

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

28.2.2024

Nikkeli ja sen epäorgaaniset yhdisteet

HTP-ARVON, SITOVAN RAJA-ARVON JA BIOLOGISTEN NÄYTTEIDEN OHJERAJA-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

Nikkeli (metalli)

CAS-numero:	7440-47-3
Indeksinumero:	028-002-00-7
EY-numero:	231-111-4
Kaava:	Ni
Molekyylipaino:	58,69 g/mol
Tiheys:	8,9 g/cm ³ (25 °C)
Sulamislämpötila:	1455 °C
Kiehumislämpötila:	2913 °C

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. Nikkeliyhdisteistä mm. nikkelisulfaatti, -kloridi, -hydroksidi ja -nitraatti ovat veteen hyvin liukenevia, nikkelisubsulfidi niukkaliukoinen ja nikkelioksidi ja -sulfidi käytännössä liukenemattomia.

Esimerkkejä epäorgaanisista nikkeliyhdisteistä ja niiden CLP-asetuksen (1272/2008/EY) mukaisista vaaraluokituksista on esitetty alla.

Nikkelimetalli

Carc. 2; H351; STOT RE 1; H372; Skin Sens. 1; H317.

Niukkaliukoisia nikkeliyhdisteitä

Nikkelioksidi (CAS 1313-99-1; 11099-02-8): Carc. 1A; H350i; STOT RE 1; H372; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Chronic 4; H413.

Nikkelisulfidi (CAS 16812-54-7; 11113-75-0): Carc. 1A; H350i; Muta. 2; H341; STOT RE 1; H372; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Acute 1; H400; Aquatic Chronic 1; H410.

Nikkelisubsulfidi (CAS 12035-72-2): Carc. 1A; H350i; Muta. 2; H341; STOT RE 1; H372; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Acute 1; H400; Aquatic Chronic 1; H410.

Liukoisia nikkeliyhdisteitä

Nikkelisulfaatti (CAS 7786-81-4): Carc. 1A; H350i; Muta. 2; H341; Repr. 1B; H360D; Acute Tox. 4; H302; H332; STOT RE 1; H372; Skin Irrit. 2; H315; Resp. Sens. 1; H334; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Acute 1; H400; Aquatic Chronic 1; H410.

Nikkelikloridi (CAS 7718-54-9): Carc. 1A; H350i; Muta. 2; H341; Repr. 1B; H360D; Acute Tox. 4; H302; H332; STOT RE 1; H372; Skin Irrit. 2; H315; Resp. Sens. 1; H334; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Acute 1; H400; Aquatic Chronic 1; H410.

Nikkelihydroksidi (CAS 12054-48-7; 11113-74-9): Carc. 1A; H350i; Muta. 2; H341; Repr. 1B; H360D; Acute Tox. 4; H302; H332; STOT RE 1; H372; Skin Irrit. 2; H315; Resp. Sens. 1; H334; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Acute 1; H400; Aquatic Chronic 1; H410.

Nikkelinitraatti (CAS 13138-45-9; 14216-75-2): Ox. Sol. 2; H272; Carc. 1A; H350i; Muta. 2; H341; Repr. 1B; H360D; Acute Tox. 4; H302; H332; STOT RE 1; H372; Skin Irrit. 2; H315; Eye Dam. 1; H318; Resp. Sens. 1; H334; Skin Sens. 1; H317; Aquatic Acute 1; H400; Aquatic Chronic 1; H410.

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

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 nikkeliksi. Nikkeli puhdistetaan Suomessa elektrolyyttisesti. Prosessin alkupäässä nikkeli esiintyy niukkaliukoisena sulfidina ja nikkelin puhdistus elektrolyyttisesti tapahtuu nikkelikloridin ja -sulfaatin liuoksesta (ECHA 2018).

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

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.

Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuvien rekisteriin (ASA-rekisteri) ilmoitettiin vuonna 2022 noin 4900 nikkeliyhdisteille työssään altistunutta ja noin 6000 ruostumattoman teräksen hitsaushuujuille työssään altistunutta työntekijää (TTL 2023b).

Työterveyslaitoksen vuosina 2016–2022 tekemissä työhygieenisissä selvityksissä työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä mitattu hengittyvän nikkelin keskipitoisuus oli 0,06 mg Ni/m³, mediaani 0,002 mg Ni/m³, 90. persentiili 0,07 mg Ni/m³ ja vaihteluväli <0,0001–6,3 mg Ni/m³ (n=703) (TTL 2023c). Alveolijakeisen nikkelin keskipitoisuus työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä tehdyissä mittauksissa oli vastaavasti 0,02 mg Ni/m³, mediaani 0,001 mg Ni/m³, 90. persentiili 0,03 mg/m³ ja vaihteluväli <0,0001–0,7 mg/m³ (n=292). Korkeita nikkelpitoisuuksia mitattiin erityisesti hitsauksessa, termisessä ruiskutuksessa, kaivos- ja metallintuotannon töissä sekä metallijätteiden käsittelyssä. Altistavimmissa töissä työntekijöillä oli usein käytössään hengityksensuojain (mittaukset suojaimen ulkopuolelta).

Työterveyslaitoksen biologisten altistumismittausten rekisterissä on 15656 kappaletta virtsan nikkelpitoisuuden mittauksia ajanjaksolta 1/2016–5/2022 (TTL 2023a). Mitattujen pitoisuuksien mediaani oli 1,2 µg/l (0,02 µmol/l) ja 90. persentiili 4,2 µg/l (0,07 µmol/l). Työssään altistumattomien viiteraja (4,5 µg/l) ylittyi 9,1 % mittauksista. Korkeita pitoisuuksia mitattiin erityisesti nikkelin jalostuksessa ja nikkelikemikaalien valmistuksessa.

Nikkelin jalostuksessa ja nikkelikemikaalien valmistuksessa työskentelevillä, jotka altistuvat pääasiassa liukoisille nikkelyyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 4,2 µg/l ja 90. persentiili 13,8 µg/l (n=1183). Liukoisten nikkelyyhdisteiden ohjeraja-arvo (12 µg/l) ylittyi 13 % näytteistä. Pintakäsittelijöiden, jotka myös altistuvat pääasiassa liukoisille nikkelyyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 1,8 µg/l ja 90. persentiili 6,2 µg/l (n=209). Liukoisten nikkelyyhdisteiden ohjeraja-arvo ylittyi 2,4 % näytteistä.

Hitsaajien, jotka altistuvat pääasiassa niukkaliukoisille nikkelyyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 1,5 µg/l ja 90. persentiili 4,0 µg/l (n=3959). Altistumattomien viiteraja (4,5 µg/l) ylittyi 7,8 % näytteistä. Kaivostyöntekijöiden, jotka myös altistuvat pääasiassa niukkaliukoisille nikkelyyhdisteille, virtsan nikkelpitoisuuksien mediaani oli 0,82 µg/l ja 90. persentiili 2,0 µg/l (n=2980). Altistamattomien viiteraja ylittyi 2,1 % näytteistä.

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 altistumlähde ovat kuitenkin viljatuotteet niiden runsaan käytön vuoksi. Talousvedessä nikkeliä saa olla enintään 20 µg/l (STMa 2015/1352).

Työterveyslaitoksen vuonna 2011 toteuttamassa selvityksessä suomalaisten työssään altistumattomien työntekijöiden (n=124) virtsan nikkelipitoisuuden 95. persentiili oli 3,3 µg/l (0,056 µmol/l) (Kiilunen et al. 2011). Vuosina 2020–21 toteutetussa vastaavassa selvityksessä suomalaisten työssään altistumattomien työntekijöiden (n=151) virtsan nikkelipitoisuuden 95. persentiili oli 4,4 µg/l (0,075 µmol/l) (Porras et al. 2022). Tästä selvityksestä johdettiin altistumattomien viiterajaksi 4,5 µg/l (0,076 µmol/l).

Nikkelin ja nikkeliyhdisteiden käyttöä koruissa ja muissa esineissä, jotka ovat pitkäaikaisesti suorassa kontaktissa ihon kanssa, on rajoitettu EU:ssa (1907/2006/EU). Lävistyskoruista keinohikiuutossa vapautuvan nikkelin määrän tulee olla alle 0,2 µg/cm²/viikko, ja muilla ihokontaktiin tarkoitetuilla esineillä enintään 0,5 µg/cm²/viikko. Materiaaleista vapautuvan nikkelin määrää on rajoitettu myös elintarvikekontaktimateriaaleissa (10/2011/EU).

Aineenvaihdunta

Nikkelille ja nikkeliyhdisteille altistutaan työympäristössä pääasiassa hengitysteiden kautta pöly- tai huumuodossa (ECHA 2018). Hiukkaskoko vaikuttaa nikkelin kulkeutumiseen hengitysteihin. Isommat (> 5 µm) hiukkaset jäävät pääasiassa nenänielun alueelle, pienemmät (2–5 µm) hiukkaset henkitorven ja keuhkoputkien alueelle ja pienimmät (< 2 µm) 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 nikkeliyhdisteet imeytyvät hengitysteistä paremmin kuin niukkaliukoiset (ATSDR 2005). Niukkaliukoiset nikkeliyhdisteet puolestaan kertyvät helpommin nenän alueelle ja keuhkoihin.

Ruuansulatuskanavasta nikkelistä imeytyy 1–40 % (ECHA 2018). Imeytymiseen vaikuttaa nikkeliyhdisteen liukoisuus sekä ruokailu. Nikkeli voi imeytyä myös ihon läpi. Osa iholle päätyvästä nikkelistä jää ihon sarveiskerrokseen (ATSDR 2005; Crosera et al. 2016; ECHA 2018).

Nikkeli kulkeutuu elimistössä sitoutuneena albumiiniin, nikkeloplasmiiniin ja transferriniin (Klein ja Costa 2007). Verenkierrosta nikkeli jakautuu pääasiassa keuhkoihin,

kilpirauhaseen ja lisämunuaisiin sekä aivoihin, 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 nikkelpitoisuuksia kuin aikuisten kudoksista (WHO 2021).

Kehoon imeytynyt nikkeli erittyy virtsaan ja pienissä määrin äidinmaitoon (ATSDR 2005). Imeytymätön nikkeli erittyy ulosteisiin. Eläinkokeiden perusteella liukoinen nikkelikloridi poistuu keuhkoista 24 tunnin kuluessa (ATSDR 2005). Niukkaliukoisen nikkelisubsulfidin poistuminen keuhkoista tapahtuu kolmessa vaiheessa: 38 % poistuu reilussa vuorokaudessa, 42 % 12 päivässä ja 10 % säilyi yli 35 päivää. Nikkelioksidin puoliintumisaika keuhkoissa on noin 100 päivää (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.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Voimakas altistuminen nikkelimetallin termisessä ruiskutuksessa johti työntekijän hengitysvaikeusoireyhtymään ja kuolemaan 13 päivää myöhemmin (Rendall et al. 1994). Altistumistasoksi hienojakoiselle nikkeliille 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.

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

Hengitystie- ja ihoherkistävyys

Erityisesti liukoisten nikkelyyhdisteiden on todettu aiheuttavan työperäistä astmaa, mutta astman vaikutusmekanismia ei tunneta tarkasti (ECHA 2018). Nikkelyyhdisteiden aiheuttaman astman annos-vastesuhteesta ei ole saatavilla tarkempia tietoja.

Työperäiseen nikkeli-altistumiseen liittyvät astmat ovat kuitenkin harvinaisia nykyisillä altistumistasoilla (ECHA 2018).

Työterveyslaitoksella todettiin 34 työperäistä astmaa ruostumattoman teräksen hitsausuuruilla altistuvilla vuosina 1994–2003 (Hannu et al. 2007). Ruostumattoman teräksen hitsareilla työperäisen astman ilmaantuvuuden arvioitiin Suomessa tuolloin olevan 0,2–2,0 tapausta tuhatta työntekijää kohti vuodessa. Ruostumattoman teräksen hitsaajat altistuvat nikkelin lisäksi myös kuudenarvoisille kromiyhdisteille.

Nikkeli ja nikkelyyhdisteet 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 nikkeli-rajituksen (korut ym.) vaikutuksena on nähty tilastollisesti merkittävä 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 2023d). Epäilyistä kolme vahvistui tutkimuksissa ammatti-ihottumiksi. Hengitystieherkistymisepäilyjä oli kolme, mutta näihin epäilyihin liittyi nikkelin lisäksi myös muita altisteita.

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

Karsinogeenisuus

Kristiansandissa nikkelijalostamossa tehdyssä kohorttitutkimuksessa positiivinen annos-vastesuhde keuhkosityöpätapauksissa todettiin erityisesti liukoisilla nikkelyhdisteillä (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 Ni/m³-vuotta riskisuhde (odds ratio, OR) keuhkosityöville oli 2,5 (95 % luottamusväli 1,0–6,0) ja altistumistasolla 4,9 mg Ni/m³-vuotta 3,8 (95 % luottamusväli 1,6–9,0). Myös altistuminen niukkaliukoisille nikkelyhdisteille yhdistettiin keuhkosityöpiin, mutta annos-vastesuhde ei ole ollut yhtä selkeä. Nenäsyöville ei ole voitu todeta selkeää annosvastetta (Andersen et al. 1996). Kumulatiivisen altistumisen ollessa ≥ 15 mg Ni/m³-vuotta, ilmaantuvuussuhde nenäsyöville oli liukoisilla nikkelyhdisteillä 81,7 (95 % luottamusväli 45–135), ja liukenemattomilla nikkelyhdisteillä 36,6 (19,5–62,5). Molemmissa altistumisissa oli mukana seka-altistumista.

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

Oller et al. (2014) arvioi keuhkosityövän annosvastesuhteita nikkelyhdisteille 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 nikkeliyhdisteiden 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 2023d). Näistä yksi oli keuhkosyöpä ja kaksi nenän tai nenäontelon syöpää. Ammattina tapauksissa oli hitsaaja tai metalliteollisuuden prosessihoitaja, joten altistuminen myös muille syöpävaarallisille metalleille on mahdollista.

Nikkeliyhdisteitä pidetään epäsuorasti genotoksisina karsinogeneineina, joiden karsinogeenisuudella on kynnysarvo (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 nikkeliyhdisteiden karsinogeenisuus riippuu mm. yhdisteiden liukoisuudesta solujen ulkopuolisiin ja solunsisäisiin nesteisiin hengitystiessä (Buxton et al. 2019).

Lisääntymistoksisuus

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu työssään nikkelille altistuvia työntekijöitä, nikkeli-altistumisella ei ole havaittu vaikutuksia lisääntymisterveyteen (ECHA 2018; EFSA 2015). Väestötason tutkimuksissa on saatu viitteitä virtsan nikkelipitoisuuden yhteydestä lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyyteen (EFSA 2020). Kyseisiin väestötutkimuksiin liittyy kuitenkin usein sekoittavia tekijöitä kuten altistumista muille metalleille.

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Eläinkokeissa on havaittu liukoisten nikkeliyhdisteiden välittömän myrkyllisyyden olevan voimakkaampaa kuin niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden (ECHA 2018). Nikkelisubsulfaatti 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 tai 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 nikkelisulfaattilla ja nikkelikloridilla 39–190 mg Ni/kg painokiloa kohti ja nikkelioksidilla ja nikkelisubsulfidilla yli 2000 mg Ni/kg painokiloa kohti (ECHA 2018).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Pitkäaikaisen altistumisen nikkelille ja nikkelyhdisteille on havaittu aiheuttavan tulehduksellisia ja fibroottisia muutoksia hiirten ja rottien hengitysteissä. Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla pitoisuustasoilla 0, 0,1, 0,4 ja 1,0 mg Ni/m³ (6 h/vrk; 5 vrk/vko) metallisen nikkelin havaittiin aiheuttavan kroonista keuhkotulehdusta sekä alveolaarista proteinoosia ja histiosytoosia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³) (Oller et al. 2008).

Niukkaliukoisen nikkelioksidin havaittiin 13 viikon hengitystiealtistumiskokeessa rotilla aiheuttavan 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 terveysvaikutuksia.

Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla nikkelioksidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia ja keuhkoepiteelin pigmentoitumista kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,5 mg Ni/m³) ja 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 altistumattomilla eläimillä. Nikkelisubsulfidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia, keuhkoepiteelin ja imukudoksen hyperplasiaa ja fibroosia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³) ja nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,7 mg Ni/m³ (NTP 1996b). Altistuneilla 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.

Genotoksisuus

Solu- ja eläinkokeet ovat osoittaneet nikkeliyhdisteiden olevan epäsuorasti genotoksisia (ECHA 2018; EFSA 2020; RAC 2018). Nikkeliyhdisteiden mutageenisuuskokeet bakteereilla ovat olleet negatiivisia ja nisäkässoluissa on havaittu vain heikkoja positiivisia vaikutuksia. Nikkelimetalli on ollut negatiivinen geenimutaatiokokeissa sekä mikrotumakokeissa nisäkässoluilla. Nikkeliyhdisteet 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 nikkeliyhdisteiden genotoksisten vaikutusten arvioidaan olevan epäsuoria ja johtuvan tulehdusreaktioista, happiradikaalien muodostumisesta, DNA:n korjausmekanismien estymisestä ja epigeneettisistä muutoksista (ECHA 2018; EFSA 2020).

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 -karsinomia kuin altistumattomilla 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 -karsinomia kuin altistumattomilla 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 hengitystiealtistumiskokeessa rotilla metallisella nikkelillä (0, 0,1, 0,4 ja 1,0 mg Ni/m³; 6 h/vrk; 5 vrk/vko) ei havaittu eroa kasvainten esiintyvyydessä keuhkoissa tai muualla hengitysteissä altistuneiden ja altistumattomien eläinten välillä (Oller et al. 2008). Altistuneilla eläimillä havaitun annoksesta riippuvan lisäyksen lisämunuaiskasvainten esiintyvyydessä (merkittävä koirasrotilla annostasolla 0,4 mg Ni/m³) oletettiin olevan sekundaarinen keuhkovaikutusten aiheuttamalle hapetusvajeelle ja siitä aiheutuneelle katekoliamiinien krooniselle vapautumiselle lisämunuaisista. Nikkelijauheen intratrakeaalinen 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).

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). Naarilla 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).

Nikkelin ja sen epäorgaanisten yhdisteiden riskinarviointeja

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on luokitellut nikkelyhdisteet ihmiselle syöpää aiheuttaviksi (luokka 1A) ja nikkelimetallin mahdollisesti ihmisessä syöpää aiheuttavaksi (luokka 2B) (IARC 2012). Näyttöä nikkelyhdisteiden aiheuttamista keuhkojen ja nenän alueen syöivistä on sekä epidemiologisista tutkimuksista että eläinkokeista.

Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitea (RAC) esitti nikkelimetallille ja nikkelyhdisteille alveolijakeisen pölyn työhygieeniseksi raja-arvoksi 0,005 mg Ni/m³ (8 h) ja nikkelyhdisteille hengittyvän pölyn raja-arvoksi 0,03 mg Ni/m³ (8 h) (2018). 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 mg Ni/m³ (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). Nikkelisulfaatin vaikutuksia aiheuttamatonta tasoa 0,03 mg Ni/m³ sekä nikkelimetallin, nikkelisubsulfidin ja nikkelioksidin alhaisimpia vaikutuksia aiheuttaneita tasoja 0,1 mg/m³, 0,1 mg Ni/m³ ja 0,5 mg Ni/m³ vastaaviksi altistumistasoiksi ihmisellä arvioitiin noin 0,02–0,03 mg Ni/m³. Yksilöiden välinen vaihtelu huomioitiin arviointikertoimella 3 ja vaikutuksen vakavuus (syöpä) arviointikertoimella 2.

RAC esitti nikkelyhdisteille myös hengittyvän pölyn raja-arvoa 0,03 mg Ni/m³ (8 h) (RAC 2018). 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 kumulatiivisessa altistumisessa 1,6 mg Ni/m³-vuotta (kokonaispöly) (Andersen et al. 1996; Grimsrud et al. 2002; Grimsrud et al. 2003). Tämä vastaa koko työuran (40 vuotta) kestävästä altistumisesta nikkeli- ja nikkelipitoisuudelle 0,04 mg Ni/m³ kokonaispölyssä ja noin 0,08 mg Ni/m³ hengittyvässä pölyssä (RAC 2018). Ekstrapolaatio tästä alhaisimmasta vaikutuksia aiheuttaneesta tasosta tasoon, jolla vaikutuksia ei oleteta esiintyvän, huomioitiin arviointikertoimella 3. Työntekijöitä nikkelyhdisteiden aiheuttamalta keuhkosyöväältä suojaavaksi arvioidun tason arvioitiin suojaavan myös

nenäsyövältä, koska lisääntyntä nenäsyöpäriskiä on tutkimuksissa havaittu vain altistumistasoilla, joilla myös keuhkosityöpäriski on kohonnut.

Saksalainen raja-arvokomitea (AGS) esitti nikkelimetallin työhygieeniseksi raja-arvoksi $0,006 \text{ mg Ni/m}^3$ (alveolijae, 8 h) (AGS 2015). Raja-arvo perustui nikkelimetallilla tehtyyn kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeeseen rotilla, jossa havaittiin tulehduksellisia muutoksia keuhkoissa kaikilla annostasoilla ($\geq 0,1 \text{ mg Ni/m}^3$) (Oller et al. 2008). Arviossa huomioitiin myös nikkelisulfaattilla tehty koe, jossa keuhkovaikutuksia todettiin annostasoilla $\geq 0,06 \text{ mg Ni/m}^3$, mutta ei alhaisimmalla annostasolla $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ (NTP 1996c). Ekstrapolaatio nikkelimetallin alhaisimmasta vaikutuksia aiheuttaneesta tasosta ($0,1 \text{ mg Ni/m}^3$) tasoon, jolla vaikutuksia ei oleteta esiintyvän, huomioitiin arviointikertoimella 3. Laskennallista vaikutuksia aiheuttamatonta tasoa ($0,03 \text{ mg Ni/m}^3$) vastaavaksi altistumistasoksi ihmisellä arvioitiin noin $0,018 \text{ mg Ni/m}^3$. Yksilöiden välinen vaihtelu huomioitiin arviointikertoimella 3.

AGS laski myös syöpäriskitasot koko työuran kestävässä altistumisessa nikkelyyhdisteille (AGS 2017). AGS arvion mukaan keuhkosityövän lisäriski alveolijakeisen pölyn sisältämille nikkelyyhdisteille altistuttaessa on 4:1000 koko työuran kestävässä altistumisessa tasolla $0,013 \text{ mg Ni/m}^3$, 4:10000 tasolla $0,006 \text{ mg Ni/m}^3$ ja 4:100000 tasolla $0,0008 \text{ mg Ni/m}^3$. Arvio perustui nikkelisulfaattilla tehtyyn hengitystiealtistumiskokeeseen rotilla (NTP 1996b). Kokeen perusteella tasoksi, joka aiheuttaa keuhkosityövän 25 %:ssa koe-eläimistä (T25) arvioitiin $0,54 \text{ mg Ni/m}^3$, jota vastaavaksi altistumistasoksi ihmisellä koko työuran kestävässä altistumisessa arvioitiin $0,49 \text{ mg Ni/m}^3$ (AGS 2017). Lineaarisen mallin sijasta riskitasojen arvioinnissa käytettiin mallia, joka huomioi syöpäriski vähenemisen tasolla, jonka alittuessa tulehduksellisia keuhkovaikutuksia ei arvioida esiintyvän ($0,006 \text{ mg Ni/m}^3$). Käytettyä mallia ei ole yksityiskohtaisesti kuvattu raja-arvomuistiossa.

Nikkelialtistumiseen liittyvän nenäsyöpäriskin vuoksi AGS katsoi tarpeelliseksi esittää raja-arvoa nikkelille ja nikkelyyhdisteille myös hengittyvässä pölyssä (AGS 2019). Hengittyvän pölyn arvioitiin nikkelialtisteisissa töissä sisältävän korkeintaan 20 % alveolijakeista pölyä (Oller ja Oberdörster 2010). Tämän perusteella nikkelimetallin raja-arvoa ja nikkelyyhdisteiden keuhkosityövän lisäriskitasoa 4:10000 vastaavan alveolijakeisen nikkelin pitoisuuden $0,006 \text{ mg Ni/m}^3$ (8 h) arvioitiin vastaavan hengittyvän jakeen nikkelpitoisuutta noin $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ (8 h) (AGS 2019). Esitetyn hengittyvän jakeen raja-arvon $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ (8 h) arviointiin epidemiologisten tutkimusten (Andersen

et al. 1996; Grimsrud ja Andersen 2012) tulosten perustella suojaavan työntekijöitä nikkeli-altistumiseen liittyvältä nenäsyöpältä.

Nikkeliyhdisteiden sitova raja-arvo

Altistuminen liukoille ja niukkaliukoille nikkeliyhdisteille on epidemiologisissa tutkimuksissa ja eläinkokeissa liitetty lisääntyneeseen riskiin sairastua keuhkosityöpään 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.

Työperäiseen altistumiseen liittyvän syöpäriskin vähentämiseksi nikkeliyhdisteille on asetettu sitovat raja-arvot 0,01 mg Ni/m³ (alveolijae; 8 tunnin vertailuaika) ja 0,05 mg Ni/m³ (hengittyvä jae; 8 tunnin vertailuaika). Raja-arvoja sovelletaan 5.4.2024 alkaen (Vna syöpäsairauden vaaraa, aiheuttavista, perimää vaurioittavista ja lisääntymiselle vaarallisista tekijöistä työssä (113/2024)). Raja-arvot perustuvat työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairauden vaaraa aiheuttavilta tekijöiltä työssä annettuun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviin 2004/37/EY.

Pitkäaikaisissa hengitystiealtistumiskokeissa rotilla tulehdusmuutoksia ja kasvaimia keuhkoissa todettiin hienojakoisella nikkelisubsulfidilla pitoisuudessa $\geq 0,1$ mg Ni/m³ (NTP 1996b), jota vastaavaksi altistumistasoksi ihmisellä arviointiin noin 0,03 mg Ni/m³ (alveolijae) (ECHA 2018). Rottien tiedetään olevan herkkä malli arvioitaessa hiukkasmaisten altisteiden keuhkovaikutuksia (Mauderly 1997).

Epidemiologisissa tutkimuksissa lisääntynyttä keuhkosityöpäriskiä on todettu nikkeliyhdisteille altistuneilla työntekijöillä kumulatiivisessa altistumisessa tasolla 1,6 mg Ni/m³-vuotta (kokonaispöly) (Andersen et al. 1996; Grimsrud et al. 2002; Grimsrud et al. 2003), joka vastaa laskennallisesti koko työuran (40 vuotta) kestävästä altistumisesta pitoisuudelle noin 0,08 mg Ni/m³ (hengittyvä jae). Laskennallinen arvio on konservatiivinen, koska se ei huomioi syöpäriskin vähentymistä tulehduksellisten keuhkovaikutusten vähentyessä. Lisääntynyttä nenäsyöpäriskiä on epidemiologisissa tutkimuksissa todettu vasta selvästi korkeammilla altistumistasoilla.

Nikkeliyhdisteille altistumiseen liittyvän keuhko- ja nenäsyöpäriskin sekä riskin muihin terveysvaikutuksiin (tulehdukselliset keuhkovaikutukset, lisääntymismyrkyllisyys)

arvioidaan olevan vähäinen alveolijakeiselle ja hengittävälle pölylle annettujen sitovien raja-arvojen alittuessa. Nikkeliyhdisteiden hengitystieherkistävyyden osalta tarkempia tietoja annos-vastesuhteesta ei kuitenkaan ole saatavilla.

Koska nikkeliyhdisteet voivat aiheuttaa iho- ja hengitystieherkistymistä, niille on annettu huomautus ”ihon ja hengitysteiden herkistyminen”.

Nikkelimetallin HTP-arvon perusteet

Metallisen nikkelin HTP-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat eläinkokeissa todetut hienojakoisten nikkelihiukkasten aiheuttamat tulehdusvaikutukset keuhkoissa. Keuhkotulehdusta on todettu rotilla pitkäaikaisessa hengitystiealtistumisessa hienojakoisille nikkelimetallihiukkasille pitoisuudessa $\geq 0,1 \text{ mg Ni/m}^3$ (Oller et al. 2008), jota vastaavaksi altistumistasoksi ihmisellä arviointiin noin $0,02 \text{ mg Ni/m}^3$ (ECHA 2018). Rottien tiedetään olevan herkkä malli arvioitaessa hiukkasmaisten altisteiden keuhkovaikutuksia (Mauderly 1997).

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että metalliselle nikkeliille vuonna 2014 asetettu HTP-arvo $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$ (alveolijae; 8 tunnin vertailuaika) pidetään edelleen voimassa. Nikkelimetallin HTP-arvo on perusteltua asettaa samalle tasolle kuin nikkeliyhdisteiden alveolijakeisen pölyn sitova raja-arvo, koska metalliselle nikkeliille altistumisen yhteydessä voidaan altistua myös nikkeliyhdisteille, ja metallisen nikkelin erottaminen niukkaliukoisista nikkeliyhdisteistä on analyysiteknisesti hyvin haastavaa. Riskin nikkelin aiheuttamiin keuhkovaikutuksiin ja muihin terveysvaikutuksiin arvioidaan olevan vähäinen HTP-tason alittavassa altistumisessa. Nikkelin mahdollisen hengitystieherkistävyyden osalta tarkempia tietoja annos-vastesuhteesta ei kuitenkaan ole saatavilla.

Jos työssä altistutaan sekä metalliselle nikkeliille että nikkeliyhdisteille, sovelletaan nikkeliyhdisteiden sitovia raja-arvoja nikkelin kokonaispitoisuudelle.

Biologisten näytteiden ohjeraja-arvon perusteet

Riskin nikkeliyhdisteiden aiheuttamille 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 biologisten näytteiden ohjeraja-arvon

määrittämisessä. Ohjeraja-arvon asettamisessa voidaan hyödyntää työpaikkatutkimuksiin perustuvia nikkelyyhdisteiden ilma- ja virtsapitoisuuksien korrelaatioita.

Korrelaatiotutkimuksissa on hengittyvän pölyn sijasta mitattu yleensä ns. kokonaispölyä (37 mm suodatinkasetit), mikä tulee huomioida biologisen ohjeraja-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 mg Ni/m³ vastaa siis kokonaispölynä mitattua pitoisuutta noin 0,015 mg Ni/m³.

Liukoiset nikkelyyhdisteet

Liukoisten nikkelyyhdisteiden 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 (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) määritettyjen korrelaatioiden perusteella laskettu ilman hengittyvän pölyn nikkelpitoisuutta 0,03 mg Ni/m³ vastaava virtsan nikkelpitoisuus liukoisille nikkelyyhdisteille altistuttaessa on 13–59 µg/l. Sitovaa raja-arvoa 0,05 mg Ni/m³ vastaava virtsan nikkelpitoisuus on vastaavasti 20–94 µg/l, eli 20 µg/l ylittävät virtsan nikkelpitoisuudet viittaavat sitovan raja-arvon ylittymiseen liukoisille nikkelyyhdisteille altistuttaessa.

Koska virtsan nikkelpitoisuudet terveysperusteista vertailutasoa vastaavalla altistumistasolla 0,03 mg Ni/m³ (hengittyvä jae; 8 h vertailuaika) ovat ≥12 µg/l, Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että vuonna 2014 asetettu liukoisten nikkelyyhdisteiden biologisten näytteiden ohjeraja-arvo (12 µg/l; 0,2 µmol/l) pidetään edelleen voimassa. Ohjeraja-arvon yksikkö (aikaisemmin 0,2 µmol/l) ehdotetaan vaihdettavaksi yleisemmin käytettyyn (12 µg/l). Ohjeraja-arvon alittuessa liukoisiin nikkelyyhdisteisiin liittyvät terveysvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Virtsanäyte tulee kerätä työvuoron päättymisen jälkeen, mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla. Analyysitulokset korjataan virtsan suhteelliseen tiheyteen (1,021 g/l).

Niukkaliukoiset nikkelyhdisteet

Niukkaliukoisten nikkelyhdisteiden 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; Raihel 1987; Stanislawska et al. 2020; Stridsklev et al. 2004, 2007). Näistä kolmessa ei havaittu korrelaatiota (Stanislawska et al. 2020; Stridsklev et al. 2004, 2007). Saksalainen ohjeraja-arvokomitea (MAK-komitea) on lisäksi määrittellyt korrelaation, jossa on yhdistetty tietoja neljästä näistä tutkimuksesta (Angerer 1995). Korrelaatiot olivat vahvoja vain selvästi vertailupitoisuutta $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ (hengittyvä jae, 8 h vertailuaika) korkeammilla altistumistasoilla. Vertailupitoisuuden alittuessa korrelaatiot olivat heikompia tai niitä ei havaittu lainkaan.

Tutkimuksissa (Emmerling et al. 1989; Nielsen et al. 1999; Rahkonen et al. 1983; Raihel 1987) määritettyjen korrelaatioiden perusteella laskettu ilman hengittyvän pölyn nikkelpitoisuutta $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ vastaava virtsan nikkelpitoisuus niukkaliukoisille nikkelyhdisteille altistuttaessa on $4,7\text{--}14 \text{ }\mu\text{g/l}$. Sitovaa raja-arvoa $0,05 \text{ mg/m}^3$ vastaava virtsan nikkelpitoisuus on vastaavasti $4,7\text{--}15 \text{ }\mu\text{g/l}$. Niukkaliukoinen nikkeli erittyy heikommin virtsaan kuin liukoinen nikkeli, minkä vuoksi pitoisuudet virtsassa ovat matalampia kuin liukoisella nikkellillä. Korrelaatiot ilman ja virtsan nikkelpitoisuuden välillä ovat niukkaliukoisille nikkelyhdisteille hyvin heikkoja myös sitovan raja-arvon tasolla.

Ilman nikkelpitoisuuksien korrelaatio virtsan nikkelpitoisuuksiin on niukkaliukoisilla nikkelyhdisteillä heikko, ja ilman hengittyvän pölyn nikkelpitoisuutta $0,03\text{--}0,05 \text{ mg/m}^3$ (8 h vertailuaika) vastaavat virtsan nikkelpitoisuudet lähestyvät työssään altistumattomien viiterajaa $4,5 \text{ }\mu\text{g/l}$. Tämän vuoksi Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että vuonna 2014 asetettu niukkaliukoisten nikkelyhdisteiden biologisten näytteiden ohjeraja-arvo ($6 \text{ }\mu\text{g/l}$; $0,1 \text{ }\mu\text{mol/l}$) kumotaan. Vertailupitoisuutena niukkaliukoisille nikkelyhdisteille altistavassa työssä voidaan käyttää altistumattomien viiterajaa ($4,5 \text{ }\mu\text{g/l}$).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maiden voimassa olevia työilman pitoisuuden raja-arvoja **nikkelimetallille**:

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi (HTP-arvo)	2014	-	0,01	-	-	alveolijae, Ni
Saksa (AGS)	2017	-	0,006	-	0,048	alveolijae, Ni
Ruotsi	1978	-	0,5	-	-	kokonaispöly, Ni
Tanska	-	-	0,05	-	0,1	kokonaispöly, Ni
Norja	-	-	0,05	-	-	hengittävä jae, Ni
Ranska	-	-	1	-	-	kokonaispöly, Ni
Sveitsi	-	-	0,5	-	-	hengittävä jae, Ni
USA (ACGIH)	1998	-	1,5	-	-	hengittävä jae, Ni
USA (NIOSH)	-	-	0,015	-	-	kokonaispöly, Ni
USA (OSHA)	-	-	1	-	-	kokonaispöly, Ni

(ACGIH 2023, IFA 2023)

* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).

Eri maiden voimassa olevia työilman pitoisuuden raja-arvoja **nikkelin epäorgaanisille yhdisteille** (EU-maat mainittu erikseen vain, jos raja-arvo poikkeaa EU:n sitovasta raja-arvosta):

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi (HTP-arvo)	2014	-	0,01	-	-	alveolijae, Ni
Suomi (HTP-arvo)	2014	-	0,05	-	-	hengittyvä jae, Ni
EU (BOELV)	2022	-	0,01	-	-	alveolijae, Ni; ihon ja hengitysteiden herkistyminen
EU (BOELV)	2022	-	0,05	-	-	hengittyvä jae, Ni; ihon ja hengitysteiden herkistyminen
Saksa (AGS)	2017	-	0,006	-	-	alveolijae, Ni
Saksa (AGS)	2018	-	0,03	-	-	hengittyvä jae, Ni
Iso-Britannia	-	-	0,1	-	-	liukoiset, Ni
Iso-Britannia	-	-	0,5	-	-	niukkaliukoiset, Ni
USA (ACGIH)	-	-	0,1	-	-	liukoiset, hengittyvä jae, Ni
USA (ACGIH)	1998	-	0,2	-	-	niukkaliukoiset, hengittyvä jae, Ni
USA (NIOSH)	-	-	0,015	-	-	kokonaispöly, Ni

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
USA (OSHA)	-	-	1	-	-	kokonaispöly, Ni
Suomi, sitova raja-arvo	2024	-	0,01	-	-	alveolijae, Ni; ihon ja hengitysteiden herkistyminen
Suomi, sitova raja-arvo	2024	-	0,05	-	-	hengittyvä jae, Ni; ihon ja hengitysteiden herkistyminen

(ACGIH 2023; IFA 2023)

* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).

Viitteet

ACGIH, 2023. American Conference of Governmental Industrial Hygienist, Cincinnati (OH).

AGS, 2017. Zusammenfassung AGW/ERB-Ableitung Nickel und Nickelverbindungen. Germany.

AGS, 2015. Begründung zu Nickelmetall in TRGS 900 . Germany.

AGS, 2019. Begründung zu Nickel und Ni-Verbindungen E-Staub in TRGS 900. Germany.

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>

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>

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>

Darquenne, C., 2020. Deposition Mechanisms. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 33, 181-185. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.29029.cd>

ECHA, 2018. 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. European Chemicals Agency, Helsinki.

EFSA, Panel o.C.i.t.F.C., 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 13, 4002. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4002>

EFSA, Panel o.C.i.t.F.C., 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>

Emmerling, G., Zschesche, W., Schaller, K., Weltle, D., Valentin, H., *Arbeitsmedizinische Untersuchung von Chrom-Nickel-Stahlschweiern: Epidemiologische Querschnittsstudie zur Belastung sowie zur bronchopulmonalen und renalen Beanspruchung*, 1989.

- 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., Andersen, A., 2012. Unrecognized risks of nickel-related respiratory cancer among Canadian electrolysis workers. *Scand J Work Environ Health* 38, 503-515. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3274>
- 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>
- 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>
- IFA, 2023. GESTIS International Limit Values. . Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin.
- 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. et al., 2011. Biologisten näytteiden viiterajatutkimus, julkaisemattomia tuloksia, Työterveyslaitos.

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.

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>

Mauderly, J.L., 1997. Relevance of particle-induced rat lung tumors for assessing lung carcinogenic hazard and human lung cancer risk. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 5, 1337-1346. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s51337>

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., Søderberg, 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>

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, S., et al., 2022. Biologisten näytteiden viiterajatutkimus, 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, 2018. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds. European Chemicals Agency, Helsinki.

Rahkonen, E., Junttila, 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>

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>

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>

Taxell, P., Huuskonen, P., 2022. Toxicity assessment and health hazard classification of stainless steels. *Regul Toxicol Pharmacol* 133, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105227>

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. Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuvien rekisteri (ASA-rekisteri). Työterveyslaitos, Helsinki. (julkaisematon)

TTL, 2023c. Työhygieenisten mittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. (julkaisematon)

TTL, 2023d. Työperäisten sairauksien rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. (julkaisematon)

Tukes, 2023. Metallien ja mineraalien tuotanto Suomessa 2013-2022. Turvallisuus- ja kemikaalivirasto, Helsinki.

Vainio, H., Liesivuori, J., Lehtola, M., Louekari, K., Engström, K., Kauppinen, T., Kurppa, K., Riipinen, H., Savolainen, K., Tossavainen, A., 2005. Kemikaalit ja työ. Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. . Työterveyslaitos, Helsinki, pp. 318.

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, 2021. Nickel in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. [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)