

Tupakan kemiaa

Kandidaattitutkielma

Tekijä: Hanna Hankaniemi

Helsingin yliopisto

Matemaattisluonnontieteellinen tiedekunta

Kemian laitos

Kemian opettajankoulutusyksikkö

Pvm: 13.8.2015

Ohjaajat: Maija Aksela,

Mikko Oivanen

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	3
2. TUPAKKA.....	4
2.1. YLEISTÄ TUPAKASTA.....	4
2.2. TUPAKAN HISTORIA.....	4
2.3. TUPAKAN SAVUN KOOSTUMUS JA KEMIALLISET OMINAISUUDET.....	6
2.3.1. NIKOTIINI.....	10
2.3.2. HÄKÄ.....	11
2.3.3. MUUT.....	13
2.4. TUPAKAN SAVUN AINEET YMPÄRISTÖSSÄ.....	15
3. TUPAKAN NIKOTIINI ELIMISTÖSSÄ.....	16
3.1. NIKOTIININ IMEYTYMINEN.....	16
3.2. NIKOTIININ METABOLIA.....	19
3.3. NIKOTIININ VAIKUTUKSET ELIMISTÖÖN	22
4. YHTEENVETO.....	23

LÄHTEET

1. JOHDANTO

Tupakka on monimutkainen kemiallinen systeemi, joka herättää tutkijoissa paljon mielenkiintoa. Yksi tärkein syy tähän on tupakan ja sen palamisen yhteydessä vapautuvien aineiden vaikutukset ihmiseen ja ihmisen elinympäristöön. Tupakoiva ihminen on hyvin yleinen näky monen maan katukuvassa. Suomessa tupakkaa polttaa päivittäin noin miljoona ihmistä. (Pennanen ym., 2006) Tupakoinnin kultavuosista 1970-luvulta lähtien naisten tupakointi Suomessa on lisääntynyt aina 1990-luvulle asti, kun taas miesten tupakointi on vähentynyt. (Helakorpi ym., 2011). Viimeisimpien tutkimusten mukaan työikäisistä säännöllisesti tupakoivista naisia on 16% ja miehiä 23%. 2000-luvulla aloitettu monipuolinen ja monitahoinen työ tupakoinnin aloittamisen ehkäisemiseksi ja tupakoinnin vähentämiseksi on alkanut kantaa hedelmää, sillä tänä päivänä sekä miesten että naisten säännöllinen tupakointi on laskussa. (Helakorpi ym., 2011; Heloma ym., 2012)

Tupakoinnin terveysvaikutuksia ihmiseen on tutkittu paljon. Kansanterveyslaitoksen mukaan tupakointi on yksi suurimmista kansanterveyden uhista. (Pennanen ym., 2006) Sen tunnetuin terveydelle haitallinen vaikutus on karsinogeenisuus. Se on tärkein keuhkosityövän syntyä edistävä tekijä. (Koulu ym., 2001) Miesten keuhkosityövästä arviolta noin 90% johtuu tupakoinnista ja kokonaisuudessaan joka kolmas syöpätapaus Suomessa voidaan liittää tupakkaan. (Pennanen ym., 2006) Tupakalla on suuri rooli myös keuhkohtaumataudin (COPD) synnyssä. Suomessa yhdeksän kymmenestä keuhkohtaumapotilaasta polttelee. Kolmas merkittävä terveysriski on sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvat haitalliset vaikutukset. Suomessa joka viidennessä sydänperäisessä kuolemassa tupakka on tärkeä riskitekijä.

Tämän työn tarkoituksena on tehdä lyhyt katsaus siihen mitä tupakka on, millainen historia sillä on sekä valottaa tunnetuimpien tupakan savun sisältämien aineiden kemialla. Lisäksi työssä perehdytään nikotiinin kulkuun ja fyysisiin vaikutuksiin elimistössä.

2. TUPAKKA

2.1. YLEISTÄ TUPAKASTA

Tupakka on Keski-Amerikasta kotoisin oleva kasvi. Luonnossa se ei ole kovin yleinen, koska se on kasvupaikkansa suhteen vaativa. Tupakkakasvi kasvaa yleensä noin 2 metriä korkeaksi ja on kookas, isolehtinen, yksivuotinen kasvi. Tupakkalajeja tunnetaan 12. Niistä suosituimpia ovat virginiantupakka (*Nicotiana tabacum*) sekä vahvempi palturitupakka (*Nicotiana rustica*). (Lahtinen, 2007)

Tupakkaa käytetään nautintoaineena monessa eri muodossa. Savukkeiden polttaminen on tupakan yleisin käyttömuoto. (Koulu ym., 2001) Tupakkatuotteita poltettaessa sen nautintoaineena toimiva nikotiini imeytyy elimistöön keuhkoista hengitettävän savun mukana. Muissa käyttömuodoissa, kuten nuuska tai purutupakka, tupakkakasvista tehty massa laitetaan huulen alle tai suuhun josta nikotiinin imeytyy elimistöön suun limakalvon läpi. Tupakkatuotteiden käyttöä valvotaan Suomessa tupakkalain avulla. (Finlex 1976) Lain tarkoitus on pyrkiä vähentämään tupakointia ja ennaltaehkäistä sen aiheuttamia terveyshaittoja sekä nikotiiniriippuvuutta. Tupakkalaki säättää muun muassa tupakan myyntiä ja mainontaa sekä rajoittaa käyttöpaikkoja.

2.2. TUPAKAN HISTORIA

Tupakka on peräisin Etelä-Amerikasta, josta se levisi ensin koko Amerikkaan ja sitten Eurooppaan. Amerikassa sillä oli hyvin suuri merkitys intiaanien hengellisessä elämässä. (Lahtinen, 2007) Tupakan lehtien poltto ja muu käyttö oli keino saada yhteys tuonpuoleiseen ja niitä käytettiin esimerkiksi rituaalien yhteydessä. Lisäksi sitä käytettiin yleisparantavana lääkkeenä sen vaikutusten vuoksi. 12. lokakuuta 1492, kun espanjalainen löytöretkeilijä Kristoffer Kolumbus (1452 - 1506) rantautui Bahamalle, Arawaks-niminen intiaaniheimo tarjosi hänelle mukaan kuivattuja tupakanlehtiä. (Hoffmann ym., 1997) Siitä alkoi tupakka varsinainen leviäminen ja kuuden vuosikymmenen kuluessa sitä löydettiin kasvamasta mm. Kuubasta ja Pohjois-Amerikan itärannikolta. 1500-luvun lopulla Eurooppalaiset kauppalaivat toivat tupakansiemeniä Espanjaan ja Portugaliin. Sieltä tupakan käyttö polttamisen ja pureskelun muodossa levisi Ranskan hoviin ja 1600-luvun alussa muualle Eurooppaan. Suomeen ensimmäisiä eriä tupakkaa saapui 1637. (Lahtinen, 2007)

Vielä 1900-luvun alussa esimerkiksi Suomessa uskottiin vahvasti tupakkaan lääkkeenä (Lahtinen, 2007). Toisen maailmansodan aikana tupakkaa tarjottiin vapaasti sodassa oleville ja tupakoinnin suosio kasvoi koko maailmassa. (Hoffmann ym., 1997) Sodan loputtua sodassa olleet polttivat tupakkaa paljon; sikareita kului kymmeniä päivässä. Vasta 1950, kun englantilaisten tutkijoiden Dollin ja Hillin sekä amerikkalaisten tutkijoiden Wynderin ja Grahamin tutkimukset julkaistiin, ihmiset uskoivat ensimmäistä kertaa tupakan haitallisiin vaikutuksiin. Tutkimuksissa tupakka liitettiin todistetusti ensimmäistä kertaa keuhkosyöpään ja niissä osoitettiin, että tupakoinnin määrä vaikuttaa riskiin saada syöpä. Tämä tieto ja ihmisten suhtautuminen siihen loi tupakkatehtaille uuden haasteen valmistaa vähemmän terveydelle vaarallisia aineita, kuten tervaa ja nikotiinia sisältäviä tupakkatuotteita.

Tupakkatuotteiden, varsinkin savukkeiden kehitys on ollut 1950-luvun havaintojen jälkeen huomattavaa. Tupakasta saatavien haitallisten aineiden, erityisesti tervan, nikotiinin ja hiilimonoksidin määrään alettiin kiinnittää enemmän huomiota. (Hoffmann ym., 1997) Merkittävin muutos on ollut filtteriä yleistyminen ja niiden parantaminen. Millerin ja Monahanin raportin (1957) mukaan 1950-luvulla on ilman filtteriä olevasta tupakasta saanut tervaa 36.6-42.9 mg ja nikotiinia 2.1-3.1 mg. Vastaavat luvut filtterillä varustetussa tupakassa olivat tuolloin tervaa 27.1-39.0 mg ja nikotiinia 1.9-3.1 mg. Tämä oli merkittävä huomio, jonka jälkeen filtterillä varustetut savukkeet yleistyivät, koska kuluttajat alkoivat suosia niitä. (Hoffmann ym., 1997) Näitä kahta savuketyyppiä verrattaessa huomattiin, että filtteri vähentää haitallisten aineiden määrää keuhkoissa ja laskee todennäköisyyttä saada keuhkosyöpä 60%:iin. (Bross ym., 1968) Filtrien lisäys tupakkaan oli askel oikeaan suuntaan.

Filtteriä lisäksi tupakassa tapahtui myös muita parempaan suuntaan olevia muutoksia. Sen sisältämän tervan, nikotiinin ja hiilimonoksidin määrää alettiin vähentää teknologian avulla ja sen koostumusta alettiin muokata. (Hoffmann ym., 1996) Filtereitä kehitettiin ja valmistettiin eri aineista, savukepaperia vaihdettiin, eri tupakkatyyppejä sekoitettiin niin, että vahvat tupakkatuotteet laimenisivat ja haitallisten aineiden määrä vähenisi. Taulukossa 1. on koottuna tärkeimpiä muutoksia sekä vaikutuksia savun ainekoostumukseen.

Taulukko 1. Muutokset savukkeiden koostumuksessa ja niiden vaikutukset valittujen myrkyllisten yhdisteiden saantiin. Taulukossa CO = hiilimonoksidi; HCN = vetysyanidi; PAH = polysykliset aromaattiset hiilivedyt; TSNA = tupakkaspesifiset nitrosoamiinit (Hoffmann ym., 1996)

a Merkittävä vähentyminen b Taipumus lisääntyä c Voi lisääntyä tai vähentyä d Taipumus vähentyä
 e Yli 50% vähentyminen f Tuntematon EM ei merkittävää muutosta

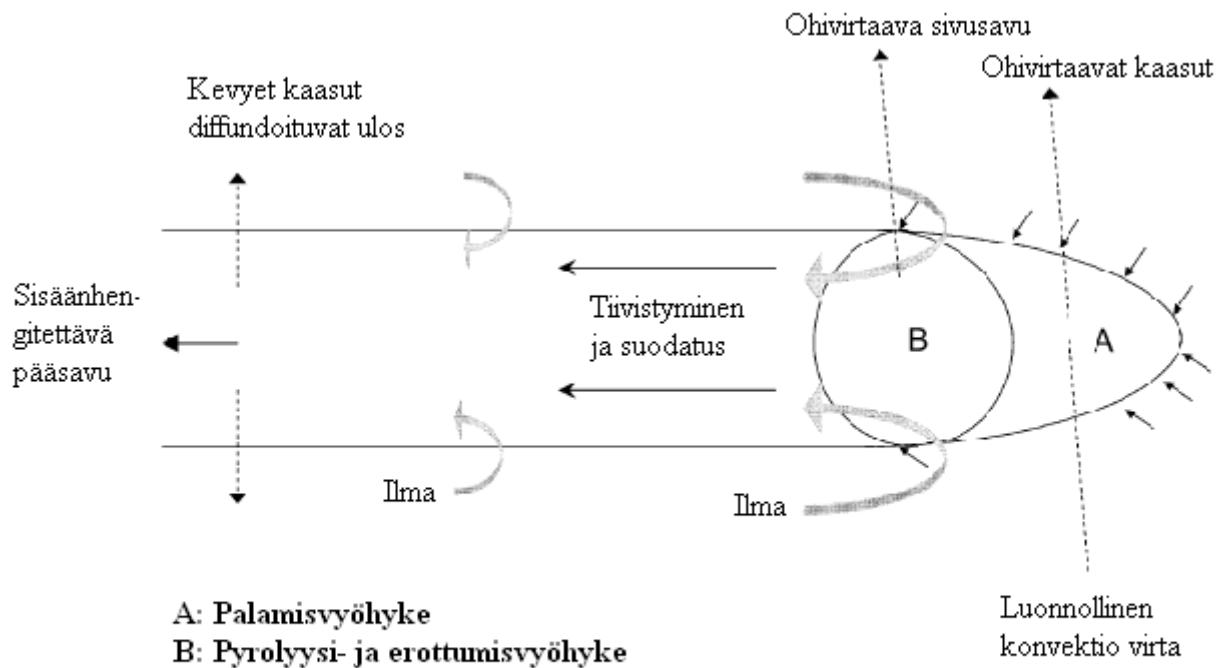
Savun yhdiste	Filtteri	Rei'itetty filtteri	Savuke paperi	Muokattu tupakka	Laajennettu tupakka	Virginian tupakka	Burley tupakka
Terva	a	e	a	a	a	b	a
Nikotiini	a	e	c	a	a	c	c
pH	EM	EM	EM	EM	EM	d	b
CO	c	a	EM	a	a	b	d
HCN	EM	a	EM	a	a	c	c
Haihtuvat Aldehydit	EM	a	EM	a	a	b	a
Haihtuvat Nitrosoamiinit	e	e	EM	a	a	e	b
Fenolit	e	e	EM	a	a	b	a
PAH-yhdisteet	a	e	EM	a	a	b	a
TSNA-yhdisteet	a	e	EM	f	f	e	b

Savukkeiden polton huippu oli 1960-luvulla, jonka jälkeen se on tiedon lisääntyä lähtenyt huomattavaan laskuun (Hoffmann ym., 1997). Nykyään esimerkiksi Suomessa tupakan sisältämien tervan, nikotiinin ja hiilimonoksidin määrä säädetään lailla. (Finlex, 2002) Suomen tupakkalaki astui voimaan 1976. Se muun muassa lopetti tupakan mainonnan, sääti tupakointiin vaadittavan alaikärajan ja rajoitti tupakoinnin mahdollisuutta. (Lahtinen, 2007)

2.3. TUPAKAN SAVUN KOOSTUMUS JA KEMIALLISET OMINAISUUDET

Tupakan savu on koostumukseltaan monimutkainen ja siitä on tunnistettu yli 4800 yhdistettä. (McAughy ym, 2009). Näiden lisäksi savu sisältää tupakan valmistuksessa lisättävien, massaan vaikuttavien aineiden sekä käärepaperin palmisessa muodostuvia aineita. Tupakan savu sisältää nikotiinin lisäksi epäorgaanisia yhdisteitä kuten CO₂, CO, As₂O₃ ym. ja orgaanisia yhdisteitä kuten

alifaattisia ja aromaattisia hiilivetyjä, alkoholeja, rasvahappoja ym. Osa aromaattisista hiilivedyistä on karsinogeneeneja. Näitä ovat esimerkiksi bentspyreenit ja dibentsantraseeni. (Koulu ym. 2001) Tupakkaa poltettaessa syntyvä savu voidaan jakaa kahteen osaan; ohivirtaavaan sivusavuun ja pääsavuun. Sivusavu päätyy suoraan ympäristöön, pääsavu kulkee sisäänhengityksen kautta polttavan henkilön keuhkoihin ja päätyy uloshengityksen mukana ilmaan käyden läpi useita kemiallisia reaktioita. (Kuva 1.) (Barker ym., 2004)




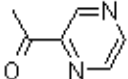
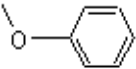
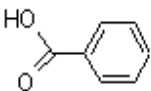
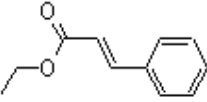
Kuva 1. Kaavakuva tupakan palamisesta. (Kuva muokattu Barker ym., 2004)

Tupakan pääsavu on aerosoli, joka voidaan jakaa kahteen faasiin; kaasufaasiin ja hiukkasfaasiin. Suurin osa tupakan sisältämistä aineista (esimerkiksi fenoli) on hiukkasfaasissa. Kaasufaasi sisältää noin 400-500 eri aineosaa, joista noin 300 voidaan määritellä aineiksi, jotka voivat muuttua haihtumalla tai kondensoitumalla ja esiintyä kummassakin faasissa tahansa. Esimerkki styreeni voi esiintyä sekä hiukkas- että kaasufaasissa, kun taas asetraldehydi on täysin kaasufaasissa. Faasien kemiallinen koostumus ja aineiden jakautuminen faasien välillä muuttuu jatkuvasti. Siihen vaikuttavat aika, lämpötila, tupakan laatu ja kemiallinen koostumus. (McAughey ym., 2009)

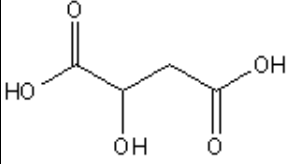
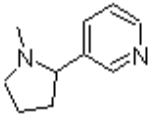
Tupakkaa polttaessa tapahtuu kemiallisia reaktioita. Yksi tärkeimmistä on pyrolyysi. (Barker ym., 2004) Siinä hiili-hiili ja hiili-vety-sidokset katkeavat korkeassa lämpötilassa ja muodostavat radikaaleja. Hapen läsnä ollessa nämä radikaalit voivat reagoida keskenään tai muiden aineiden kanssa ja muodostaa uusia yhdisteitä (Peter ym., 2003). Näiden reaktioiden vuoksi tupakan savusta

on löydetty jopa 2800 ainesosaa enemmän kuin itse tupakasta. (Barker ym., 2004) Taulukkoon 2. on kerätty muutamien aineiden pyrolyysissä tapahtuvia muutoksia. Siinä näkyy hyvin miten eri lailla aineet reagoivat tässä reaktiossa; toisille ei tapahdu mitään, kun taas toiset hajoavat useaksi eri aineeksi. Tämä kertoo miten suuri merkitys pyrolyysillä ja tupakassa tapahtuvilla reaktioilla on tupakan savun koostumukseen.

Taulukko 2. Muutaman tupakassa olevan, satunnaisesti valitun aineen muutos pyrolyysissä.
(Koottu Barker ym., 2004)

Kemiallinen kaava, Aine, CAS numero	Kemialliset ryhmät	Molekyyli- paino (M) Kiehumis- (kp) tai sulamispiste (sp) (C°)	Suurin sallittu määrä kauppa- lisissa savuk- keissa (ppm)	Näytteen puhtaus- aste (%)	Aineen koostumus pyrolyysin jälkeen	Osuus (%)	Suurin detek- toitu määrä savuk- keen savussa (µg)
 Etikkahappo CAS 64-19-7	Happo	M=60 kp 118	4500	99,5	Etikkahappo Etikkahappoanhydridi Etanoli	95.9 4.0 0.1	2160 90 2
 2-asetyylipyratsiini CAS 22047-25-2	Pyratsiini Ketoni	M=122 kp 79-80	15	99	2-asetyylipyratsiini	100	7.5
NH ₄ OH Ammonium-hydroksidi CAS 1336-21-6	Epäorgaaninen	M=35 -	6400	Vesiliuos	Ei havaittua tuotetta	-	-
 Anisoli (Metoksibentseeni) CAS 100-66-3	Aryyli- eetteri	M=180 sp 37-38 kp 155	1	99	Anisoli Metyylianisoli Bentsaldehydi	98.7 1.1 0.2	0.5 0.006 0.001
 Bentsoehappo CAS 65-86-0	Aryyli- happo	M=112 sp 121-123 kp 249	140	99,5	Bentsoehappo Isopropylibentsoaatti Fenyyliaasetiikkihappo Fenyylibentsoaatti	97.2 1.6 1.1 0.1	68 1 0.8 0.07
 Etyylisinnamaatti CAS 103-36-6	Tyydyttymätön esteri	M=176 kp 271- 272	15	98	Etyylisinnamaatti Bentsaldehydi Styreeni Metyylisinnamaatti	98.7 0.7 0.4 0.2	7 0.05 0.03 0.02

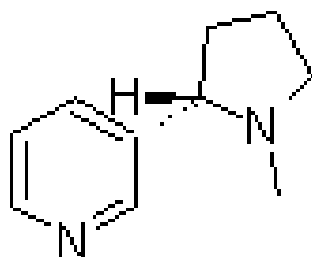
Taulukko jatkuu.

 <p>Omenahappo CAS 6915-15-7</p>	Dikarboksyylihappo, Alkoholi	M=134 sp 131-135	6500	99	Maleiininanhydridi Asetaldehydi Akryylihappo Etikkahappo Palorypälehappo Maleiininanhydridiin rinnastettava aine Metyylimaleiini- anhydridi Dimetyylimaleiini- anhydridi Bentseeni Metyylisyklobutaani 2 tunnistamatonta komponenttia	84.1 10.3 1.5 1.0 0.9 0.8 0.4 0.3 0.2 0.2 0.3	2,730 330 150 33 30 30 10 10 7 7 10
 <p>Nikotiini CAS 54-11-5</p>	Pyridiini Pyrroliidiini	M=162 kp 246	0 Luonnollisesti läsnä tupakan koostumuksessa	99	Nikotiini Nikotyyriini Myosmiini Kotiini	97.7 1.4 0.6 0.3	* * * * * ei oleellinen

Koska tupakan savusta löytyy tuhansia eri yhdisteitä, on tämän työn puitteissa mahdotonta käsitellä kaikkia. Sen vuoksi teen lyhyen katsauksen muutamiin tunnetuimpiin, vaikutustensa vuoksi huomioita herättäneisiin aineisiin.

2.3.1. NIKOTIINI

Nikotiini on luonnossa esiintyvä pyridiini-alkaloidi, jota löytyy joistain Solanaceae-suvun kasveista kuten tomaatista, perunasta, munakoisosta, paprikasta sekä tupakasta (Davis ym., 1991). Saksalaiset kemistit Posselt ja Reimann eristivät sen ensimmäistä kertaa tupakan lehdistä 1828 (Henningfield ym., 2006). Lehtien tuottama myrkyllinen nikotiini on kasvin puolustusmekanismi tuhohyönteisiä vastaan (Lahtinen, 2007). Tupakkalajikkeesta sekä kasvu- ja korjausolosuhteista riippuen kasvin lehtien kuivapainosta 1-3 % on nikotiinia. (Koulu ym., 2001)

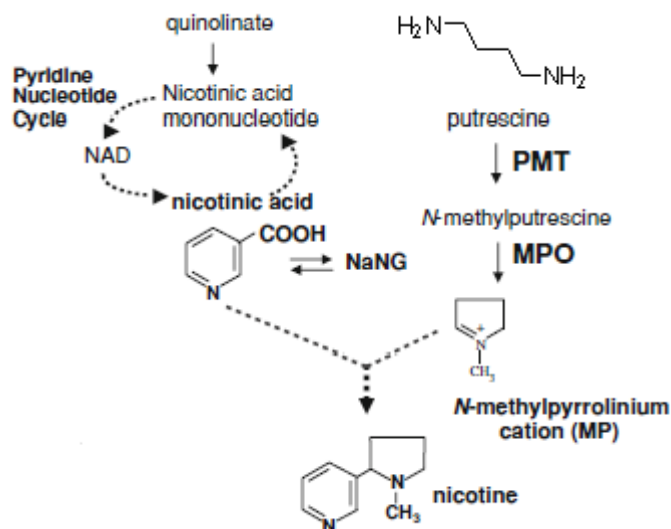


Kuva 2. Nikotiinin rakenne, 3(1-metyyli-2-pyrrolidiini)pyridiini. (IPSC, 2005)

Nikotiini on amiini eli emäs, jonka rakenteessa on sekä pyridiini- että pyrrolidiinirengas. (Kuva 2.) Molekyylissä löytyy stereogeeninen keskus, joten sillä esiintyy stereoisomeriaa. Luonnossa yleisempi ja hieman aktiivisempi muoto on (-) -nikotiini. (Barlow ym., 1965) Nikotiini on huoneenlämmössä öljyinen, väritön, hygroskooppinen neste, joka muuttuu ilman vaikutuksesta ruskeaksi. Nikotiinin sulamislämpötila on -80°C ja sen kiehumislämpötila on 247°C , missä se kiehumisen sijasta hajoaa. Nikotiini sekoittuu helposti veteen (1:1) ja on erittäin myrkyllinen ympäristölle. (IPSC, 2005)

Nikotiinin biosynteesi on selvitetty melko hyvin, vaikka joistain yksityiskohdista löytyy eriäviä mielipiteitä. Varmaa on, että nikotiinin pääasiainen synteesi tapahtuu kasvin juuressa. (Wagner ym., 1986) Nikotiinin molemmilla renkailla on oma biologinen alkuperänsä. (Kuva 3.) Nikotiinin pyridiinirengaan prekursorina toimii todennäköisesti nikotiinihappo tai jokin sen metaboliitti, joka on nikotiiniamidiadeniinukleotidin (NAD) biosynteesin välituote. Tämä nukleotidi on tärkeä kasvien ja nisäkkäiden hapetus-pelkistysreaktion -kofaktori. (Dawson ym., 1956; Wagner ym. 1986; Yang ym., 1965; Peter ym., 2003) Nikotiinihappo on luultavasti peräisin kinoliinihaposta, joka muuttuu nikotiinihapoksi joutuessaan pyridiinukleotidisykliin. Nikotiinin pyrrolidiinirengas johdetaan putreskiinista. (Kuva 3.) Putreskiini-N-metyylitransferaasi (PMT) liittyy putreskiinin toiseen amino-ryhmään metyyli-ryhmän, jonka seurauksena muodostuu N-metyyliputreskiini. (Hibi ym., 1992) Se hapettuu N-metyyliputreskiinioksideasin (MPO) avulla ja muodostaa spontaanisti

rengasrakenteisen N-metyylipyrrolidinium-kationin (Kato ym., 2007). Kun lopulta nikotiinihappo ja N-metyylipyrrolinium-kationi kondensoituvat saadaan aikaiseksi nikotiinimolekyylä. (Kato ym., 2005)

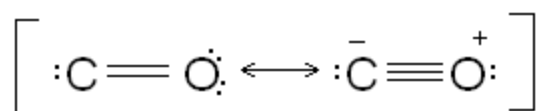


Kuva 3. Nikotiinin biosynteesi. (Muokattu Kajikawa ym., 2009)

Nikotiini toimii tupakkatuotteissa nautintoaineena. Sen kulkua elimistössä käsitellään kappaleessa 3. Se esiintyy tupakassa sekä kaasu että hiukkasfaasissa. Kuumentuessaan se hajoaa. Silloin muodostuu myrkyllisiä kaasuja kuten hiilimonoksidia ja typen oksideja, jotka reagoivat kiivaasti voimakkaiden hapettimien kanssa. (IPSC, 2005) Tupakan savussa nikotiinia esiintyy vähemmän kuin itse tupakassa, koska osa nikotiinista hajoaa pyrolyysin ja muiden reaktioiden vuoksi (Koulu ym., 2001; Barker ym., 2004). Suomen valtioneuvoston päätöksessä on säädetty, että tehdasvalmisteisen savukkeen suurin sallittu nikotiinipitoisuus on 1 mg yhtä savukkeen polttoa kohden. (Finlex, 2002)

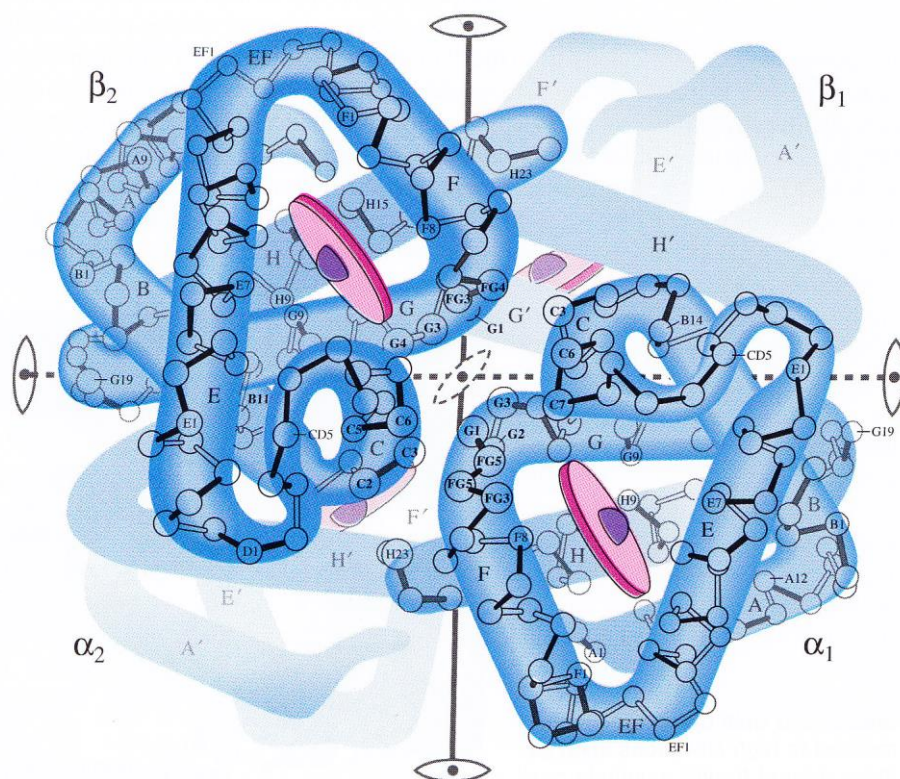
2.3.2. HÄKÄ

Häkä eli hiilimonoksidi (CO) on tuoksuton, väritön ja myrkyllinen kaasu. Sitä muodostuu yleensä hiiltä sisältävien yhdisteiden palamisessa silloin, kun happea ei ole riittävästi saatavilla. Hiilimonoksidimolekyylin rakenne voidaan esittää resonanssihybridinä. (Kuva 4.) (Zumdahl ym. 2003)



Kuva 4. Hiilimonoksidin Lewis-rakenne resonanssimuotoineen. (Peter ym., 2003)

Hiilimonoksidi on yksi tupakan haitta-aineista ja sitä on hankala ihmisaisteilla havaita. Hiilimonoksidi on ihmiselle erittäin myrkyllinen kaasu. Tämä johtuu sen kyvystä muodostaa ligandi ihmisen hemoglobiinin rauta-ionin kanssa. (Kuva 5.) (Zumdahl, 2003)



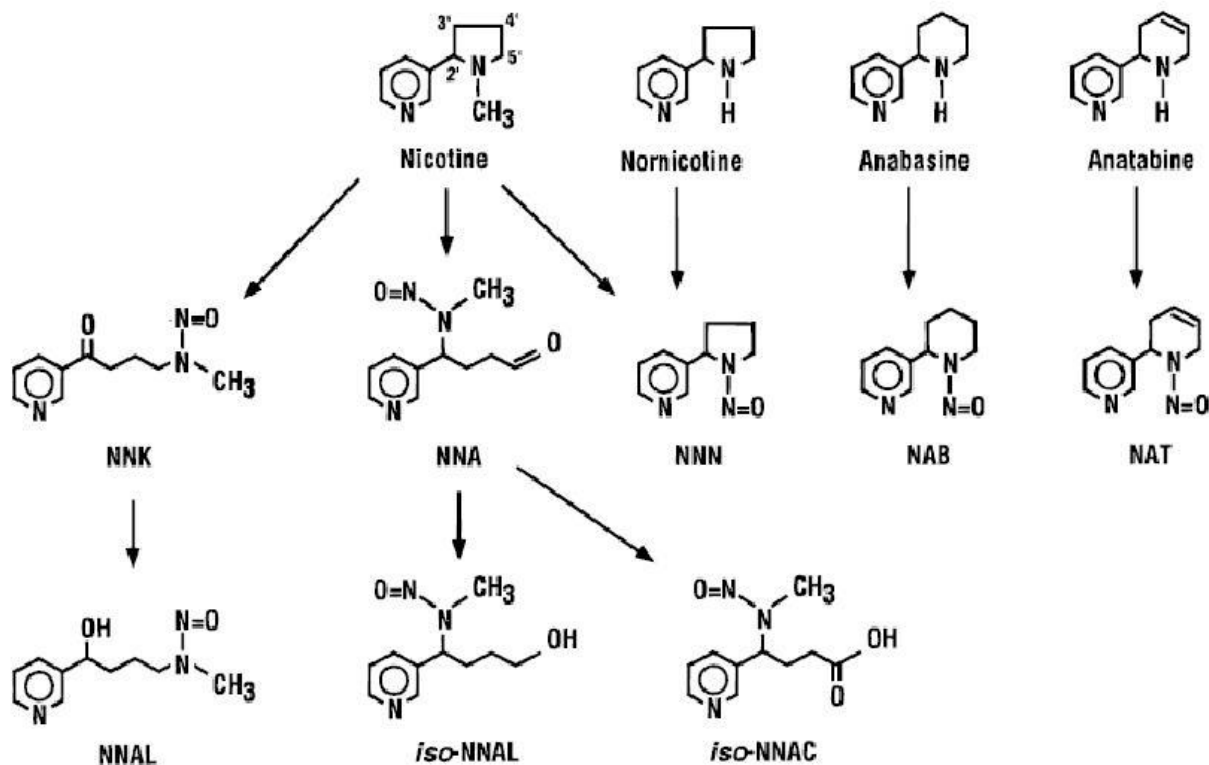
Kuva 5. Hemoglobiinimolekyyli. (Zumdahl, 2003, 1021)

Hiilimonoksidilla on yli 200-kertainen kyky sitoutua hemoglobiinin rautaan happimolekyyliin verrattuna. (Zumdahl, 2003) Muodostuva pysyvä kompleksi, karboksihemoglobiini, estää elimistöltä normaalin hapensaannin aiheuttaen happivajeen. Jo pienet määrät hiilimonoksidia syrjäyttävät suuren määrän happea (Koulu ym., 2001). Sen vuoksi esimerkiksi Suomessa valtioneuvoston päätöksessä on säädetty, että tehdasvalmisteisen savukkeen suurin sallittu häikäpitoisuus on 10 mg yhtä savukkeen polttoa kohden. (Finlex, 2002)

2.3.2. MUUT

Terva on tupakasta löydetty haitta-aine, jonka kemiallista koostumusta ei ole vielä täysin selvitetty. Se muodostaa merkittävän osan tupakan savun hiukkasfaasista. Terva sisältää paljon radikaaleja ja on sen vuoksi karsinogeeninen aine. Pääasiallinen radikaalinen osa on tunnistettu kinoni/semikinoni/hydrokinoni-kompleksiksi, jonka molekyylikoostumus pitää yllä tervan rakennetta. (Pryor ym., 1983) Lisäksi terva sisältää esimerkiksi polysyklisiä aromaattisia hiilivetyjä kuten bentso[a]pyreenia. Suomessa tervan määrää tupakassa rajoitetaan laissa monien karsinogeenisten aineiden vuoksi. Suomen valtioneuvoston päätöksessä on säädetty, että tehdasvalmisteisen savukkeen suurin sallittu tervapitoisuus on 10 mg yhtä savukkeen polttoa kohden. (Finlex, 2002)

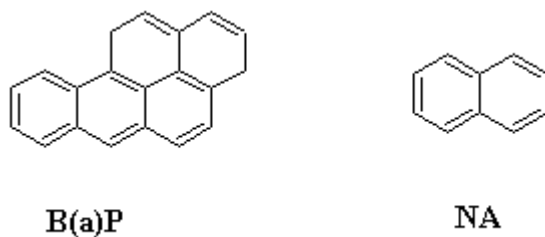
Tupakan ja sen savun merkittävimmät karsinogeeniset aineet ovat N-nitrosoamiinit sekä polysykliset aromaattiset hiilivedyt eli PAH-yhdisteet. (Hecht, 1998; Smith, 2000) N-nitrosoamiineja, joita kutsutaan myös tupakkaspesifisiksi nitrosoamiineiksi, löytyy sekä tupakasta että tupakan savusta. N-nitrosoamiineja yhdistää niiden rakenteesta löytyvä pyridiinirengas, joka on peräisin tupakasta löytyviltä luonnollisilta alkaloideilta nikotiinilta, nornikotiinilta, anabasiinilta sekä anatabiinilta. (Kuva 6.) (Hecht, 1998; Hoffmann ym., 1974; Hecht ym., 1978) Hoffmann kumppaneineen olivat ensimmäiset tutkijat, jotka pystyivät määrittämään N-nitrososornikotiinin (NNN) tupakasta ja sen savusta. (Hoffmann ym., 1974) Hieman myöhemmin samat tutkijat osoittivat, että 4-(N-metyyli-N-nitrosoamino)-1-(3-pyridyyli)-1-butanoni (NNK) ja 4-(N-metyyli-N-nitrosoamino)-4-(3-pyridyyli)butanaali (NNA) muodostuvat nikotiinista. (Hecht ym., 1978) Nykyään on tunnistettu 7 tupakkaspesifistä nitrosoamiinia. Niitä ovat jo mainitut NNN ja NNK sekä NAB, NAT, NNAL, iso-NNAL ja iso-NNAC. (Kuva 6.) (Hecht, 1998)



Kuva 6. Tupakkaspesifisten nitrosoamiinien rakenne ja tupakan alkuperäiset alkaloidit, joista nitrosoamiinit muodostuvat. NNA:a lukuun ottamatta kaikki on löydetty tupakkatuotteista.

(Hecht, 1998)

PAH-yhdisteitä on tupakan savusta löydetty 17 ja ne esiintyvät tupakan savun kaasu- ja hiukkasfaasissa. (Lu ym., 2007) Tupakan kaasufaasin merkittävin komponentti on naftaleeni (NA), joka on todennäköisesti yksi tärkeä savun lähde. (Kuva 5.) Bentso[a]pyreeni (B[a]P) on vanhin ja tunnetuin PAH –karsinogeeni. (Smith, 2000)



Kuva 5. Bentso[a]pyreenin ja naftaleenin rakenteet. (Lu ym., 2007)

2.4. TUPAKAN SAVUN AINEET YMPÄRISTÖSSÄ

Tupakan savu ja sen sisältämät aineet, kuten karsinogeenit ja nikotiini, leviävät helposti lähiympäristöön. Tupakkaa polttava ihminen aiheuttaa siten terveystaittoja sekä itselleen että lähellään oleville tai eläville ihmisille, jotka altistuvat tupakan savun aineosille. (White ym., 1991) Tupakan savulle altistumista sanotaan passiiviseksi tupakoinniksi. Jatkuva altistuminen tupakan savulle sisätiloissa lisää kroonista yskää, limaisuutta, hengenahdistusta ja hengitysteihin liittyviä sairauksia kuten astmaa sekä silmien ärsytystä ja vilustumisen oireilua esimerkiksi nuhaa. On tutkittu, että ympäristön tupakansavuun altistuneiden ihmisten virtsan nikotiini- ja kotiinipitoisuus sekä mutageenisuus ovat verrattavissa 5 savuketta päivässä polttavan tupakoitsijan pitoisuuksiin. (Koulu ym. 2001) Pitkällä aikavälillä passiivinen tupakoija altistuu samoille tupakan terveystaittoille kuin tupakoiva ihminen. Esimerkiksi syöpärekisterin mukaan Suomessa noin 10-30 henkilöä sairastuu vuosittain keuhkosyöpään, koska altistuvat ympäristön tupakansavulle. (Pennanen, 2006) Onneksi Suomen tupakkalaki muutoksineen on vähentänyt savulle altistumista työpaikalla, kotona sekä ravintoloissa vuoden 1995 jälkeen. (Helakorpi, 2011)

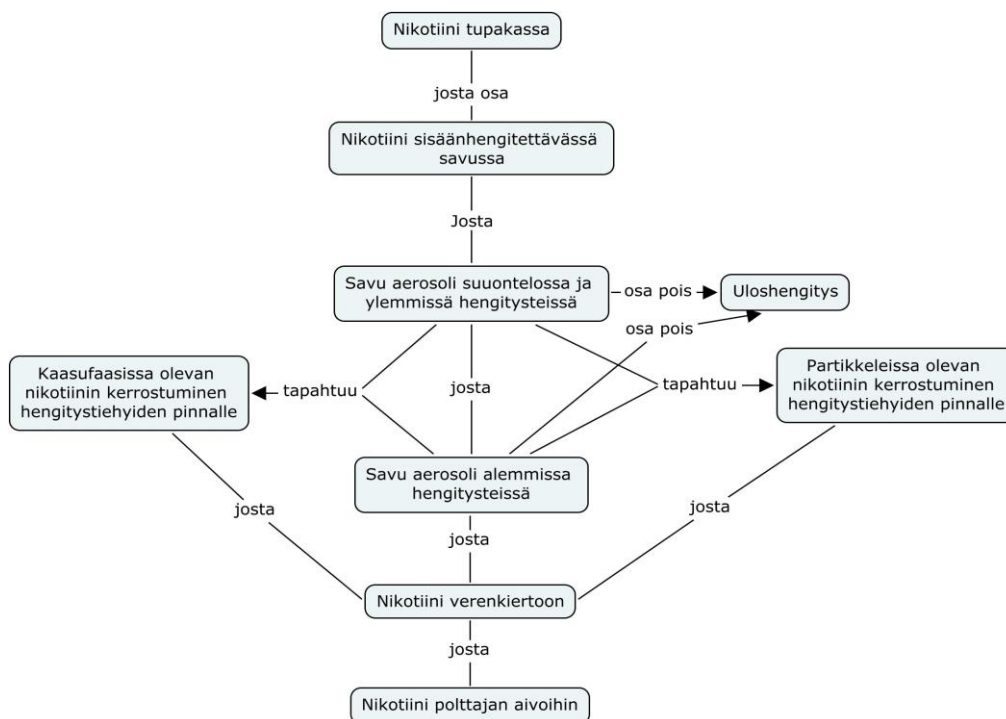
Yleisin tupakkaan ja tupakointiin liitettävä sairaus on syöpä. Tupakan poltolla on todettu olevan vaikutuksia moniin eri syöpiin. Yleisin tupakointiin liitettävä syöpälaji on keuhkosyöpä, joka yhdistettiin tupakan polttoon ensimmäisen kerran 1950-luvun tutkimuksissa. (Wynder ym., 1950) Vaikka tupakan savussa on monia karsinogeenisia yhdisteitä, suurin rooli keuhkosyövän synnyssä näyttäisi olevan polysyklisillä aromaattisilla hiilivedyillä (PAH) sekä tupakkaspesifisellä nitrosoamiinilla 4-(metyylinitrosoamino)-1-(3-pyridyyli)-1-butanonilla (NNK) (Hecht ym., 1998; Hecht, 1999). Muita tupakkaan liitettyjä, kuoleman riskiä lisääviä syöpämuotoja ovat suun, nielun, kurkunpään ja ruokatorven syöpä sekä haiman ja virtsarakon syöpä. (Shapiro ym., 2000)

Tupakan savun sisältämät aineet ovat haitallisia myös ympäristölle. Tupakan sisältämä nikotiini on erittäin myrkyllistä vesiliöille. (IPSC, 2005) Tupakasta ilmoille pääsevät kaasua- ja hiukkasfaasin aineet ovat yksi merkittävistä sisäilman pienhiukkaspäästöistä, jos tupakkaa poltetaan sisätiloissa. Ilmansaasteista esimerkiksi PAH -yhdisteitä on tupakoivien kodin ilmastossa enemmän mitä savuttomassa kodissa. (Lu ym., 2007) Ihmisille haitallisten karsinogeenisten aineiden lisäksi tupakan savussa vapautuu ilmaan esimerkiksi hiilimonoksidia, joka hapettuu helposti ilman hapen vaikutuksesta hiilidioksidiksi. Hiilidioksidi on tunnettu kasvihuonekaasu joka vahvistaa maapallon kasvihuoneilmiötä. (Zumdahl, 2003) Vaikka ajatellaan, että tupakasta vapautuva savun määrä on vähäistä, sen vaikutukset ympäristöömme ovat merkittävät.

3. TUPAKAN NIKOTIINI ELIMISTÖSSÄ

3.1. NIKOTIININ IMEYTYMINEN

Nikotiinin imeytymistä on tutkittu melko paljon, mutta sen imeytymisen mekanismi ei ole täysin selvä. Nikotiini imeytyy elimistöön hyvin hengitysteiden ja suun limakalvolta sekä suolistosta ja iholta. Tämän työn puitteissa käsittelen lähinnä nikotiinin imeytymistä keuhkoista, koska se on aiheen kannalta keskeisin imeytymisreitti. Tupakan savussa olevan nikotiinin imeytymistä edistävät inhalaation syvyys, savun pH ja savun nikotiinipitoisuus. Kuvassa 6 näkyy nikotiinin kulku tupakansavusta ihmisen keuhkoihin. (Koulu ym, 2001)

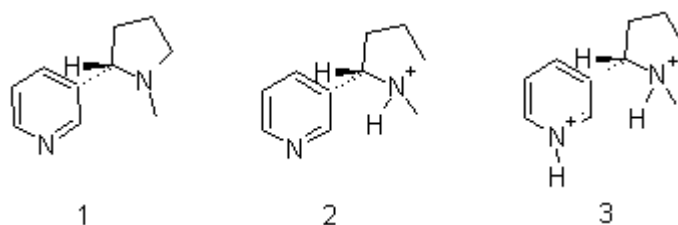


Kuva 6. Nikotiinin kulku tupakasta polttavan henkilön aivoihin.

Tupakoinnissa imeytyvän nikotiinin määrä vaihtelee tupakatuotteesta ja tupakointitavasta riippuen. Esimerkiksi pikkusikarin savussa on pyrolyysin jälkeen biologisesti määriteltynä nikotiinia noin 1 % kuivapainosta eli 30–40 mg. Imeytyvän nikotiinin määrä on vain 2-3 mg, koska suurin osa siitä kertyy sikarin polttamattomaan osaan. Savuketta polttaessa nikotiinia imeytyy noin 0,5-2 mg ja imeytyminen on nopeampaa. Jos savuke tai sikari poltetaan hyvin tarkasti loppuun asti nikotiinipitoisuudet nousevat suuremmiksi. (Koulu ym, 2001)

Nikotiinin imeytyminen tupakoitaessa on nopeaa. Rose ym. (1999) tutkimuksessa verrattiin nikotiinin pitoisuusarvoja verenkierrassa inhaloidun ja suoraan suoneen menevän annoksen välillä. Tutkimuksessa inhaloidun nikotiinin konsentraatiohuippu oli 20 sekuntia ensimmäisen imausjälkeen ja suoraan suoneen pistetyn 30 sekuntia pistoksesta. Nikotiini imeytyy siis keuhkoista hyvin nopeasti. Koska imeytyvä nikotiinin määrä ei vastannut tutkimuksissa oletettua arvoa osa siitä jää tutkimuksen mukaan todennäköisesti keuhkokudokseen ja metaboloituu siellä.

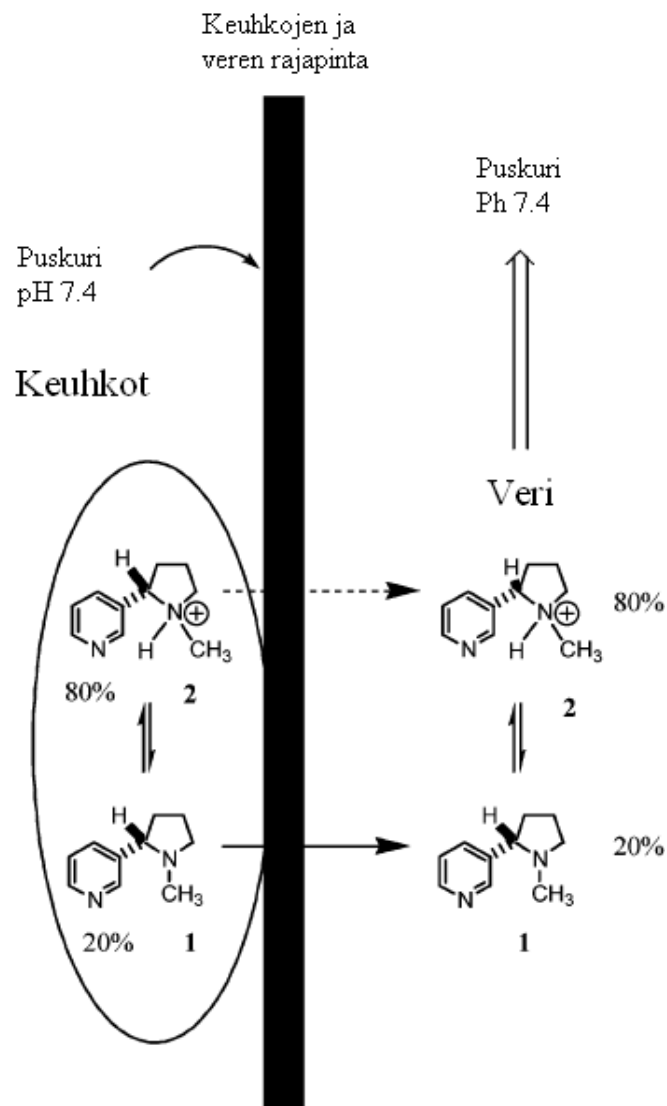
pH:n vaikutusta nikotiinin imeytymiseen on tutkittu paljon. Koska nikotiinin molekyylissä on kaksi emäksistä rengasta, sille löytyy kaksi pKa-arvoa (7,84 ja 3,04), kun lämpötila on 25°C. Se protonoituu kahdessa vaiheessa. (Kuva 7.) Liuoksessa, jonka pH on 3,04 diprotonoitunut ja monoprotoneitunut muoto esiintyvät suhteessa 1:1. Vastaavasti liuoksessa, jonka pH on 7,84 monoprotoneitunut ja varaukseton muoto esiintyvät suhteessa 1:1. Koska keuhkojen ja veren pH on luonnollisesti puskuroitu lähellä neutraalia (pH 7,4), tupakan savusta keuhkoihin päätyvä nikotiini on pääasiassa keuhkoissa varauksettomassa muodossa tai monoprotoneituneena. Diprotonoitunutta muotoa ei näissä olosuhteissa juurikaan esiinny. (Nair ym., 1997)



Kuva 7. Nikotiinin protonoituneet muodot

Nikotiinin imeytymiselle on esitetty monia eri vaihtoehtoja, mutta yhteiseen vahvaan mielipiteeseen ei vielä ole päästy. Tällä hetkellä todennäköisimpänä mekanismina pidettävä versio on Nair ym. (1997) tutkimuksessa esitetty mekanismi. He tutkivat pH:n vaikutusta nikotiinin imeytymiseen sian limakalvojen ja ihon läpi. Kuten juuri todettiin, keuhkojen limakalvoilla esiintyy pääasiassa nikotiinin monoprotoneitunut ja varaukseton muoto. (Kuva 8.) Näiden muotojen välillä protonin siirtoa tapahtuu koko ajan. Nair ym. (1997) tutkimustulosten perusteella varaukseton nikotiini kulkeutuu limakalvon läpi paremmin ja nopeammin kuin protonoitunut nikotiini. Sen vuoksi imeytyminen tapahtuu pääasiassa varauksettomassa muodossa. Varauksettoman ja protonoituneen nikotiinin tasapaino on kuitenkin enemmän protonoituneen muodon puolella elimistön olosuhteissa, jonka vuoksi imeytynyt nikotiini protonoituu nopeasti päästyään limakalvon läpi. Myös verenkierto aiheuttaa nopeasti nikotiinin pitoisuuden laskun veren puolelle. Tämä lisää nikotiinin imeytymistä. Vaikka tutkimuksessa ei tutkittu keuhkojen limakalvoa, siinä tutkitun nenän limakalvon olosuhteet

ovat lähellä syvällä olevaa keuhkojen limakalvoa. Tämän perusteella voidaan olettaa, että myös osa protonoituneesta nikotiinista imeytyy limakalvon läpi. Mekanismia tälle siirtymälle ei tunneta.



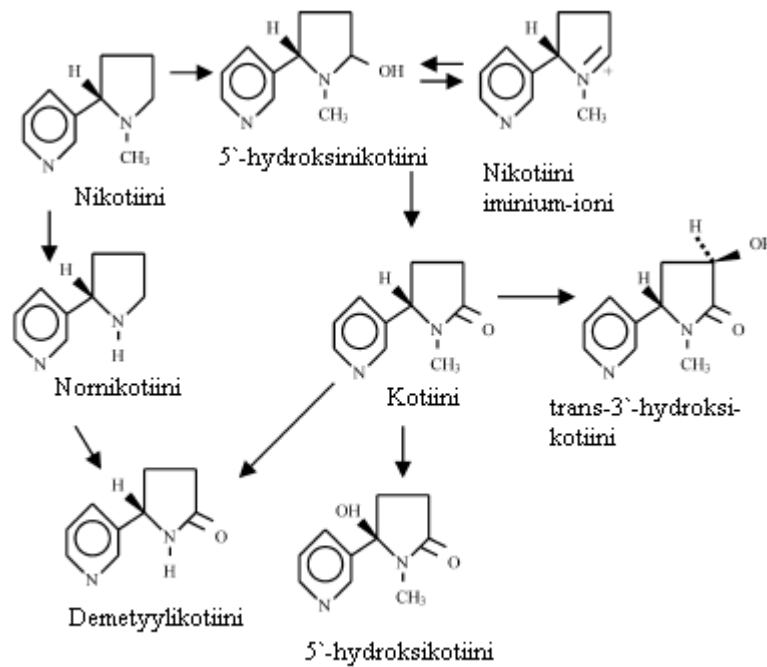
Kuva 8. Nikotiinin imeytyminen keuhkoista. (Seeman, 2007)

Imeytymisen jälkeen nikotiini kertyy mm. aivoihin, josta se poistuu lipidiliukoisena aineena aivojen hyvän verenkierron ansiosta nopeasti. Keskushermostovaikutuksia voidaan todeta jo 7 sekunnin kuluttua inhalaatiosta. Suuria pitoisuuksia nikotiinia on myös lisämunuaisen ytimessä, autonomisen hermoston ganglioissa ja munuaisissa. (Koulu ym., 2001)

3.2. NIKOTIININ METABOLIA

Nikotiinin metaboliaa on tutkittu paljon ja sen metabolia elävissä organismissa on monimutkainen. Nikotiinin puoliintumisaika on 1/2-1 1/2 tuntia elimestä riippuen. (Koulu ym., 2001) Pääasiallinen metabolia tapahtuu maksassa, josta nikotiinin ja sen metaboliitit erittyvät pääsääntöisesti virtsaan. Nikotiinin päämetaboliitti on hitaasti eliminoituva ja varsin inaktiivinen kotiini, jonka pitoisuus säännöllisesti polttavan ihmisen veressä ja virtsassa on suuri. Muita tärkeitä virtsasta löydettäviä metaboliitteja ovat nikotiini sekä trans-3`-hydroksikotiini sekä näiden ja kotiinin glukuroituneet konjugaatit. (Byrd ym.,1992) Lisäksi nikotiinille on löydetty paljon muita metaboliitteja kuten demetyylikotiini, nikotiini-N`-oksidi sekä kotiini-N-oksidi.

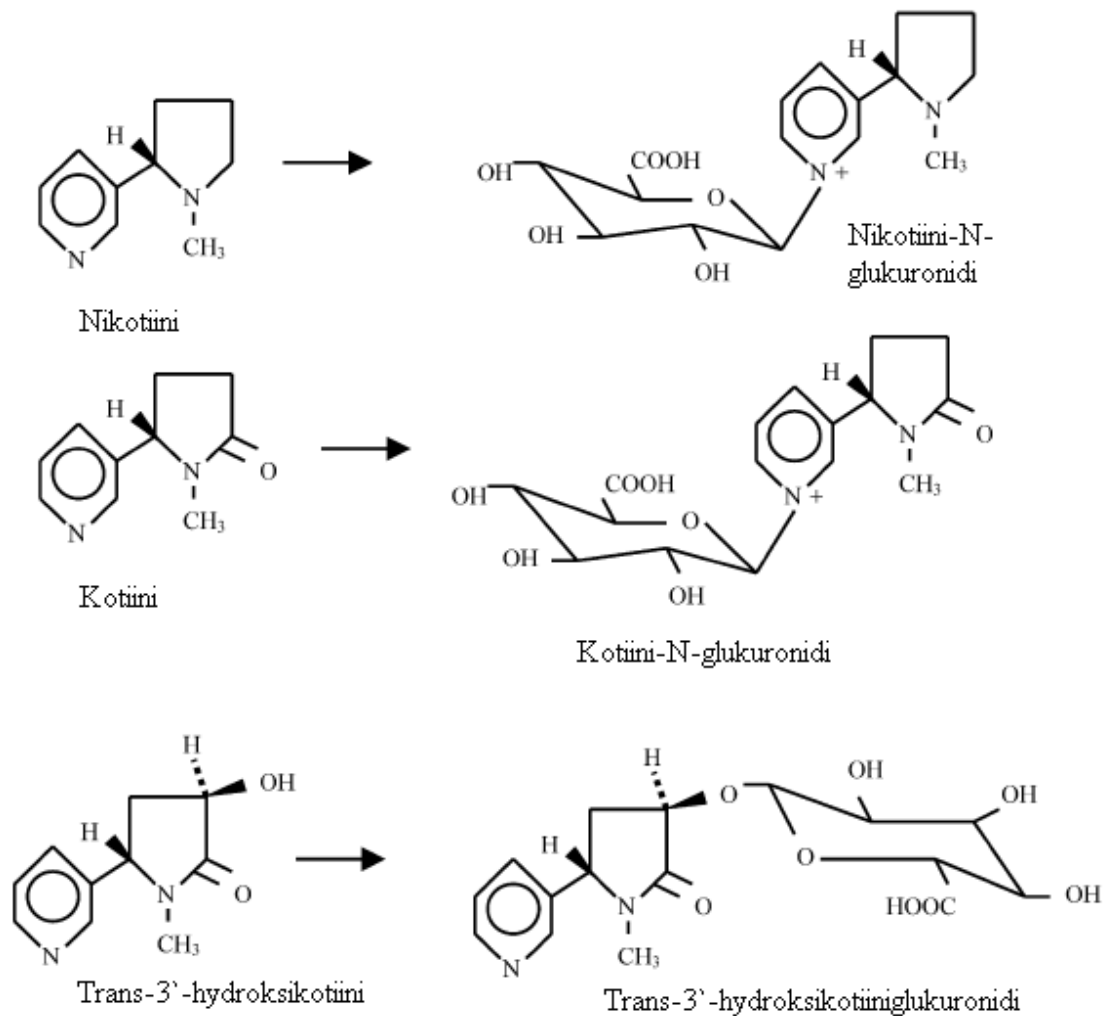
Nikotiinin metabolia voidaan jakaa kahteen vaiheeseen. Ensimmäinen vaihe sisältää nikotiinin mikrosomaalisen hapettumisen ja toinen vaihe nikotiinin ja sen metaboliittien glukuronidaation. Molemmat tapahtuvat maksassa. Suurimmalla osalla ihmistä nikotiini metaboloituu 70–80 %:sti kotiiniksi C-hapetuksen kautta. Tämä ensimmäiseen vaiheeseen kuuluva reitti on yleisin nikotiinin metaboloitumisreitti. C-hapetuksessa nikotiini muuttuu ensin hydroksyloitumalla 5`-hydroksinikotiiniksi ja sitten hapettumalla aldehydioksidaasin avulla vastaavaksi aldehydiksi, kotiiniksi. (Kuva 9.) (Hucker ym. 1960) Tapahtumasta vastaa pääosin ihmisen maksan mikrosomaalinen entsyymi sytokromi P4502A6 (CYP2A6), jonka on todettu olevan yksi tärkeimmistä entsyymeistä nikotiinin C-hapetuksessa. (Nakajima ym. 1996) CYP2A6 geneettinen polymorfismi vaikuttaa siihen miten tehokkaasti entsyymi toimii. Tämä aiheuttaa yksilöllisiä eroja nikotiinin metabolianopeudessa. On myös raportoitu, että kotiini voi muodostua nikotiini iminium-ionin kautta. (Kuva 9.) Nikotiini iminium-ioni muodostuu todennäköisesti 5`-hydroksinikotiinista, kun se menettää vettä. (Murphy, 1973) Nornikotiini ja demetyylikotiini löydettiin sekä eläinten että ihmisten virtsasta (-)-nikotiinin ja (-) -kotiinin annostelun jälkeen. (Bowman ym.,1962) Nikotiini voi C-hapettua myös tätä reittiä, mutta mekanismia ja siihen liittyvää entsyymiä ei kuitenkaan tunneta.



Kuva 9. Nikotiinin C-hapetus. (Kuva muokattu Yildiz, 2004)

Nikotiinin metabolia ja tupakoivan ihmisen virtsasta löydetty metaboliitit liittyvät läheisesti myös kotiinin metaboliaan. Nikotiinin muuttuminen kotiiniksi säätelee kotiinin muuttumista omiksi metaboliiteiksi vaikuttamalla CYP2A6 entsyymiaktiivisuuteen. (Nakajima ym. 1996) Tämä entsyymi vastaa monien kotiinin metaboliittien kuten trans-3'-hydroksikotiinin, norkotiinin ja 5'-hydroksikotiini synnystä. Trans-3'-hydroksikotiini on yksi merkittävimmistä, virtsasta löydetyistä nikotiinin metaboliiteista. (Murphy ym., 1999) C-hapetuksen lisäksi nikotiini voi metaboloitua N-hapetuksen tai N-metylaation kautta. N-hapetuksessa metaboliatuotteina ovat nikotiini-N-oksidi sekä kotiini-N-oksidi. (Byrd ym.,1992) Näiden metaboliamekanismien osuus kokonaismetaboliasta on kuitenkin pieni.

Nikotiinin metabolian toinen vaihe glukuronidaatio tapahtuu vain kolmelle nikotiinin metaboliitille; nikotiinille, kotiinille sekä trans-3'-hydroksikotiinille. (Kuva 10.) Nämä metaboliittimuodot ovat hyvin tärkeitä; niiden määrä polttavan ihmisen virtsassa on merkittävä. Yksilöllinen vaihtelu on kuitenkin huomattavaa ja glukuronidaatiota pidetään yhtenä tärkeimmistä syistä nikotiinin metabolian suuriin eroihin yksilöillä. (Byrd ym.,1992)



Kuva 10. Nikotiinin ja sen päämetaboliittien N- ja O-glukuronidaatio (Yildiz, 2004)

Glukuronidaation yksityiskohdat nikotiinin metaboliassa ovat vähitellen tarkentuneet, mutta ihan tarkkoja mekanismeja ei vielä tunneta. Nikotiinin metaboliassa esiintyy kahta glukuronidaatiomuotoa; nikotiini ja kotiini konjugoituvat N-glukuronidaatiolla ja trans-3'-hydroksikotiini O-glukuronidaatiolla. Glukuronidaatiossa nikotiinin metaboliitteihin liittyy polaarinen glukuronihapporyhmä. (Koulu ym., 2001) Muodostuva konjugaatti on vesiliukoisempi, jonka ansiosta se erittyy elimistöstä helpommin kuin alkuperäinen yhdiste. Reaktiota katalysoivana entsyyminä toimii UDP-glukuronyylitransferaasi. Transferaaseja tunnetaan useita eri muotoja ja ne ovat hyvin substraattispesifisiä. Viimeisimmät tutkimukset ovat osoittaneet, että nikotiinin N-glukuronidaatio on kaksivaiheinen ja vaatii useamman entsyymin läsnäoloa, kun taas kotiinin N-glukuronidaatio on yksivaiheinen. (Nakajima ym., 2002) Molempien reaktiot sisältävät samoja UDP-entyyimejä, joista tärkein näyttäisi olevan UGT1A4, mutta reaktioon osallistuvat myös UGT1A9 ja UGT1A1. Viimeisin glukuronisoituva nikotiinin metaboliitti trans-3'-hydroksikotiini konjugoituu O-glukuronidaatiolla. Sen konjugoinnista näyttäisi pääasiallisesti vastaavan UGT2B7 ja jossain määrin myös UGT1A9. (Yamanaka ym., 2005)

3.3. NIKOTIININ VAIKUTUKSET ELIMISTÖÖN

Nikotiinin vaikutus elimistöön on monimutkainen useiden vaikutuskohtien ja yksilöllisten erojen vuoksi. Nikotiini on asetyylikoliinin nikotiinireseptorin agonisti. Se vaikuttaa keskushermostossa ganglioihin sekä keskushermoston ulkopuolella hermo-lihasliitoksissa motoriseen pääteleevyyn. Se stimuloi tai salpauttaa keskushermostossa sekä sympaattisia että parasympaattisia ganglioita aiheuttaen muutoksia verenpaineessa, sykkeessä ja suolen motiliteetissa. Tupakointi vähentää ruokahalua, koska mahan suuri nikotiinipitoisuus vähentää nälän aiheuttamaa mahan supistumista. Tupakoitaessa saatava nikotiini stimuloi lisämunuaisia vapauttaen sieltä katekoliamiineja, jotka stimuloivat sydäntä ja verisuonia. Hankarauhasen reagointi nikotiinille voimistaa hengitystä ja harventaa sydämen lyöntitiheyttä. Nikotiini vapauttaa aivolisäkkeestä vasopressiiniä, joka edistää verisuonten supistumista ja verenpaine kohoaa. Verenkiertovaikutukset vaihtelevat paljon sen mukaan, missä suhteessa nikotiini aktivoi ja salpaa sympaattista ja parasympaattista hermostoa. (Koulu, 2001)

Nikotiinin tunnetuin vaikutus ihmiseen on riippuvuus. Nikotiinin agonistisella vaikutuksella asetyylikoliinin nikotiinireseptoriin katsotaan olevan tärkein merkitys riippuvuuden kannalta. Viimeisimmässä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että säännöllinen altistuminen tupakan savulle aiheuttaa nikotiiniriippuvuutta vaikuttamalla aivojen hermostossa esiintyviin asetyylikoliinireseptoreihin lisäämällä niiden määrää ja vaikuttamalla niiden säätelyyn tietyissä osissa aivoja. (Small ym., 2010) Nikotiinin aktivoimissa presynaptisia nikotiinireseptoreita vapautuu keskushermostoon myös muita välittäjäaineita kuten dopamiinia, millä katsotaan olevan suuri rooli riippuvuuden ja nikotiinia kohtaan muodostuvan toleranssin synnyssä. (Koulu ym., 2001) Viime vuosikymmenen aikana tupakan savusta on tutkittu myös muita aineita, jotka ovat potentiaalisia ehdokkaita tupakkariippuvuuden synnyssä. Yksi tällainen on asetaldehydi, jonka on todettu voimistavan nikotiiniriippuvuutta. (Belluzi ym. 2005)

Nikotiini on ihmiselle suurina määrinä tappava myrky. Nikotiinin akuutti tappava annos ihmiselle on 60-80mg. (Koulu ym., 2001) Se on 50-100-kertainen annos verrattaessa tupakoitaessa saatavaan annokseen. Yliannostuksen oireita ovat polttava tunne rinnassa, pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, vatsakipu, ripuli, päänsärky, hikoilu, heikkous, huimaus ja sekavuus. (IPSC, 2005) Lisäksi nikotiini ärsyttää ihoa sekä silmiä ja voi vaikuttaa verisuonistoon ja keskushermostoon aiheuttamalla lopulta kouristuksia ja hengitysvajeen. Pitkäaikainen altistuminen voi vaikuttaa ihmisen lisääntymiskykyyn ja kehitykseen.

4. YHTEENVETO

Tupakka ja sen polttaminen ovat jo pitkään herättäneet mielenkiintoa ja keskustelua sekä tutkijoiden että ihmisten keskuudessa. Suhtautuminen aiheeseen on muuttunut ajan myötä paljon. Tupakan käytön yleistymisen syy näkyy selvästi sen historiassa; tulihan se Eurooppaan muun muassa lääkinnällisten vaikutustensa vuoksi. Tutkimusten myötä alettiin ymmärtää, että tupakka ei ole lääke vaan elimistölle ja ympäristölle haitallinen aine, jonka käytöllä on seurauksia. Suomessa tupakkalaki ja sen muutokset sekä ihmisten valistaminen tupakan haitallisista vaikutuksista ovat vaikuttaneet asenteisiin. Vaikka tupakointi on edelleen yleistä, säännöllisesti polttavien ihmisten määrä on laskussa.

Tupakkaa voidaan käyttää monessa muodossa. Yleisin tapa on savukkeen poltto. Tupakan palaminen on jatkuvassa muutoksessa oleva kemiallinen prosessi, jossa aineet muuttavat muotoaan. Palamisessa muodostuva savu leviää helposti lähiympäristöön. Se sisältää tuhansia yhdisteitä, joista osaa ei ole tunnistettu. Tunnetuimpia yhdisteitä ovat häkä, terva sekä nikotiini, joista viimeisin on vaikutustensa vuoksi saanut paljon huomiota. Tupakan savulle altistuminen vahingoittaa ympärillä olevia ihmisiä ja ympäristöä. Savun vaikutukset ympäristöön ovat merkittävät.

Nikotiini on tupakan nautintoaine. Sen biosynteesi on monivaiheinen ja tapahtuu tupakkakasvin juuressa. Keskushermostovaikutustensa vuoksi se aiheuttaa käyttäjälleen riippuvuutta. Se imeytyy elimistöön hyvin hengitysteiden ja suun limakalvoilta, jonka vuoksi inhalointi on hyvin tehokas tapa saada sitä nopeasti elimistöön. Nikotiini metaboloituu elimistössä maksassa kahdessa vaiheessa; ensin tapahtuu mikrosomaalinen hapettuminen sitten nikotiinin ja sen metaboliittien glukuronidaatio. Sen metabolia on erittäin monimutkainen ja kaikkia vaiheita ei vielä täysin tunneta.

Tupakan käyttö on suuri uhka kansanterveydelle. Tupakka sisältää monia karsinogeenisia aineita ja sillä on merkittävä rooli monien eri sairauksien synnyssä. Yleisin tupakointiin liitettävä sairaus on syöpä. Myös tupakoimattoman ihmisen jatkuva altistuminen tupakan savulle lisää riskiä samoille terveyshaitoille kuin tupakoitsijoilla. Sen vuoksi on hienoa, että Suomessa on lain muutosten avulla rajoitettu ihmisten altistumista tupakan ja sen savun haitallisille aineille. Valistus ja ponnistelut tupakoinnin vähentämiseksi alkavat tuottaa tulosta. Mitä tupakan kemiaan tulee; tutkimuksella riittää vielä työsarkaa aiheen tiimoilta.

LÄHTEET

Barker, R. R., Bishop, L. J. 2004. The Pyrolysis of Tobacco Ingredients. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* 71 (1), 223-311.

Barlow, R. B., Hamilton, J. T. 1965. The Stereospecificity of Nicotine. *British Journal of Pharmacology* 25, 206-212.

Belluzi, J. D., Wang, R. ja Leslie, F. M. 2005. Acetaldehyde Enhances Acquisition of Nicotine Self-Administration in Adolescent Rats. *Neuropsychopharmacology* 30 (4), 705-712.

Bowman, E.R. ja McKennis, H. 1962. Studies on the metabolism of cotinine in the human. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 135 (3), 306–311.

Bross, I.D. ja Gibson, R. 1968. Risk Of Lung Cancer In Smokers Who Switch To Filter Cigarettes. *American Journal of Public Health* 58 (8), 1396-1403.

Byrd, G.D., Chang, K.M., Greene, J.M. ja deBethizy, J.D. 1992. Evidence for Urinary Excretion of Glucuronide Conjugates of Nicotine, Cotinine ja trans-3'-hydroxycotinine in Smokers. *Drug Metabolism and Disposition* 20 (2), 192-197.

Davis R. A., Stiles, M. F., deBethizy J. D. ja Reynolds J. H. 1991. Dietary Nicotine: a Source of Urinary Cotine. *Food and Chemical Toxicology* 29 (12), 821-827.

Dawson, R.F., Christman, D.R., Anderson, R.C., Solt, M.L., D'Asamo, A.F. ja Weiss U. 1956. Biosynthesis Of the Pyridine Ring of Nicotine. *Journal of the American Chemical Society* 78 (11), 2645-2646.

Finlex. 2002. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön asetus tupakkatuotteiden vähittäismyyntipakkausten merkinnöistä sekä haitta-aineiden määristä ja mittausmenetelmistä sekä testauslaboratorioista.

<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2002/20020641> viitattu 17.5.2015

Finlex 1976. Tupakkalaki.

<https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1976/19760693> viitattu 17.5.2015

Hecht, S. S. 1998. Biochemistry, biology and carcinogenicity of tobacco-specific *N*-nitrosamines. *Chemical Research in Toxicology* 11 (6), 559–603.

Hecht, S. S. 1999. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91 (14), 1194-1210.

Hecht, S., Chen, C., Hirota, N., Ornaf, R., Tso, T. ja Hoffmann, D. 1978. Tobacco-specific Nitrosamines: Formation from Nicotine in Vitro and During Tobacco Curing and Carcinogenicity in Strain A Mice. *Journal of the National Cancer Institute* 60 (4), 819-824.

Helakorpi, S., Pajunen, T., Jallinoja, P., Virtanen, S. ja Uutela, A. 2011. Suomalaisen aikuisväestön terveystilanteen kehitys ja terveys, kevät 2010. Raportti 15. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.

Heloma, A., Ollila, H., Danielsson, P., Sandström, P. ja Vakkuri, J. 2012. Kohti savutonta Suomea – Tupakoinnin ja tupakkapolitiikan muutokset. Tampere: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.

Henningfield, J. E., Zeller, M. 2006. Nicotine Psychopharmacology Research Contributions to United States and Global Tobacco Regulation; a Look Back and a Look Forward. *Psychopharmacology* 184, 286-291.

Hibi, N., Fujita, T., Hatano, M., Hashimoto, T. ja Yamada, Y. 1992. Putrescine N-methyltransferase in cultured roots of *Hyoscyamus albus*. *Plant Physiology* 100, 826-835.

Hoffmann, D., Djordjevic, M.V. ja Brunnemann, K. 1996. Changes In Cigarette Design and Composition Over Time and How They Influence the Yields of Smoke Constituents. *Journal of Smoking-related Disorders* 6, 9-23.

Hoffmann, D., Hecht, S., Ornaf, R. ja Wynder, E. 1974. N-nitrosornicotine in Tobacco. *Science* 186, 265-267.

Hoffmann, D. ja Hoffmann, I. 1997. The Changing Cigarette, 1950-1995. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 50 (4), 307-364.

Hucker, H.B., Gillette, J.R. ja Brodie, B.B. 1960. Enzymatic pathway for the formation of cotinine, a

major metabolite of nicotine in rabbit liver. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 129 (1), 94–100.

IPCS. 2005. Nikotiinin kansainvälinen kemikaalikortti. ICSC: 0519. Kansainväliset kemikaalikortit. <http://kappa.ttl.fi/kemikaalikortit/kpdf/nfin0519.pdf>. viitattu 17.5.2015

Kajikawa, M., Hirai, N. ja Hashimoto, T. 2009. A PIP-family protein is required for biosynthesis of tobacco alkaloids. *Plant Molecular Biology* 69 (3), 287-298.

Katoh, A., Ohki, H., Inai, ja Hashimoto, T. 2005. Molecular regulation of nicotine biosynthesis. *Plant Biotechnology* 22, 389–392.

Katoh, A., Shoji, T. ja Hashimoto, T. 2007. Molecular cloning of N-methylputrescine oxidase from tobacco. *Plant and Cell Physiology* 48 (3), 550–554.

Koulu, M. ja Tuomisto, J. 2001. *Farmakologia ja toksikologia* 6. painos. Kuopio: Medicina.

Lahtinen, R. 2007. Savun lumo - Tupakan kulttuurihistoria. Jyväskylä: Atena.

Lu, H. ja Zhu, L. 2007. Pollution patterns of polycyclic aromatic hydrocarbons in tobacco smoke *Journal of Hazardous Materials* A139, 193–198.

McAughey, J., Adam, T., McGrath, C., Mocker, C. ja Zimmermann, R. 2009. Simultaneous On-line Size and Chemical Analysis of Gas Phase and Particulate Phase of Mainsteam Tobacco Smoke. *Journal of Physics: Conference Series* 151(1), 1-7.

Miller, P.R. ja Monahan, J. 1957. The Facts Behind Filter-Tip Cigarettes. *Reader's Digest* 36 (7), 33-49.

Murphy, P.J. 1973. Enzymatic oxidation of nicotine to nicotine iminium ion. *Journal of Biological Chemistry* 248(8), 2796–2800.

Murphy, S.E., Johnson, L.M. ja Pullo, D.A. 1999. Characterization of Multiple Products of Cytochrome P450 2A6-Catalyzed Cotinine Metabolism. *Chemical Research in Toxicology* 12 (7), 639-645.

Nair, M. K., Chetty D.J., Ho, H. ja Chien Y.W. 1997. Biomembrane Permeation of Nicotine: Mechanistic Studies with Porcine Mucosae and Skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (2), 257-262.

Nakajima, M., Tanaka, E., Kwon, J-T. ja Yokoi, T. 2002. Characterization of Nicotine and Cotinine N-Glucuronidations in Human Liver Microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 30 (12), 1484- 1490.

Nakajima, M., Yamamoto, T., Nunoya, K., Yokoi, T., Nagashima, K., Inoue, K., Funae, Y., Shimada, N., Kamataki, T. ja Kuroiwa, Y. 1996. Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metabolism and Disposition* 24(11), 1212–1217.

Pennanen, M., Patja, K. ja Joronen, K. 2006. Tupakkakertomus 2006 - Oikeus savuttomaan elämään. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 3/2006.

Peter, K., Vollhardt, C. ja Schore, N. E. 2003. *Organic Chemistry - Structure and Function* 4. painos. New York: W. H. Freeman and Company.

Pryor, W., Hales, B., Premovic, P. ja Church, D. 1983. The Radicals in Cigarette Tar: Their Nature and Suggested Physiological Implications. *Science* 220, 425–427.

Rose, J.E., Behm, F.M., Westman, E.C. ja Coleman, R.E. 1999. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. *Drug and Alcohol Dependence* 56, 99–107.

Seeman, J. 2007. Possible Role of Ammonia on the Deposition, Retention, and Absorption of Nicotine in Humans while Smoking. *Chemical Research in Toxicology* 20 (3), 326-343.

Shapiro, J. A., Jacobs, E. J. ja Thun, M. J. 2000. Risk of Death From Tobacco-Related Cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 92 (4), 333-337.

Small, E., Shah, H. P., Davenport, J. J., Geier, J. E., Yavarovich, K. R., Yamada, H., Sabarinath, S. N., Derendorf, H., Pauly, J. R., Gold, M. S. ja Bruijnzeel, A.W. 2010. Tobacco Smoke Exposure Induces Nicotine Dependence in Rats. *Psychopharmacology* 208, 143-158.

Smith, L., Denissenko, M., Bennett, W., Li, H., Amin, S., Tang, M-S., Pfeifer, G. 2000. Targeting of Lung Cancer Mutational Hotspots by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Journal of the National Cancer Institute* 92(10), 803-811.

Wagner, R., Feth, F. ja Wagner, K.G. 1986. The Pyridine-Nucleotide Cycle in Tobacco - Enzyme Activities For The Recycling Of NAD. *Planta* 167, 226-232.

White, J., Froeb, H. ja Kulik, J. 1991. Respiratory illness in nonsmokers chronically exposed to tobacco smoke in the work place. *Chest* 100, 39-43.

Wynder, E. L. ja Graham, E. A. 1950. Tobacco smoking as possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proven cases. *Journal of American Medical Association* 143 (4), 329-336.

Yamanaka, H., Nakajima, M., Katoh, M., Kanoh, A., Tamura, O., Ishibashi, H. ja Yokoi, T. 2005. Trans-3`-hydroxycotinine O- and N-Glucuronidations In Human Liver Microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 33 (1), 23-30.

Yang, K.S., Gholson, R.K. ja Waller, G.R. 1965. Studies on nicotine biosynthesis. *Journal of the American Chemical Society* 87 (18), 4184-4188.

Yildiz, D. 2004. Nicotine, Its Metabolism and an Overview of Its Biological Effects. *Toxicon* 43 (6), 619- 632.

Zumdahl, S., Zumdahl, S. 2003. *Chemistry* 6. painos. Boston New York: Houghton Mifflin Company, 930, 1022, 1024.