

Formaldehite Maruziyetin Toksikolojik Açından Değerlendirilmesi

The Assessment of Toxicological Perspective of Formaldehyde Exposure: Review

Sevtap AYDIN,^a
Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,

Geliş Tarihi/Received: 04.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sevtap AYDIN
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sevtapay@hacettepe.edu.tr

ÖZET Çok sayıda kaynaktan çevreye salınan formaldehit, oda sıcaklığında yanıcı bir gazdır. Serin, glisin, kolin ve metionin metabolizması nedeniyle hücre, doku ve vücut sıvılarında az miktarlarda bulunur. Gübre, sunta, kağıt, kauçuk gibi pek çok maddenin yapımında ve tarım, deri tabaklama, odun ve doku örneklerinin saklanması gibi iş kollarında kullanımı vardır. Formaldehitin iş yeri ortamlarında izin verilen 8 saat-zaman ağırlıklı ve 15 dakika kısa süreli maruziyet limitleri sırasıyla 0,2 ppm ve 0,4 ppm'dir. Doktorlar, hemşireler, diş hekimleri, veterinerler, giyim ve eşya endüstrileri işçileri gibi çeşitli meslek gruplarında çalışan bireylerin maruz kaldığı formaldehit düzeyleri normal koşullarda maruz kalınan düzeylerden yüksek olabilmektedir. İnhalasyonla maruz kalınan formaldehit üst solunum yollarından ve akciğerlerden hızla absorbe edilir. Hedef dokularda temas irritasyonuna ve allerjik reaksiyonlara neden olabilir. İn vitro deneylerde formaldehitin nükleik asitlerle reaksiyona girdiği, DNA-protein çapraz bağları, DNA katım ürünleri, sarmal kırıkları ve programlanmamış DNA sentez induksiyonu yaptığı bildirilmiştir. Memeli hücreleri ve sıçanlarda yapılan in vivo çalışmalarda formaldehitin genotoksisite ve karsinojenite potansiyeli gösterilmiştir. Hematopoietik sistem, akciğer ve burun kaviteleri dahil çeşitli organ ve sistemlerde kanser riskinin artışı formaldehite maruziyet ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından insanlarda "Grup I" karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Bu derlemenin amacı, formaldehitin fizikokimyasal özelliklerini, çevresel yazgısını ve formaldehite maruziyeti toksikolojik açıdan değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Formaldehit; formaldehit zehirlenmesi; mikronükleuslar, kromozom defektli; DNA hasarı; karsinojenler; solunum sistemi; solunum yoluyla maruz kalma; eşik limit değerler; mesleki maruziyet

ABSTRACT Formaldehyde released to environment from various sources, is a flammable gas at room temperature. It is present in small quantities in all cells, tissues, and body fluids because of the metabolism of serine, glycine, choline, and methionine. It has been used in many occupational settings such as in the manufacture of fertilizers, fiberboard, paper, rubber and also in agriculture, leather tanning, preservation of wood, and tissues. 8 hour-time weighted average and 15 minutes short-term exposure limits for occupational permission exposure limits are 0.2 ppm and 0.4 ppm, respectively. The exposure levels of formaldehyde in various occupational groups such as physicians, nurses, dentist, veterinarian, and workers working in textile and furniture industries might be higher than exposure levels at normal conditions. It is absorbed rapidly from the upper respiratory tracts and lungs. It may cause allergic reactions and local irritation at the target tissues. In in vitro experiments, it has been reported that formaldehyde reacts with nucleic acids, and produces DNA-protein cross links, DNA adducts, helical breaks, and induction of unscheduled DNA synthesis. The genotoxic and carcinogenic potential of formaldehyde has been documented in in vivo studies on mammalian cells and rodents. It has been shown that formaldehyde exposure is associated with elevated risks for cancers at various organs and systems, including nasal cavities, lung, and hematopoietic system. It is classified as carcinogenic to humans (Group I) by the International Agency for Research on Cancer. The aim of the review is to evaluate the physicochemical properties and environmental fate of formaldehyde and the toxicological perspective of formaldehyde exposure.

Key Words: Formaldehyde; formaldehyde poisoning; micronuclei, chromosome-defective; DNA damage; carcinogens; respiratory system; inhalation exposure; threshold limit values; occupational exposure

Metanal, metilen oksit, oksimetilen, metil aldehit, oksometan ve formik aldehit olarak da bilinen formaldehit oda sıcaklığında gaz halinde bulunur; renksiz ve karakteristik kokuludur. Oldukça reaktif bir aldehit bileşiği olup çok sayıda kimyasalla kolay reaksiyona girer ve atmosferde patlayıcı karışımlar oluşturabilir. Güneş ışığında hızla karbondioksit oksitlenir. Su ile karışarak metilen glikol, polioksimetilen ve hemiformal gibi polimerize formları oluşturabilir. Ticari olarak %30-50 a/h'lik sulu çözeltisi halinde bulunur ve en yaygın ticari formu %37'lik formalindir.¹⁻³

Formaldehit çevrede doğal olarak ve insan kaynaklı işlemler sonucu ya da orman ve çöp gibi organik materyallerin tam yanmaması sonucu ortama salınır. Sularda formaldehit organik maddelerin güneş ışığı etkisi ile parçalanması sonucu meydana gelir. Troposferde başta metan olmak üzere çevresel kirliliğe yol açan hidrokarbonların hidroksil radikalleri ile fotokimyasal oksidasyonu sonucu oluşur.¹ Pek çok canlı organizmada metabolik bir madde olarak düşük düzeylerde bulunabilmektedir. Fırınlar, enerji üretim üniteleri, atık yanma birimlerinde ve ayrıca tarımsal alanların yanması, sigara içme ve gıdaların pişirilmesi esnasında formaldehit oluşabilmekte ve yakıtlarda bulunmamasına rağmen tam olmayan yanma sonucu oluşabildiğinden motorlu taşıtlardan değişen miktarlarda salınabilmektedir.³ Formaldehit içeren ürünlerin kullanımından olduğu kadar kimyasal üretimde ara madde olarak kullanılması esnasında formaldehitin çevreye salınması söz konusudur. Dünyada yıllık yaklaşık 75 000-90 000 ton kullanıldığı göz önüne alınırsa formaldehitin ciddi bir kirlilik kaynağı olması ve çevresel maruziyeti kaçınılmazdır. Kullanılan formaldehit konsantrasyonu, uygulama süresi, ortam ısısı ve ışık gibi faktörler formaldehit salınımını etkilemektedir.^{1,4}

Formaldehitin su canlılarındaki toksik etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Alg, protoza ve diğer tek hücreli organizmalar formaldehitin 0,3-22 mg/L arasında değişen akut letal konsantrasyonlarına karşı oldukça duyarlıdır. Ergin balık türleri üzerinde yapılan çalışmalarda 96 saatlik testte formaldehitin LC₅₀ değerinin en az 10 mg/L'den en fazla bir kaç yüz mg/L'lere kadar değiştiği bulunmuştur.^{1,3}

Formaldehite inhalasyonla maruziyette minimal risk düzeyleri (MRLs) akut maruziyet (14 gün veya daha az) için 0,05 ppm, sub-kronik maruziyet (15 gün-364 gün) için 0,01 ppm ve kronik maruziyet (1 yıl ve daha fazla) için 0,003 ppm'dir. Formaldehite oral yoldan maruziyette MRLs sub-kronik (15 gün-364 gün) maruziyet için 0,3 mg/kg/gün ve kronik maruziyet (1 yıl ve daha fazla) için 0,2 mg/kg/gün'dür.²

Amerika Çevre Koruma Ajansı (EPA), formaldehit için insanda yaşam boyu risk oluşturmayacak olası günlük maruziyeti gösteren oral yol referans dozu 0.2 mg/kg/gün olarak belirlemiştir.⁵

Türkiye'de Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından iş yeri ortamı maruziyet sınır değerlerinde 1991/322/EEC, 2000/39/EC sayılı direktifler dikkate alınmaktadır. 20/03/2008 tarihli ve 26822 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Kimyasal maddelerle çalışmalarda sağlık ve güvenlik önlemleri hakkında" yönetmelik 1991/322/EEC, 2000/39/EC ve 2006/15/EC direktifleri esas alınarak hazırlanmıştır. Bu direktiflere göre formaldehitin iş yeri ortamları için izin verilen 8 saat-zaman ağırlıklı maruziyet limiti (PEL-TWA) ve kısa süreli (15 dakika) (PEL-STEL) maruziyet limit değerleri sırasıyla 0,2 ppm ve 0,4 ppm olarak bildirilmiştir.^{6,7}

FORMALDEHİT MARUZİYET DÜZEYLERİ

En önemli formaldehit kaynaklarının başında sigara dumanı, sunta, tahta ve kontrplak, mobilya ve tekstil ürünleri, ısıtma sistemleri (gaz ocakları gibi), dezenfektan, antimikrobiyal ve sterilize edici ajanlar gelmektedir. Ayrıca kapalı alanların ısı yalıtımında kullanılan üre-formaldehit köpük ürünlerinden ve formaldehit içeren tutkalların kullanıldığı eşyalardan ortama salınan formaldehit önemli maruziyet kaynaklarından. Formaldehitin dezenfektan ve sterilizan olarak kullanıldığı hastaneler ve araştırma laboratuvarları, sigara içilen ortamlar, mobilyalı alanlar ve formaldehitin ortama salınmasının kontrol edilemediği okul ve çocuk bahçeleri formaldehitle maruz kalan önemli kapalı alanlardandır. İçilen 1 adet sigara dumanı yaklaşık 1,5 mg formaldehit içermektedir. Sigara içilen ortamlarda formaldehit düzeyi 100 µg/m³e çıkabilmektedir. Kapalı alanlarda formal-

dehit düzeyleri binanın yaşı ve kullanılan materyal ve yapı tipi ve havalandırma durumu gibi pek çok faktöre bağımlı olarak $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ile $4000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ arasında değişmektedir.^{1,2}

Genel olarak normal ev ortamında formaldehit konsantrasyonu $0,02-0,06 \text{ mg}/\text{m}^3$ iken, mobilyalı evlerde bu düzey $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ 'ü aşabilmektedir. Ortamın sıcaklığı, nemi, havalandırma oranı, bina yaşı, ürünün kullanımı, yanıcı kaynakların varlığı ve sigara içme alışkanlığı kapalı ortamdaki formaldehit düzeyini etkiler.²

Ortam formaldehit konsantrasyonu iş yerine göre büyük değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda yapılan ölçümlerde cilalama, tekstil işleme, sunta, tahta üretimi gibi bazı iş yeri alanlarında uzun süreli formaldehit maruziyetinde formaldehit konsantrasyonunun en fazla $2-5 \text{ ppm}$ kadar olduğu ve patoloğlar, mumyalama ve kağıt işçilerinin kısa süreli maruziyetinde formaldehit konsantrasyonunun en çok 3 ppm düzeyde olduğu rapor edilmiştir. Reçine ve plastik üretimi olan iş yerlerinde formaldehit düzeyi geniş bir aralığa sahiptir. Motorlu araçların egzoz dumanlarında da önemli miktarlarda formaldehit bulunabilmektedir. Benzin ve dizel yakıtlardan $700 \text{ mg}/\text{L}$ kadar formaldehit bulunduğu rapor edilmiştir. Formaldehit düzeyindeki artış hava kirliliği ile de orantılıdır.¹

Formaldehitin deniz kenarlarında, dağlık bölgelerde veya okyanus bölgelerindeki hava konsantrasyonu $0,05-14,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ arasında değişmektedir. Ultraviyole (UV) ışık yoğunluğunun farklı olması nedeniyle formaldehitin havadaki konsantrasyonu yaz aylarında kışa göre daha yüksektir.¹

Yapılan çalışmalarda içme sularında formaldehit düzeyinin genel olarak yaklaşık $0,1 \text{ mg}/\text{L}$, ortalama günlük alım düzeyinin ise $0,2 \text{ mg}/\text{L}$ olduğu, pişmemiş gıdalarda doğal olarak bulunan formaldehit düzeyinin $1-98 \mu\text{g}/\text{g}$ aralığında değiştiği ve kazara oluşan kontaminasyonlarda bu düzeyin artabildiği bildirilmektedir.^{1,3} Formaldehitin sebze ve meyvelerde $3,3-60 \text{ mg}/\text{kg}$, etlerde $5,7-20 \text{ mg}/\text{kg}$, süt ve süt ürünlerinde $1-3,3 \text{ mg}/\text{kg}$, balıklarda $1-98 \text{ mg}/\text{kg}$ düzeylerinde bulunduğu ve gıdalarla alınan formaldehit miktarının $1,5-14 \text{ mg}/\text{gün}$ arası değiştiği rapor edilmiştir.^{1,3}

TOKSİKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Formaldehit tüm hücrelerde üretilen önemli bir metabolik ara üründür. Serin, glisin, metionin ve kolinin normal metabolizması ve ayrıca *N*-, *S*- ve *O*-metil bileşiklerinin demetilasyonu sırasında oluşur. Endojen olarak oluşan formaldehit düzeyi çok değişkendir.²

Formaldehit inhalasyonla ve oral yoldan kolay absorbe olurken dermal yoldan emilimi zayıftır. Formaldehit buharları burun epitelinden ya da akciğerlerden tam olarak absorbe olmaktadır.⁸ Hızla formata (formik asit tuzuna) metabolize olduğundan inhalasyon ya da oral yoldan formaldehite maruz kalan hayvan ve insanların kanında çok az formaldehidrofolat ile doğrudan reaksiyona girerek tek-karbon havuzuna girebilir; formaldehit peroksizomal enzim katalaz ile formik asite oksitlenebilir, ancak bu reaksiyon formaldehit metabolizmasının küçük bir yolağını teşkil eder. Spesifik olmayan aldehit dehidrojenaz, ksantin katalaz, katalaz, peroksidaz, gliserinaldehit-3-fosfat dehidrojenaz, aldehit oksidaz gibi pek çok enzim de formaldehitin formata oksidasyonunu katalizleyebilir, ancak formaldehite özgü FDH daha baskın bir enzimdir. Formaldehit ve diğer aldehit bileşiklerinin varlığında FDH, önce formaldehiti metabolize eder. FDH ile metabolize olan endojen ve eksojen formaldehit, metabolitleri halinde ilk olarak formata veya CO_2 e çevrilerek vücuttan atılır.^{13,14} FDH ile metabolize edilemeyen formaldehit, protein ve DNA tek sarmalları arasında çapraz bağlar oluşturabilir veya tetrahidrofolata bağlanarak tek karbon aracılı metabolik havuza katılabilir. Formaldehit dokularda protein ve nükleik asitlerle reaksiyona girebilir ve DNA tek sarmal zincirine bağlanarak stabil katım ürünleri oluşturabilir.¹¹

Formatın eliminasyonu türler arası değişkenlik göstermektedir. Formaldehitin genel olarak hızlı metabolize olması nedeniyle maruziyeti takiben büyük kısmı hemen CO_2 şeklinde solunum yolu ile atılırken, az kısmı formik asite metabolize olup format şeklinde idrarla, diğer hücresel moleküllere katılarak ya da feçesle dışarıya atılır.^{1,2}

Formaldehitin yarılanma ömrüne dair çalışmalar çelişkilidir. İnhalasyonla $0,63 \text{ ppm}$ ve $13,1 \text{ ppm}$

formaldehite 6 saat maruz bırakılan sıçanlarda formaldehitin sırasıyla yaklaşık %39,4 ve %41,9'unun solunmayla; %17,6 ve %17,3'ünün idrarla ve %4,2 ve %5,3'ünün feçesle atıldığı ve plazma yarılanma ömrünün 55 saat olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Galli ve ark.nın çalışmasında oral yoldan 2,2 g formaldehit verilen erkek sıçanlarda 32 saat içinde formaldehitin %67 kadarının feçesle, %32'sinin CO₂ şeklinde solunumla dışarı atıldığı ve plazma yarılanma ömrünün 26,4 saat olduğu rapor edilmiştir.¹⁶

İNSANLARDAKİ TOKSİK ETKİLERİ

VÜCUT AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsanlarda akut, sub-akut ve kronik formaldehit maruziyetinin vücut ağırlığı üzerine etkilerine dair fazla veri bulunmamaktadır. Laboratuvar hayvanlarında formaldehite inhalasyon ve oral yoldan maruziyet sonrası vücut ağırlığında anlamlı azalma olduğuna dair bulgular varsa da formaldehitin vücut ağırlığını azaltıcı etki mekanizması bilinmemektedir. Çoğu çalışmada doz ve süreye bağımlı olarak fare ve sıçanların vücut ağırlığında azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁻²⁰ Akut ve orta süreli bazı çalışmalarda ise vücut ağırlıklarında bir değişme saptanmamıştır.^{19,21} Yüksek doz formaldehit alınımının gıda ve/veya su tüketiminin azalmasına neden olduğu ve bunun neticesi vücut ağırlığının değiştiği öne sürülmüştür.^{18,20}

SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsanların formaldehite maruziyeti başlıca inhalasyonla olmaktadır. Formaldehite inhalasyonla maruziyet sonrası hücre DNA ve proteinlerine çapraz bağlanması ve proteinleri çöktürmesi sonucu irritan etkiler gösterdiği ileri sürülmektedir.²

Formaldehit buharının en yaygın bildirilen yan etkilerinden biri formaldehit kokusuna karşı rahatsızlık duyulmasıdır. Duyusal irritasyonun başladığı ve kişilerin formaldehit buharının varlığını hissedebilecekleri sınır yaklaşık 1 ppm olarak bildirilmektedir. Akut formaldehit maruziyetinde duyusal irritasyon sonucu insanlarda boğaz ağrısı ve göz, burun ve boğazda duyarlılık gözlemlendiği bildirilmiştir.²²

0,25-3,0 ppm düzeylerinde formaldehite kısa süreli maruz kalan gönüllülerde yapılan pek çok klinik çalışmada genellikle hafif-orta derecede göz,

burun ve boğaz irritasyonu gözlenmiştir. 0,25 ppm formaldehite maruz kalan gönüllülerde burun kavitesinin ön kısmındaki mukosilyel klerensin azaldığı bildirilmiştir.^{2,3,22,23} Evlerinde çevresel sigara dumanı ile birlikte 60-140 ppb konsantrasyonlarında formaldehite maruz kalan 5-15 yaşlarındaki çocuklarda solunum fonksiyonlarında değişiklikler, öksürük, hırıltılı soluma, soluk almada güçlük gibi kronik solunum yolu şikâyetleri bildirilmiştir.²⁴

Formaldehite kronik maruziyetin pulmoner fonksiyon parametreleri üzerine olan etkilerine ilişkin farklı sonuçlar bulunmaktadır.^{24,25} Mobilya ve tahta işletmelerinde 0,34-0,40 ppm ve 0,1-1 ppm formaldehite maruziyeti içeren 2 ayrı çalışmada formaldehitin çalışan işçilerde solunumla ilgili bazı parametreleri değiştirdiği saptanmıştır. Zorlu vital kapasite, zorlu ekspirasyon hacmi ve akım hızı gibi akciğer fonksiyonlarının yavaşladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda işçilerin ortalama 0,3 ppm (0,36 mg/m³) formaldehit soludukları belirtilmiştir. Daha yüksek düzeylerde formaldehit ve fazla sayıda işçiyi kapsayan pek çok çalışmada da bu bulgular doğrulanmıştır. İş yeri ortamlarında formaldehit buharının kronik maruziyetine ilişkin çalışmalarda öksürük, nefes darlığı, göğüste daralma gibi benzer belirtiler rapor edilmiştir.²⁵

Diğer taraftan çoğu çalışmada sağlıklı veya astımlı kişilerde 3 ppm'in altında ve aynı ya da karşılaştırılabilir düzeyde formaldehite maruz bırakılan hayvanlarda, formaldehitin pulmoner fonksiyon parametrelerini anlamlı olarak etkilemediği ve pulmoner hiperreaktiviteyi artırmadığı da gösterilmiştir.² Formaldehitin normal düzeylerde maruziyetinin alt solunum yollarında etkisinin genellikle saptanmaması, formaldehitin başlıca burun mukozası gibi üst solunum yollarında metabolize edilmesinden kaynaklanmaktadır. Az miktarda metabolize edilemeyen formaldehitin soluk borusu, bronş ve akciğerlere kadar ilerlediği ancak buradaki etkisinin yok denecek kadar az olduğu bildirilmektedir.²

Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre solunum sisteminde oluşan lezyonların doz bağımlı olduğu ve formaldehit toksisitesinin nazal savunma mekanizması ile değişebildiği ileri sürülmektedir.^{26,27} Fare ve sıçanlarda insanın maruz kalamayacağı 15 ppm gibi yüksek konsantrasyonlarda akut formaldehit maruziyeti sonucu burun irritasyon bulguları gözlenmiş-

tir.²⁸ Sıçanlarda 15 ppm formaldehite kronik maruziyette ise ancak burun kavitesinin ön kısmında burun epitel lezyonlarının oluştuğu rapor edilmiştir.²⁹ Bu lezyonların bölgesel farklılık göstermesinin burun kavitesindeki hava akım geçişinin farklı olması ve sonuç olarak hava akımının farklı dağılımından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Farelerde formaldehite maruziyet ile dakikadaki soluma hacmindeki azalma sıçanlara göre daha fazladır; *non*-neoplastik ve neoplastik lezyonların oluşum sıklığının sıçanlara göre daha düşük olmasında bu durumun kısmen etkili olabileceği ileri sürülmektedir.²⁸⁻³¹

Formaldehitin sıçanların burnunda ve daha az oranda farede olmak üzere kemiricilerin burun, soluk borusu ve karinasında *non*-neoplastik lezyonlar oluşturabildiği belirtilmektedir. Ancak insanların burun epitelinde oluşan benzer değişikliklerden formaldehitin tek başına sorumlu olduğunu ispatlamak oldukça zordur.

Sıçanlarda formaldehitin solunum sistemi üzerindeki etkilerine dair çalışmalar oral yoldan orta süreli ve kronik maruziyetin akciğer ağırlıklarını ve/veya histopatolojisini değiştirmediğini, ancak olumsuz etkilediğini ileri sürmektedir.^{19,31,32}

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsanlarda oral yoldan yüksek doz formaldehite maruziyetin hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve sinüs taşikardisi gibi kardiyovasküler sistem ile ilişkili etkilere neden olduğu rapor edilmiştir.^{10,33,34} Formaldehitin bu belirtileri nasıl oluşturduğu, kardiyak cevaba kısmen mi yoksa tamamen mi katkıda bulunduğu açık değildir.

Laboratuvar hayvanlarında formaldehitin 20 ppm'den fazla konsantrasyonda inhalasyonu sonucu oluşan kardiyovasküler etkilerinin önemsiz olduğu bildirilmiştir. Buna karşın sıçan ve köpeklerde oral yoldan 100 ve 150 mg/kg/gün konsantrasyonlarda formaldehite sub-akut maruziyetin kardiyovasküler toksisite oluşturduğu rapor edilmiştir.¹⁸ Formaldehitin yüksek dozlarında formik asit birikimi sonucu oluşan metabolik asidozun formaldehit ile indüklenen kardiyovasküler hasara katılabileceği ileri sürülmüştür. Sıçanlarda formaldehitin kardiyotoksik etkilerinden subakut ve subkronik maruziyetlerde arttığı gösterilen oksidatif stresin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.^{35,36}

GASTROİNTESTİNAL KANAL ÜZERİNE ETKİLERİ

Formaldehite oral yoldan maruziyetin ağız kavitesi, özofagus ve mide gibi gastrointestinal kanalın üst kısımlarında hasar yapabileceği ve laboratuvar hayvanlarında insanlarda gözlenen belirtilerle benzerlik gösteren sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Gastrointestinal kanalda hasarın başlatılmasına neden olan doz tür farklılığına bağlı olarak az da olsa değişiklik göstermektedir. Oral yoldan yüksek dozlarda akut maruziyet orofarenkste yumuşak doku ülser ve/veya nekrozları ile epiglottis ülserine ve özofagusta özefagal lezyonlara neden olabilmektedir.³⁴ Bazı olgularda muhtemelen irritasyona bağlı kusma, karın ağrısı ve kramp gibi spesifik olmayan klinik belirtiler gözlenmiştir.^{9,10} İnsanlarda midede mukoza inflamasyonu, ülser ve yara oluşumu gibi mide lezyonları görülebilmektedir. Oral yoldan maruziyet sonrası ağız ve midedeki toksik etkilere karşın, duodenum ve ince barsakta formaldehit zehirlenmesine bağlı lezyonların oluşmadığı saptanmıştır.³⁴

Sıçanlarda 125 mg/kg/gün formaldehite orta süreli maruziyette kronik inflamasyona bağlı mide hiperkeratozu, mide salgı bezlerinin atrofik inflamasyonu gibi belirtiler saptanmıştır.³¹ İçme sulurunda 82-109 mg/kg arası değişen dozlarda formaldehit verilen Wistar sıçanlarında mide hiperplazi/hiperkeratozu, atrofik gastrit ve ülser gibi mide anormallikleri bulunmuştur.²⁰

HEMATOLOJİK ETKİLERİ

Düşük konsantrasyonlarda formaldehitin kan bileşenleri üzerinde genellikle bir etkisi saptanmamıştır.² Formaldehitin hızlı metabolizması nedeniyle hematolojik etkilerin gözlenmemesi olasıdır. Fakat bazı kanıtlar formaldehit metabolizma kapasitesinin değişmesi ile kan parametreleri üzerinde az da olsa değişiklikler olabileceğini göstermektedir.²¹

İSKELET KAS SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Formaldehitin kronik inhalasyonu sonrası insanlarda iskelet kas sistemi üzerine kas ve eklemlerde tutukluk gibi hafif yan etkilere neden olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.³⁷ Ancak bu şikâyetlerin oluşumu formaldehit ile ilişkilendirilememiştir ve diğer bilinmeyen faktörlerin katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.^{19,20}

KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

Formaldehitin karaciğer üzerindeki etkileri konusunda oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda formaldehitin karaciğeri etkilemediği bildirilmesine rağmen,^{9,10} Freestone ve Bentley³³ oral yoldan alınan formaldehitin insanlarda kan karaciğer enzim düzeylerini artırdığı ve hepatotoksik olduğunu bildirmişlerdir. İntihar amacıyla formaldehit alınan bir vakada hepatomegali, hepatik pankima konjestiyonu ve sarılık gelişimi formaldehit ile ilişkilendirilmiştir.³⁸ Formaldehitin yüksek dozlarında karaciğerin metabolik kapasitenin yetersizliği nedeni ile karaciğerde istenmeyen etkilerin gözlenebildiği ileri sürülmüştür.²¹

Pek çok hayvan çalışmalarında karaciğer ağırlığında ve morfolojisinde formaldehit maruziyetine bağlı bir etki bulunmamıştır.^{17,18,39} Ancak aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfotaz gibi plazma karaciğer enzimlerinin anlamlı olarak arttığı da bildirilmiş ve bu artışların doğrudan formaldehit toksisitesinden değil büyük olasılıkla vücut ağırlığındaki azalmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.³⁹

In vitro çalışmalarda formaldehitin sıçan hepatositlerinde doza bağımlı olarak glutasyon tüketimine, reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna yol açtığı ve daha yüksek dozlarda lipid peroksidasyonu ve nekroza neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca mitokondrinin de formaldehit için hedef olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁰

ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Formaldehitin insanlarda inhalasyon, oral ve dermal yol ile maruziyetinde endokrin sistem üzerindeki etkilerine dair fazla bulgu bulunmamaktadır. Formaldehitin laboratuvar hayvanlarında endokrin sistem üzerinde olumsuz etkiler oluşturmadığı rapor edilmiştir.^{17,21,39} Ancak yapılan bir çalışmada 30 gün boyunca 10 mg/kg ve 15 mg/kg formaldehit verilen sıçanlarda tiroid doku ağırlığının azaldığı, triiyodotronin (T₃) ve tiroksin (T₄) düzeylerinin düştüğü ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyinin arttığı bulunmuştur. Tekrarlı maruziyette tiroid folikül aktivitesinin arttığı ve T₄ sentez kapasitesinin bozulduğu ve böylece atrofiye neden olabileceği bildirilmiştir.⁴¹

RENAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Formaldehitin insanlarda renal toksisite oluşturduğuna dair fazla veri bulunmamaktadır. Üç olgu raporunda miktarı tam bilinmeyen, yüksek konsantrasyonlarda formaldehiti oral yoldan alan kişilerde böbrek hasarı, anüri rapor edilmiştir; ancak renal hasar etki mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır.^{9,34,38}

Laboratuvar hayvan verilerinde 0,19-9,4 ppm formaldehite inhalasyonla orta ve uzun süreli maruziyet sonrasında böbrek ağırlığında değişimler, histolojik lezyonlar, idrar bileşenlerinde anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir.^{27,39} Ancak bunun aksini ileri süren hayvan çalışmaları da vardır.^{18,21,31}

DERMAL ETKİLERİ

Formaldehitin dermal etkileri en yaygın rapor edilen şikâyetlerdendir. İşçilerde formaldehit veya formalin doğrudan dermal veya inhalasyonla maruziyette temas dermatiti sıklığında artış rapor edilmiştir.⁴² Formaldehitin dermal maruziyetinde temas yüzeyinde kaşıntı, yanma, kızarıklık ve kabarmalarda artma olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir.⁴³

Kobaylarda ve farelerde formalin veya formaldehitin topikal uygulanmasında deride eritem, ödem, çatlama ve pullanma, cilt kalınlığında artma gibi dermal toksisite bulguları saptanmıştır.^{44,45}

GÖZ ÜZERİNE ETKİLERİ

Formaldehit buharına maruz kalan işçilerde en yaygın şikâyetlerden biri de göz üzerine olan etkileridir. Genellikle 2-3 saat süresince 2 ppm veya 3 ppm formaldehit buharına akut maruz kalan gönüllü insanların gözlerinde iritasyon olduğu sıklıkla bildirilmektedir.^{22,23} Tüm iş yeri ortamlarında formaldehit buharına maruz kalanlarda ve 0,1 ppm düzeylerde formaldehit içeren mobilyalı evlerde oturanlarda formaldehite kronik maruziyet sonucu göz iritasyonunun sık görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır.^{37,46} Formaldehit buharını içeren ortamdan uzaklaştırılma ile gözlerde oluşan sulanma, yanma ve kaşıntı gibi belirtiler düzelmektedir.²⁴

Albino Sprague-Dawley sıçanların formaldehit buharına düşük düzeyde (<1 ppm) maruziyette bile gözde iritasyon olduğu, ancak formaldehit içeren ortamdan uzaklaşma ile bu etkilerin geçtiği

ayrıca formaldehitin doğrudan göze uygulanması ile gözün endotel kan-sıvı bariyer engelinin bozulabildiği bildirilmektedir.^{29,47,48} Ancak formaldehitin gözde belirgin bozukluklar yapmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.³⁰

SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsanlarda formaldehitin sinir sistemini etkilediğine dair kesin bulgular rapor edilmemiştir. 5,5 saat süreyle 1 ppm ve daha yüksek konsantrasyonlarda formaldehit buharına maruz kalan erkeklerde yorgunluk ve baş ağrısı gibi belirtiler gözlenebilmektedir.⁴⁹ Formaldehit konsantrasyonunun artması ile etkinin ortaya çıkış süresi de kısalmıştır. İnsanlarda formaldehit oral maruziyetini takiben uyuklama, nöbet, bilinç kaybı ve koma gibi belirtilerin görüldüğü kasıtlı alınması sonucunda nöropsikolojik düzelmenin azalabildiği bildirilmiştir.^{9,10,38,50} Toksik olmayan konsantrasyonlarda formaldehitin dopamin sentezinde sınırlayıcı olan tirozin hidroksilaz ekspresyonunu azalttığı ve dopamin benzeri etkileri artırabildiği gösterilmiştir.⁵¹ Farelerin 13 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 6 saat 20,4 ppm formaldehite maruziyetinde halsizlik ve duruş bozuklukları saptanmış ve 40,3 ppm konsantrasyonda ise bu belirtilere ek olarak ataksi gözlenmiştir.⁵² Diğer taraftan bazı hayvanlarda yapılan kronik maruziyet çalışmalarında formaldehitin nörolojik etki göstermediği de belirtilmiştir.^{17,39} Formaldehite yüksek dozlarda maruziyette sinir sistemi üzerinde önemli toksik etkiler görülürken düşük dozlarda kronik maruziyette hafif etkiler görülmektedir: bu nedenle formaldehit kronik maruziyette “muhtemel nörotoksik ajan” olarak öngörülmektedir.⁵³

ÜREME VE GELİŞME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Mesleki olarak formaldehite maruz kalan gebelerde düşük ağırlıkta bebek doğumu ve spontan düşük oranında artış görüldüğü bildirilmektedir.⁵⁴ Evdeki eşyalardan formaldehite maruz kalan iki annenin bebeklerinde doğum kusurları rapor edilmiştir. Mevcut epidemiyolojik incelemelerin çoğunda kadın odun işçilerinde, laboratuvar personellerinde ve güzellik uzmanlarında formaldehitin gebe kalmayı geciktirdiği ve spontan düşük riskini artırdığı bildirilmektedir.⁵⁵

Laboratuvar hayvanlarında formaldehitin placentaya ve fetüste tüm dokulara dağıldığı, doğum ku-

surlarına neden olduğu ve mitokondri, lizozom ve endoplazmik retikulumda enzim fonksiyonlarını etkilediği bildirilmektedir. Sıçan embriyosunda sitolojik hasara, yüksek mortaliteye ve kemik iliği hücrelerinde kromozomal anomali ve anöploidi oranlarında artışa neden olabildiği gösterilmiştir.⁵⁵ Marks ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gavaj yoluyla 185 mg/kg/gün formaldehit verilen farelerde gebe kalma sayısının azaldığı, implantasyon oranının daha düşük olduğu ve resorpsiyon sayısının arttığı bildirilmiştir.⁵⁶ Ancak Seidenberg ve Becker tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise orta süreli formaldehite maruziyette üreme ve gelişme sistemi üzerine olumsuz bir etki yapılmadığı bildirilmiştir.⁵⁷

Odeigah ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada 5 gün intraperitoneal olarak 0,12-0,50 mg/kg formaldehit verilmesi sonrası sperm başı anomalilerinin arttığı ve bu sıçanlarla çiftleştirilen dişi sıçanlarda letal mutasyon sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir.⁵⁸ Formaldehitin oksidatif stresi indükleyerek testis yapısı ve fonksiyonunu olumsuz etkilediği bildirilmiştir.^{59,60} Diğer taraftan aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Orta ve kronik süreli toksisite çalışmalarında, sıçanlarda formaldehitin testis, prostat, uterus ve overlerde bir etkisi gözlenmemiştir.^{19,21,31}

İnsanlarda formaldehitin gelişme sistemi üzerine etkisine dair çalışmalar bulunmamaktadır. Fötal gelişim üzerindeki etkilerine yönelik çalışmaların çoğunda formaldehitin fütotoksik özellik göstermediği ileri sürülmektedir.² Ancak 30 gün boyunca haftada 5 gün, günde 6 saat 6 ppm ve 12 ppm formaldehitin yenidoğan sıçanların beyin granül hücre sayısını olumsuz etkilediği gösterilmiş ve yüksek doz formaldehite uzun süreli maruziyetin yenidoğanda toksik olabileceği ileri sürülmüştür.⁶¹

İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsan ve hayvanlarda formaldehit maruziyetinin immün sisteme etkilerine dair çelişkili veriler bildirilmektedir. Formaldehitin immün sistem aktivasyonuna neden olduğu ileri sürülmüş ve inhalasyon sonrası formaldehite özgü özellikle IgE tipi antikorlar saptanmış ise de bazı çalışmalarda formaldehite özgü antikorlar belirlenmemiştir. Formaldehit maruziyetini takiben plazma IgE ve

IgG düzeyleri ile immün aracılı rinit ve/veya konjonktivit oluşumu arasında bir ilişki kesin olarak gösterilememiştir.⁶² Formaldehit düzeyinin 0,27 mg/m³ olduğu kapalı alanda formaldehite yinelenerek maruz kalan 27 tıp öğrencisinde formaldehit-albümine özgü IgE ve formaldehite özgü IgE antikorlarının saptandığı ancak formaldehit-albümine özgü IgG antikorunun bulunmadığı bildirilmiştir.⁶³ Formaldehit düzeyi 0,08 ppm'i aşmayan okul iç mekânında 8 yaş grubu çocukların %38'inde IgE düzeylerinin daha yüksek olduğu ve yüksek formaldehit içeren evlerde yaşayan astımlı çocuklarda kan monosit ve bakteriyel IgG düzeylerinde artma olabildiği rapor edilmiştir.⁶³⁻⁶⁵ Formaldehite duyarlı hastalarda formaldehite maruziyette granülosit ve nötrofillerin kemotaktik ve hücre içi öldürme aktivitelerinde artış saptanmıştır.⁶⁶

Formaldehit salınımı saptanan mobilyalı evlerde yaşayanlarda T ve B lenfosit sayılarının anlamlı olarak azaldığı, 8 hafta boyunca haftada 9 saat, 0,5 mg/m³ formaldehite maruz kalan anatomi öğrencilerinde B hücre sayısının arttığı ve T, yardımcı-T (Ty), sitotoksik-T (Ts) hücre sayılarının azaldığı ve Ty/Ts hücre oranının ise arttığı bildirilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁹ Bir başka çalışmada da uçucu kimyasal madde üretimi yapılan ve yüksek düzeylerde formaldehit içeren fabrikada çalışan kadın işçilerde doğal öldürücü hücre reseptör (NKp30) ekspresyonunun bozulduğu ve T hücre yüzdesinin arttığı bildirilmiştir.⁷⁰ Üre-formaldehit reçine içeren ısı tankından 2 ppm'i aşan düzeyde formaldehite akut maruziyetin yüzde ve mutlak T hücre sayısını ve formaldehite-özgü IgG ve IgM antikor düzeylerini artırdığı buna karşın mutlak Ty ve baskılayıcı-T (Ts) hücre sayılarını, Ts hücre yüzdesini ve Ty/Ts oranlarını değiştirmedeği ancak Ty lenfosit yüzdesini azalttığı bulunmuştur.⁷¹

Laboratuvar hayvanlarında da bazı immünojenik değişiklikler gözlenmiştir. Farelerde haftada 5 gün, günde 6 saat, 15 ppm formaldehit maruziyeti ile makrofaj-lösin amino peptidaz konsantrasyonlarının azaldığı ancak aktif makrofajların tümör hücrelerini bağlama ve fagositoz yeteneğinin bozulmadığı ve yerleşik makrofajların olgunlaşmasının artmadığı ancak formaldehite intraperitoneal maruziyet sonucu makrofajların hücre içi öldürme aktivitesinin yaklaşık iki kat arttığı belirlenmiştir.

Formaldehitin tümör hücrelerini tahrip eden makrofajların sistemik gelişimini bozmadığı ancak reaktif oksijen türevlerinin salınımını artırdığı ve formaldehite karşı monositik cevabın artabileceği ileri sürülmüştür.⁷²

Yapılan çoğu çalışmada formaldehit maruziyetinin fare ve sıçanlarda dalak, timus ve lenf düğümleri üzerine bir etkisi bulunmamıştır.^{20,21,30,31,39,73} Ancak 4 hafta oral yoldan 20-80 mg/kg/gün formaldehite maruz kalan erkek sıçanlarda IgM ve IgG düzeylerinin, mutlak ve nisbi lenf nodül ağırlığının ve timus ağırlığının azaldığı ancak dalak ağırlığının değişmediği de bildirilmiştir.²¹ Formaldehit maruziyetinin sıçanlarda dalakların beyaz pulpasında şekil bozukluğuna neden olabildiği ve IgM üretimini azaltabildiği de ileri sürülmektedir.⁷⁴ Formaldehitin duyarlı farelerde IgG1 antikor üretimini, interlökin-5 ve T hücre ekspresyonunu artırabildiği ve duyarlı kobbyalarda serum anti-ovalbümin IgG antikor sayısını artırdığı ve formaldehite tekrarlayan maruziyetin antijen duyarlılığını artırarak allerjik bronkokonstrüksiyona neden olabileceği ileri sürülmüştür.^{75,76}

GENOTOKSİK ETKİLERİ

Formaldehit nükleik asit ve proteinlerle reaksiyona giren reaktif bir bileşiktir. Formaldehitin genotoksik ve mutajenik potansiyeli olduğu pek çok *in vitro* çalışmada gösterilmiştir. Formaldehite bağlı DNA katım ürünleri, DNA-protein çapraz bağları, zincir kırıkları ve onarım indüksiyonu *in vitro* tespit edilmiştir. Formaldehit memeli hücre kültürlerinde ve insan kan kültürlerinde farklı genotoksik etkiler oluşturmuştur. Formaldehit, proliferen olan ya da olmayan hücrelerde DNA-protein çapraz bağlarını indükler. DNA-protein çapraz bağlanmaları hidroliz ile ortadan kaldırılabildiği gibi farklı hücre tiplerinde aktif DNA onarımı gerçekleşebilir. Prolifere hücrelerde onarılmamış DNA-protein çapraz bağları, DNA replikasyonunu bozarak kardeş kromatid değişimi (sister chromatid exchange, SCE) gibi diğer genotoksik etkilerin oluşmasına neden olabilir. DNA-protein çapraz bağlarının tam olmayan onarımları mutasyonlara yol açarak kromozomal anomaliler ve mikroçekirdek gibi kromozomal etkilerin oluşmasına yol açar.^{77,78}

Pek çok *in vivo* ve *in vitro* test sistemlerinde formaldehitin kromozomal anomalileri (chromo-

somal aberration:CA),⁷⁹ mikroçekirdek (MN) oluşumunu,⁸⁰ SCE,⁸¹ DNA-protein çapraz bağlanmalarını,⁸² sperm başı anormalliklerini⁵⁸ ve p53 supresör gen mutasyonlarını⁸³ artırdığı gösterilmiş ve bu nedenle genotoksik olabileceği ileri sürülmüştür. Her ne kadar bazı çalışmalarda negatif genotoksik bulgular rapor edilmiş olsa bile^{84,85} *in vitro* çalışmalar formaldehitin mutajenik olduğunu göstermektedir.

Formaldehitin sitotoksik etkilerinin gözlemlendiği koşullarda genotoksik etkiyi indüklediği belirtilerek, kromozomal etkilerin oluşumundan, gen mutasyonlarından çok indüklenen DNA-protein çapraz bağlarının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.⁸⁶ İnsan lenfosit hücre kültürü çalışmalarında 25 µM ve üzeri konsantrasyonlarda formaldehitin sitotoksik etkisine paralel olarak DNA çapraz bağlarını indüklediği ve 100 µM üzeri dozda SCE sıklığını artırdığı gösterilmiştir.⁸⁷ Formaldehitin SCE ve MN sıklığını artırması sitotoksikite ile doğrusal ilişkili ve konsantrasyona bağımlı bulunmuştur.⁸⁸ Formaldehitin insan lenfosit hücre kültüründe SCE ve DNA-protein çapraz bağlarını indüklemesi için oldukça yüksek ve hatta sitotoksik konsantrasyonlarda olması gerektiği ve meslekleri nedeniyle formaldehite maruz kalanlarda bu kadar yüksek düzeylere erişilemeyeceği ve SCE, MN ve CA artışından sadece formaldehitin sorumlu olamayacağı ileri sürülmüştür.²

Diğer taraftan formaldehitin genotoksitesine ilişkin *in vivo* çalışmalarda da çelişkili sonuçlar alınmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Oral yoldan verilen 200 mg/kg formaldehitin sıçanlarda gastrointesitinal kanalda MN sıklığını artırdığı, 5 gün 15 ppm formaldehite maruz kalan sıçanlarda pulmoner makrofajlarda anormal kromozom sıklığının gözlemlendiği bildirilmiştir.⁸⁹ Fare lenfoma hücrelerinin 2 saat 62.5 µM ve üzeri formaldehite maruziyette mutasyon sıklığını fazlalattığı gösterilmiştir.⁹⁰ Sıçanların 2 hafta boyunca, 5 gün, günde 6 saat, 5 ve 10 ppm formaldehit maruziyetinin periferik kan lenfositlerinde DNA hasarını konsantrasyona bağımlı olarak artırdığı bildirilmiştir.⁹¹ Diğer taraftan sıçanların 28 gün boyunca, haftada 5 gün, günde 6 saat, 15 ppm'e kadar konsantrasyonlarda formaldehite maruziyetlerinin sistemik genotoksik etkisi de saptanamamıştır.⁹²

İnsanlarda yapılan araştırmalarda da farklı sonuçlar alınmıştır. Ortalama 13 yıl 73 mg/m³ formaldehite maruz kalan patoloji laboratuvar çalışanlarının (n=20) lenfositlerinde kontrollerine kıyasla CA sıklığında artış olduğu bildirilmiştir ve formaldehitin düşük dozlarına günlük maruziyetin bile genetik hasar riskini artırabileceği ileri sürülmüştür.⁹⁵ Ortalama 0,4 ppm formaldehite maruz kalan patoloğların lenfositlerinde MN ve SCE sıklığının ve DNA kuyruk uzunluğunun arttığı, ortalama 1,2 mg/m³ formaldehit konsantrasyonuna maruz kalan anatomi kurs öğrencilerinde SCE'de hafif bir artma gözlemlendiği, 1-3 ppm formaldehite kronik maruz kalan odun işçilerin lenfositlerinde CA'nın anlamlı olarak arttığı ancak SCE'nin artmadığı, 0,7-1,95 ppm formaldehite 8 hafta boyunca maruz kalan anatomi öğrencilerinin periferik lenfositlerinde SCE'nin artmadığı, 9,8-11,0 mg/m³ konsantrasyonlarda formaldehite maruz kalan patoloji laboratuvar çalışanlarında CA ve SCE'nin artmadığı bildirilmiştir.^{81,85,94,95} Formaldehit düzeyinin ortalama 5 ppm'i geçmediği formaldehitin işlendiği tesiste çalışan 15 işçide kontrollerle karşılaştırıldığında kıyasla CA sıklığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁹⁶ Ancak 35 µg/m³ üzeri konsantrasyonda formaldehite maruz kalan çocuklarda CA sıklığının arttığı bildirilmiştir.⁹⁷

Formaldehitin ağız ve burun mukoza hücrelerinde lokal genotoksitesine dair bulgular da çelişkilidir. Kronik olarak 0,07-0,08 ppm formaldehite maruz kalan odun işçilerinin burun silya hücrelerinde MN oluşumunda artış bulunmuştur.⁸⁰ Ancak 10 gün boyunca, günde 4 saat, ortalama 1 ppm ve kümülatif 13,5 ppm düzeyde formaldehite maruz kalan 21 gönüllüde ağız mukoza hücrelerinde MN sıklığının indüklenmediği ve lokal genotoksik etkisinin gözlenmediği bildirilmiştir. Formaldehitin MN sıklığını bukkal hücrelerde ve burun mukoza hücrelerinde artırdığını bildiren çalışmalar bulunurken, MN sıklığını artırmadığını gösteren çalışmalar da vardır.⁹⁸ Formaldehitin hücrelerde DNA-protein çapraz bağlarını indüklediği, sıçanlarda ve maymunlarda burun ve trakea epitelinde DNA-protein çapraz bağlarının saptandığı bildirilmiştir.⁸²

Formaldehitin onarım proteinleri gibi önemli biyomoleküllerle etkileşebildiği, dolaylı olarak komutajenik etkisi ile mutasyonu artırabildiği ve nükle-

leotid eksizyon onarımını (NER) olumsuz etkileyebildiği ileri sürülmüştür.¹⁰⁰ Bu gözlemlere göre formaldehitin zayıf mutajenik aktivite göstermesine karşın DNA-protein çapraz bağlarını indüklemeye kapasitesine sahip olduğu ve bu etkiyi hücresel proliferasyonu artırmayıp, düşük dozlardan ziyade sitotoksik dozlarında gösterebildiği belirtilmektedir.^{86,90}

FORMALDEHİTİN KANSER OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİ

Uzun süre düşük dozda formaldehit inhalasyonunun tek başına solunum yolu kanserlerine neden olabileceğine dair bulgular çelişkilidir. Formaldehite maruziyet ile bazı kanserlerin oluşum sıklığındaki artış arasında olası bir ilişki bulunduğunu iddia eden çalışmalar bulunmaktadır.² Formaldehite maruz kalan erkek patolojilerde lenfatik ve hematopoietik neoplazma ya da beyin tümörlerine bağlı ölüm insidansında artış olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmaların hiçbirinde nazal tümör rapor edilmemiştir.¹⁰¹ Ancak bazı çalışmalarda insan beyin tümörlerinde artış olduğu da bildirilmektedir.²

Formaldehite maruziyet ile solunum yolları, kolon, cilt, kemik, prostat, safra kanalı, karaciğer, böbrek, mesane kanserlerinde ve lösemi ve Hodgkin lenfoma gibi lenfatik sistem kanserlerinde risk artışları rapor edilmektedir.^{2,102} Hastaların tam olarak izlenememesi, hastalığın yanlış tanısı, sigara içme ve diğer kimyasallara maruz kalma durumu, maruz kalınan dozların belirsizliği ve çalışılan popülasyondaki insan sayısının az olması gibi faktörler nedeni ile epidemiyolojik çalışmaların çoğu formaldehit ve kanser ilişkisini ispatlamada yetersiz kalmıştır.^{2,101}

Mumyalama yapılan yerlerde, cenaze odasında, patoloji ve anatomi laboratuvarındaki çalışanların incelendiği 7 araştırmanın 6'sında başta miyeloid tip olmak üzere lösemi nedeni ile ölümlerde artış gözlenmiştir.¹⁰³ Mevcut tanımlayıcı analizler bu işçilerde lösemi riskinin nispeten arttığını ancak anlamlı olarak değişmediğini göstermektedir.¹⁰² Ancak bazı araştırmacılar tarafından formaldehitin lösemi yapabileceğine dair verilerin yetersiz olduğu bildirilmiş ise de yakın zamanda yapılan çalışmalar formaldehit maruziyeti ile lösemi arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymaktadır.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Amerika'da cenaze işlerinde ve mumyalama işinde çalışanlar üzerinde yapılan çalışmada işçilerin çoğunda nazofarengeal kanserden dolayı meydana gelen ölümlerin istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı rapor edilmiştir.¹⁰⁷ Danimarka'da formaldehitin kullanıldığı fabrikalarda çalışanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da nazofarengeal kanser sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.¹⁰³ Araştırmacılar elde edilen verilerin formaldehitin insanlarda nazofarengeal kansere neden olacağına dair yeterli epidemiyolojik kanıtı sağladığı sonucuna varmışlardır.⁵⁴ Vaka çalışmalarının çoğunda formaldehit maruziyeti ile sinonazal kanser arasındaki ilişki incelenmiştir. Luce ve ark. formaldehit maruziyetinde adenosarkom riskinin doza bağımlı ve kümülatif olarak arttığını ileri sürmüşlerdir.¹⁰⁸

Deney hayvanlarında oral, dermal ve inhalasyonla maruziyetlerde formaldehitin karsinojenik etkileri gözlenmiştir.^{45,109} Sıçanlarda ve daha düşük derece de farede nazal kanser oluşumunu artırdığı, sıçanlarda inhalasyonla maruziyetin burun kavitesi skuamöz hücre karsinomunu indüklediği gösterilmiştir.^{17,27} Ayrıca sıçanlarda mide papilloma insidansının arttığını ve malign tümör, lenfoma ve lösemi, testiküler intertisiyel-hücre adenomlarının toplam insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹¹⁰⁻¹¹² Bazı çalışma sonuçları ise formaldehitin karsinojenik etkisinin görülmediğini ileri sürmektedir.²⁰

Yapılan tüm çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda IARC formaldehiti Grup 1 karsinojen (insanda kesin karsinojen) olarak sınıflandırmıştır.¹¹³ Formaldehitin bu karsinojen grubunda değerlendirilmesinde en büyük etken deney hayvanları üzerinde formaldehitin kanser oluşturduğuna dair yeterli kanıtın bulunması ve formaldehite maruz kalan insanlarda da kuvvetli mekanistik kanıtların varlığıdır.⁵⁴

TOKSİK ETKİ MEKANİZMALARI

Formaldehitin toksik etkileri öncelikle göz, burun ve boğaz irritanı olmasından kaynaklanmaktadır. Formaldehitin özellikle burun dokularındaki karsinojenik etkisinde genotoksik ve sitotoksik özellikleri önemli rol oynamaktadır. DNA-protein

çapraz bağları oluşturduğu, biyolojik makromoleküllerle katım reaksiyonları yaparak hasar oluşturduğu bilinmektedir.²

Formaldehitin iritan, korosif ve sitotoksik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Aldehitler yüksek derecede elektronegatif bir oksijen atomu ve zayıf elektronegatif karbon atomları içeren reaktif kimyasallar olup önemli bir dipol momentine sahiptir. Yapısındaki karbonil atomu elektrofilik bölgeyi oluşturur. Bu elektrofilik kısım protein ve DNA'daki amino grupları gibi vücut doku ve sıvılarında ve hücre membranların yüzeyinde bulunan nükleofilik bölgelerle kolaylıkla reaksiyona girer.²

İn vivo çalışmalarda formaldehitin protein ve DNA arasında çapraz bağlanmalar oluşturabildiği bilinmektedir. Sıçan, fare ve Rhesus maymunlarında solunum yolu ve olfaktör mukozasında DNA-protein çapraz bağlanmalarının olduğu bildirilmektedir.² Rhesus maymunlarında 6 ppm düzeylerde formaldehite inhalasyonla maruziyette larenks, trakea, karinada çapraz bağlanmaların olduğu bildirilmiştir.¹¹⁴

Formaldehit kolaylıkla amino asitlerin proton atomu içermeyen serbest amino grupları ile hidrosimetil amino asit türevleri ve bir proton atomu vermek üzere kolayca reaksiyona girer. Formaldehitin germisidal etkisinde bu mekanizma rol almaktadır. Yüksek konsantrasyonda formaldehitin protein çöktürücü özelliği bulunmaktadır. Formaldehitin iritan etkisinde bu mekanizmalar ya da muhtemelen bilinmeyen diğer mekanizmalar rol almaktadır. Formaldehit toksisitesinin hücre içi FDH enzim aktivitesinin doyunluğa ulaşmış doğal koruyucu sistemlerin yetersiz kalması sonucu ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir.²

Formaldehite inhalasyon, oral ve dermal yollarla maruziyetlerde oluşan iritasyon temas ettiği yerlerde görülür. Yüksek dozlarda formaldehit sitotoksiktir ve mukoz ve epitelyum hücrelerde yapı bozukluğu ve nekroza neden olur.² Formaldehitin sıçanlarda 24 ay boyunca yaklaşık 15 ppm düzeylerde maruziyette burun hücre çoğalmasını artırdığı ve burun skuamöz hücre karsinomalarına eğilimi artırdığı bildirilmiştir.³⁰

Formaldehitin sıçanlarda burun kanserini artırması için burun mukoz hücrelerinde hem iritan etki hem de hücre hasarına neden olan yüksek dozlarda, uzun süreli tekrarlanan maruziyet gerektirmektedir. Bu durumda mukosilyer klerens, FDH, DNA onarım gibi formaldehite karşı savunma mekanizmaları yetersiz kalabilmektedir. Hücre ve doku hasarını takiben mukozadaki hücre dönüşüm oranları artarak rejeneratif hiperplazi ve metaplazi meydana gelir.²

Formaldehit DNA hasarı sonucu mutasyon ve kromozomal anomalilere, p53 tümör baskılayıcı gen nokta mutasyonlarına neden olduğu bildirilmektedir.²

MARUZİYET VE ETKİ BİYOGÖSTERGELERİ

Formaldehit için maruziyet biyogöstergelerinin geliştirilmesi oldukça karışıktır. Tek karbonlu formaldehit organizmada hızla parçalanmaktadır. Kanda yaklaşık 1,5 dakika içinde parçalanır. Karbon tetraklorür, endrin, parakuat, diklorometan gibi pek çok ksenobiyotiğin metabolizması esnasında formaldehit oluşmaktadır.¹¹⁵ Ayrıca metanol, halometanlar ve aseton gibi pek çok ksenobiyotik metabolizmasında format üretimi söz konusudur.¹¹⁶ İdrar ve kan örneklerinde hem formaldehit hem de formik asiti formaldehitin maruziyet göstergesi olarak değerlendirmek güç olduğundan kan, nefes, doku ve idrarda formaldehit ve formik asit tayini formaldehit maruziyetinin izlenmesinde iyi bir biyogösterge olarak değerlendirilememektedir.¹¹⁷

İnsanlarda formaldehite ait etki biyogöstergesi tayin edilememektedir, ancak spesifik olmayan skuamöz epitel displazi, silya hücre kaybı, mukoza hiperplazisi gibi histolojik değişiklikler saptanmaktadır.^{17,24,26,118} Formaldehit buharına 1 ppm düzeyde maruziyet göz iritasyonuna, 0,5 ppm düzeyde maruziyet boğaz ve burun iritasyonuna ve özefagus ve midede mukozal hasarlara neden olabilmektedir; ancak bu belirtiler aynı zamanda hava kirliliğinin ya da diğer iritan maddelerin de neden olduğu formaldehite özgü olmayan belirtilerdir.^{9,10,34,38}

TOKSİSİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Formaldehit toksisitesini maruziyet dozu, maruziyet süresi ve nasıl maruz kalındığı gibi faktörler et-

kiler. Ayrıca genetik faktörler, yaş, beslenme durumu, hastalık hali ve sigara dumanı gibi diğer kimyasal maddelere maruz kalma formaldehit toksisitesine etki eden diğer faktörlerdir. Bu faktörler formaldehit detoksifikasyonunun ve atılımının azalmasına ve formaldehitin hedef organla etkileşmesinin artmasına neden olur. Astımlı ve dermal aşırı duyarlılığa sahip kişiler formaldehite karşı duyarlı risk grupları olabilir. Astımlı kişilerin formaldehit maruziyetinde karaciğer fonksiyon parametreleri değişebilmektedir.^{22,23} Dermal aşırı duyarlılığa sahip popülasyonda da formaldehitin sulu çözeltisine maruziyette dermal aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabileceği rapor edilmiştir.^{43,119} Formik asitin CO₂ ve H₂O ya yıkılmasında folat bir kofaktör olduğundan folat eksikliğinde formaldehit toksisitesine duyarlılık artmaktadır.²

AKUT TOKSİK DOZLARI

Akut toksisite çalışmalarında; sıçanlarda oral yoldan maruziyette LD₅₀=800 mg/kg; subkütan maruziyette LD₅₀=420 mg/kg; intravenöz maruziyette LD₅₀=87 mg/kg; inhalasyonla maruziyette LC₅₀=984 mg/m³ (30 dk); LC₅₀=578 mg/m³ (4 saat); LC_{Lo}=250 mg/kg; farelerde oral yoldan maruziyette LD₅₀=42 mg/kg; subkütan maruziyette LD₅₀=300 mg/kg; inhalasyonla maruziyette LC₅₀=497 mg/m³ (4 saat); tavşanlarda oral yoldan maruziyette LD₅₀=270 mg/kg; kobaylarda oral yoldan maruziyette LD₅₀=260 mg/kg olarak bulunmuştur (Tablo 1).¹

FORMALDEHİT ZEHİRLENMESİ VE TEDAVİSİ

Formaldehit buharı solunum yolu ve gözde, oral yoldan alınan formaldehit temas ettiği mide ve barsaklarda, dermal maruziyette deride toksik etkiler oluşturur. Ayrıca diğer sistemik reaksiyonlar da gelişebilir.⁴³

Vücuttan nisbeten hızlı atılmasına karşın, özellikle akut oral zehirlenmelerde formaldehitin toksik etkisi, kendisini metabolize eden doğal mekanizmalar doygunluğa ulaştığı zaman ortaya çıkmaktadır.²

Formaldehit zehirlenmesinde toksisiteden, aşırı miktarda oluşan formik asit ve buna bağlı ge-

lişen laktik asidoz sorumludur. Laktik asidozda formik asitin mitokondriyal solunumu inhibe etmesi sonucunda doku hipoksisi gelişir. Formaldehit göz retinasında formaldehit optik papillit ve retinal ödeme yol açarak görme kaybından körlüğe kadar giden hasarlara neden olur.²

Formaldehitin %37'lik sulu çözeltisinin yutulmasını takiben ciddi gastrointestinal toksisite gözlenir. Oral toksisite semptomları bulantı, kusma ve şiddetli karın ağrısıdır. 30 mL formaldehitin yutulması metabolik asidoz, solunum güçlüğü, bilinç kaybı ve ölüme neden olabilir. Karaciğer, böbrek, dalak, pankreas, beyin ve santral sinir sistemi gibi diğer organlarda da hasar gözlenebilir. %0,03-0,04'lük seyreltik çözeltileri mide ve farenkste rahatsızlık yapabilir. Yüksek konsantrasyonlarda formaldehite maruziyet sonucu deride hasar görülebilir.² İnhalasyonla maruziyette üst solunum yolu ve gözlerde iritasyon yapar. 0,5-2,0 ppm konsantrasyonlarda göz, burun ve boğazda iritasyona ve 3-5 ppm konsantrasyonlarda gözlerde sulanmalara neden olur. 10-20 ppm konsantrasyonlarda solunum güçlüğü, boğaz ve burunda yanma, öksürük ve gözlerde şiddetli sulanma, 30 ppm düzeylerde ise pulmoner ödem ve akciğer iltihabı gibi ciddi solunum yolu hasarları gözlenir. 100 ppm konsantrasyonda hayatı ciddi olarak tehlikeye sokar ve kazara olan maruziyetlerde ölüm görülebilir. Formalin deride iritasyon ve duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Derinin beyazlaması, kuruması, çatlaması ve pullanmasına, uzun süreli ve tekrarlayan maruziyetlerde ise cildin kalınlaşması, hissizleşmesi ve yanmasına neden olur. Öncesinde formaldehite maruz kalan kişilerde daha sonra allerjik ekzematöz reaksiyonlar, dermatit veya ürtiker gelişebilir. Gözün formaldehite maruziyeti geçici rahatsızlıklardan görme kaybına kadar gidebilen ciddi kalıcı etkileri, maruz kalınan formaldehitin konsantrasyonuna ve aynı zamanda gözlerin bol suyla hemen yıkanıp yıkanmamasına bağlıdır.²

TEDAVİ

Formaldehit zehirlenmesinin etki mekanizmasına yönelik özgül bir tedavisi yoktur. Semptomatik tedavi önerilmektedir.

TABLO 1: Formaldehitin akut toksisite bulguları.¹

Hayvan türü	Maruziyet yolu	Akut toksik doz*
Sıçan	Oral	LD ₅₀ =800 mg/kg
Sıçan	Subkütan	LD ₅₀ =420 mg/kg
Sıçan	İntravenöz	LD ₅₀ =87 mg/kg
Sıçan	İnhalasyon	LC ₅₀ =984 mg/m ³ (30 dk)
Sıçan	İnhalasyon	LC ₅₀ =578 mg/m ³ (4 saat)
Sıçan	İnhalasyon	LC _{Lo} =250 mg/kg
Fare	Oral	LD ₅₀ =42 mg/kg
Fare	Subkütan	LD ₅₀ =300 mg/kg
Fare	İnhalasyon	LC ₅₀ =497 mg/m ³ (4 saat)
Tavşan	Oral	LD ₅₀ =270 mg/kg
Kobay	Oral	LD ₅₀ =260 mg/kg

*LD₅₀=bir deneysel hayvan popülasyonunun %50'sini öldüren doz;

LC₅₀=bir deneysel hayvan popülasyonunun %50'sini öldüren konsantrasyon;

LC_{Lo}=bir maddenin insan ya da hayvanlarda ölüme neden olduğu rapor edilen LC₅₀'den bağımsız en düşük öldürücü konsantrasyon.

Formaldehit zehirlenmesinde oral yoldan alınan formaldehite ait bir antidot bulunmamaktadır. Formaldehit absorpsiyonunu azaltmaya yönelik olarak kişi maruz kaldığı ortamdan derhal uzaklaştırılır ya da maruz kaldığı giysiler hemen çıkarılır. Kontamine bölge, deri ve saçlara maruziyette 3-5 dakika; göze maruziyette 15 dakika bol su ile yıkanır. Formaldehit güçlü korozif olduğu için oral maruziyet sonrası kusturma yapılmamalıdır. Hastanın bilinci açık ise oral yoldan süt ya da su verilerek mide içeriği seyreltilir ya da yutulmasını takiben 1 saat içinde mide yıkanır. Aktif kömür ve az tuzlu katartik uygulaması da faydalı olabilir.¹²⁰ Formaldehit ile oral yoldan zehirlenmelerin tedavisinde amaç oluşan ciddi asidozu, azalan kan basıncını ve solunum problemlerini düzeltmektir. Oluşabilecek aşırı formatı vücuttan uzaklaştırmak ve asidozu düzeltmek amacıyla diyaliz uygulaması önerilebilir.^{9,10} Kan basıncını artırmak üzere semptomimetik ilaçlar ve asidozu düzeltmek üzere intravenöz sodyum bikarbonat verilebilir.¹¹⁴ Solunum depresyonunda endotrakeal intubasyonla hava yolu açık tutulur. Oluşan bronkospazm bronkodilatörlerle tedavi edilir, ancak miyokard izlenmelidir. Komada olan, hipotansif olan veya kardiyak disritmisi olan hastalara yaşam destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

SONUÇ

Formaldehit çevrede doğal olarak bulunduğu gibi, insan kaynaklı işlemler sonucu da ortama salınır. Formaldehit içeren ürün kullanımı, kullanılan formaldehit konsantrasyonu, uygulama süresi, ortam sıcaklığı ve nemi, yanıcı kaynakların varlığı ve kapalı ortamlarda içilen sigara gibi faktörler formaldehit salınımını etkilemektedir. Formaldehitin ciddi bir kirlilik kaynağı olması nedeniyle çevresel maruziyeti kaçınılmazdır. Doktorlar, hemşireler, diş hekimleri, veterinerler, giyim ve eşya endüstrisi işçileri gibi çeşitli meslek gruplarında çalışan bireylerin maruz kaldıkları formaldehit düzeyleri, normal koşullarda maruz kalınan düzeylerden daha yüksek olabilmektedir. Ortam formaldehit konsantrasyonu iş yerlerine göre büyük değişkenlik göstermektedir ve 5 ppm'e kadar çıkabilmektedir. Formaldehite başlıca maruziyet inhalasyon, oral ve dermal yollarla olmaktadır. Toksik etkileri öncelikle doğrudan maruz kalan doku ve organda gözlenir. Formaldehit buharına maruziyette göz ve solunum yolu irritasyonu ortaya çıkabilir. Formaldehitin özellikle burun dokularındaki karsinojenik etkisinde genotoksik ve sitotoksik özellikleri sorumludur. DNA-protein çapraz bağlanma oluşturduğu, biyolojik makromoleküllere bağlanarak katım reaksiyonları yoluyla hasar oluşturduğu bilinmektedir. IARC tarafından formaldehit Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Formaldehite, astımlı ve dermal aşırı hassasiyete sahip kişiler daha duyarlıdır. Genetik faktörler, yaş, beslenme durumu formaldehid toksisitesi üzerine etkili olabilir; üstelik hastalık hali ve diğer çevresel kimyasallara maruziyet gibi etmenler formaldehit detoksifikasyon ve atılımının azalmasına ve bu nedenle formaldehitin hedef organla etkileşmesinin artmasına ve ağır toksisiteye neden olabilir. Formaldehit toksisitesinin azaltılması ya da önlenmesi için formaldehite maruz kalınan kapalı ortamlarda formaldehit ile ilgili yasal düzenleyici kurumların esas aldığı düzeylerin izlenmesi, bu düzeylere uyulması ve formaldehite maruz kalan işçilerin optimum koruyucu önlemleri almaları, gerek işçi sağlığı gerekse halk sağlığının korunması açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. The International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria Monographs: Formaldehyde. Environmental Health Criteria 89. Geneva: World Health Organization; 1991. p.1-219.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Formaldehyde. ATSDR Toxicological Profiles. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1999. p.1-417.
- The International Programme on Chemical Safety (IPCS). Formaldehyde. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 40. Geneva: World Health Organization; 2002. p.1-74.
- Organisation for Economic Cooperation and Development-Screening Information Data Set (OECD-SIDS). Formaldehyde. Paris: UNEP Publications; 2002. p.1-395.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Sources and Factors Affecting Indoor Emission from Engineered Wood Products: Summary and Evaluation of Current Literature. In: Turner S, Martin C, Hetes R, Norheim C, eds. Research Triangle Park, NC: EPA National Risk Management Research Laboratory, Office of Research and Development; 1996. p.1-4.
- Resmi Gazete (20.03.2008, Sayı: 26822) Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik; 2008. p.1.
- European Union Healthy and Safety Executive Board. European Commission's 3rd Directive on Indicative Occupational Exposure Limit Values (Paper No: HSE/08/82). European Union Healthy and Safety Executive Meetings 2008. 2008. p.1-11
- Egle JL Jr. Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. Arch Environ Health 1972;25(2):119-24.
- Eells JT, McMartin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR. Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. JAMA 1981;246(11):1237-8.
- Burkhardt KK, Kulig KW, McMartin KE. Formate levels following a formalin ingestion. Vet Hum Toxicol 1990;32(2):135-7.
- Bolt HM. Experimental toxicology of formaldehyde J Cancer Res Clin Oncol 1987;113(4): 305-9.
- Casanova M, Heck Hd'A. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. Toxicol Appl Pharmacol 1987;89(1):105-21.
- Hutson DH. Mechanisms of biotransformation. In: Hathway DE, ed. Foreign Compound Metabolism in Mammals. 1st ed. London: The Chemical Society; 1970. p.314-95.
- Casanova-Schmitz M, David RM, Heck HD. Oxidation of formaldehyde and acetaldehyde by NAD⁺-dependent dehydrogenases in rat nasal mucosal homogenates. Biochem Pharmacol 1984;33(7):1137-42.
- Heck Hd'A, Chin TY, Schmitz MC. Distribution of [14C] formaldehyde in rats after inhalation exposure. In: Gibson JE, ed. Formaldehyde Toxicity. Washington, DC: Hemisphere Publishing Corporation; 1983. p.26-37.
- Galli CL, Ragusa C, Resmini P, Marinovich M. Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. Food Chem Toxicol 1983;21(3):313-7.
- Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. Toxicol Appl Pharmacol 1983;68(3):329-43.
- Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. Toxicol Lett 1986;30(1): 1-6.
- Soffritti M, Maltoni C, Maiffei F, Biagi R. Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. Toxicol Ind Health 1989;5(5):699-730.
- Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. Food Chem Toxicol 1989;27(2):77-87.
- Vargová M, Wagnerová J, Lísková A, Jakubovský J, Gajdová M, Stolvová E, et al. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. Drug Chem Toxicol 1993;16(3):255-75.
- Schachter EN, Witek TJ Jr, Tosun T, Leaderer BP, Beck GJ. A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. Arch Environ Health 1986;41(4):229-39.
- Sauder LR, Chatham MD, Green DJ, Kulle TJ. Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. J Occup Med 1986;28(6):420-4.
- Alexandersson R, Hedenstierna G. Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. Arch Environ Health 1989;44(1):5-11.
- Khamgaonkar MB, Fulare MB. Pulmonary effects of formaldehyde exposure--an environmental-epidemiological study. Indian J Chest Dis Allied Sci 1991;33(1):9-13.
- Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. J Appl Toxicol 1987;7(1):15-6.
- Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. Toxicol Lett 1989; 47(3):287-93.
- Chang JC, Gross EA, Swenberg JA, Barrow CS. Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. Toxicol Appl Pharmacol 1983; 68(2):161-76.
- Morgan KT, Jiang XZ, Starr TB, Kerns WD. More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. Toxicol Appl Pharmacol 1986;82(2):264-71.
- Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, Popp JA. Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. Am J Pathol 1989;134(3): 515-27.
- Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. Food Chem Toxicol 1988; 26(5):447-52.
- Hendrick DJ, Rando RJ, Lane DJ, Morris MJ. Formaldehyde asthma: challenge exposure levels and fate after five years. J Occup Med 1982;24(11):893-7.
- Freestone J, Bentley A. Case of formaldehyde poisoning. Br J Pharm Pract 1989;11(1):20-1.
- Kochhar R, Nanda V, Nagi B, Mehta SK. Formaldehyde-induced corrosive gastric cicatrization: case report. Hum Toxicol 1986; 5(6):381-2.
- Güleç M, Songur A, Sahin S, Ozen OA, Sarsilmaz M, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. Toxicol Ind Health 2006;22(3):117-24.
- Lin Z, Luo W, Li H, Zhang Y. The effect of endogenous formaldehyde on the rat aorta endothelial cells. Toxicol Lett 2005;159(2): 134-43.
- Holness DL, Nethercott JR. Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. Arch Environ Health 1989;44(4):222-8.
- Köppel C, Baudisch H, Schneider V, Ibe K. Suicidal ingestion of formalin with fatal complications. Intensive Care Med 1990;16(3): 212-4.
- Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. J Appl Toxicol 1987;7(1):43-9.
- Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Eason E, Poon R, et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. Chem Biol Interact 2001;130-132(1-3):285-96.
- Patel KG, Bhatt HV, Choudhury AR. Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats. Ind Health 2003;41(3):295-7.
- Nethercott JR, Holness DL. Contact dermatitis in funeral service workers. Contact Dermatitis 1988;18(5):263-7.
- Maurice F, Rivory JP, Larsson PH, Johansson SG, Bousquet J. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. J Allergy Clin Immunol 1986; 77(4):594-7.

44. Wahlberg JE. Measurement of skin-fold thickness in the guinea pig. Assessment of edema-inducing capacity of cutting fluids, acids, alkalis, formalin and dimethyl sulfoxide. *Contact Dermatitis* 1993;28(3):141-5.

45. Iversen OH. Formaldehyde and skin tumorigenesis in Sencar mice. *Environ Int* 1988; 14(1):23-7.

46. Ritchie IM, Lehnen RG. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am J Public Health* 1987;77(3):323-8.

47. Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ, Pavkov KL. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 1980; 40(9):3398-402.

48. Dinsdale D, Riley RA, Verschoyle RD. Pulmonary cytochrome P450 in rats exposed to formaldehyde vapor. *Environ Res* 1993;62(1): 19-27.

49. Bach B, Pedersen OF, Molhave L. Human performance during experimental formaldehyde exposure. *Environ Int* 1990;16(2):105-13.

50. Marceaux JC, Dilks LS, Hixson S. Neuropsychological effects of formaldehyde use. *J Psychoactive Drugs* 2008;40(2):207-10.

51. Lee AT, Shah JJ, Li L, Cheng Y, Moore PK, Khanna S. A nociceptive-intensity-dependent role for hydrogen sulphide in the formalin model of persistent inflammatory pain. *Neuroscience* 2008;152(1):89-96.

52. Maronpot RR, Miller RA, Clarke WJ, Westerberg RB, Decker JR, Moss OR. Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology* 1986;41(3):253-66.

53. Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 2000;196(3): 193-8.

54. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2006;88:1-478.

55. Thrasher JD, Kilburn KH. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Arch Environ Health* 2001;56(4):300-11.

56. Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980;22(1):51-8.

57. Seidenberg JM, Becker RA. A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987;7(1):17-28.

58. Odeigah PG. Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat Res* 1997;389(2-3):141-8.

59. Majumder PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;39(1):80-2.

60. Zhou DX, Qiu SD, Zhang J, Tian H, Wang HX. The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. *Asian J Androl* 2006;8(5):584-8.

61. Aslan H, Songur A, Tunc AT, Ozen OA, Bas O, Yagmurca M, et al. Effects of formaldehyde exposure on granule cell number and volume of dentate gyrus: a histopathological and stereological study. *Brain Res* 2006;1122(1): 191-200.

62. Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, Harris KE, Wu AF. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(1 Pt 1):48-57.

63. Wantke F, Focke M, Hemmer W, Bracun R, Wolf-Abdolvahab S, Götz M, et al. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy* 2000;55(1): 84-7.

64. Doi S, Suzuki S, Morishita M, Yamada M, Kanda Y, Torii S, et al. The prevalence of IgE sensitization to formaldehyde in asthmatic children. *Allergy* 2003;58(7):668-71.

65. Erdei E, Bobvos J, Brózik M, Páldy A, Farkas I, Vaskóvi E, et al. Indoor air pollutants and immune biomarkers among Hungarian asthmatic children. *Arch Environ Health* 2003;58(6):337-47.

66. Górski P, Tarkowski M, Krakowiak A, Kieć-Swierczyńska M. Neutrophil chemiluminescence following exposure to formaldehyde in healthy subjects and in patients with contact dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1992;20(1):20-3.

67. Thrasher JD, Wojdani A, Cheung G, Heuser G. Evidence for formaldehyde antibodies and altered cellular immunity in subjects exposed to formaldehyde in mobile homes. *Arch Environ Health* 1987;42(6):347-50.

68. Schwenk M, Sack U, Esser C, Klein R. Diagnostic relevance of the determination of lymphocyte subpopulations in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210(2):177-98.

69. Ying CJ, Ye XL, Xie H, Yan WS, Zhao MY, Xia T, et al. Lymphocyte subsets and sister-chromatid exchanges in the students exposed to formaldehyde vapor. *Biomed Environ Sci* 1999;12(2):88-94.

70. De Celis R, Feria-Velasco A, Bravo-Cuellar A, Hicks-Gómez JJ, García-Iglesias T, Preciado-Martínez V, et al. Expression of NK cells activation receptors after occupational exposure to toxics: a preliminary study. *Immunol Lett* 2008;118(2):125-31.

71. Madison RE, Broughton A, Thrasher JD. Immunologic biomarkers associated with an acute exposure to exothermic byproducts of a urea-formaldehyde spill. *Environ Health Perspect* 1991;94:219-23.

72. Adams DO, Hamilton TA, Lauer LD, Dean JH. The effect of formaldehyde exposure upon the mononuclear phagocyte system of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;88(2):165-74.

73. Holmström M, Rynnel-Dagöö B, Wilhelmsson B. Antibody production in rats after long-term exposure to formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;100(2):328-33.

74. Golalipour MJ, Kord H, Ghafari S, Gharravi AM, Davarian A, Fazeli SA, et al. Morphometric alterations of the rat spleen following formaldehyde exposure. *Folia Morphol (Warsz)* 2008;67(1):19-23.

75. Sadakane K, Takano H, Ichinose T, Yanagisawa R, Shibamoto T. Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002;21(3):267-76.

76. Fujimaki H, Kurokawa Y, Kunugita N, Kikuchi M, Sato F, Arashidani K. Differential immunogenic and neurogenic inflammatory responses in an allergic mouse model exposed to low levels of formaldehyde. *Toxicology* 2004;197(1): 1-13.

77. Pfuhrer S, Wolf HU. Detection of DNA-crosslinking agents with the alkaline comet assay. *Environ Mol Mutagen* 1996;27(3):196-201.

78. Kreiger RA, Garry VF. Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister-chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutat Res* 1983;120(1):51-5.

79. Chebotarev AN, Titenko NV, Selezneva TG, Fomenko VN, Katosova LM. [Comparison of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in the evaluation of the mutagenicity of environmental factors]. *Tsitol Genet* 1986;20(2):109-15.

80. Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res* 1992;280(1):1-7.

81. Yager JW, Cohn KL, Spear RC, Fisher JM, Morse L. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat Res* 1986; 174(2):135-9.

82. Casanova-Schmitz M, Starr TB, Heck HD. Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [¹⁴C]- and [³H]formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76(1):26-44.

83. Recio L, Sisk S, Pluta L, Bermudez E, Gross EA, Chen Z, et al. p53 mutations in formaldehyde-induced nasal squamous cell carcinomas in rats. *Cancer Res* 1992;52(21):6113-6.

84. Natarajan AT, Darroudi F, Bussman CJ, van Kesteren-van Leeuwen AC. Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays in vivo and vitro. *Mutat Res* 1983;122(3-4):355-60.

85. Thomson EJ, Shackleton S, Harrington JM. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1984;141(2):89-93.

86. Merk O, Speit G. Significance of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks for mutagenesis. *Environ Mol Mutagen* 1998; 32(3): 260-8.

87. Liu Y, Li CM, Lu Z, Ding S, Yang X, Mo J. Studies on formation and repair of formaldehyde-damaged DNA by detection of DNA-protein crosslinks and DNA breaks. *Front Biosci* 2006;11:991-7.

88. Speit G, Neuss S, Schütz P, Fröhler-Keller M, Schmid O. The genotoxic potential of glutaraldehyde in mammalian cells in vitro in comparison with formaldehyde. *Mutat Res* 2008;649(1-2):146-54.
89. Speit G, Schmid O. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutat Res* 2006;613(1):1-9.
90. Speit G, Merk O. Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma cells. *Mutagenesis* 2002;17(3):183-7.
91. Im H, Oh E, Mun J, Khim JY, Lee E, Kang HS, et al. Evaluation of toxicological monitoring markers using proteomic analysis in rats exposed to formaldehyde. *J Proteome Res* 2006;5(6):1354-66.
92. Speit G, Zeller J, Schmid O, Elhajouji A, Ma-Hock L, Neuss S. Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutat Res* 2009;677(1-2):76-85.
93. Santovito A, Schilirò T, Castellano S, Cervella P, Bigatti MP, Gilli G, et al. Combined analysis of chromosomal aberrations and glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in pathologists occupationally exposed to formaldehyde. *Arch Toxicol* 2011; 85(10):1295-302.
94. Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, et al. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology* 2008; 252(1-3):40-8.
95. Bauchinger M, Schmid E. Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutat Res* 1985;158(3):195-9.
96. Fleig I, Petri N, Stocker WG, Thiess AM. Cytogenetic analyses of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *J Occup Med* 1982;24(12):1009-12.
97. Neri M, Bonassi S, Knudsen LE, Sram RJ, Holland N, Ugolini D. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. I. Overview and critical issues. *Mutat Res* 2006;612(1):1-13.
98. Speit G, Schmid O, Fröhler-Keller M, Lang I, Triebig G. Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells. *Mutat Res* 2007;627(2):129-35.
99. Grafström RC, Hsu IC, Harris CC. Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: synergy with ionizing radiation and N-nitroso-N-methylurea. *Chem Biol Interact* 1993; 86(1):41-9.
100. Emri G, Schaefer D, Held B, Herbst C, Zieger W, Horkay I, et al. Low concentrations of formaldehyde induce DNA damage and delay DNA repair after UV irradiation in human skin cells. *Exp Dermatol* 2004;13(5):305-15.
101. Wang HX, Zhou DX, Zheng LR, Zhang J, Huo YW, Tian H, et al. Effects of paternal occupation exposure to formaldehyde on reproductive outcomes. *J Occup Environ Med* 2012;54(5):518-24.
102. Collins JJ, Lineker GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 40(2):81-91.
103. Hansen J, Olsen JH. Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995;6(4): 354-60.
104. Collins JJ. Formaldehyde exposure and leukaemia. *Occup Environ Med* 2004;61(11): 875-6.
105. Cole P, Axten C. Formaldehyde and leukemia: an improbable causal relationship. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;40(2):107-12.
106. Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, et al. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(24):1696-708.
107. Hayes RB, Blair A, Stewart PA, Herrick RF, Mahar H. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990;18(6):641-52.
108. Luce D, Leclerc A, Bégin D, Demers PA, Gérin M, Orłowski E, et al. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2002;13(2):147-57.
109. Dalbey WE. Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology* 1982; 24(1):9-14.
110. Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, Hayashi Y. Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77(2):118-24.
111. Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2002;982:87-105.
112. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res* 1983;43(9): 4382-92.
113. Coglianò VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El Ghissassi F; Working Group for Volume 88. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1205-8.
114. Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JJ, Popp JA, Heck HD. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17(2):409-28.
115. Shara MA, Dickson PH, Bagchi D, Stohs SJ. Excretion of formaldehyde, malondialdehyde, acetaldehyde and acetone in the urine of rats in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, paraquat, endrin and carbon tetrachloride. *J Chromatogr* 1992;576(2):221-33.
116. Ferry DG, Temple WA, McQueen EG. Methanol monitoring. Comparison of urinary methanol concentration with formic acid excretion rate as a measure of occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;47(2):155-63.
117. Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985;46(1):1-3.
118. Edling C, Hellquist H, Odqvist L. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br J Ind Med* 1988;45(11):761-5.
119. Hilton J, Dearman RJ, Basketter DA, Scholes EW, Kimber I. Experimental assessment of the sensitizing properties of formaldehyde. *Food Chem Toxicol* 1996;34(6):571-8.
120. Wax PM. Antiseptics, disinfectants, and sterilants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1998. p.1359-75.