyttöön tarkoitettujen voimakoneiden valmistus (n=454)	2,35	2,31	17,69	42,3
282 Muiden yleiskäyttöön tarkoitettujen koneiden valmistus (n=465)	1,76	1,83	6,16	26,5
289 Muiden erikoiskoneiden valmistus (n=895)	1,36	1,31	4,64	14,3
431 Rakennusten ja rakennelmien purku ja rakennuspaikan valmistelutyöt (n=596)	0,78	0,75	2,56	4,2
Muut toimialat (n=2420)	1,17	1,05	5,22	13,2

GM = geometrinen keskiarvo.

Mittaustulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen (yksikkö µg/l). Normalisointi on tehty suhteelliseen tiheyteen 1,021, joka on Työterveyslaitoksen käyttämä työntekijöiden virtsanäytteiden suhteellisen tiheyden mediaani.

^a Kyseisenä ajanjaksona voimassa ollut altistumattomien viiteraja 3 µg/l (0,05 µmol/l).

4 Ei-työperäinen altistuminen

Ei-työperäinen altistuminen tapahtuu yleensä ruuan ja juoman kautta sekä vähäisissä määrin ilmasta. Nikkeliä esiintyy luonnostaan maaperässä, mutta teollisilla alueilla nikkeliä voi päätyä maaperään myös päästöistä (EFSA 2020). Maaperästä nikkeliä voi päätyä kasveihin ja siemeniin. Eniten nikkeliä on palkokasveissa, pähkinöissä, öljykasvien siemenissä ja kaakaossa. Merkittävin altistumislähde ovat kuitenkin viljatuotteet niiden runsaan käytön vuoksi. Talusvedessä nikkeliä saa olla enintään 20 µg/l (STMa 2015/1352).

5 Toksikokinetiikka

5.1 Imeytyminen elimistöön

Nikkelille ja nikkelyyhdisteille altistutaan työympäristössä pääasiassa hengitysteiden kautta pöly- tai huurumuodossa (ECHA 2018). Hiukkaskoko vaikuttaa nikkelin kulkeutumiseen hengitysteihin. Isommat ($> 5 \mu\text{m}$) hiukkaset jäävät pääasiassa nenänielun alueelle, pienemmät ($2\text{--}5 \mu\text{m}$) hiukkaset henkitorven ja keuhkoputkien alueelle ja pienimmät ($< 2 \mu\text{m}$) hiukkaset kulkeutuvat alveoleihin saakka (Darquenne 2020). Hengitetystä nikkelistä noin 20–35 % imeytyy keuhkoista verenkiertoon. Imeytymätön nikkeli joko siirtyy nielun kautta ruuansulatuskanavaan tai kertyy keuhkoihin. Liukoiset nikkelyyhdisteet imeytyvät hengitysteistä paremmin kuin niukkaliukoiset (ATSDR 2005). Niukkaliukoiset nikkelyyhdisteet puolestaan kertyvät helpommin nenän alueelle ja keuhkoihin.

Ruuansulatuskanavasta nikkeliä imeytyy 1–40 % (ECHA 2018). Imeytymiseen vaikuttaa nikkelyyhdisteen liukoisuus sekä ruokailu. Nikkeli voi imeytyä myös ihon läpi, vaikkakin vähäisesti sillä suuriosa iholle päätyvästä nikkelistä jää joko iholle tai ihon sarveiskerrokseen (ATSDR 2005; Crosera et al. 2016; ECHA 2018).

5.2 Kulkeutuminen, aineenvaihdunta ja poistuminen

Nikkeli kulkeutuu elimistössä sitoutuneena albumiiniin, nikkeloplasmiiniin ja transferriniin (Klein ja Costa 2007). Verenkierrosta nikkeli jakautuu pääasiassa keuhkoihin, kilpirauhaseen, ja lisämunuaisiin sekä aivoihin, munuaisiin, sydämeen, maksaan, munuaisiin, pernaan ja haimaan (ATSDR 2005; EFSA 2020). Nikkeli läpäisee veriaivo-esteen (EFSA 2020) ja sen on eläinkokeissa havaittu läpäisevän myös istukan (ATSDR 2005). Sikiöiden kudoksista on mitattu vastaavia nikkelipitoisuuksia kuin aikuisten kudoksista (WHO 2021).

Kehoon imeytynyt nikkeli erittyy virtsaan ja pienissä määrin äidinmaitoon (ATSDR 2005). Imeytymätön nikkeli erittyy ulosteisiin. Nikkelyyhdisteiden poistumista keuhkoista on tutkittu eläinkokeilla (ATSDR 2005; ECHA 2018). Liukoinen nikkelikloridi poistuu keuhkoista nopeasti 24 tunnin kuluessa (ATSDR 2005). Niukkaliukoisen nikkelisulfididin poistuminen keuhkoista tapahtuu kolmessa vaiheessa: 38 % poistuu reilussa vuorokaudessa, 42 % 12 päivässä ja 10 % säilyi yli 35 päivää. Nikkelioksidin puoliintumisaika on ollut 100 päivää keuhkoista (ECHA 2018).

Suun kautta saadusta nikkelistä 27 % erittyy virtsaan kolmen päivän kuluessa, kun se on annosteltu pelkästään veden kanssa (EFSA 2020). Ruuan yhteydessä annostellun nikkelin erittyminen virtsaan on ollut vain 1–2 %. Suun kautta saadun nikkelin puoliintumisaika kehossa on noin 20–30 tuntia

6 Terveysvaikutukset

6.1 Eläinkokeiden havainnot

6.1.1 Akuutti toksisuus

Eläinkokeissa on havaittu liukoisten nikkeliyhdisteiden välittömän myrkyllisyyden olevan voimakkaampaa kuin niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden (ECHA 2018). Nikkelisulfaatti aiheutti kuolemia pitoisuudessa 0,97 mg Ni/m³ kuuden tunnin hengitystiealtistuskokeessa rotilla, nikkelisulfaatti pitoisuudessa 3,3–12 mg Ni/m³ rotilla ja 1,4–1,7 mg Ni/m³ hiirillä, ja nikkelisubsulfidi pitoisuudessa 7,3 mg Ni/m³ rotilla ja hiirillä (ECHA 2018). Nikkelioksidilla ei havaittu kuolleisuutta pitoisuuksilla 24 mg Ni/m³ rotilla eikä hiirillä. Neljän viikon toksisuuskokeessa (6 h/vrk, 5 vrk/viikko) rotilla metallisen nikkelin LC50-arvo oli yli 24 mg Ni/m³ (ECHA 2018).

LD50-arvo suun kautta on nikkelisulfaatilla ja nikkelikloridilla 39–190 mg Ni/kg painokiloa kohti (mg/kg bw) ja nikkelioksidilla ja nikkelisubsulfidilla yli 2000 mg Ni/kg painokiloa kohti (ECHA 2018).

6.1.2 Toistuvan altistuksen vaikutukset

Pitkäaikaisen nikkeli- ja nikkeliyhdistealtistuksen 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/m³ (6 h/vrk; 5 vrk/vko) metallisen nikkelin havaittiin aiheuttavan kroonista keuhkotulehdusta sekä alveolaarista proteinoosia ja histiosytoosia eli surfaktantin proteiinien ja fosfolipidien sekä tulehdussolujen kertymistä kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³) (Oller et al. 2008).

Niukkaliukoisen nikkelioksidin havaittiin aiheuttavan rotilla 13 viikon hengitystiealtistuskokeessa tulehduksellisia keuhkomuutoksia, pigmentoitumista ja imukudoksen hyperplasiaa annostasoilla $\geq 2,0$ mg Ni/m³ (NOAEC 0,9 mg Ni/m³) (NTP 1996a). Niukkaliukoinen nikkelisubsulfidi aiheutti vastaavia muutoksia annostasoilla $\geq 0,2$ mg Ni/m³ (NOAEC 0,1 mg Ni/m³) (NTP 1996b). Liukoisen nikkelisulfaatin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia jo alhaisimmalla annostasolla 0,06 mg Ni/m³ (LOAEC) (NTP 1996c). Keuhkovaikutusten lisäksi tutkimuksissa ei havaittu muita haitallisia terveysvaikutuksia.

Kahden vuoden hengitystiealtistuskokeessa rotilla nikkelioksidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia ja keuhkoepiteelin pigmentoitumista kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,5 mg Ni/m³) sekä imukudoksen hyperplasiaa annostasoilla $\geq 1,0$ mg Ni/m³ (NTP 1996a). Annostasoilla $\geq 1,0$ mg Ni/m³ esiintyi myös jonkin verran enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinomia kuin altistamattomilla eläimillä. Nikkelisubsulfidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia, keuhkoepiteelin ja imukudoksen hyperplasiaa ja fibroosia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³) sekä nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,7 mg Ni/m³ (NTP 1996b). Altistetuilla eläimillä esiintyi merkittävästi enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinomia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³). Kasvaimia esiintyi eniten korkeimmalla annostasolla. Nikkelisulfaatin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia ja fibroottisia muutoksia annostasoilla $\geq 0,06$ mg Ni/m³ (NOAEC 0,03 mg Ni/m³) ja nenäepiteelin

vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,1 mg Ni/m³ (NTP 1996c). Kasvaimiin viittaavia muutoksia ei havaittu.

6.1.3 Genotoksisuus

Solu- ja eläinkokeet ovat osoittaneet nikkelyhdisteiden olevan epäsuorasti genotoksisia (ECHA 2018; EFSA 2020; RAC 2018). Nikkelyhdisteiden mutageenisuuskokeet bakteereilla ovat olleet negatiivisia ja nisäkässoluissa on havaittu vain heikkoja positiivisia vaikutuksia. Nikkelimetalli on ollut negatiivinen geenimutaatiokokeissa sekä mikrotumakokeissa nisäkässoluilla. Nikkelyhdisteet ovat kuitenkin aiheuttaneet nisäkässoluissa aneugeenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia, morfologisia muutoksia, kromosomi- ja mikrotumamuutoksia, sisarkromatidivaihdoksia, yksi- ja kaksisäikeisen DNA:n katkoksia, aneuploidiaa ja sukkularihmaston toimintaa estäviä vaikutuksia (ECHA 2018; EFSA 2020). Eläinkokeet pääosin tukevat solukokeissa saatuja tuloksia. Kolmen ja 13 viikon kokeissa rotilla nikkelisulfaatti aiheutti DNA-vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,22 mg Ni/m³ ja nikkelisubsulfidi kahdella korkeimmalla annoksella 0,11 ja 0,44 mg Ni/m³ (6 h/vrk 5 vrk/viikko) (Oller et al. 2023). Lisäksi havaittiin DNA:n hypermetylaatiota nikkelisulfaatilla kolmen viikon kokeessa annoksella 0,22 mg Ni/m³ ja 13 viikon kokeessa annoksilla 0,11 ja 0,22 mg Ni/m³. Nikkelisubsulfaatilla DNA hypermetylaatio oli nähtävissä 13 viikon altistuksen jälkeen 0,44 mg Ni/m³ annoksella.

Tutkimustulosten perusteella nikkelyhdisteiden genotoksisten vaikutusten arvioidaan olevan epäsuoria ja johtuvan tulehdusreaktioista, happiradikaalien muodostumisesta, DNA:n korjausmekanismien estymisestä ja epigeneettisistä muutoksista (ECHA 2018; EFSA 2020).

6.1.4 Karsinogeenisuus

Kahden vuoden hengitystiealtistuskokeessa nikkelisubsulfidille altistetuilla rotilla (0, 0,1 ja 0,73 mg Ni/m³; 6 h/vrk; 5 vrk/vko) esiintyi merkittävästi enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinoomia kuin altistamattomilla eläimillä molemmilla annostasoilla ($\geq 0,1$ mg Ni/m³) (NTP 1996b). Kasvaimia esiintyi enemmän korkeammalla annostasolla. Nikkelioksidille kahden vuoden ajan altistetuilla rotilla (0, 0,5, 1,0 ja 2,0 mg Ni/m³; 6 h/vrk; 5 vrk/vko) esiintyi jonkin verran enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinoomia kuin altistamattomilla eläimillä annostasoilla $\geq 1,0$ mg Ni/m³ (NTP 1996a). Nikkelisulfaatille altistetuilla rotilla (0, 0,03, 0,06, 0,1 mg Ni/m³; 6 h/vrk; 5 vrk/vko) ei havaittu kasvaimiin viittaavia muutoksia (NTP 1996c).

Syynä siihen, ettei nikkelisulfaatilla havaittu syöpiä eläinkokeissa, on epäilty olevan nikkelisulfaatin muut toksiset vaikutukset, jotka estivät annoksen noston karsinogeenisuuden kannalta riittävän korkealle altistustasolle (Buxton et al. 2019).

Kahden vuoden hengitystiealtistuskokeessa rotilla metallisella nikkelillä (0, 0,1, 0,4 ja 1,0 mg/m³; 6 h/vrk; 5 vrk/vko) ei havaittu eroa kasvainten esiintyvyydessä keuhkoissa tai muualla hengitysteissä altistettujen ja altistamattomien eläinten välillä (Oller et al. 2008). Altistetuilla eläimillä havaitun, annoksesta riippuvan lisämunuaiskasvainten esiintyvyyden lisäyksen (merkittävä koirasrotilla annostasolla 0,4 mg Ni/m³) oletettiin olevan sekundaarinen keuhkovaikutusten aiheuttamalle hapetusvajeelle ja siitä aiheutuneelle katekoliamiinien krooniselle vapautumiselle lisämunuaisista. Nikkelijauheen in-

tratrakeaalinen annostus tai intraperitoneaalinen injektio sen sijaan ovat aiheuttaneet keuhkojen pahanlaatuisia kasvaimia (ECHA 2018). Näiden kasvainten on kuitenkin arvioitu olevan annostelutavasta johtuvien paikallisten hyvin korkeiden annosten aiheuttamia (ECHA 2018).

6.1.5 Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa nikkelyhdisteiden on havaittu aiheuttavan muutoksia urosten lisääntymiselinten painossa, histologiassa ja siittiöiden muodostumisessa kiveksissä sekä heikentynyttä sperman liikkuvuutta, mikä voi heikentää hedelmällisyyttä (EFSA 2020). Naarailla on havaittu munasarjasyklin epäsäännöllisyyttä, ovulaation estymistä ja munasolujen kiinnittymisen vähenemistä. Nikkelyhdisteet ovat aiheuttaneet myös lisääntynyttä poikaskuolleisuutta, poikasten painon laskua ja epämuodostumia rotilla ja hiirillä (EFSA 2020). Rotat ovat herkempiä näille vaikutuksille kuin hiiret.

Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) tekemässä riskinarvioinnissa BMDL10 (altistumistaso, jossa haittavaikutuksen esiintyvyys on 95 % todennäköisyydellä alle 10 %) kehitysmyrkyllisyydelle oli rotilla 1,3 mg/kg painokiloa kohti (EFSA 2020). BMDL10 perustui yhden ja kahden sukupolven tutkimuksiin rotilla, joissa kriittisenä vaikutuksena oli lisääntynyt munasolun kiinnittymisen jälkeinen alkionmenetys, lisääntynyt kuolleena syntyneiden poikasten määrä ja pentueen koon pieneneminen (SLI 2000a, b).

6.2 Ihmisiä koskevat tiedot

6.2.1 Akuutti toksisuus

Yhden tapausselosteen mukaan voimakas altistuminen nikkelimetallin termisessä ruiskutuksessa oli johtanut työntekijän hengitysvaikeusoireyhtymään ja kuolemaan 13 päivää myöhemmin (Rendall et al. 1994). Altistumistasoksi hienojakoiselle nikkelille arvioitiin noin 380 mg/m³ ja keuhkoihin päätyneeksi kokonaismassaksi 90 minuutin altistumisessa noin 1 g.

Nikkelisulfaatilla ja -kloridilla saastunut juomavesi aiheutti oireita 32 galvanointityöntekijällä (Sunderman et al. 1988). Oireina olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, väsymys, päänsärky, ärtyneisyys, yskä ja hengenahdistus. Oireiden kesto oli muutamasta tunnista kahteen päivään. Nikkelin pitoisuus juomavedessä oli 1,6 g/l ja työntekijöiden arvioitu kokonaisaltistuminen 0,5–2,5 g nikkeliä. Työntekijöiden veren nikkelpitoisuus oli 13–1340 µg/l ja virtsan nikkelpitoisuus 0,15–12 mg/g kreatiniinia.

6.2.2 Keuhkovaikutukset

Erityisesti liukoisten nikkelyhdisteiden on todettu aiheuttavan työperäistä astmaa, mutta mekanismia ei tunneta tarkasti (ECHA 2018). Nikkelyhdisteiden aiheuttaman astman annos-vastesuhteesta ei ole saatavilla tarkempia tietoja. Työperäiseen nikkelialtistumiseen liittyvät astmat ovat kuitenkin harvinaisia nykyisillä altistumistasoilla (ECHA 2018).

Työterveyslaitoksella todettiin 34 työperäistä astmaa ruostumattoman teräksen hitsaushuuruille altistuvilla vuosina 1994–2003 (Hannu et al. 2007). Työperäisen astman ilmaantuvuuden arvioitiin Suomessa olevan 0,2–2,0 tapausta 1000 työntekijää kohden vuodessa. Erityisesti liukoisten nikkelyhdisteiden on todettu aiheuttavan työperäistä astmaa, mutta astman vaikutusmekanismia ei tunneta tarkasti (ECHA 2018). Nikkelyhdisteiden aiheuttaman astman annos-vastesuhteesta ei ole saatavilla tarkempia tietoja. Työperäiseen nikkeli-altistumiseen liittyvät astmat ovat kuitenkin harvinaisia nykyisillä altistumistasoilla (ECHA 2018).

Metalliteollisuudessa nikkelille altistuneilla työntekijöillä on raportoitu mm. kroonista keuhkoputkentulehdusta ja fibroosia, mutta sekoittavien tekijöiden roolia näiden havaintojen taustalla ei ole pysytty täysin poissulkemaan (Berge ja Skyberg 2003; Muir et al. 1993) (Syurin ja Vinnikov 2022).

Suurin osa kuolleisuustutkimuksista ei löytänyt yhteyttä nikkeli-altistumisen ja ei-syöpäperäisten keuhkosairauksien välillä (Arena et al. 1998; ATSDR 2005; ECHA 2018; Egedahl et al. 2001; Moulin et al. 1990; Sorahan ja Williams 2005). Ontariossa nikkelijalostamon työntekijöillä, jotka eivät työskennelleet sintrauksessa, oli kohonnut kuolleisuus pölykeuhkosairauksiin ja kivipölykeuhkoon 15 vuoden jälkeen, mutta 80 % kuolemista oli maan alla työskentelevillä kaivosmiehillä, jotka altistuivat myös kiteiselle piidioksidille (Lightfoot et al. 2017).

6.2.3 Ihoärsyttävyyys ja herkistävyys

Liukoiset nikkelyhdisteet ovat ihoa ärsyttäviä. Metallinen nikkelijauhe voi aiheuttaa mekaanista ärsytystä ja on siksi luokiteltu silmiä ärsyttäväksi (ECHA 2018).

Nikkeli ja nikkelyhdisteet aiheuttavat ihonherkistymistä ja allergiaa sekä työssään altistuvilla että koko väestössä. Ihoreaktioiden ilmaantuvuus eurooppalaisessa ja yhdysvaltalaisessa väestössä on ollut noin 12–14 % (ECHA 2018). Työperäisesti altistuneilla ilmaantuvuus on ollut noin 7–22 % (Kim et al. 2022; Linauskiene et al. 2020). EU:n nikkelirajoituksen (korut ym.) vaikutuksena on nähty tilastollisesti merkitsevä nikkeli-allergian esiintyvyyden väheneminen 18–35-vuotiailla naisilla (19 %:sta noin 11 %:iin) sekä 18–30-vuotiailla ihottumapotilailla (naisilla 37 %:sta noin 20 %:iin ja miehillä 6,6 %:sta 4,9 %:iin) (Ahlström et al. 2017).

Nikkeli-altistumiseen liittyviä ammattitautiepäilyjä rekisteröitiin Suomessa vuonna 2018 yhteensä 16, joista suurin osa oli allergisia kosketusihottumia (TTL 2023b). Epäilyistä kolme vahvistui tutkimuksissa ammatti-ihottumiksi. Hengitystieherkistymisepäilyjä oli kolme, mutta näihin epäilyihin liittyi nikkelin lisäksi myös muita altisteita.

6.2.4 Genotoksisuus

Osassa nikkelille työssään altistuneilla tehdyistä tutkimuksista on saatu viitteitä genotoksisista vaikutuksista, mutta tutkittavat työntekijäryhmät ovat usein altistuneet myös muille genotoksisille aineille, mikä tekee tulosten tulkinnasta haastavaa (ECHA 2018). Nikkelijalostamon työntekijöiden (n=25) posken epiteelisoluissa ei havaittu mikrotumien lisääntymistä verrattuna nikkelille altistumattomiin kontrolleihin (Kiilunen et al. 1997b). Hitsareilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu positiivisia genotoksisia vaikutuksia (Danadevi et al. 2004; Werfel et al. 1998), mutta näiden tutkimusten tulkintaa vaikeuttaa samanaikainen altistuminen kromi(VI)-yhdisteille, jotka ovat genotoksisia karsinogeneja

(IARC 2012). Teini-ikäisillä elektroniikkajätteen kerääjillä todettiin mikrotumien lisääntymistä posken epiteelisoluissa sekä korkeammat nikkelin, lyijyn, kromin ja kadmiumin pitoisuudet veressä verrattuna altistumattomiin kontroleihin (Alabi et al. 2020). Mikrotumien määrä korreloi veren metallipitoisuuksien kanssa. Tämänkin tutkimuksen tulkintaa vaikeuttaa yhteisaltistuminen useille metalleille.

6.2.5 Karsinogeenisuus

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC on luokitellut nikkelyyhdisteet luokkaan 1 eli ihmiselle syöpävaaralliseksi (IARC 2012). Nikkelyyhdisteet ovat saaneet CLP asetuksessa luokituksen Carc 1A eli ihmiselle syöpävaarallinen ja nikkelimetalli luokkan Carc 2 eli sen epäillään aiheuttavan syöpää ihmiselle.

Kristiansandissa nikkelijalostamossa tehdyssä kohorttitutkimuksessa positiivinen annos-vastesuhde keuhkosityöpätapauksissa todettiin erityisesti liukoisilla nikkelyyhdisteillä (Andersen et al. 1996; Goodman et al. 2011; Grimsrud et al. 2002, 2005; Grimsrud et al. 2003). Keskimääräisellä kumulatiivisella liukoisen nikkelin altistumistasolla 1,6 mg/m³-vuotta ristosuhde (odds ratio, OR) keuhkosityöville oli 2,5 (95 % luottamusväli 1,0–6,0) ja altistumistasolla 4,9 mg/m³-vuotta 3,8 (95 % luottamusväli 1,6–9,0). Myös altistuminen niukkaliukoisille yhdisteille yhdistettiin keuhkosityöpiin, mutta annos-vastesuhde ei ollut yhtä selkeä. Nenäsyöville ei ole voitu todeta selkeää annosvastetta (Andersen et al. 1996). Kumulatiivisen altistumisen ollessa ≥ 15 mg/m³-vuotta, vakioitu ilmaantuvuusuhde nenäsyöville oli liukoisilla nikkelyyhdisteillä 81,7 (95 % luottamusväli 45–135), ja liukenemattomilla nikkelyyhdisteillä 36,6 (19,5–62,5). Molemmissa altistumisissa oli mukana seka-altistumista liukoisille ja liukenemattomille nikkelyyhdisteille.

Harjavallassa sulatossa ja elektrolyysi-nikkelijalostamossa tehdyssä kohorttitutkimuksessa todettiin kohonnut riski keuhko- ja nenäsyöville liukoisille nikkelyyhdisteille altistuneilla työntekijöillä (Anttila et al. 1998; Pavela et al. 2017). Myös Clydachissa Isossa-Britanniassa nikkelijalostamossa tehdyssä kohorttitutkimuksessa todettiin kohonnut keuhkosityöpäriski sekä liukoisille nikkelyyhdisteille että niukkaliukoisille yhdisteille altistuneilla työntekijöillä (ICNCM 1990). Niukkaliukoisilla nikkelyyhdisteillä keuhkosityöpäriskin arviointiin liittyi kuitenkin enemmän epävarmuuksia. Ontarion kohortissa niukkaliukoisille nikkelyyhdisteille altistuneilla sintraajilla, liuottajilla ja kalsinoijilla havaittiin kohonnut riski keuhko- ja nenäsyövälle (ICNCM 1990). Kohonneesta syöpäriskistä nikkelimetallille altistuneilla työntekijöillä ei ole selvää näyttöä (ECHA 2018; Prueitt et al. 2020).

Oller et al. (2014) arvioi keuhkosityövän annosvastesuhteita nikkelyyhdisteille altistuneilla työntekijöillä 13 kohorttitutkimuksen perusteella. Arvioissa todettiin, että kohorttitutkimuksissa ei ole todettu kohonnutta keuhkosityöpäriskiä, jos nikkelisulfidin pitoisuus on ollut alle 0,2 mg Ni/m³, liukoisten nikkelyyhdisteiden alle 0,1 mg Ni/m³ ja nikkelioksidin alle 2 mg Ni/m³ hengittyvänä hiukkasjakeena mitattuna.

Suomessa kirjattiin vuosina 2015–2018 ammattitautirekisteriin kolme vahvistettua ammattisyöpää, joissa nikkeli oli mainittu vaikuttavana altisteena (TTL 2023b). Näistä yksi oli keuhkosityöpä ja kaksi nenän tai nenäontelon syöpää. Ammattina tapauksissa oli hitsaaja tai metalliteollisuuden prosessihoitaja, joten altistuminen myös muille syöpävaarallisille metalleille on mahdollista.

Nikkelyhdisteitä pidetään epäsuorasti genotoksisina karsinogeeneina, joiden karsinogeenisuudella on kynnyksarvo (ECHA 2018; EFSA 2020). Nikkeli-altistumiseen liittyvissä keuhko- ja nenäsyöväissä kriittisiksi mekanismeiksi on tunnistettu tulehdus- ja solumyrkylliset vaikutukset, jotka johtavat häiriöihin DNA:n replikaatiossa ja sekundaariseen genotoksisuuteen. Eri nikkelyhdisteiden karsinogeenisuus riippuu mm. yhdisteiden liukoisuudesta solujen ulkopuolisiin ja solunsisäisiin nesteisiin hengitystiessä (Buxton et al. 2019).

6.2.6 Lisääntymisterveysvaikutukset

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu työssään nikkelille altistuvia työntekijöitä, nikkelialtistumisella ei ole havaittu vaikutuksia lisääntymisterveyteen (ECHA 2018; EFSA 2020). Väestötason tutkimuksissa on kuitenkin saatu viitteitä virtsan kohonneen nikkelipitoisuuden yhteydestä lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyyteen (EFSA 2020). Väestötutkimuksiin liittyy kuitenkin usein sekoittavia tekijöitä kuten altistumista muille metalleille.

7 Nikkelin biomonitorointi terveysriskin arvioinnissa

7.1 Analyttiset menetelmät

Käytössä on analyysimenetelmä (ICP-MS) nikkelin määrittämiseen virtsanäytteistä. Moderneilla analyttisillä menetelmillä päästään ng/l-tasolle.

7.2 Näytteenotto

Nikkeli määritetään yleensä virtsasta. Sen etuja ovat kehoon kajoamattomuus, virtsan korkeammat pitoisuudet verrattuna vereen ja analyttisten menetelmien riittävä herkkyys (ECHA 2018). Näyte tulee kerätä työvuoron päättymisen jälkeen mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla. Analyysitulokset korjataan virtsan suhteelliseen tiheyteen (1,021 g/l), mutta kreatiniiniin korjaus on myös mahdollista.

7.3 Kinetiikka

Eläinkokeiden perusteella nikkelin poistuminen keuhkoista vaihtelee liukoisuuden mukaan (ATSDR 2005; ECHA 2018). Liukoinen nikkelikloridi poistuu jopa 24 tunnin kuluessa, kun taas niukkaliukoinen nikkelisulfidi kolmessa vaiheessa: 38 % poistuu reilussa vuorokaudessa, 42 % 12 päivässä ja 10 % säilyi yli 35 päivää. Käytännössä liukenemattoman nikkelioksidin puoliintumisaika on ollut 100 päivää.

Ruuansulatuskanavan kautta saadun nikkelin erittymiseen vaikuttaa ravinto. Ravinnon yhteydessä saadusta nikkelistä erittyy vain 1–2 % kolmen vuorokauden aikana, mutta pelkän veden kanssa saadusta nikkelistä 27 % erittyy virtsaan (ATSDR 2005; ECHA 2018).

7.4 Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Usein nikkeli-altistuminen ei ole ainoastaan altistumista niukkaliukoiselle nikkelille tai liukoiselle nikkelille vaan altistutaan molempien tyypisille nikkeliyhdisteille. Tietoa biomonitoroinnin virhelähteistä tarkemmin Työterveyslaitoksen verkkosivulta [Kemikaali-altistumisen biomonitorointi](#).

7.5 Altistumattomien viitearvot

Työterveyslaitoksen vuosina 2020–21 toteuttamassa selvityksessä suomalaisten työssään altistumattomien työntekijöiden (n=151) virtsan nikkeli-pitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 1,5 µg/l (taulukko 3) (Porras et al. 2022 *julkaisemattomia tuloksia*). Miehillä 95. persentiili oli korkeampi kuin naisilla, mutta miesten aineisto oli pienempi kuin naisten. Altistumattomien viiteraja (95. persentiili) on virtsasta mitattuna 4,5 µg/l. Vastaavia tai jopa korkeampiakin nikkelin virtsapitoisuuden 95. persenttilitasoja työssään altistumattomilla on mitattu myös muualla Euroopassa (Aprea et al. 2018; Darsow et al. 2012; Fréry et al. 2010; Heitland ja Köster 2021; Hoet et al. 2013; Morton et al. 2014; Nisse et al. 2017; Stojanović et al. 2004). Taustapitoisuuksiin vaikuttaa ravinnon nikkeli-pitoisuudet (EFSA 2020).

Taulukko 3. Työssään altistumattoman väestön virtsan tuloksia. Näytteet on kerätty vuonna 2020. Mukana ei ole tupakoitsijoita. (Porras et al., *julkaisemattomia tuloksia*, Työterveyslaitos, 2022.)

	GM (µg/l)	Mediaani (µg/l)	P95 (µg/l)	Altistumattomien viiteraja (µg/l)
Kaikki (n=151)	1,5	1,5	4,4	4,5
Naiset (n=102)	1,5	1,6	4,3	-
Miehet (n=49)	1,3	1,3	6,5	-

GM = geometrinen keskiarvo; P95 = 95. persentiili (prosenttipiste).

Mittaustulokset on normalisoitu virtsan suhteelliseen tiheyteen (yksikkö µg/l). Normalisointi on tehty suhteelliseen tiheyteen 1,021, joka on Työterveyslaitoksen käyttämä työntekijöiden virtsanäytteiden suhteellisen tiheyden mediaani.

7.6 Perustelut biologiselle toimenpideraja-arvolle

Altistuminen liukoisille ja niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille on epidemiologisissa tutkimuksissa ja eläinkokeissa liitetty lisääntyneeseen riskiin sairastua keuhkosyöpään ja epidemiologisissa tutkimuksissa myös lisääntyneeseen riskiin sairastua nenäsyöpään. Nikkeliyhdisteiden karsinogeenisuuden mekanismien arvioidaan olevan epäsuoria, ja syöpäriskin arvioidaan olevan hyvin vähäinen altistumistasoilla, joilla ei esiinny tulehdusvaikutuksia hengitysteissä.

Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitea (RAC) esitti terveysperusteiseksi työhygieeniseksi raja-arvoksi nikkelimetallin ja nikkeliyhdisteiden alveolijakeiselle pölylle 0,005 mg Ni/m³ (8 h) ja nikkeliyhdisteiden hengittävälle pölylle 0,03 mg Ni/m³ (8 h) (RAC 2018). Euroopan komissio asetti kuitenkin sitovaksi raja-arvoksi 0,01 mg Ni/m³ alveolijakeiselle pölylle ja 0,05 mg Ni/m³ hengittävälle

pölylle. Komission asettamat sitovat raja-arvot eivät ole täysin terveysperusteisia, vaan niissä otetaan huomioon myös sosioekonomisia asioita.

RAC:n arvion mukaan nikkelyhdisteiden karsinogeenisuuden mekanismit sekä keuhkosyövän että nenäsyövän osalta ovat epäsuoria ja yhdisteillä oletetaan siksi olevan altistumistaso, jonka alapuolella syöpäriskiä ei esiinny. RAC:n nikkelimetallille ja nikkelyhdisteille ehdottama alveolijakeisen pölyn raja-arvo $0,005 \text{ mg Ni/m}^3$ (8 h) perustui nikkelisulfaatilla, nikkelimetallilla, nikkelisubsulfidilla ja nikkelioksidilla tehdyissä kahden vuoden hengitystiealtistuskokeissa rotilla havaittuihin ei-maligneihin keuhkovaikutuksiin (NTP 1996a, b, c; Oller et al. 2008). RAC:n nikkelyhdisteille esittämän hengittyvän pölyn raja-arvo katsottiin tarpeelliseksi erityisesti nikkelialtistuneilla työntekijöillä epidemiologisissa tutkimuksissa todetun kohonneen nenäsyöpäriskin vuoksi. Koska tietoa nenäsyövän annos-vastesuhteesta on rajallisesti, raja-arvoehdotus perustui norjalaisissa tutkimuksissa metallinjalostuksessa työskentelevillä todettuun kohonneeseen keuhkosyöpäriskiin (Andersen et al. 1996; Grimsrud et al. 2002; Grimsrud et al. 2003). Tason, jonka arvioitiin suojaavan työntekijöitä nikkelyhdisteiden aiheuttamalta keuhkosyövältä, arvioitiin suojaavan myös nenäsyövältä. Koska lisääntynyttä nenäsyöpäriskiä on tutkimuksissa havaittu vain altistumistasoilla, joilla myös keuhkosyöpäriski on kohonnut.

Riskin nikkelyhdisteiden aiheuttamille haitallisille terveysvaikutuksille arvioidaan olevan vähäinen altistumisen alitettaessa RAC:n esittämän hengittyvän pölyn raja-arvon $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ (8 h), ja tämä taso on siksi valittu käytettäväksi toimenpideraja-arvon määrittämisessä. Toimenpideraja-arvon asettamisessa voidaan hyödyntää työpaikkatutkimuksiin perustuvia nikkelyhdisteiden ilma- ja virtsapitoisuuksien korrelaatioita.

Korrelaatiotutkimuksissa on hengittyvän pölyn sijasta mitattu yleensä ns. kokonaispölyä (37 mm suodatinkasetit), mikä tulee huomioida biologisen toimenpideraja-arvon asettamisessa. Kokonaispölyä keräävät kasetit eivät kerää suurempia hiukkasia yhtä tehokkaasti kuin hengittyvän pölyn keräimet (Oller ja Oberdörster 2010; Tsai et al. 1995). Tämän eroavaisuuden huomioimiseksi suositellaan käytettäväksi korjauskerrointa 2 (ECHA 2018; Oller ja Oberdörster 2010). Hengittyvän pölyn pitoisuus $0,03 \text{ mg/m}^3$ vastaa siis kokonaispölynä mitattua pitoisuutta noin $0,015 \text{ mg/m}^3$.

7.6.1 Liukoiset nikkelyhdisteet

Liukoisten nikkelyhdisteiden ilma- ja virtsapitoisuuksien korrelaatioita on tutkittu kuudessa eri tutkimuksessa, jotka on pääasiassa toteutettu nikkelijalostuksessa ja elektrolyysipinnoituksessa (Bernacki et al. 1980; Kiilunen et al. 1997a; Kiilunen et al. 1997b; Nieboer et al. 1999; Oliveira et al. 2000; Tola et al. 1979). Saksalainen ohjeraja-arvokomitea (MAK-komitea) on lisäksi määritellyt korrelaation, jossa he ovat yhdistäneet tietoja neljästä näistä kuudesta tutkimuksesta (Angerer 2010). Matalilla hengitysilman nikkelpitoisuuksilla korrelaatiot ovat heikompia kuin korkeammilla pitoisuuksilla.

Tutkimuksissa määritettyjen korrelaatioiden perusteella laskettu RAC:n esittämän terveysperusteisen ilman hengittyvän pölyn nikkelpitoisuutta $0,03 \text{ mg/m}^3$ (kokonaispölyn nikkelpitoisuutta $0,015 \text{ mg/m}^3$) vastaava virtsan nikkelpitoisuus on $13\text{--}59 \text{ }\mu\text{g/l}$ (Angerer 2010; Bernacki et al. 1980; Kiilunen et al. 1997a; Kiilunen et al. 1997b; Nieboer et al. 1999; Oliveira et al. 2000; Tola et al. 1979). Täten toimenpideraja-arvon tulee asettua tasolle $<13 \text{ }\mu\text{g/l}$.

Sitovaa raja-arvoa 0,05 mg Ni/m³ (hengittyvä fraktio) vastaava virtsan nikkelpitoisuus on vastaavasti 20–94 µg/l (Angerer 2010; Bernacki et al. 1980; Kiilunen et al. 1997a; Kiilunen et al. 1997b; Nieboer et al. 1999; Oliveira et al. 2000; Tola et al. 1979), eli 20 µg/l ylittävät virtsan nikkelpitoisuudet viittaavat liukoisilla nikkelyyhdisteillä sitovan raja-arvon ylittymiseen.

7.6.2 Niukkaliukoiset nikkelyyhdisteet

Niukkaliukoisten nikkelyyhdisteiden ilma- ja virtsapitoisuuksien korrelaatioita on tutkittu seitsemässä eri tutkimuksessa, jotka on pääasiassa toteutettu ruostumattoman teräksen hitsauksessa (Emmerling et al. 1989; Nielsen et al. 1999; Rahkonen et al. 1983; Raithe 1987; Stanislawski et al. 2020; Stridsklev et al. 2004, 2007). Näistä kolmessa ei havaittu korrelaatiota (Stanislawski et al. 2020; Stridsklev et al. 2004, 2007). Saksalainen ohjeraja-arvokomitea (MAK-komitea) on lisäksi määritellyt korrelaation, jossa on yhdistetty tietoja neljästä näistä tutkimuksesta (Angerer 1995). Korrelaatiot olivat vahvoja vain selkeästi vertailupitoisuutta 0,03 mg Ni/m³ (hengittyvä pöly) korkeammilla altistumistasoilla. Vertailupitoisuutena käytettiin RAC:n esittämää terveysperusteista raja-arvoa. Vertailupitoisuuden alittuessa korrelaatiot olivat heikompia tai niitä ei havaittu lainkaan. Matalammilla ilman nikkelpitoisuuksilla on siksi suurempia epävarmuuksia vastaavan virtsan nikkelpitoisuuden määrittämisessä kuin korkeammilla ilman nikkelpitoisuuksilla.

Tutkimuksissa (Emmerling et al. 1989; Nielsen et al. 1999; Rahkonen et al. 1983; Raithe 1987) määritettyjen korrelaatioiden perusteella laskettu ilman hengittyvän pölyn nikkelpitoisuutta 0,03 mg/m³ (kokonaispölyn nikkelpitoisuutta 0,015 mg/m³) vastaava virtsan nikkelpitoisuus on 4,7–14 µg/l. Sitovaa raja-arvoa 0,05 mg/m³ (hengittyvä fraktio) vastaava virtsan nikkelpitoisuus on vastaavasti 4,7–15 µg/l. Molemmat ilmapitoisuudet antavat käytännössä saman nikkelin virtsanpitoisuustason, koska korrelaatiota näin pienillä ilmapitoisuuksilla ei enää ole, vaan myös ilmapitoisuudella nolla saadaan samat virtsapitoisuudet. Niukkaliukoinen nikkeli erittyy heikommin virtsaan kuin liukoinen nikkeli, minkä vuoksi pitoisuudet virtsassa ovat matalampia kuin liukoisella nikkellillä. Epävarmuudet niukkaliukoisen nikkelin biomonitoroinnissa ovat suuria näillä matalilla pitoisuuksilla ja useat korrelaatiokäyrät eivät kykene antamaan korrelaatiota tällä ilmapitoisuudella, joten luotettavaa toimenpideraja-arvoa niukkaliukoisille nikkelyyhdisteille ei voida asettaa. Kuitenkin pitoisuudet, jotka selkeästi ylittävät altistumattomien viiterajan, voivat jo viitata merkittävään altistumiseen etenkin, jos viiterajan ylitymistä havaitaan useammalla samaa työtä tekevällä. Tällöin olisi tarpeen tehdä ilmamittauksia asian varmistamiseksi.

7.7 Biologinen toimenpideraja-arvo

7.7.1 Liukoiset nikkelyyhdisteet

Työterveyslaitos suosittelee liukoisten nikkelyyhdisteiden toimenpideraja-arvoksi 12 µg/l, koska virtsan nikkelpitoisuudet tasolla ≥ 12 µg/l vastaavat RAC:n esittämää terveysperusteista työhygieenistä raja-arvoa 0,03 mg/m³ (8 h, hengittyvä pöly). Liukoisiin nikkelyyhdisteisiin liittyvät terveyshaitat ovat epätodennäköisiä toimenpideraja-arvon alittuessa.

Biomonitoroinnin toimenpideraja-arvo perustuu hyvään tietoon nikkelyhdisteiden haittavaikutuksista ja toksikokinetiikasta. Virtsan nikkelpitoisuus on herkkä ja spesifinen biomarkkeri liukoisten nikkelyhdisteiden altistumisen määrittämiseen. Toimenpideraja-arvo sisältää kuitenkin epävarmuuksia liittyen ilman ja virtsan nikkelpitoisuuksien korrelaatioon altistumistasolla 0,03 mg/m³ (8 h, hengittävä pöly). Toimenpideraja-arvoa voidaan pitää melko luotettavana.

7.7.2 Niukkaliukoiset nikkelyhdisteet

Niukkaliukoisille nikkelyhdisteille Työterveyslaitos ei voi suositella toimenpiderajaa, koska altistuttaessa niukkaliukoisille yhdisteille nikkeli erittyy heikosti virtsaan. Selkeästi altistumattomien viiterajan ylittävät tulokset saattavat viitata merkittävään työperäiseen altistumiseen. Sekoittavat tekijät ja henkilön virtsan nikkelpitoisuuden lähtötaso on kuitenkin huomioitava.

Mikäli virtsan nikkelimääritystä käytetään niukkaliukoisille nikkelyhdisteille altistumisen arvioinnissa, suositellaan parinäytteenottoa: ensimmäinen näyte tulisi ottaa ennen työjakson (työviikon) alkamista ja toinen työvuoron päättymisen jälkeen, mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla. Parinäytteissä usealla samaa työtä tekevilla henkilöillä havaittu työviikon aikainen nousu virtsan nikkelpitoisuuksissa viittaa työperäiseen altistumiseen. On huomioitava, että virtsan nikkelpitoisuuksissa on pientä päivittäistä vaihtelua jo ympäristöperäisestä altistumisesta johtuen. Tästä syystä yksittäisellä työntekijällä havaitut pienet muutokset eivät vielä välttämättä kuvaa työperäistä altistumista, vaan tuloksia on hyvä tarkastella ryhmätasolla huomioiden kaikkien samaa työtä tekevien työntekijöiden tulokset.

Yhteenvedona: virtsan nikkelimäärityksen käyttö niukkaliukoisille nikkelyhdisteille altistuttaessa sisältää useita epävarmuuksia: määrityksen herkkyys matalilla pitoisuuksilla, nikkelpitoisuuksien korrelaatiot virtsan nikkelpitoisuuksiin ovat niukkaliukoisilla nikkelyhdisteillä heikkoja ja tiedot annos-vas-tesuhteesta epidemiologisissa tutkimuksissa ovat puutteellisia. Lisäksi altistuminen saattaa monesti olla seka-altistumista sekä liukoisille että niukkaliukoisille nikkelyhdisteille.

8 Ohjeet työterveyshuolloille nikkelin biomonitorointitulosten tulkintaan

Toimenpideraja-arvo on tämänhetkisen tiedon valossa annettu Työterveyslaitoksen suositus, jota voidaan hyödyntää työhön liittyvien terveysriskien arvioinnissa ja terveellisen työympäristön suunnittelussa. Koska se on vain suositus, sillä ei ole juridista roolia eikä sen ylittymisellä ole juridisia seurauksia. Liukoisille nikkelyhdisteille on asetettu lisäksi biologisten näytteiden ohjeraja-arvo STM:n asetuksella (STMa 654/2020). Biologisten näytteiden ohjeraja-arvo ei ole työnantajaa sitova, mutta työnantajan on otettava ne huomioon työolosuhteita, työntekijöiden altistumista ja biologisten altistumismittauksien tuloksia arvioidessaan (Vna 715/2001).

Kun mitattu pitoisuus on altistumattomien viiterajan ja toimenpideraja-arvon välillä, työperäistä altistumista on saattanut olla, mutta terveysriskit ovat epätodennäköiset. Altistavaksi työksi katsotaan työ, jossa altistumattomien viiteraja on toistuvissa mittauksissa ylittynyt useammalla työntekijällä. Jos altistumattomien viiterajan ylityksiä on vain noin 10 % tehdyistä mittauksista tai vähemmän, ei tätä työtä tekeviä työntekijöitä katsota altistuneiksi. Nikkelille altistumista tulisi kuitenkin seurata

säännöllisillä biomonitorointimittauksilla. Nikkelipitoisuuden lähtötasoon voi vaikuttaa aiempi nikkelin keuhkokumulaatio. Keuhkokumulaatiota voi olla niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille pitkäaikaisesti altistuneilla, koska näiden yhdisteiden, esimerkiksi nikkelioksidin, poistuminen keuhkoista on hidasta. Esimerkiksi hitsauksessa altistutaan niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille. Keuhkokumulaatio voi toimia sekoittavana tekijänä altistumismittauksissa. Altistumisen arvioinnissa sekoittavat tekijät ja henkilön virtsan nikkelpitoisuuden lähtötaso tulisi huomioida.

Erityisesti niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden altistumisen arvioinnissa suositellaan parinäytteenottoa: ensimmäinen näyte tulisi ottaa ennen työjakson alkamista ja toinen työvuoron päättymisen jälkeen, mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla. Parinäytteissä usealla samaa työtä tekevillä henkilöillä havaittu työviikon aikainen nousu virtsan nikkelpitoisuuksissa viittaa työperäiseen altistumiseen. On huomioitava, että virtsan nikkelpitoisuuksissa on pientä päivittäistä vaihtelua jo ympäristöperäisestä altistumisesta johtuen. Tämän takia yksittäisellä työntekijällä havaitut pienet muutokset eivät vielä välttämättä kuvaa työperäistä altistumista, vaan tuloksia on hyvä tarkastella ryhmätasolla huomioiden kaikkien samaa työtä tekevien työntekijöiden tulokset.

Työnantaja on velvollinen pitämään luetteloa syöpäsairauden vaaraa aiheuttavista, perimää vaurioitavista ja lisääntymiselle vaarallisista aineista ja niille altistuvista työntekijöistä (ASA-laki 452/2020, Vna 117/2024). Lisäksi työnantajan velvollisuus on ilmoittaa syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille sekä perimää vaurioittaville tekijöille altistuvat työntekijät kerran vuodessa ASA-rekisteriin. Luetteloon ei kirjata vain niitä työntekijöitä, joiden biomonitorointitulokset ylittävät altistumattomien viiterajan, vaan kaikki samaa altistavaa työtä tekevät työntekijät. Nikkelin kohdalla syöpävaarallisiin ja lisääntymiselle vaarallisiin aineisiin lukeutuvat kaikki nikkeliyhdisteet paitsi nikkeli-metalli. On kuitenkin hyvä huomioida, että altistuminen on usein seka-altistumista.

Valtioneuvoston asetuksessa on säädetty raskaana olevien, äskettäin synnyttäneiden ja imettävien työntekijöiden suojelemisesta työssä vaaraa aiheuttavilta tekijöiltä (Vna 143/2024). Arvioitaessa työn sopivuutta raskauden aikana, äskettäin synnyttäneillä tai imetyksen aikana, tulee arvioida, johtuvatko mahdolliset yksittäiset altistumattomien viiterajojen ylitykset nykyisestä työstä, mahdollisesta aiemmasta työperäisestä altistumisesta vai ympäristö- tai esim. harrasteperäisestä altistumisesta. Tätä arviointia tehdessä on syytä tarkastella samaa työtä tekevän ryhmän pitoisuuksia yhdessä. Samoin on syytä tarkastella, näkyykö kyseistä työtä tekevillä seurannassa nousua virtsan nikkelpitoisuuksissa.

Toimenpideraja-arvon ylittyessä altistumisen syyt on syytä selvittää ja riskinhallintaa kehittää siten, että altistumista saadaan alennettua. Tämä saattaa vaatia tarkempaa altistumlähteiden selvittämistä esim. ilma- tai pintakontaminaatiomäärityksin.

Toimenpideraja-arvon ylitys ei kuitenkaan tarkoita, että työntekijälle olisi odotettavissa klinisiä haittavaikutuksia. On syytä huomioida, että pelkkä toimenpideraja-arvon ylittyminen ei ole riittävä peruste määrätä yksittäinen työntekijä pois töistä tai siirtää hänet toisiin tehtäviin vastoin hänen tahtoaan.

STM:n biologisten näytteiden ohjeraja-arvo on lakisääteinen ja toimenpideraja-arvoa vahvempi suositus. Työnantajan on lain mukaan otettava biomonitoroinnin ohjeraja-arvo huomioon työolosuhteita ja työntekijöiden altistumista arvioidessaan (STM 2020). Jos biomonitoroinnin ohjeraja-arvo toistuvasti ylittyy useammalla työntekijällä, se on vahva signaali siitä, että työolosuhteet eivät ole kunnossa ja altistumisen hallintaa on tehostettava.

Taulukko 4. Nikkelin virtsapitoisuuden raja-arvot ja tulkinnat liukoisille nikkelyhdisteille altistuneille

U-Ni (µg/l)	Tulkinta
≤4,5	Pitoisuus väestötasolla. Biomonitorointiseurannasta voidaan luopua, mikäli toistuvissa altistumismittauksissa kyseistä työtä tekevillä työntekijöillä ei havaita altistumista nikkelille.
>4,5	Työperäistä altistumista on saattanut olla, mutta lievät, yksittäiset altistumattomien viiterajan ylitykset saattavat johtua myös muista kuin työperäisistä syistä. Seuraa nikkelialtistumista virtsanäytteillä säännöllisesti, vähintään vuosittain.
>12	Pitoisuus ylittää liukoisten nikkelyhdisteiden lakisääteisen biologisten näytteiden ohjeraja-arvon ja Työterveyslaitoksen toimenpideraja-arvon. Altistumlähteisiin on vaikutettava ensisijaisesti prosesseja muokkaamalla ja teknisillä altistumisenhallintatoimilla, tai toissijaisesti henkilökohtaista suojautumista tehostamalla. Riskihallinnan tehostamisen jälkeen on syytä tarkistaa uusintamittauksin, että liiallinen altistuminen ei jatku.
>20	Pitoisuus viittaa nikkelin ilmapitoisuuden sitovan raja-arvon ylitykseen liukoisilla nikkelyhdisteillä. Nikkelin altistumistasoja on seurattava säännöllisesti. Altistumisen lähteet on syytä selvittää ja niihin pyrittävä vaikuttamaan ensisijaisesti prosesseja muokkaamalla ja teknisillä altistumisenhallintatoimilla, tai toissijaisesti henkilökohtaista suojautumista tehostamalla. Riskihallinnan tehostamisen jälkeen on syytä tarkistaa uusintamittauksin, että liiallinen altistuminen ei jatku.

Taulukko 5. Nikkelin virtsapitoisuuden raja-arvot ja tulkinnat niukkaliukoisille nikkelyhdisteille altistuneille

U-Ni (µg/l)	Tulkinta
≤4,5	Pitoisuus väestötasolla. Biomonitorointiseurannasta voidaan luopua, mikäli toistuvissa altistumismittauksissa kyseistä työtä tekevillä työntekijöillä ei havaita altistumista nikkelille. Altistumista voi kuitenkin olla perusteltua seurata ilmapitoisuusmittauksilla.
>4,5	Työperäistä altistumista on saattanut olla, mutta lievät, yksittäiset altistumattomien viiterajan ylitykset saattavat johtua myös muista kuin työperäisistä syistä.

U-Ni (µg/l)	Tulkinta
	<p>Jos useammalla työntekijällä on selkeästi altistumattomien viiterajan ylittäviä tuloksia, saattaa se viitata merkittävään työperäiseen altistumiseen. Asian varmistamiseksi voi olla syytä tehdä ilmapitoisuusmittauksia. Mahdollista altistumista niukkaliukoisille nikkelyhdisteille biomonitoroinnilla arvioitaessa tulisi käyttää parinäytteenottoa: ensimmäinen näyte tulisi ottaa ennen työjakson (työviikon) alkamista ja toinen työvuoron päättymisen jälkeen, mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla. Parinäytteissä usealla samaa työtä tekevillä henkilöillä havaittu työviikon aikainen nousu virtsan nikkelpitoisuuksissa viittaa työperäiseen altistumiseen. Yksittäisellä työntekijällä havaitut pienet muutokset eivät vielä välttämättä kuvaa työperäistä altistumista, vaan tuloksia on hyvä tarkastella ryhmätasolla huomioiden kaikkien samaa työtä tekevien työntekijöiden tulokset.</p> <p>Altistumisen lähteet on syytä selvittää ja niihin pyrittävä vaikuttamaan ensisijaisesti prosesseja muokkaamalla ja teknisillä altistumishallintatoimilla, tai toissijaisesti henkilökohtaista suojautumista tehostamalla. Riskihallinnan tehostamisen jälkeen on syytä tarkistaa uusintamittauksin, että liallinen altistuminen ei jatku.</p> <p>Niukkaliukoiselle nikkelille on olemassa STM:n biologinen ohjeraja-arvo 0,1 µmol/l (6 µg/l). Tälle ohjeraja-arvolle ei ole tieteellisiä perusteita, mutta se on otettava huomioon työolosuhteita ja työntekijöiden altistumista arvioidessaan.</p>

9 Lakisääteiset (ohje)raja-arvot

Nikkelyhdisteillä on valtioneuvosto asettanut seuraavat sitovat raja-arvot (Vna 113/2024):

- liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkelyhdisteiden alveolifraktio: 0,01 mg Ni/m³ (8 h).
- liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkelyhdisteiden hengittyvä fraktio: 0,05 mg Ni/m³ (8 h).
- Jos työpaikan ilmassa on sekä metallista nikkeliä että nikkelyhdisteitä, raja-arvoa sovelletaan nikkelin kokonaispitoisuuteen kyseessä olevassa pölyjakeessa.

Lisäksi nikkeli ja sen yhdisteet voivat aiheuttaa iho- ja hengitystieherkistymistä.

Metallisen nikkelin HTP-arvo on 0,01 mg Ni/m³ (8 h) (STM 2020).

Biologisten näytteiden tämänhetkinen (v. 2024) lainsäädännössä annettu ohjeraja-arvo virtsan liukoiselle nikkelille on 0,2 µmol/l (12 µg/l) ja niukkaliukoiselle nikkelille sekä nikkelimetallille 0,1 µmol/l (6 µg/l) (STM 2020).

9.1 Muiden tahojen ohjearvot

Alla olevassa taulukossa (taulukko 6) on esitetty eri asiantuntijatahojen suosittelemia tai asettamia ohjeraja-arvoja epäorgaanisille nikkelyhdisteille. Nämä asiantuntijatahot eivät ole asettaneet biologisen monitoroinnin ohjeraja-arvoja.

Taulukko 6. Muiden tahojen suosittelemia ohjearvoja epäorgaanisille nikkelyhdisteille

Asettaja	Työperäinen altistumisen raja-arvo
EU (BOELV) 2022	0,01 alveolijae 0,05 hengittyvä jae
AGS 2017 (Saksa)	0,006 alveolijae
AGS 2018 (Ranska)	0,03 hengittyvä jae
Iso-Britannia	0,1 liukoiset
Iso-Britannia	0,5 niukkaliukoiset
ACGIH (USA)	0,1 liukoiset, hengittyvä jae
ACGIH 1998 (USA)	0,2 niukkaliukoiset, hengittyvä jae
NIOSH (USA)	0,015 kokonaispöly
OSHA (USA)	1 kokonaispöly

10 Lähteet

- Ahlström, M.G., Thyssen, J.P., Menné, T., Johansen, J.D., 2017. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive - a review. *Contact Dermatitis* 77, 193-200. <https://doi.org/10.1111/cod.12846>
- Alabi, O.A., Adeoluwa, Y.M., Bakare, A.A., 2020. Elevated Serum Pb, Ni, Cd, and Cr Levels and DNA Damage in Exfoliated Buccal Cells of Teenage Scavengers at a Major Electronic Waste Dumpsite in Lagos, Nigeria. *Biol Trace Elem Res* 194, 24-33. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01745-z>
- Andersen, A., Berge, S.R., Engeland, A., Norseth, T., 1996. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53, 708-713. <https://doi.org/10.1136/oem.53.10.708>
- Angerer, J., 1995. Nickel and sparingly soluble nickel compounds (Nickel as nickel metal, nickel sulphide, sulphidic ores, nickel oxide, nickel carbonate) [BAT Value Documentation, 1995]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, pp. 162-172.
- Angerer, J., 2010. Nickel (readily soluble nickel compounds, e.g. nickel acetate and similar soluble salts, nickel chloride, nickel hydroxide, nickel sulfate) [BAT Value Documentation, 2010]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, pp. 176-185.
- Anttila, A., Pukkala, E., Aitio, A., Rantanen, T., Karjalainen, S., 1998. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 71, 245-250. <https://doi.org/10.1007/s004200050276>
- Aprea, M.C., Apostoli, P., Bettinelli, M., Lovreglio, P., Negri, S., Perbellini, L., Perico, A., Ricossa, M.C., Salamon, F., Scapellato, M.L., Iavicoli, I., 2018. Urinary levels of metal elements in the non-smoking general population in Italy: SIVR study 2012-2015. *Toxicol Lett* 298, 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.07.004>
- Arena, V.C., Sussman, N.B., Redmond, C.K., Costantino, J.P., Trauth, J.M., 1998. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 40, 907-916. <https://doi.org/10.1097/00043764-199810000-00012>
- ATSDR, Toxicological Profile for Nickel, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>
- Berge, S.R., Skyberg, K., 2003. Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway. *J Environ Monit* 5, 681-688. <https://doi.org/10.1039/b209623b>
- Bernacki, E.J., Zygowicz, E., Sunderman, F.W., Jr., 1980. Fluctuations of nickel concentrations in urine of electroplating workers. *Ann Clin Lab Sci* 10, 33-39.
- Buxton, S., Garman, E., Heim, K.E., Lyons-Darden, T., Schlekat, C.E., Taylor, M.D., Oller, A.R., 2019. Concise Review of Nickel Human Health Toxicology and Ecotoxicology. *Inorganics* 7, 89.
- Crosera, M., Adami, G., Mauro, M., Bovenzi, M., Baracchini, E., Larese Filon, F., 2016. In vitro dermal penetration of nickel nanoparticles. *Chemosphere* 145, 301-306. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.11.076>
- Danadevi, K., Rozati, R., Banu, B.S., Grover, P., 2004. Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the Comet and micronucleus assays. *Mutagenesis* 19, 35-41. <https://doi.org/10.1093/mutage/geh001>
- Darsow, U., Fedorov, M., Schwegler, U., Twardella, D., Schaller, K.-H., Habernegg, R., Fromme, H., Ring, J., Behrendt, H., 2012. Influence of dietary factors, age and nickel contact dermatitis on nickel excretion. *Contact Dermatitis* 67, 351-358. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02153.x>
- ECHA, ANNEX 1 Background Document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for nickel and its compounds in the workplace 2018.

- EFSA, Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)., 2020. Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 18, e06268. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6268>
- Egedahl, R., Carpenter, M., Lundell, D., 2001. Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95). *Occup Environ Med* 58, 711-715. <https://doi.org/10.1136/oem.58.11.711>
- Emmerling, G., Zschiesche, W., Schaller, K., Weltle, D., Valentin, H., *Arbeitsmedizinische Untersuchung von Chrom-Nickel-Stahlschweiern: Epidemiologische Querschnittsstudie zur Belastung sowie zur bronchopulmonalen und renalen Beanspruchung.*, 1989.
- Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Falq, G., Guldner, L., 2010. Exposure of the French population to environmental pollutants –Environmental components of the French National Survey on Nutrition and Health – Initial results. . French Institute for Public Health Surveillance.
- Goodman, J.E., Prueitt, R.L., Thakali, S., Oller, A.R., 2011. The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Crit Rev Toxicol* 41, 142-174. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.531460>
- Grimsrud, T.K., Berge, S.R., Haldorsen, T., Andersen, A., 2002. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 156, 1123-1132. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf165>
- Grimsrud, T.K., Berge, S.R., Haldorsen, T., Andersen, A., 2005. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 16, 146-154. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152902.48916.d7>
- Grimsrud, T.K., Berge, S.R., Martinsen, J.I., Andersen, A., 2003. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit* 5, 190-197. <https://doi.org/10.1039/b211722n>
- Hannu, T., Piipari, R., Tuppurainen, M., Nordman, H., Tuomi, T., 2007. Occupational asthma caused by stainless steel welding fumes: a clinical study. *Eur Respir J* 29, 85-90. <https://doi.org/10.1183/09031936.00058106>
- Heitland, P., Köster, H.D., 2021. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J Trace Elem Med Biol* 64, 126706. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126706>
- Hoet, P., Jacquerye, C., Deumer, G., Lison, D., Haufroid, V., 2013. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med* 51, 839-849. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0688>
- IARC, Arsenic, Metal, Fibres, and Dusts, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2012.
- ICNCM, 1990. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health* 16, 1-82. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1813>
- Kiilunen, M., Aitio, A., Tossavainen, A., 1997a. Occupational exposure to nickel salts in electrolytic plating. *Ann Occup Hyg* 41, 189-200. [https://doi.org/10.1016/s0003-4878\(96\)00033-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4878(96)00033-6)
- Kiilunen, M., Utela, J., Rantanen, T., Norppa, H., Tossavainen, A., Koponen, M., Paakkulainen, H., Aitio, A., 1997b. Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann Occup Hyg* 41, 167-188. [https://doi.org/10.1016/s0003-4878\(96\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4878(96)00032-4)
- Kim, D., Kim, A.R., Kim, H., Lee, S., Seo, B., Suh, H.S., Sim, C.S., Lee, H., Yoo, C., 2022. Nickel dust-induced occupational contact dermatitis by welding and grinding work in shipyard workers: a report of nine cases. *Ann Occup Environ Med* 34, e7. <https://doi.org/10.35371/aoem.2022.34.e7>
- Klein, C., Costa, M., 2007. Nickel. In: Nordberg, G.F., Fowler, B.A., Nordberg, M., Friberg, L.T. (Eds.) *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier B.V., Burlington, pp. 743-758.
- Lightfoot, N.E., Berriault, C.J., Seilkop, S.K., Conard, B.R., 2017. Nonrespiratory mortality and cancer incidence in a cohort of Canadian nickel workers. *Arch Environ Occup Health* 72, 187-203. <https://doi.org/10.1080/19338244.2016.1197879>

- Linauskiene, K., Isaksson, M., Malinauskiene, L., 2020. Heavy metals and the skin: Sensitization patterns in Lithuanian metalworkers. *Contact Dermatitis* 83, 450-457. <https://doi.org/10.1111/cod.13681>
- Morton, J., Tan, E., Leese, E., Cocker, J., 2014. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett* 231, 179-193. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.08.019>
- Moulin, J.J., Portefaix, P., Wild, P., Mur, J.M., Smagghe, G., Mantout, B., 1990. Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *Br J Ind Med* 47, 537-543. <https://doi.org/10.1136/oem.47.8.537>
- Muir, D.C., Julian, J., Jadon, N., Roberts, R., Roos, J., Chan, J., Maehle, W., Morgan, W.K., 1993. Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 50, 428-431. <https://doi.org/10.1136/oem.50.5.428>
- Nieboer, E., G. Fletcher, G., Thomassen, Y., 1999. Relevance of reactivity determinants to exposure assessment and biological monitoring of the elements. *Journal of Environmental Monitoring* 1, 1-14. <https://doi.org/10.1039/A808849G>
- Nielsen, G.D., Söderberg, U., Jørgensen, P.J., Templeton, D.M., Rasmussen, S.N., Andersen, K.E., Grandjean, P., 1999. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 154, 67-75. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8577>
- Nisse, C., Tagne-Fotso, R., Howsam, M., Richeval, C., Labat, L., Leroyer, A., 2017. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health* 220, 341-363. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.020>
- NTP, 1996a. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 451, 1-381.
- NTP, 1996b. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Subsulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 453, 1-365.
- NTP, 1996c. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate (CAS No. 10101-97-0) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 454, 1-380.
- Oliveira, J.P., de Siqueira, M.E., da Silva, C.S., 2000. Urinary nickel as bioindicator of workers' Ni exposure in a galvanizing plant in Brazil. *Int Arch Occup Environ Health* 73, 65-68. <https://doi.org/10.1007/pl00007940>
- Oller, A.R., Buxton, S., March, T.H., Benson, J.M., 2023. Comparative pulmonary and genotoxic responses to inhaled nickel subsulfide and nickel sulfate in F344 rats. *J Appl Toxicol* 43, 734-751. <https://doi.org/10.1002/jat.4422>
- Oller, A.R., Kirkpatrick, D.T., Radovsky, A., Bates, H.K., 2008. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 233, 262-275. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.08.017>
- Oller, A.R., 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. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.02.006>
- Oller, A.R., Oberdörster, G., Seilkop, S.K., 2014. Derivation of PM10 size-selected human equivalent concentrations of inhaled nickel based on cancer and non-cancer effects on the respiratory tract. *Inhal Toxicol* 26, 559-578. <https://doi.org/10.3109/08958378.2014.932034>
- Pavela, M., Uitti, J., Pukkala, E., 2017. Cancer incidence among copper smelting and nickel refining workers in Finland. *Am J Ind Med* 60, 87-95. <https://doi.org/10.1002/ajim.22662>
- Porras, et al., 2022. julkaisemattomia tuloksia. Työterveyslaitos.
- Prueitt, R.L., Li, W., Chang, Y.-C., Boffetta, P., Goodman, J.E., 2020. Systematic review of the potential respiratory carcinogenicity of metallic nickel in humans. *Critical Reviews in Toxicology* 50, 605-639. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1803792>

- RAC, C.f.R.A., Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds, 2018.
- Rahkonen, E., Junntila, M.L., Kalliomäki, P.L., Olkinouora, M., Koponen, M., Kalliomäki, K., 1983. Evaluation of biological monitoring among stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 52, 243-255. <https://doi.org/10.1007/bf00526523>
- Raithel, H.J., 1987. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 22 268–274 and 301–310.
- Rendall, R.E., Phillips, J.I., Renton, K.A., 1994. Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann Occup Hyg* 38, 921-930. <https://doi.org/10.1093/annhyg/38.6.921>
- SLI, S.L.I., A One-generation Reproduction Ranging Study in Rats with Nickel Sulfate Hexahydrate. , Springborn Laboratories Inc, Spencerville SLI Study No 34723, 2000a.
- SLI, S.L.I., An Oral (Gavage) Two-generation Reproduction Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats with Nickel Sulfate Hexahydrate. Final Report., Springborn Laboratories Inc, Spencerville SLI Study No 34724, 2000b.
- Sorahan, T., Williams, S.P., 2005. Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occup Environ Med* 62, 80-85. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.014985>
- Stanislawska, M., Janasik, B., Kuras, R., Malachowska, B., Halatek, T., Wasowicz, W., 2020. Assessment of occupational exposure to stainless steel welding fumes - A human biomonitoring study. *Toxicol Lett* 329, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.04.019>
- STM, HTP-ARVOT 2020: Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet, 2020. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-5658-2>
- Stojanović, D., Nikić, D., Lazarević, K., 2004. The level of nickel in smoker's blood and urine. *Cent Eur J Public Health* 12, 187-189.
- Stridsklev, I.C., Schaller, K.H., Langård, S., 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, 587-591. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0560-z>
- Stridsklev, I.C., Schaller, K.H., Langård, S., 2007. Monitoring of chromium and nickel in biological fluids of grinders grinding stainless steel. *Int Arch Occup Environ Health* 80, 450-454. <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0142-3>
- Sunderman, F.W., Jr., Dingle, B., Hopfer, S.M., Swift, T., 1988. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 14, 257-266. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140303>
- Syurin, S., Vinnikov, D., 2022. Occupational disease predictors in the nickel pyrometallurgical production: a prospective cohort observation. *J Occup Med Toxicol* 17, 21. <https://doi.org/10.1186/s12995-022-00362-2>
- Tola, S., Kilpiö, J., Virtamo, M., 1979. Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J Occup Med* 21, 184-188.
- Tsai, P.J., Vincent, J.H., Wahl, G., Maldonado, G., 1995. Occupational exposure to inhalable and total aerosol in the primary nickel production industry. *Occupational and Environmental Medicine* 52, 793-799. <https://doi.org/10.1136/oem.52.12.793>
- TTL, 2023a. Biologisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. (julkaisematon).
- TTL, 2023b. Työperäisten sairauksien rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. (julkaisematon).
- Werfel, U., Langen, V., Eickhoff, I., Schoonbrood, J., Vahrenholz, C., Brauksiepe, A., Popp, W., Norpoth, K., 1998. Elevated DNA single-strand breakage frequencies in lymphocytes of welders exposed to chromium and nickel. *Carcinogenesis* 19, 413-418. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.3.413>
- WHO, Nickel in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality, 2021. [file:///C:/Users/JWE502420/Downloads/WHO-HEP-ECH-WSH-2021.6-eng%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/JWE502420/Downloads/WHO-HEP-ECH-WSH-2021.6-eng%20(1).pdf)