

mgr inż. MAŁGORZATA  
KUPCZEWSKA-DOBECKA  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Formaldehyd

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,24 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: 0,48 mg/m<sup>3</sup>

NDSP: –

A – substancja o działaniu uczulającym

C – substancja o działaniu żrącym

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.03.2008

---

**Słowa kluczowe:** formaldehyd, narażenie zawodowe, działanie rakotwórcze, NDS.

**Key words:** formaldehyde, occupational exposure, carcinogenicity, MAC.

Formaldehyd jest bezbarwnym gazem o specyficznym, ostrym, drażniącym zapachu. Około 50% całkowitej produkcji formaldehydu stanowi produkcja żywic formaldehydowych. Związek jest stosowany także w produkcji: klejów, barwników, farb i lakierów. Narażenie na formaldehyd występuje również w przemyśle włókienniczym, gdzie używa się go jako składnika kąpieli apreterskich. Bywa stosowany ponadto w: przemyśle papierniczym, fotograficznym, garbarskim, gumowym, rafineryjnym, odlewniczym i budownictwie. W medycynie i biologii formaldehyd jest stosowany w postaci formaliny lub paraformaldehydu w celach dezynfekcyjnych oraz jako środek konserwujący i utrwalający preparaty medyczne i biologiczne. Według informacji uzyskanych przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi z wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2000 r. liczba osób zawodowo narażonych na formaldehyd o stężeniach powyżej obowiązującej wartości NDS (0,5 mg/m<sup>3</sup>) wynosiła ogółem 2196. Można przypuszczać, że w rzeczywistości liczba osób narażonych zawodowo na formaldehyd jest znacznie większa.

W obrazie inhalacyjnego zatrucia formaldehydem u ludzi dominują objawy działania drażniącego na spojówkę oczu i błony śluzowe dróg oddechowych, a także zaburzenia czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli. Wyniki obserwacji w kierunku występowania objawów działania drażniącego w zależności od

---

\* Na 58. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w dniu 30 czerwca 2008 r. w sprawie propozycji SCOEL dotyczącej nowych wartości IOELV dla formaldehydu postanowiono – po rozpatrzeniu wniosków Polskiej Izby Przemysłu Chemicznego, Stowarzyszenia Producentów Płyt Drewnopochodnych w Polsce oraz Producentów Płyt i Paneli – ustalić 2-letnie *vacatio legis* wejścia w życie wartości przyjętych przez Komisję na 57. posiedzeniu w dniu 20 marca 2008 r. Jest to czas potrzebny dla przemysłu, rządów i partnerów społecznych w Polsce i w UE na wdrożenie rozwiązań zmniejszających narażenie pracowników na formaldehyd.

Metoda oznaczania stężenia formaldehydu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach: PN-76/Z-04045.02, PN-90/Z-04045.08, PN-Z-04045-12:2006, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22 oraz 2000, nr 3(25).

stężenia formaldehydu w powietrzu i długości czasu narażenia pochodzą przede wszystkim z badań na ochotnikach. Podrażnienie oczu jest najbardziej czułym parametrem w przypadku narażenia na formaldehyd. Wartości stężeń od 0,369 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) z pikami do 0,74 mg/m<sup>3</sup> (0,6 ppm) oraz od 0,615 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm) z pikami do 1,23 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) przyjęto odpowiednio za subiektywną i obiektywną wartość NOAEL. Wyznaczono, na podstawie oszacowań przeprowadzonych przez grupy eksperckie, wartość NOAEL dla miejscowego działania drażniącego formaldehydu na poziomie 0,37 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach narażanych inhalacyjnie na działanie formaldehydu u szczurów stwierdzono raki płaskonabłonkowe nosa. Ze względu na uzyskanie tych wyników badań na zwierzętach obserwacje u ludzi dotyczyły prześledzenia związku między występowaniem raka nosa i gardła oraz raka zatokowonosowego a narażeniem na formaldehyd. Kontrowersje istniały również wokół potencjalnego związku między zwiększoną zapadalnością na nowotwory płuc i białaczki a zawodowym narażeniem na formaldehyd w przemyśle. Grupa Robocza IARC uwzględniła w 2006 r. w procesie klasyfikacji pod kątem działania rakotwórczego formaldehydu – statystycznie znamienne wzrost występowania zgonów z powodu raków nosogardła w kohorcie składającej się z osób narażonych na formaldehyd w warunkach przemysłowych (praca podczas produkcji i/lub stosowania formaldehydu) i w grupie osób balsamujących zwłoki, chociaż w innych badaniach kohortowych raportowano mniej przypadków występowania raków nosogardła niż to było oczekiwane. W IARC uznano, że istnieją wystarczające epidemiologiczne dowody na to, że formaldehyd wywołuje raka nosogardła u ludzi, natomiast istniejące dowody są niewystarczające, aby uznać, że formaldehyd może powodować raka zatokowonosowego i białaczki u osób narażonych w przemyśle. Dane pochodzące z badań na zwierzętach stały się podstawą ilościowej oceny ryzyka wystąpienia dodatkowego nowotworu u ludzi. Mimo ciągle wielu niewiadomych wyliczenia te wskazują na niewielkie ryzyko pojawienia się nowotworów po narażeniu na formaldehyd o stężeniu poniżej 1 mg/m<sup>3</sup>. Według najnowszych szacowań ryzyko wystąpienia dodatkowych przypadków nowotworu nosa u ludzi narażonych na formaldehyd o stężeniu 0,37 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) przez 40 lat wynosi 10<sup>-7</sup> ÷ 10<sup>-8</sup>.

Za skutek krytyczny ustalenia wartości NDS formaldehydu przyjęto działanie drażniące związku na błony śluzowe oczu i nosa. Do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEL (tzw. „obiektywną”) równą 0,615 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm) i wyznaczoną w badaniu na ochotnikach przeprowadzonym w 2007 r., w którym narażano 21 ochotników 10 razy, w ciągu kolejnych 10 dni, przez 4 h na formaldehyd o stężeniach: 0,18; 0,37 i 0,62 mg/m<sup>3</sup> (0,15; 0,3 i 0,5 ppm). Octan etylu o stężeniach 43,2 ÷ 57,6 mg/m<sup>3</sup> (12 ÷ 16 ppm) był używany podczas 4 z 10 sesji jako czynnik maskujący zapach formaldehydu.

Proponuje się przyjęcie stężenia 0,24 mg/m<sup>3</sup> formaldehydu za wartość NDS, tj. zgodnie z wartością dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego zaproponowaną przez SCOEL (projekt trzeciego wykazu indykatywnych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego), a także przyjęcie stężenia 0,48 mg/m<sup>3</sup> związku za wartość NDSch ze względu na działanie drażniące formaldehydu oraz oznakowanie normatywu literami: „A” – substancja o działaniu uczulającym, „C” – substancja o działaniu żrącym oraz „Sk” – substancja wchłania się przez skórę.

## **CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE**

### **Ogólna charakterystyka substancji**

Ogólna charakterystyka formaldehydu (ACGIH 2006; IARC 1982; 2006):

– wzór sumaryczny	HCHO
– wzór strukturalny	$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{H} - \text{C} - \text{H} \end{array}$
– nazwa chemiczna	formaldehyd
– nazwa chemiczna CAS	formaldehyde
– numer CAS	50-00-0

– numer WE	200-001-8
– numer indeksowy	605-001-00-5
– synonimy:	aldehyd metylowy, aldehyd mrówkowy, metanal, oksometan, oksymetylen i tlenek metylenu
– nazwy handlowe:	Formalina, BFV, Faunofarm, Formalith, Fyde, Ivolan, Lysofarm i Morbicid.

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne formaldehydu (IARC 2006; SCOEL 2006; ACGIH 2006):

– wygląd i zapach	bezbardwy gaz o ostrej, nieprzyjemnej woni
– masa cząsteczkowa	30,03
– temperatura topnienia	-92 °C
– temperatura wrzenia	-21 °C
– temperatura zapłonu	83 °C (metoda tygla zamkniętego – 37-procentowy roztwór wodny bez dodatku metanolu); 50 °C (metoda tygla zamkniętego – 37-procentowy roztwór wodny z dodatkiem 15% metanolu)
– temperatura samozapłonu	430 °C
– granice stężeń wybuchowych	7 ÷ 73%
– gęstość względem wody	0,815 w temp. -20 °C
– gęstość względem powietrza	1,075
– prężność pary	10 tor w temp. -88 °C ( $75 \cdot 10^{-3}$ Pa)
– rozpuszczalność w wodzie	bardzo dobrze rozpuszczalny (> 55 g/100 ml)
– rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych:	dobrze rozpuszczalny w: alkoholu etylowym, eterze dwuetylowym, acetonie, benzenie i chloroformie. Formaldehyd w temperaturze około 400 °C rozkłada się do tlenku węgla i wodoru
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm $\approx$ 1,23 mg/m <sup>3</sup> i 1 mg/m <sup>3</sup> $\approx$ 0,81 ppm.

Klasyfikacja formaldehydu (zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r.): Rakotw. Kat. 3; R40; T; R23/24/25; C; R34; R43. Oznaczenia te informują, że formaldehyd jest to: substancja/preparat rakotwórcza(-y) kategorii 3. (substancja/preparat o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka) – Rakotw. Kat. 3.; produkt toksyczny – T; produkt żrący – C; działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu – R23/24/25; powoduje oparzenia – R34; może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą – R43.

## Zastosowanie, narażenie zawodowe

Formaldehyd otrzymuje się na skalę przemysłową dwoma metodami – przez katalityczne odwodornienie metanolu lub przez utlenienie metanolu w obecności powietrza bądź tlenu, na katalizatorze z tlenku żelaza lub molibdenu. W obrocie handlowym najczęściej

znajduje się 30- ÷ 50-procentowy roztwór wodny formaldehydu stabilizowany metanolem w celu zahamowania polikondensacji, znany pod nazwą formaliny. Często jest także spotykany niskocząsteczkowy łańcuchowy homopolimer paraformaldehydu będący amorficznym proszkiem lub krystaliczny cykliczny trimer trioksan. Znaczną część wyprodukowanej ilości formaldehydu przeznaczają się na produkcję żywic mocznikowo-, fenolowo-, melaminowo- i poliacetylowo-formaldehadowych znajdujących zastosowanie jako kleje i spoiwa przy wytwarzaniu płyt wiórowych, paździerzowych, pilśniowych i sklejek. Żywice mocznikowo-formaldehadowe poddane procesowi spieniania służą również do produkcji pianki termoizolacyjnej. Formaldehyd stanowi ponadto ważny produkt pośredni w syntezie organicznej, głównie w syntezie pochodnych acetylenowych. Znajduje też zastosowanie w produkcji klejów, barwników, farb i lakierów. Narażenie na formaldehyd występuje również w przemyśle włókienniczym, gdzie używa się go jako składnika kąpieli apreterskich. Bywa stosowany ponadto w przemyśle papierniczym, fotograficznym, garbarskim, gumowym, rafineryjnym, odlewniczym i w budownictwie. W medycynie i biologii formaldehyd jest stosowany w postaci formaliny lub paraformaldehydu (uwalniającego monomer formaldehydu po rozpuszczeniu w wodzie) w celach dezynfekcyjnych oraz jako środek konserwujący i utrwalający preparaty medyczne i biologiczne. Służy również do dezynfekcji gleby i zaprawiania ziarna. Niekiedy formaldehyd dodaje się do żywności i kosmetyków w celach konserwujących (IARC 2006). W tabeli 1. przedstawiono grupy osób narażonych zawodowo na formaldehyd.

**Tabela 1.**

**Narażenie zawodowe na formaldehyd (Nordic... 2003)**

Narażenie zawodowe nieprzemysłowe	Narażenie zawodowe przemysłowe
anatomowie	produkcja żywic formaldehydowych
biolodzy	produkcja dezodorantów
botanicy	produkcja papieru, tektury
personel medyczny	produkcja gumy
technicy histologiczni	produkcja izolacji kabli
balsamiści	produkcja nawozów
lakiernicy	produkcja kleju
intrologatorzy	produkcja barwników
wypychacze zwierząt	konserwacja drewna
fumigatorzy	wydobywanie ropy
krawcy i personel sklepów odzieżowych	impregnacja tkanin
pracownicy szklarni i sterylizacji gleby	

Według informacji uzyskanych przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi z wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2000 r. liczba osób zawodowo narażonych na formaldehyd o stężeniach powyżej obowiązującej wartości NDS (0,5 mg/m<sup>3</sup>) wynosiła ogółem 2196 osób, w tym wg województw: podlaskie 592, mazowieckie 516, karpackie 308, kujawsko-pomorskie 301, świętokrzyskie 232, dolnośląskie 48, zachodniopomorskie 45, śląskie 37, małopolskie 30, opolskie 26, lubuskie 24, wielkopolskie 22, pomorskie 12 i warmińsko-mazurskie 3. Można przypuszczać, że w rzeczywistości liczba osób narażonych zawodowo na formaldehyd jest znacznie większa.

Narażenie na formaldehyd występuje również w warunkach pozazawodowych. Formaldehyd jest obecny w atmosferze jako składnik zanieczyszczeń, niekiedy o dużych stężeniach (do 0,197 mg/m<sup>3</sup>), zwłaszcza w rejonach uprzemysłowionych i zurbanizowanych. Oprócz przemysłowych technologii wytwarzania i przetwórstwa formaldehydu, głównym źródłem emitowanego do atmosfery formaldehydu są procesy spalania paliw energetycznych (stałych, płynnych i gazowych) w zakładach energetycznych, elektrociepłowniczych i kotłowniach, spalania paliw pędnych w silnikach samochodowych oraz spalania odpadów komunalnych w spalarniach. Ponadto formaldehyd tworzy się na drodze naturalnej fotooksydacji węglowodorów aromatycznych pochodzących ze spalin samochodowych (IARC 2006).

Formaldehyd jest istotnym czynnikiem zanieczyszczającym powietrze w pomieszczeniach mieszkalnych i biurowych. Źródłem emisji tego związku są płyty wiórowe, paździerzowe i pilśniowe stosowane w elementach konstrukcyjnych, wykończeniowych i wyrobach meblarskich oraz lakiery, farby, kleje, niektóre rodzaje tapet i wykładzin podłogowych, materiały izolacyjne z wełny mineralnej oraz upłynniacze do betonu użyte w procesie budowlanym. Formaldehyd jest także składnikiem dymu tytoniowego i ocenia się, że w 1 m<sup>3</sup> dymu występuje 40 cm<sup>3</sup> formaldehydu (ECETOC 1981a).

W tabeli 2. przedstawiono dane dotyczące wielkości stężeń formaldehydu w powietrzu różnych środowisk pracy i życia (Nordic... 2003).

**Tabela 2.**

**Wielkość stężeń formaldehydu w powietrzu (Nordic... 2003)**

Narażenie	Wielkość narażenia, mg/m <sup>3</sup>
Narażenie środowiskowe	
Wiejskie pastwiska	0,0005 ÷ 0,0025
Powietrze w miastach	0,005 ÷ 0,018
Smog	0,09 ÷ 0,18
Narażenie w pomieszczeniach	
Mieszkania konwencjonalne	0,02 ÷ 0,1
Domy izolowane pianką mocznikowo-formaldehydową	0,02 ÷ 0,13
Domy „na kołach”	0,1 ÷ 0,55
Szkoły	0,13 ÷ 0,6
Biura	0,02 ÷ 0,15
Sklepy odzieżowe	0,9 ÷ 3,5
Dym papierosowy (bierne palenie)	0,23 ÷ 0,4
Narażenie zawodowe	
Badania histopatologiczne	0,2 ÷ 1
Produkcja sklejki	0,45
Produkcja tektury	1,15
Produkcja pianki mocznikowo-formaldehydowej	0,9
Układanie pianki mocznikowo-formaldehydowej	0,5

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Ze względu na dużą reaktywność formaldehyd powoduje miejscowe podrażnienie, wykazuje ostre i przewlekłe działanie toksyczne i ma własności cytotoksyczne (DFG 2000; DECOS 2003; Nordic... 2003; ATSDR1999).

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W obrazie ostrego inhalacyjnego zatrucia formaldehydem u ludzi dominują objawy silnego drażniącego działania na spojówki oczu i błony śluzowe dróg oddechowych, a także zaburzenia czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli. Dane na temat układowego działania toksycznego formaldehydu są nieliczne.

Po przyjęciu wodnego roztworu formaldehydu drogą doustną przeciętna śmiertelna dawka dla dorosłego człowieka wynosi, w przeliczeniu na czysty formaldehyd,  $4 \div 12$  g. Śmierć może nastąpić już po kilku minutach w wyniku ostrej niewydolności krążeniowej, zaburzeń oddychania lub miejscowego nekrotycznego działania na błonę śluzową jelit bądź nawet po kilkudziesięciu dniach jako skutek rozległych uszkodzeń wewnętrznych i obfitych krwawień z przewodu pokarmowego. Przyjęcie *per os* około 100 ml 37- ÷ 40-procentowego wodnego roztworu formaldehydu (formaliny) powoduje natychmiastowy ostry ból w jamie brzusznej, zapaść i utratę przytomności (Taraszkiewicz, Słowikowski 1984). W obrazie sekcyjnym osób zatrutych formaliną stwierdzano objawy martwicy skrzepowej w przełyku i żołądku, zmiany zwyrodnieniowe w śledzionie i wątrobie, obrzęk płuc i mózgu oraz zmiany zakrzepowe w naczyniach krezki (Fiedorczuk i in. 1984).

W wyniku dostania się formaldehydu bezpośrednio do krwiobiegu w trakcie hemodializy przy użyciu sterylizowanej tym związkiem aparatury u osób dializowanych obserwowano ostrą hemolizę wewnątrznacyniową (Punn 1984).

Narażenie inhalacyjne na formaldehyd o stężeniach rzędu  $60 \div 120$  mg/m<sup>3</sup> jest niebezpieczne dla życia człowieka. W czasie kilku minut u osób narażonych obserwowano duszność i trudności w oddychaniu, które mogą być przyczyną takich groźnych powikłań, jak: ostre stany zapalne oskrzeli i płuc, obrzęk płuc lub inne uszkodzenia tkanki płucnej (IARC 1995; Zanni, Russo 1957; Porter 1975; Bohmer 1934). Przyczyną zgonu może być uduszenie w następstwie skurczu lub obrzęku głośni lub porażenia ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym albo też w wyniku groźnych powikłań uszkodzeń płuc (Popa i in. 1969; Vaughan 1939). Opisano przypadki silnego podrażnienia oczu i dróg oddechowych, przebiegającego z zaburzeniami oddychania i obrzękiem płuc po 2 h inhalacyjnego narażenia na formaldehyd (nie określono wielkości stężenia) w trakcie przygotowywania preparatów anatomicznych (ATSDR 1999). Mniejsze stężenia formaldehydu (w granicach  $30 \div 60$  mg/m<sup>3</sup>) powodowały uszkodzenia narządu wzroku, często z tendencją do względnie szybkiej i całkowitej remisji po ustaniu narażenia (Wartew 1983). Silne łzawienie i trudności w oddychaniu występowały u osób narażonych na formaldehyd o stężeniach  $12,3 \div 24,6$  mg/m<sup>3</sup> ( $10 \div 20$  ppm), (Zurlo 1983; Barnes, Speicher 1942). Formaldehyd o stężeniach  $6 \div 8$  mg/m<sup>3</sup> u większości osób powodował silne podrażnienie oczu, nosa i gardła (łzawienie i drapanie w gardle), tolerowane jedynie przez około 30 min (Paustenbach i in. 1997; ATSDR 1999; Colon, Mason 1984; Sim, Pattle 1957).

Reakcja ludzi na drażniące działanie formaldehydu o mniejszych stężeniach jest bardzo zróżnicowana, a próg działania drażniącego mieści się od  $0,1$  mg/m<sup>3</sup> (Ahlstrom i in. 1984) do prawie  $3$  mg/m<sup>3</sup>. U osób wrażliwych podrażnienie spojówek oczu może nastąpić już po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $0,12$  mg/m<sup>3</sup>, czyli poniżej progu zapachowego ustalonego (wg niektórych autorów) na poziomie  $0,06 \div 1,23$  mg/m<sup>3</sup>

(Hemminki i in. 1982; Frejman, Grendon 1971; Leonardos i in. 1969; Sim, Pattle 1957; Walker 1966; Yefremov 1970; Zaeva i in. 1968.). W innym badaniu wyznaczono próg wyczuwalności zapachu formaldehydu u 22 kobiet niepalących i u 22 kobiet palących tytoń odpowiednio na poziomie  $0,031 \div 0,177 \text{ mg/m}^3$  i  $0,025 \div 0,581 \text{ mg/m}^3$  (Berglund, Nordin 1992).

Występowanie objawów działania drażniącego formaldehydu w zależności od jego stężenia w powietrzu i czasu narażenia badano na ochotnikach w warunkach laboratoryjnych. Wyniki tych badań przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.**

**Ostre skutki działania drażniącego formaldehydu u ochotników**

Wielkość stężenia, $\text{mg/m}^3$ (ppm)	Narażenie	Skutki	Piśmiennictwo
$0,037 \div 3,9$ ( $0,033 \div 3,2$ )	20 ÷ 25 min, stopniowo wzrastające	wzrost szybkości mrugania; podrażnienie oczu	Wayne i in. 1976
$0,037 \div 4,92$ ( $0,03 \div 4$ )	90 s 33 ochotników	stężenie $2,58 \text{ mg/m}^3$ (2,1 ppm) – znaczne mruganie u 17% badanych, nasilone mruganie u 10% i bardzo nasilone u 7% stężenie znaczące $1,48 \text{ mg/m}^3$ (1,2 ppm) – podrażnienie oczu i nosa stężenie $0,62 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) – umiarkowane podrażnienie oczu u 2% ochotników	Weber-Tschopp i in. 1977
$0,037 \div 4,92$ ( $0,03 \div 4$ )	37 min	stężenie $1,23 \div 2,46 \text{ mg/m}^3$ (1 ÷ 2 ppm) – znaczące podrażnienie	Weber-Tschopp i in. 1977
$0,07 \div 1,4$ ( $0,06 \div 1,15$ )	6 s	stężenie $0,07 \text{ mg/m}^3$ (0,06 ppm) – podrażnienie oczu, nosa i gardła u 50% ochotników stężenie $0,25 \text{ mg/m}^3$ (0,2 ppm) – podrażnienie oczu, nosa i gardła u 100% ochotników	Ahlstrom i in. 1984
$0,123 \div 0,37$ ( $0,1 \div 0,3$ )	–	pojedyncze przypadki podrażnienia oczu	Schuck i in. 1966 (cyt. za NRC 1980)
0,369 (0,3)	4 h/10 dni	subiektywne odczucie dyskomfortu w oczach oraz negatywne odczucia węchowe	Lang i in. 2007; Formacare 2007
$0,37 \div 2,46$ ( $0,3 \div 2$ )	5 h	stężenie $0,3 \text{ mg/m}^3$ (0,24 ppm) – podrażnienie oczu u 19% ochotników; dyskomfort wzrastał w ciągu pierwszych 2 h narażenia, następnie stabilizował się stężenie $1 \text{ mg/m}^3$ (0,81 ppm) – po 5 h narażenia 38% badanych nie uskarżało się na dyskomfort	Andersen, Mølhav 1983

cd. tab. 3.

Wielkość stężenia, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Narażenie	Skutki	Piśmiennictwo
0,37 ÷ 0,62 (0,3 ÷ 0,5)	–	przypadki podrażnienia oczu	<i>Schuck</i> i in. 1966 (cyt. za NRC 1980)
0,39 ÷ 0,60 (0,3 ÷ 0,5)	8 h/tyg./ 8 tygodni	pieczenie oczu, wysuszenie gardła, bóle głowy i uciążliwy zapach formaldehydu u 9/53 (17%)	<i>Triebig</i> i in. 1980
0,43 ÷ 1,23 (0,35 ÷ 1)	6 min/12 badanych	stężenie 0,43 mg/m <sup>3</sup> (0,35 ppm) – podrażnienie oczu u 42% ochotników; stężenie 0,69 mg/m <sup>3</sup> (0,56 ppm) – podrażnienie oczu u 54% ochotników; stężenie 1,23 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm) – podrażnienie oczu u 74% ochotników	<i>Bender</i> i in. 1983
0,5 (0,42)	5 h/dzień/przez 4 dni	dyskomfort widzenia u 31% i podrażnienie spojówek	<i>Andersen</i> 1979
0,615 (0,5) stężenie pikowe 1,23 (1)	4 h/10 dni	statystycznie znamienne słaby lub umiarkowany wzrost przypadków występowania zaczerwienienia spojówek oraz wzrost częstości mrugania; podrażnienie nosa	<i>Lang</i> i in. 2007; Formacare 2007
0,62 ÷ 3,69 0,5 ÷ 3,0	3 h/dzień/przez 5 dni	stężenie 0,62 mg/m <sup>3</sup> (0,5 ppm) – wyczuwanie zapachu przez 40% ochotników; stężenie 1,23 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm) – łagodne do umiarkowanego podrażnienie oczu u 26% ochotników; stężenie 0,62 mg/m <sup>3</sup> (0,5 ppm) – podrażnienie nosa i gardła u 10% ochotników; stężenie 2,46 mg/m <sup>3</sup> (2 ppm) – łagodne podrażnienie nosa i gardła u 37% ochotników; stężenie 3,69 mg/m <sup>3</sup> (3 ppm) – łagodne podrażnienie nosa i gardła u 100% ochotników	<i>Kulle</i> i in. 1993
0,62; 1,23; 2,46; 3,69 (0,5; 1; 2; 3)	–	stężenie 0,62 mg/m <sup>3</sup> (0,5 ppm) – nie zgłaszano podrażnienia oczu; stężenie 1,23 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm) (15,8%) u 3/19 podrażnienie oczu; stężenie 0,62 mg/m <sup>3</sup> (0,5 ppm) – podrażnienie nosa i gardła u 1/9 (11,1%), a gdy stężenie wynosiło 1,23 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm) – u 2/19 (22%) nie obserwowano zmian w parametrach czynnościowych płuc (FVC, FEV1, FEF 25 ÷ 75% i oporności dróg oddechowych)	<i>Kulle</i> i in. 1987



cd. tab. 3.

Wielkość stężenia, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Narażenie	Skutki	Piśmiennictwo
1 ÷ 1,97 (0,83 ÷ 1,6)	5 h/dzień/przez 4 dni	dyskomfort widzenia u 94% i podrażnienie spojówek	<i>Andersen</i> 1979
1,23 (1)	1,5 h/18 badanych	podrażnienie oczu u 83%; przekrwienie nosa u 38%	<i>Day</i> i in. 1984
2,46 (2)	40 min/15 badanych	podrażnienie oczu u 50% badanych, nosa u 30%; gardła u 13%	<i>Schachter</i> i in. 1986
2,46 (2)	40 min/15 astmatyków	podrażnienie oczu u 73% badanych, nosa u 74%; gardła u 33%	<i>Witek</i> i in. 1987
2,46 (2)	40 min/dzień przez 4 dni/15 aklimatyzowanych osób	ostre lub łagodne podrażnienie oczu, nosa i gardła u 47%	<i>Schachter</i> i in. 1987
3,69 (3)	1 h	podrażnienie oczu, nosa i gardła u 27% > 10-procentowe zmniejszenie FEV1 u 13%	<i>Green</i> i in. 1987
3,69 (3)	3 h/dzień/przez 2 dni	łagodne podrażnienie oczu w drugiej minucie, nosa i gardła między 15 ÷ 30 min u 70% badanych	<i>Sauder</i> i in. 1986
3,69 (3)	180 min/9 niepalących astmatyków	podrażnienie oczu i nosa u 78% badanych	<i>Sauder</i> i in. 1986

Analizę wyników badań, w których brali udział ochotnicy, przeprowadzały różne grupy eksperckie. Grupa niezależnych ekspertów Industrial Health Foundation (IHF) (*Paustenbach* i in. 1997) podkreśliła różnice we wrażliwości osobniczej na działanie drażniące formaldehydu obserwowane w badaniach na ochotnikach. IHF dokonała przeglądu 150 opublikowanych prac, aby ocenić właściwości drażniące formaldehydu w celu wyznaczenia wielkości dopuszczalnego narażenia zawodowego (OEL). Na podstawie oceny 17 wyników badań uznanych za dobrze przeprowadzone wyznaczono krzywą zależności stężenie-odpowiedź w zakresie stężeń między 0,625 ÷ 1,23 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ÷ 1 ppm). W tabeli 4. przedstawiono zależność stężenie-odpowiedź dla formaldehydu uzyskaną przez grupę badaczy IHF z badań działania drażniącego na ochotnikach (cyt. w 13 eksperymentach za *Paustenbach* i in. 1997).

**Tabela 4.**

**Zależność stężenie-odpowiedź dla formaldehydu uzyskana z badań działania drażniącego (głównie na oczy) w badaniach laboratoryjnych na ochotnikach (*Paustenbach* i in. 1997)**

Badanie	Odpowiedź, %	Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas, h	Piśmiennictwo
a	5 <sup>c</sup>	0	3	<i>Kulle</i> i in. 1993
b	0 <sup>c</sup>	0	3	<i>Sauder</i> i in. 1986

cd. tab. 4.

Badanie	Odpowiedź, %	Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas, h	Piśmiennictwo
c	22 <sup>b</sup>	0	3	<i>Sauder i in. 1987</i>
d	27 <sup>b</sup>	0	0,66	<i>Witek i in. 1987</i>
e	0 <sup>c</sup>	0	0,66	<i>Schachter i in. 1986</i>
f	0 <sup>d</sup>	0	0,66	<i>Schachter i in. 1987</i>
g	39	0	0,1	<i>Bender i in. 1983</i>
h	19 <sup>c</sup>	0,3 (0,24)	5	<i>Andersen, Mølhøve 1983</i>
i <sup>a</sup>	22	0,25 (0,2)	8 ÷ 24	<i>Ritchie, Lehnen 1987</i>
j <sup>a</sup>	90	0,37 (> 0,3)	8 ÷ 24	<i>Ritchie, Lehnen 1987</i>
k <sup>a</sup>	24	0,49 (0,4)	8 ÷ 24	<i>Anderson i in. 1983</i>
l	42	0,43 (0,35)	0,1	<i>Bender i in. 1983</i>
m	NA	0,37 ÷ 0,62 (0,3 ÷ 0,5)	NA	<i>Schuck i in. 1966</i>
n	0 <sup>c</sup>	0,62 (0,5)	3	<i>Kulle i in. 1993</i>
o	54	0,69 (0,56)	0,1	<i>Bender i in. 1983</i>
p <sup>a</sup>	56	0,98 (0,8)	24	<i>Anderson i in. 1983</i>
q	74	1,23 (1)	0,1	<i>Bender i in. 1983</i>
r	24	0,86 (0,49 ÷ 1,23); 0,7 (0,4 ÷ 1)	8 ÷ 24	<i>Horvath i in. 1988</i>
s	26 <sup>c</sup>	1,23 (1)	3	<i>Kulle i in. 1993</i>
t	83 <sup>c</sup>	1,23 (1)	1,5	<i>Day i in. 1984</i>
u	53 <sup>c</sup>	2,5 (2)	3	<i>Kulle i in. 1993</i>
v	47 <sup>d</sup>	2,5 (2)	0,66	<i>Schachter i in. 1987</i>
w	50 <sup>c</sup>	2,5 (2)	0,66	<i>Schachter i in. 1986</i>
x	33 <sup>c</sup>	2,6 (2,1)	0,025	<i>Weber-Tschopp i in. 1977</i>
y	73 <sup>b</sup>	2,5 (2)	0,66	<i>Witek i in. 1987</i>
z	27 <sup>b,c</sup>	3,7 (3)	1	<i>Green i in. 1987</i>
@	100 <sup>c</sup>	3,7 (3)	3	<i>Kulle i in. 1993</i>
#	70 <sup>c</sup>	3,7 (3)	3	<i>Sauder i in. 1986</i>
+	78 <sup>b</sup>	3,7 (3)	3	<i>Sauder i in. 1986</i>

Objaśnienia: <sup>a</sup>Badanie ludzi przebywających w przyczepach mieszkalnych. NA – dane niedostępne.

<sup>b</sup>Asmatycy. <sup>c</sup>Zdrowi ochotnicy. <sup>d</sup>Pracownicy.

Grupa IHF oszacowała, że narażenie na formaldehyd w zakresie stężeń 0,625 ÷ 1,23 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ÷ 1 ppm) przez 6 h może powodować podrażnienie oczu u 5 ÷ 25% narażonych. Autorzy wnioskuje, że utrzymywanie średniego stężenia formaldehydu wynoszącego 0,37 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) w ciągu 8 h narażenia zabezpiecza prawie wszystkich narażonych pracowników przed działaniem drażniącym związku na oczy (tzw. praktyczna wartość NOAEL). Ekspertzy zakwestionowali dane *Schucka* i in. (1966, cyt. za NRC 1980) i uznali za mało wiarygodną informację, że formaldehyd o stężeniu

0,123 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) wykazywał działanie drażniące na oczy, ponieważ sposób generowania formaldehydu dla potrzeb eksperymentu przez fotooksydację węglowodorów spowodował także wygenerowanie innych substancji o działaniu drażniącym. Obliczono, że znaczący wzrost przypadków podrażnienia oczu notuje się, gdy stężenia formaldehydu wynoszą przynajmniej 1,23 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm). Rozważano uznanie tej wartości za wartość pułapową dla działania drażniącego formaldehydu na oczy (SCOEL 2006).

Na podstawie przedstawionych danych uzyskano liniową (w procentach) zależność stężenie-odpowiedź (podrażnienie oczu). Analiza danych pozwoliła na wyprowadzenie równania regresji:

$$\text{procent odpowiedzi} = 19,6 + 17,4 \cdot \text{stężenie (ppm)}.$$

W analizie regresyjnej pominięto dane zamieszczone w tabeli 4. w punktach: i<sup>a</sup>, j<sup>a</sup>, k<sup>a</sup> i p<sup>a</sup>, które dotyczyły narażenia na formaldehyd w przyczepach mieszkalnych.

Lang (2007) przeprowadził badania na 21 ochotnikach (11 mężczyznach i 10 kobietach). Każdy badany był przez 4 h narażony 10 razy, w ciągu kolejnych 10 dni. Podczas 4 z 10 sesji octan etylu o stężeniach 43,2 ÷ 57,6 mg/m<sup>3</sup> (12 ÷ 16 ppm) był używany jako czynnik maskujący zapach formaldehydu wg schematu podanego w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Schemat narażenia ochotników (wg Lang i in. 2007)**

Scenariusz	Formaldehyd – narażenie ciągłe, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Formaldehyd – piki, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Octan etylu, mg/m <sup>3</sup> (ppm)
1.	0	–	–
2.	0,18 (0,15)	–	–
3.	0,37 (0,3)	–	–
4.	0,37 (0,3)	4 razy 0,74 (0,6)	–
5.	0,62 (0,5)	–	–
6.	0,62 (0,5)	4 razy 1,23 (1)	–
7.	0	–	43,2 ÷ 57,6 (12 ÷ 16)
8.	0,37 (0,3)	–	43,2 ÷ 57,6 (12 ÷ 16)
9.	0,62 (0,5)	–	43,2 ÷ 57,6 (12 ÷ 16)
10.	0,62 (0,5)	4 razy 1,23 (1)	43,2 ÷ 57,6 (12 ÷ 16)

Eksperyment poprzedzono następującymi badaniami: fizykalnymi, kwestionariuszowymi (*questionnaire positive and negative affectivity schedule* – PANAS), pletyzmograficznymi, spirometrycznymi i rinomanometrycznymi. Podczas eksperymentu oceniano następujące parametry jako skutek działania formaldehydu: zaczerwienienie spojówek, częstotliwość mrugania, przepływ i opór w przewodach nosowych, parametry czynnościowe płuc i czas reakcji, subiektywne odczucia dyskomfortu oraz wpływ zakłócających czynników indywidualnych. Statystycznie znamienne słaby lub umiarkowany wzrost przypadków występowania zaczerwienienia spojówek oraz wzrost częstości mrugania stwierdzono u badanych narażonych na formaldehyd o stężeniu 0,615 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm), przy stężeniu pikowym (narażenie krótkotrwałe) 1,23 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm), natomiast subiektywne odczucie dyskomfortu w oczach oraz negatywne odczucia węchowe raportowano,

gdy stężenie formaldehydu wynosiło 0,369 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm). Podrażnienie nosa występowało po narażeniu na formaldehyd o stężeniu > 0,615 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm), a stężenie pikowe – 1,23 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm). W przypadku narażenia łącznego z octanem etylu odpowiednio o stężeniu 0,369 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) i pik 0,615 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm). Autorzy konkludują, że podrażnienie oczu jest najbardziej czułym parametrem narażenia na formaldehyd, odpowiednio do wartości stężeń 0,369 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) z pikami do 0,74 g/m<sup>3</sup> (0,6 ppm) oraz 0,615 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm) z pikami do 1,23 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm). Wartości te przyjęto za „subiektywną” i „obiektywną” wartość NOAEL. W tabeli 6. przedstawiono statystycznie znamienne skutki narażenia w zależności od wielkości stężenia formaldehydu.

**Tabela 6.**

**Skutki narażenia na formaldehyd u badanych ochotników w zależności od wielkości stężenia (Lang i in. 2007)**

Skutki	Stężenie formaldehydu, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas obserwacji
Podrażnienie oczu	0,615 (0,5) + octan etylu 0,615 (0,5) + pik 1,23 (1) + octan etylu	195 min narażenia
Podrażnienie oczu	0,615 (0,5) + pik 1,23 (1) 0,615 (0,5)+ pik 1,23 (1) + octan etylu	natychmiast po narażeniu
Podrażnienie nosa	0,615 (0,5) + pik 1,23 (1) 0,615 (0,5) + 1,23 (1) + octan etylu	195 min narażenia
Negatywne odczucia węchowe	0 + octan etylu 0,615 (0,5) + octan etylu 0,615 (0,5) + 1,23 (1) + octan etylu	15 min narażenia
Negatywne odczucia węchowe	0,369 (0,3) + octan etylu 0,615 (0,5) + octan etylu 0,615 (0,5) + 1,23 (1) + octan etylu	120 min narażenia
Negatywne odczucia węchowe	0,615 (0,5) + octan etylu 0,615 (0,5) + 1,23 (1) + octan etylu	195 min narażenia
Negatywne odczucia węchowe	0,615 (0,5) + octan etylu 0,615 (0,5) + 1,23 (1) + octan etylu	natychmiast po narażeniu

Zgodnie z opinią NRC (1980; 1981) formaldehyd powoduje podrażnienie oczu, gdy jego stężenia wynoszą 0,123 ÷ 2,46 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ÷ 2 ppm) i stężenia większe (Morrill 1961; U.S. NIOSH 1997; Sim i in. 1957; Walker 1966; Zaeva i in. 1968; Fairhall 1957; Grant 1974; Miller i in. 1966; Rumack 1978; Schuck i in. 1966). Podrażnienie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła) raportowano po narażeniu na związek o małych stężeniach równych 0,123 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm), ale najczęściej w zakresie stężeń 1,23 ÷ 13,53 mg/m<sup>3</sup> (1 ÷ 11 ppm), (U.S. NIOSH 1997; Yefremov 1970; Blejer 1966; Bourne, Sefarian 1959; Consumer ... 1979; Andersen 1979; Ettinger, Jeremias 1955; Kerfot, Mooney 1975; Kratochvil 1971; Mills 1979; Traynor i in. 1979; Zanni, Russo 1957; Kulle i in. 1987). Skutki ze strony dolnych dróg oddechowych obejmujące zaburzenia czynnościowe płuc występowały, gdy stężenia formaldehydu wynosiły 6,15 ÷ 36,9 mg/m<sup>3</sup> (5 ÷ 30 ppm), (U.S. NIOSH 1997; Freeman, Grendon 1971; Yefremov 1970; Kratochvil 1971; Zanni, Russo 1957, Gamble i in. 1976; Hendricks, Lane 1975; 1977;

*Popa i in. 1969; Porter 1975; Schoenberg, Mitchell 1975; Vaughan 1939).*

Niemiecka grupa ekspertów wyznaczyła próg wyczuwania zapachu formaldehydu na poziomie  $0,615 \text{ mg/m}^3$  (0,5 ppm), stężenie wywołujące podrażnienie oczu na poziomie  $0,615 \div 1,23 \text{ mg/m}^3$  (0,5  $\div$  1 ppm) oraz podrażnienie nosa i gardła na poziomie  $1,23 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm), (DFG 2000).

W ACGIH uwzględniono dane z badań na ochotnikach w komorach inhalacyjnych i przyjęto w 2000 r., że podrażnienie błon śluzowych u pojedynczych osób po narażeniu na formaldehyd obserwowano po narażeniu na związek o małym stężeniu  $0,123 \text{ mg/m}^3$  (0,1 ppm), (NRC 1980, 1981; Kulle i in. 1987, Weber-Tschopp i in. 1977). Narażenie na formaldehyd o stężeniu  $0,123 \text{ mg/m}^3$  powodowało podrażnienie oczu, a o stężeniach  $1 \div 1,23 \text{ mg/m}^3$  (0,8  $\div$  1 ppm) – trudności w oddychaniu przejawiające się spłyceniem oddechu. Formaldehyd o stężeniach  $1,8 \div 3,69 \text{ mg/m}^3$  (1,5  $\div$  3,0 ppm) u ponad 30% badanych wykazywał umiarkowane działanie drażniące na oczy, nos i gardło (ENT – *eye, nose, throat*), a u 10  $\div$  20% osób obserwowano silną reakcję. U narażonych na formaldehyd o stężeniach  $0,615 \div 1,8 \text{ mg/m}^3$  (0,5  $\div$  1,5 ppm) słabe i łagodne ENT (*slight/ mild*) obserwowano u 30% badanych, ale u 10  $\div$  20% osób wystąpiły silne reakcje. U około 20% osób obserwowano słabe podrażnienie oczu, nosa i gardła (ENT) w odpowiedzi na narażenie na formaldehyd o stężeniach  $0,3 \div 0,615 \text{ mg/m}^3$  (0,25  $\div$  0,5 ppm). Po narażeniu na formaldehyd o najmniejszym badanym stężeniu związku  $< 0,3 \text{ mg/m}^3$  ( $< 0,25$  ppm) niektóre osoby narażone (około 20%) wciąż zgłaszały symptomy ze strony ENT (od minimalnych do słabych).

W IARC (1995) podsumowano wyniki dostępnych badań i przedstawiono następującą zależność stężenie-odpowiedź, uwzględniając stosunkowo duże stężenia formaldehydu, tj.  $> 1,23 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm):

- $1,23 \div 3,69 \text{ mg/m}^3$  (1  $\div$  3 ppm) – podrażnienie oczu, nosa i gardła u większości badanych

- $4,8 \div 6,15 \text{ mg/m}^3$  (4  $\div$  5 ppm) – nietolerancja przedłużonego narażenia u wielu badanych

- $12,3 \div 24,6 \text{ mg/m}^3$  (10  $\div$  20 ppm) – trudności w oddychaniu

- $> 61,5$  ( $> 50$  ppm) – może powodować poważne uszkodzenia w układzie oddechowym.

W WHO (1996) oszacowano, że dla populacji generalnej zdrowych ludzi znaczący wzrost objawów podrażnienia występuje po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (0,08 ppm), (WHD 1996; 2000).

*Pazdrak i in. (1993)* przeprowadzili badania na ochotnikach narażonych zawodowo na formaldehyd, u których wystąpiły objawy nadwrażliwości skórnej. Popłuczyny z nosa badano przed narażeniem i po 2 h narażenia na placebo i formaldehyd o stężeniu  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (0,4 ppm) oraz 4 i 18 h po zakończeniu narażenia. Objawy podrażnienia (wydzielina z nosa, obrzęk śluzówki, katar, łzawienie i świąd spojówek) oceniano w skali 0  $\div$  7. Stwierdzono znamienne wzrost średniego poziomu obserwowanych objawów u narażanych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (4 *versus*  $< 0,5$ ). Poziom albumin i liczba komórek eozynofilnych w popłuczynach była podwyższona w grupie badanej. Stężenie formaldehydu wynoszące  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (0,4 ppm) przyjęto za wartość LOAEL dla działania drażniącego związku na nos i oczy.

Badano działanie alergiczne formaldehydu na układ oddechowy. Istnieją doniesienia mówiące o przypuszczalnym związku etiologicznym między narażeniem na formaldehyd a dolegliwościami astmatycznymi i zmianami obturacyjnymi oskrzeli (*Hen-*

*drick, Lane 1975; 1977*). Szczegółowe badania przeprowadzone na 23 osobach z objawami astmy, mieszkających w domach izolowanych pianką mocznikowo-formaldehydową, nie potwierdziły przypuszczeń co do etiologicznego związku tych dolegliwości z narażeniem na formaldehyd, jakkolwiek próby prowokacyjne ze związkami emitowanymi przez piankę spowodowały u badanych nieznaczną eozynofilię i podwyższone miano limfocytów T8 (*Press i in. 1987*). Podobnie w innych badaniach, gdy 7 osób z astmą atopową poddano 10-minutowemu narażeniu inhalacyjnemu na formaldehyd o stężeniu  $7,6 \text{ mg/m}^3$ , które nie przyczyniło się do wzrostu oporności dróg oddechowych, zarówno w spoczynku, jak i podczas obciążenia umiarkowanym wysiłkiem (*Schank 1984*).

Na formaldehyd o stężeniu  $2,4 \text{ mg/m}^3$  narażano przez 40 min 15 zdrowych i niepalących osób oraz 15 osób, u których zdiagnozowano astmę, w celu wyznaczenia czasu, po którym wystąpią objawy astmatyczne (*Schachter i in. 1986; Witek i in. 1987*). Nie stwierdzono znamiennych różnic w wynikach badań czynnościowych płuc u tych osób przed narażeniem, podczas narażenia i 24 h po jego zakończeniu. Podobne obserwacje 15 pracowników laboratoriów szpitalnych, którzy byli czterokrotnie narażeni w komorze na formaldehyd o stężeniu  $2,4 \text{ mg/m}^3$  przez 40 min (dwukrotnie podczas odpoczynku i dwukrotnie podczas umiarkowanego wysiłku), nie wykazały różnic w badaniach czynnościowych płuc (*Schachter i in. 1987*).

Narażano 9 zdrowych i niepalących osób i 9 astmatyków przez 3 h oraz 22 zdrowe osoby i 16 astmatyków przez 1 h na formaldehyd o stężeniu  $3,7 \text{ mg/m}^3$  podczas odpoczynku i w trakcie obciążenia wysiłkiem fizycznym. Badano czynność płuc, niespecyficzną reakcję dróg oddechowych przed narażeniem, podczas narażenia i 24 h po jego zakończeniu. Nie obserwowano znamiennych różnic w badanych grupach. Nie wielkie zmniejszenie około 5% maksymalnej pojemności pierwszosekundowej (FEV<sub>1,0</sub>) stwierdzono u niepalących narażanych na formaldehyd podczas znacznego wysiłku (*Sauder i in. 1986; Green i in. 1987*).

Zdrowi i niepalący ochotnicy byli narażani na formaldehyd o stężeniach: 0; 0,6; 1,2; 2,4 i  $3,7 \text{ mg/m}^3$  przez 3 h podczas odpoczynku oraz o stężeniu  $2,4 \text{ mg/m}^3$  podczas wysiłku. Nie obserwowano znamiennych zmian w badaniach czynnościowych płuc lub podwyższonej reaktywności oskrzeli na metacholinę (*Kulle i in. 1987*). Podobnie nie obserwowano zmian podczas narażenia 15 osób z astmą na formaldehyd o stężeniach  $0,085 \div 0,85 \text{ mg/m}^3$  przez 90 min (*Harving i in. 1990*).

Formaldehyd jest związkiem działającym uczulająco na skórę (IARC 2006; WHO 1989). Częstym następstwem zawodowego kontaktu z gazowym formaldehydem lub formaliną są miejscowe odczyny skórne. Najczęściej są spotykane kontaktowe dermatozy i egzemy skóry dłoni, rąk, twarzy (również powiek) i szyi. Mogą one pojawić się po kilku dniach lub dopiero po kilkunastu latach zatrudnienia w narażeniu na formaldehyd. Niekiedy alergiczne odczyny powstają natychmiast jako swędzące pokrzywki. Objawy skórne obserwowano u pracowników produkujących żywice formaldehydowe, u personelu szpitalnego i pacjentów używających protez z żywic formaldehydowych i u osób balsamujących zwłoki. Pozytywne wyniki w testach płatkowych u ludzi uzyskano w przypadku stosowania 1- lub 2-procentowego roztworu formaldehydu (*Kieć-Świerczyńska 1996; Marks i in. 1995; Mering, Swanbeck 1990; Menne i in. 1991*).

### **Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe**

Dane na temat długotrwałego narażenia pracowników na formaldehyd są nieliczne. W dużej części tych badań nie ma grup kontrolnych, a dane na temat występujących wiel-

kości narażenia często budzą zastrzeżenia. Zwykle oprócz formaldehydu istnieje narażenie na takie inne substancje drażniące, jak: produkty rozkładu żywic, pył drewna i rozpuszczalniki organiczne. Analiza istniejących danych wskazuje, że podobnie jak w przypadku narażenia krótkotrwałego, również w warunkach zawodowego narażenia przewlekłego formaldehyd działa przede wszystkim drażniąco na drogi oddechowe i spojówki oczu.

Na uwagę zasługuje też wpływ formaldehydu na czynność płuc. Badania w tym kierunku przeprowadzono w Szwecji na grupie 47 pracowników produkujących płyty wiórowe (Alexandersson i in. 1982). Dwudziestoosobową grupę kontrolną stanowili pracownicy tego zakładu nienarażeni na formaldehyd. Stężenia formaldehydu w zakładzie wynosiły  $0,05 \div 1,65 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $0,45 \text{ mg/m}^3$ ). W dni robocze w grupie badanych pracowników stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie: maksymalnej pojemności pierwszosekundowej płuc (FEV1), (średnio o 0,17 l), wskaźnika procentowego maksymalnej pojemności pierwszosekundowej (FEV%) o 2,4%, maksymalnego przepływu środkowego w czasie wydechu (MEF50) o 0,39 l/sek, a także wzrost procentowego wskaźnika aktualnej pojemności życiowej (VC%) o 3,4%. W dni wolne od pracy i w poniedziałki przed rozpoczęciem zmiany roboczej wskaźniki te nie odbiegały od notowanych w grupie kontrolnej. Zdaniem autorów przyczyn stwierdzonych zmian należy upatrywać w tymczasowej reakcji odruchowej drzewa oskrzelowego związanej bezpośrednio z działaniem drażniącym formaldehydu. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych na grupie 38 osób narażonych na formaldehyd przez około 7,8 lat podczas pracy z lakierami utwardzanymi w środowisku kwaśnym (18-osobowa grupa kontrolna), (Alexandersson, Hedenstierna 1988). Badania czynnościowe płuc przeprowadzono wśród pracowników produkujących deski i parkiet (Holmstrom i in. 1989a; Malaka, Kodama 1990), stosujących kleje utwardzające (Alexandersson, Hedenstierna 1988; 1989), balsamujących zwłoki (Levine i in. 1984a), produkujących żywicę mocznikowo-formaldehadową (Holmstrom i in. 1989a; Nunn i in. 1990), studentów medycyny (Uba i in. 1989) i patologów oraz histologów (Khamgaonkar, Fulare 1991). Osoby w tych grupach były narażone na formaldehyd o stężeniach  $0,02 \div 6 \text{ mg/m}^3$ . Narażenie wyłącznie na formaldehyd lub w kombinacji z innymi chemikaliami powodowało przemijające, odwracalne zmiany w czynności płuc, ale nie znaleziono dowodów, że formaldehyd wywołuje przewlekłe zaburzenia czynnościowe płuc.

Skargi związane z uciążliwym podrażnieniem oczu, nosa i gardła zgłaszali pracownicy przemysłu tekstylnego narażeni na formaldehyd o stężeniach  $0,15 \div 0,55 \text{ mg/m}^3$  (Wartew 1983) oraz o stężeniach  $0,3 \div 3,3 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $0,83 \text{ mg/m}^3$ ), (ACGIH 2006). Skutki działania drażniącego na oczy, nos i drogi oddechowe u narażonych zawodowo na formaldehyd o różnych stężeniach przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7.**

**Skutki działania drażniącego formaldehydu na oczy, nos i drogi oddechowe u narażonych zawodowo**

Stężenie, $\text{mg/m}^3$ (ppm)	Narażenie	Skutki	Piśmiennictwo
$\geq 0,16$ ( $\geq 0,13$ )	30 ÷ 50 h/tydz. przemysł tekstylny	zwiększona liczba skarg związanych z odczuwanym uczuciem dyskomfortu	McGuire i in. 1992

cd. tab. 7.

Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Narażenie	Skutki	Piśmiennictwo
0,15 ÷ 0,55 (0,12 ÷ 0,45)	pracownicy przemysłu tekstylnego	uciążliwe stany podrażnienia oczu, nosa i gardła	<i>Wartew</i> 1983
0,16 ÷ 0,55 (0,13 ÷ 0,45)	brak danych	pieczenie i kłucie oczu	<i>Wayne</i> i in. 1976
0,16 ÷ 0,55 (0,13 ÷ 0,45)	brak danych	zwiększona liczba skarg związanych z odczuwanym uczuciem dyskomfortu	<i>Freeman, Grendon</i> 1971
0,246 ÷ 1,3 (0,2 ÷ 1,2)	90 przedsiębiorców pogrzebowych	nie obserwowano działania drażniącego i zmniejszenia parametrów funkcji płuc	<i>Levine</i> i in. 1984a
0,246 ÷ 2,3 pik 6 (0,2 ÷ 1,9 pik 5)	8-godzinny dzień roboczy 280 pracowników prosektorium zatrudnionych 4 lata	podrażnienie gardła u 20% pracowników nieistotne zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc	<i>Kilburn</i> i in. 1989
śr. 0,26 zakres 0,05 ÷ 0,6 (śr. 0,22 zakres 0,04 ÷ 0,5)	66 pracowników (59 mężczyzn i 7 kobiet) narażonych średnio 10 lat (1 ÷ 36 lat) produkcja formaldehydu (brak narażenia na rozpuszczalniki organiczne i dymy) grupa kontrola – 36 osób	badanie ankietowe – dyskomfort w nosie (ogólnie) 67% (25% nie zgłaszało skarg) dyskomfort w nosie związany z pracą 53% (3% nie zgłaszało skarg) dyskomfort w drogach oddechowych (ogólnie) 44% (14% nie zgłaszało skarg) dyskomfort w drogach oddechowych związany z pracą 33% (3% nie zgłaszało skarg) oczy 24% (6% nie zgłaszało skarg) skóra 36% (11% nie zgłaszało skarg)	<i>Wilhelmsson, Holmström</i> 1992
0,34 ÷ 4,3 średnio 1,4 (pył respirabilny 0,6 mg/m <sup>3</sup> ) (0,28 ÷ 3,48 średnio 1,13)	186 pracowników produkujących sklejkę (Indonezja)	nieprawidłowe (zmniejszenie) wskaźniki czynnościowe płuc wskazujące na chorobę obturacyjną. Skargi: kaszel u 53% (32% w grupie kontrolnej), odkrztuszanie płwociny u 44% (18%) i astma u 30% (8% w grupie kontrolnej)	<i>Malaka, Kodama</i> 1990
0,43 (0,35)	pracownicy „Mobile day care center” 70 osób	skargi na odczucie podrażnienia oczu u 55%	<i>Olsen, Dossing</i> 1982
śr. 0,4 pik 0,7 zakres 0,14 ÷ 1,6 (0,32 pik 0,6)	38 badanych narażonych ok. 7,8 lat 8-godzinny dzień roboczy zatrudnienie przy pracy z lakierami utwardzającymi w środowisku kwaśnym (18 osób grupa kontrolna)	zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc (wyłącznie FVC i FEV1) niekorelujące z wielkością narażenia znaczne podrażnienie oczu, nosa i gardła w porównaniu z grupą kontrolną u 66%	<i>Alexandersson, Hedenstierna</i> 1988



cd. tab. 7.

Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Narażenie	Skutki	Piśmiennictwo
0,42 ÷ 0,5 (0,34 ÷ 0,4)	47 pracowników przemysłu drzewnego zatrudnionych w latach 1980-1984 (20 osób – grupa kontrolna)	przemijające zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc: FEF25-75 (maksymalny przepływ wydechowy dla 25 i 75% pozostałej w płucach pojemności życiowej) znaczące zmniejszenie FEV1,0/FVC	<i>Alexandersson, Hedenstierna</i> 1989
0,45 zakres 0,05 ÷ 1,62 (0,37 zakres 0,04 ÷ 1,3)	47 pracowników przemysłu drzewnego śr. 5,9 lat (20 osób – grupa kontrolna)	podrażnienie oczu u 74% badanych pracowników; podrażnienie nosa i gardła u 36%; duszności u 6%; kaszel u 2% znaczące zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc (FEV1, MEF50, VC)	<i>Alexandersson</i> i in. 1982
śr. 0,85 (zakres 0,2 ÷ 3,6) (śr. 0,69 zakres 0,17 ÷ 2,93)	109 pracowników przemysłowych produkcja płyt wiórowych i form z tworzyw sztucznych 8 h/dzień, 40 tyg./śr. 10 lat (254 osób – grupa kontrolna)	znamienny wzrost skutków działania drażniącego: kaszel u 34,9 (18,9% nie zgłaszało skarg) ból w klatce piersiowej u 9,2 (2% nie zgłaszało skarg) pieczenie w nosie u 28,4 (2% nie zgłaszało skarg) pieczenie i łzawienie oczu u 39,5 (9,1% nie zgłaszało skarg) ból gardła u 22 (3,9% nie zgłaszało skarg) nie stwierdzono znamienych zmian w parametrach czynnościowych płuc	<i>Horvath</i> 1988
1,23 ÷ 2,46 pik 6,15 (1 ÷ 2 pik 5)	103 studentów medycyny narażonych na formaldehyd przez 7 miesięcy	stężenie 1,2 ppm (znamienne statystycznie) – podrażnienie oczu u 40% badanych	<i>Uba</i> i in. 1989
1 ÷ 3,3 (0,9 ÷ 2,7)	brak danych	łzawienie oczu	<i>Blezer, Miller</i> 1966
4,9 ÷ 6,15 (4 ÷ 5)	brak danych	podrażnienie, łzawienie oczu, uczucie dyskomfortu	<i>Fassett</i> 1963
10,8 ÷ 16,7 (8,8 ÷ 13,6 pik)	63 pracowników zatrudnionych w fabryce żywic fenolowo-formaldehydowych powyżej 5 lat	stężenie 12,3 mg/m <sup>3</sup> (10 ppm) – podrażnienie i silne łzawienie oczu, podrażnienie nosa i gardła, kaszel, rumień skóry, wysypka nieznamienne zmiany w parametrach czynnościowych płuc	<i>Schoenberg, Mitchell</i> 1975

Formaldehyd o większych stężeniach wynoszących 10 ÷ 12 mg/m<sup>3</sup> nie wpływał na częstość występowania przewlekłych nieswoistych chorób oskrzelowo-płucnych u 170 badanych pracowników przemysłu drzewnego w Polsce. Za kryterium występowa-

nia choroby przyjęto przewlekły, stały kaszel utrzymujący się co najmniej 3 miesiące w roku przez okres 2 kolejnych lat i odkrztuszanie płwociny. Grupę kontrolną stanowiło 629 pracowników tego samego zakładu narażonych na formaldehyd o stężeniu poniżej  $2 \text{ mg/m}^3$ . Nie podano danych na temat występowania u pracowników podrażnienia dróg oddechowych (Łucjan, Pęgowski 1984).

Zgodnie z opinią grup eksperckich, u pracowników przewlekłe narażonych na formaldehyd istotne podrażnienie błon śluzowych nosa obserwowano po narażeniu na formaldehyd o średnim stężeniu  $1,23 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm), (DFG 2000). W DECOS i Nordic Expert Group (2003) stężenie formaldehydu  $0,3 \text{ mg/m}^3$  (0,25 ppm) przyjęto za wartość LOAEL. Podstawę tej wartości stanowiły wyniki badania "field study" na grupie osób zawodowo narażonych na formaldehyd (Wilhelmsson, Holmström 1992), które wykazały, że ponad 50% z 66 zawodowo narażonych osób uskarżało się na dyskomfort w nosie na skutek przewlekłego narażenia na formaldehyd o średnim stężeniu wynoszącym  $0,26 \text{ mg/m}^3$  (0,22 ppm; zakres  $0,05 \div 0,6 \text{ mg/m}^3$  lub  $0,04 \div 0,5 \text{ ppm}$ ). Jest to stężenie, w którym działanie drażniące może wystąpić u niewielkiej, lecz znaczącej liczby narażonych pracowników.

W ACGIH (2000) przyjęto średnie stężenie formaldehydu wynoszące  $0,37 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm), (pikowe  $0,615 \text{ mg/m}^3$ , 0,5 ppm) za stężenie, w którym obserwowano podrażnienie układu oddechowego u pracowników narażonych zawodowo na związek (Alexandersson, Hedenstierna 1988; 1989).

Na podstawie wyników biopsji małżowiny nosowej 37 pracowników zakładów produkujących żywicę formaldehydową, narażonych na formaldehyd o stężeniach  $0,6 \div 2,4 \text{ mg/m}^3$  przez okres średnio 20 lat, wykazano wzrost przypadków hiperplazji i metaplazji płaskonabłonkowej, chociaż nie były to zmiany statystycznie istotne (Boysen i in. 1990). U 100 pracowników narażonych na formaldehyd o stężeniach  $0,1 \div 1,1 \text{ mg/m}^3$  (wypadkowo  $5 \text{ mg/m}^3$ ), przez 10 lat i 6 miesięcy (niektórzy badani byli narażeni także na pył drewna) nie stwierdzono różnic w wynikach badania histopatologicznego błony nosa u osób narażonych wyłącznie na formaldehyd i u osób narażonych wyłącznie na formaldehyd i pył drewna (Edling i in. 1987b; 1988). Edling i in. (1985) badając osoby narażone na formaldehyd o stężeniach  $0,123 \div 1,35 \text{ mg/m}^3$  (wartość średnia) przez kilka lat, wykazali takie zmiany histopatologiczne w nabłonku nosa, jak: utrata komórek kubkowych i rzęsek oraz umiarkowaną metaplazję płaskonabłonkową. Zmiany histopatologiczne w komórkach błony śluzowej nosa oceniano u 15 niepalących narażonych na uwalniany z kleju mocznikowo-formaldehydowego formaldehyd o stężeniach  $0,1 \text{ lub } 0,39 \text{ mg/m}^3$  (stężenie pyłu drewna wynosiło  $0,23 \text{ lub } 0,73 \text{ mg/m}^3$ ). Stwierdzono przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa oraz przypadki metaplazji płaskonabłonkowej częstsze niż w grupie kontrolnej ( $2,3 \pm 0,5$  przypadków w grupie narażonej i  $1,6 \pm$  przypadków w grupie kontrolnej;  $p < 0,01$ ), (Ballarin i in. 1992).

Znaczną liczbę istotnych informacji o przewlekłym działaniu formaldehydu uzyskano na podstawie obserwacji osób narażonych na ten związek w środowisku komunalnym. W Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie Zachodniej odrębną liczną populację osób narażonych na formaldehyd w warunkach niezawodowych stanowią ludzie mieszkający w domach izolowanych termicznie pianką mocznikowo-formaldehydową, która może emitować pewną ilość wolnego monomeru formaldehydu (Harris i in. 1981). Szczególnie często takie dolegliwości, jak: podrażnienie błon śluzowych oczu i dróg oddechowych, nieżyty nosa i gardła, objawy czynnościowe ze strony układu nerwowego (ból głowy, nudności) oraz kaszel i duszności były zgłaszane przez osoby zamieszkujące przyczepy mieszkalne (Norsted i in. 1985; Bracken i in. 1985). W 432 bada-

nych domach pomiary stężeń wykazywały obecność formaldehydu o stężeniach  $0,06 \div 9,2 \text{ mg/m}^3$ , przy czym w 38% ogólnej liczby domów stężenia były większe od  $2,4 \text{ mg/m}^3$  (Norsted i in. 1985). W 65 domach pomiary wykazały stężenia formaldehydu wynoszące  $0,123 \div 0,74 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \div 0,6 \text{ ppm}$ ), (Hanrahan i in. 1984). Skutki działania drażniącego formaldehydu obserwowano u 288 mieszkańców w 100 domach. U 10% badanych skutki te wystąpiły po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,4 \text{ ppm}$ ), a u 24% o stężeniu  $> 4,92 \text{ mg/m}^3$  ( $4 \text{ ppm}$ ), (Anderson i in. 1983). Ritchie i Lehnen (1987) przeprowadzili badania 2000 mieszkańców z 397 przyczep mieszkalnych. Podrażnienie oczu zgłaszało 90% narażonych na formaldehyd o stężeniu  $0,4 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) i większym oraz  $12 \div 32\%$  osób o stężeniach  $0,123 \div 0,4 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \div 0,3 \text{ ppm}$ ), a także  $1 \div 2\%$  osób po narażeniu na związek o stężeniu  $< 0,123 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ). Natomiast u  $74 \div 99\%$  narażonych podrażnienie nosa i gardła obserwowano po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $0,4 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) i większym, u  $12 \div 36\%$  osób o stężeniach  $0,123 \div 0,4 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \div 0,3 \text{ ppm}$ ) i u 11% osób narażonych na związek o stężeniu  $< 0,123 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ). W analizie wyników badacze nie uwzględnili takich czynników, jak palenie papierosów i zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego.

### **Badania epidemiologiczne**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych z badań epidemiologicznych oceniających skutki drażniącego działania formaldehydu na układ oddechowy. Wyniki badań epidemiologicznych działania rakotwórczego formaldehydu opisano w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra**

Formaldehyd działa na zwierzęta przede wszystkim drażniąco, powodując poważne uszkodzenia tkanek, a także wywołując stany zapalne dróg oddechowych, których następstwem może być padnięcie zwierząt.

Narażenie na formaldehyd o stężeniu  $900 \text{ mg/m}^3$  przez 2 h spowodowało padnięcie wszystkich narażanych myszy w wyniku masywnych krwotoków z płuc lub obrzęku płuc (WHO 1989). Wartość  $CL_{50}$  dla szczura wynosi  $307 \text{ mg/m}^3$  po 4-godzinnym narażeniu na formaldehyd oraz  $1002 \text{ mg/m}^3$  po narażeniu trwającym 0,5 h (Brabec 1981), a dla myszy wartość ta wynosi  $393 \text{ mg/m}^3$  po narażeniu 100-minutowym (Biotron, Aharonson 1978). Te wartości letalne nie dotyczą narażenia na aerozol wodnych roztworów formaldehydu. W badaniach na myszach, świnkach morskich i królikach stwierdzono kilkakrotnie większą toksyczność aerozolu formaliny w stosunku do wdychanego o tym samym stężeniu gazowego związku (Salem, Cullinbine 1960).

W tabeli 8. podano wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych formaldehydu u zwierząt laboratoryjnych (RTECS 2006).

**Tabela 8.****Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych formaldehydu u zwierząt laboratoryjnych (RTECS 2006)**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie, wartość LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub>
Szczur	podskórnice	420 mg/kg
Mysz	podskórnice	300 mg/kg
Szczur	inhalacyjnie	203 mg/m <sup>3</sup>
Szczur	inhalacyjnie	578 mg/m <sup>3</sup> /2 h
Szczur	inhalacyjnie	250 ppm/2 h
Mysz	inhalacyjnie	454 mg/m <sup>3</sup>
Mysz	inhalacyjnie	505 mg/m <sup>3</sup> /2 h
Szczur	dożoładkowo	100 mg/kg
Szczur	dożoładkowo	284 mg/kg (LD <sub>16</sub> )
Szczur	dożoładkowo	729 mg/kg (LD <sub>84</sub> )
Szczur	dożoładkowo	500 mg/kg (LD <sub>84</sub> )
Mysz	dożoładkowo	385 mg/kg
Mysz	dożoładkowo	500 mg/kg
Świnka morska	dożoładkowo	260 mg/kg
Królik	na skórę	270 µl/kg
Królik	na skórę	270 mg/kg
Szczur	dożylnie	87 mg/kg

Nawet niezbyt długotrwałe narażenie inhalacyjne może wiązać się u zwierząt ze zmianami zapalnymi nabłonka górnego odcinka dróg oddechowych, a zwłaszcza nosa. Narażenie szczurów i myszy na formaldehyd o stężeniu 18,4 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h powodowało rozrost komórek nabłonka nosa i wczesne objawy zwyrodnienia z pojedynczymi komórkami martwiczymi o dużej koncentracji lizosomów, a także owrzodzenia i wczesną hyperplazję (Chang i in. 1983).

U szczurów rasy Wistar narażanych na formaldehyd o stężeniu 3,7 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/dzień przez 3 dni (Zwart i in. 1988) lub 22 h/dzień przez 3 dni (Reuzel i in. 1990) stwierdzono przemijający wzrost replikacji komórek nabłonka. Większe stężenia formaldehydu (> 7,3 mg/m<sup>3</sup>) powodowały nadżerkę, hyperplazję nabłonka, metaplazję płaskonabłonkową i zapalenie śluzówki nosa (Monticello i in. 1991).

Tobe i in. (1985) przeprowadzili badania na 3 grupach szczurów (12 zwierząt w grupie), które narażano przez 6 h na formaldehyd o stężeniach: 12,3; 24,6 lub 36,9 mg/m<sup>3</sup> (10; 20 lub 30 ppm). Oceniano zachowanie zwierząt, a także przeprowadzono badania biochemiczne i hematologiczne. Odpowiedź w grupie narażanej na związek o najmniejszym stężeniu była taka sama jak w grupie kontrolnej, natomiast w grupie narażonej na formaldehyd o stężeniu 24,6 mg/m<sup>3</sup> po 1 min obserwowano wyciek z nosa, a po 10 min – ocieranie pyska. Podobne zmiany obserwowano po narażeniu na formaldehyd o stężeniu 36,9 mg/m<sup>3</sup>, a dodatkowo także zażółcenie sierści w drugiej godzinie narażenia. W obu grupach stwierdzono zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w osoczu krwi oraz wzrost jej aktywności w płucach.

Bezpośrednią reakcją układu oddechowego zwierząt na działanie drażniące for-

maldehydu jest odruchowe zmniejszenie częstości oddychania ze zmniejszeniem objętości minutowej. Wartość  $RD_{50}$  (stężenie substancji powodujące 50-procentowe zmniejszenie częstości oddychania) dla myszy znajduje się w granicach  $3,6 \div 6 \text{ mg/m}^3$  (Chang i in. 1981; Kane i in. 1979), u szczurów zaś wynosi ono  $16,9 \div 38,9 \text{ mg/m}^3$  (Cassee 1995; Cassee i in. 1996a,b; Chang i in. 1981; Galli i in. 1983). Kane i Alari (1977) wyznaczyli wartość  $RD_{50}$  (w ciągu pierwszych  $5 \div 10$  min eksperymentu) dla myszy szczepu Swiss Webster wynoszącą  $3,69 \pm 0,34 \text{ mg/m}^3$  ( $3 \pm 0,28$  ppm). W następstwie zmian wentylacji płuc spowodowanych podrażnieniem pojawiły się: bradykardia, obniżenie temperatury ciała i zmniejszenie poboru tlenu. Podobnie jak po narażeniu na inne związki drażniące w przypadku powtarzanego narażenia stwierdzono u zwierząt rozwijającą się tolerancję (zwiększenie wartości  $RD_{50}$ ) na działanie drażniące związku (Chang i in. 1984). W eksperymencie na myszach wyznaczono wartość NOAEL dla działania drażniącego na nerwy czuciowe górnych dróg oddechowych u myszy szczepu BALB/c na poziomie  $1,23 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm), (Damgård Nielsen 1999).

Nie obserwowano zwiększenia aktywności dehydrogenazy aldehydowej lub formaldehydowej w nabłonku nosa szczurów szczepu Fischer 344 narażanych na formaldehyd o stężeniu  $18,3 \text{ mg/m}^3$ , 6 h/dzień/5 dni w tygodniu, przez 2 tygodnie (Casanova-Schmitz, Heck 1983). Znaczny wzrost aktywności cytochromu P450 w płucach stwierdzono u szczurów po narażeniu 6 h dziennie przez 4 dni na formaldehyd o stężeniach: 0,6; 3,7 i  $18,3 \text{ mg/m}^3$  (Dallas i in. 1986), chociaż w innym badaniu (Dinsdale i in. 1993) z użyciem tego samego szczepu szczurów nie potwierdzono zwiększenia aktywności cytochromu P450 w płucach po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $12,2 \text{ mg/m}^3$ , 6 h/dzień przez 4 dni.

Dane na temat układowego działania formaldehydu u zwierząt doświadczalnych w warunkach narażenia ostrego są nieliczne. Czasami jako skutek ostrego zatrucia inhalacyjnego obserwowano powiększenie wątroby i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (Murphy i in. 1964). Wodne roztwory formaldehydu działały drażniąco i uczulająco na skórę zwierząt (Andersen i in. 1984; Lee i in. 1984; Wahlberg 1993).

### Toksyczność przewlekła

W wyniku przewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt na formaldehyd obserwowano skutki działania drażniącego i zmiany zapalne w górnych drogach oddechowych, których natężenie zależało od wielkości stężenia formaldehydu w powietrzu.

Dane doświadczalne odnośnie do wpływu narażenia na małe (w granicach  $2,5 \text{ mg/m}^3$  bądź mniejsze) stężenia formaldehydu na błonę śluzową jamy nosowej u szczurów są rozbieżne. Trwające 13 tygodni lub 12 miesięcy (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) narażenie szczurów szczepu Wistar na formaldehyd o stężeniu  $1,23 \text{ mg/m}^3$  nie spowodowało zmian patologicznych w nabłonku jamy nosowej u tych zwierząt (Woutersen i in. 1987; 1989). Wartość tę autorzy eksperymentu przyjęli za wartość NOAEL (Woutersen i in. 1987). Metaplazję płaskonabłonkową oraz hiperplazję nabłonka jamy nosowej wykrywano natomiast u części szczurów narażonych przez 28 miesięcy (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na formaldehyd o stężeniu  $0,36 \text{ mg/m}^3$ , tj. około 4 razy mniejszym (Tobe i in. 1985). Z kolei Kamata i in. (1997) stężenie  $0,37 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm) formaldehydu przyjęli za wartość NOAEL dla zmian nienowotworowych w nabłonku nosa szczurów szczepu F344 w warunkach narażenia przez 28 miesięcy. Badania na szczurach szczepu Fischer 344 narażanych na formaldehyd o stężeniu  $1,3 \text{ mg/m}^3$ , 22 h/dzień, 7 dni w tygodniu przez 26 tygodni (Rusch i in. 1983) lub 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu

przez 12 miesięcy (*Appelman* i in. 1988) nie wykazały zmian w nabłonku nosa, ale u szczurów szczepu Fischer 344 narażonych na formaldehyd o stężeniu  $2,4 \text{ mg/m}^3$ , 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 24 miesiące rozwinęła się łagodna metaplasja płaskonabłonkowa w nosie. U 240 myszy narażonych w tych samych warunkach co szczury nie obserwowano zmian w postaci meta- lub hyperplazji w nabłonku nosa (*Kerns* i in. 1983; *Appelman* i in. 1988). Formaldehyd o stężeniu  $2,5 \text{ mg/m}^3$  w warunkach narażenia trwającego 2 lata (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) spowodował u szczurów: wyciek z nosa, dysplazję nabłonka, przypadki gruczolaka brodawczakowatego i metaplasję płaskonabłonkową nabłonka oddechowego (*Kerns* i in. 1983; *Swenberg* i in. 1983).

Nie wykryto zmian patologicznych u chomików narażonych przez 26 tygodni na formaldehyd o stężeniach  $1,2 \div 3,6 \text{ mg/m}^3$  w narażeniu ciągłym (22 h/dzień). U wszystkich małąp narażonych na formaldehyd o stężeniu  $3,6 \text{ mg/m}^3$  i u jednej z 6 małąp narażonych na związek o stężeniu  $1,2 \text{ mg/m}^3$  (scenariusz narażenia podobny jak u chomików) stwierdzono metaplasję komórek nabłonka nozdrzy (*Rusch* i in. 1983).

U zwierząt narażonych na formaldehyd o większym stężeniu obserwowano ewidentne objawy podrażnienia oczu i dróg oddechowych. W doświadczeniu przewlekłym po dwóch latach narażenia szczurów na formaldehyd o stężeniach  $2,4 \div 17,5 \text{ mg/m}^3$  (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) obserwowano w nabłonku węchowym w jamie nosowej takie zamiany patologiczne, jak: dysplazję, metaplasję płaskonabłonkową, hyperplazję komórek kubkowych oraz zapalenie ropne i surowiczo-ropne. Metaplasja płaskonabłonkowa w przednim odcinku jamy nosowej po 2 latach występowała u wszystkich zwierząt w całym zakresie badanych stężeń formaldehydu (*Appelman* i in. 1988). U szczurów narażonych przez 2 lata na formaldehyd o stężeniu  $12,3 \text{ mg/m}^3$ , 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu obserwowano wyciek z nosa, hyperplazję i metaplasję płaskonabłonkową nabłonka oddechowego nosa (*Wilmer* i in. 1987; *Mitchell* i in. 1979; *Woutersen* i in. 1987). U prawie wszystkich myszy narażonych na formaldehyd o stężeniu  $17,5 \text{ mg/m}^3$  (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 24 miesiące) obserwowano metaplasję płaskonabłonkową oraz hyperplazję nabłonka nosa, a także u kilku myszy (z 240 myszy) narażonych na związek o stężeniu  $6,8 \text{ mg/m}^3$  (*Kerns* i in. 1983). U małąp Rheus narażonych 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu na formaldehyd o stężeniu  $7,3 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono proliferację komórek w: jamie nosowej, krtani i tchawicy, ale w dolnych drogach oddechowych obserwowano znacznie mniejszą proliferację niż w jamie nosowej (*Monticello* i in. 1989). U 5% (4/88) chomików narażonych na formaldehyd o stężeniu  $12,5 \text{ mg/m}^3$  (5 h/dzień, 5 dni w tygodniu) przez całe życie stwierdzono przypadki hyperplazji oraz metaplasji nabłonka oddechowego. Jednocześnie nie obserwowano zwiększonej szybkości wymiany komórek nabłonka jamy nosowej lub wzrostu szybkości syntezy DNA u różnych gatunków zwierząt narażonych na formaldehyd o stężeniu  $< 2,4 \text{ mg/m}^3$  w warunkach narażenia podprzewlekłego lub przewlekłego (*Rusch* i in. 1983; *Zwart* i in. 1988; *Monticello* i in. 1993; *Casanova* i in. 1994). Istnieją doniesienia o zwiększonej szybkości wymiany komórek nabłonka jamy nosowej po narażeniu szczurów na formaldehyd o stężeniu  $3,6 \text{ mg/m}^3$  (*Zwart* i in. 1987). Wzrost szybkości syntezy DNA w komórkach jamy nosowej stwierdzono u szczurów szczepu Fischer 344 po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $7,3 \text{ mg/m}^3$  (6 h/dzień, 12 tygodni), (*Casanova* i in. 1994). Obserwowano adaptację zwierząt do zapachu formaldehydu o tym stężeniu po 6 tygodniach (*Monticello* i in. 1991). *Monticello* i in. (1993) nie stwierdzili zwiększonej szybkości wymiany komórek nabłonka jamy nosowej po narażeniu szczurów szczepu Fischer 344 na formaldehyd o stężeniu  $7,3 \text{ mg/m}^3$  przez 3 miesiące (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu), natomiast *Casanova* stwierdził niewielki wzrost szybkości syntezy DNA w

tych warunkach (Casanova i in. 1994). W eksperymencie dwuletnim (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) po narażeniu zwierząt na formaldehyd o stężeniu  $7,3 \text{ mg/m}^3$  u zwierząt obserwowano raki płaskonabłonkowe (Kerns i in. 1983; Swenberg i in. 1983). Szybkość proliferacji komórek w błonie śluzowej nosa zwierząt po narażeniu na związek o tym stężeniu wzrastała przejściowo, natomiast o stężeniu  $> 12,2 \text{ mg/m}^3$  wzrastała permanentnie (Monticello i in. 1996). Conolly i in. (2002) ekstrapolowali na ludzi dane dotyczące zależności stężenie-odpowiedź dla RCP (regeneracyjny rozrost komórek) uzyskane w eksperymencie na szczurach szczepu F344. Szczury narażano inhalacyjnie przez 2 lata na formaldehyd o stężeniach: 0; 0,86; 2,46; 7,38; 12,3 lub  $18,45 \text{ mg/m}^3$  (0; 0,7; 2,0; 6,0; 10 lub 15 ppm) 6 h dziennie w ciągu 5 dni w tygodniu. Narażenie na formaldehyd o stężeniach 0,86 i  $2,46 \text{ mg/m}^3$  nie powodowało, aby zależność dawka-odpowiedź dla RCR była statystycznie istotna w porównaniu z grupą kontrolną, podczas gdy narażenie na związek o większych stężeniach powodowało, że szybkość RCR była w grupie narażanej znamienne większa niż w grupie kontrolnej. Stosując odpowiednie modele farmakokinetyczne, oszacowano, że mniejsze stężenie formaldehydu, które może powodować cytotoksyczne skutki u ludzi wynosi  $1,23 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) lub  $0,738 \text{ mg/m}^3$  (0,6 ppm) w zależności od przyjętych parametrów. Przewidywane poziomy okazały się niższe od zmierzonych klinicznie. W konkluzji stwierdzono, że cytotoksyczne działanie formaldehydu podczas narażenia inhalacyjnego jest zależne od poziomu narażenia bardziej niż od czasu trwania narażenia, co sugeruje, że obecna analiza może zostać uwzględniona podczas ustanawianiu standardów dla przewlekłego narażenia ludzi na formaldehyd (Conolly i in. 2002).

Zmniejszenie masy ciała stwierdzano u szczurów narażanych na formaldehyd o stężeniach  $> 12,5 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h/dzień w 13-tygodniowym eksperymencie (Woutersen i in. 1987) oraz o stężeniach  $> 6,5 \text{ mg/m}^3$  w eksperymencie dwuletnim (Kerns i in. 1983; Swenberg i in. 1980). U myszy zmniejszenie masy ciała stwierdzono po 13-tygodniowym badaniu narażenia inhalacyjnego na formaldehyd o stężeniach  $> 24,6 \text{ mg/m}^3$  (Rusch i in. 1983).

U przewlekle narażanych zwierząt stwierdzano czasami hepatotoksyczne działanie formaldehydu o umiarkowanym nasileniu. Przybierały one postać ognisk martwiczych, wakuolizacji hepatocytów lub ogniskowej hyperplazji przewodów żółciowych (Feldman i in. 1971). W badaniach biochemicznych stwierdzono obniżony poziom glikogenu w hepatocytach (Feldman, Bonashevskaya 1971) i wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (ECETOC 1995). Wpływ formaldehydu na nerki badano u szczurów w czasie 3-miesięcznego ciągłego narażenia na formaldehyd o stężeniu  $3 \text{ mg/m}^3$  (Feldman, Bonashevskaya 1971). Notowano stany zapalne i przekrwienne z rozszerzeniem naczyń w części okołordzennej kory nerek. Niekiedy w warunkach narażenia przewlekłego obserwowano przejściowe zmiany niektórych wskaźników hematologicznych (liczby retikulocytów i poziomu hemoglobiny) o zróżnicowanym charakterze. Według innych danych ciągle narażenie szczurów na formaldehyd o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  przez 7 miesięcy nie spowodowało uchwytynych zmian w wielkości hematokrytu i czasu krzepnięcia krwi oraz w stężeniu wapnia i aktywności cholinoesterazy we krwi (Chyba 1981).

Badano również immunotoksyczne działanie formaldehydu na myszy. Trzytygodniowe (6 h/dzień przez 5 dni w tygodniu) narażenie na formaldehyd o stężeniu  $18 \text{ mg/m}^3$  nie wpływało na czynność limfocytów T i B oraz makrofagów (Dean i in. 1984). Potwierdzenie tych wyników uzyskali Holmstrom i in. (1989b) w eksperymencie 22-miesięcznym (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na szczurach szczepu Sprague-Dawley narażanych na formaldehyd o stężeniu  $15,4 \text{ mg/m}^3$ .

W przewlekłym narażeniu drogą pokarmową toksyczność formaldehydu wydaje się być nieznaczna. Dawki  $50 \div 100$  mg/kg masy ciała/dzień podawane psom i szczurom w wodzie przez 90 dni nie spowodowały: zmian patologicznych śluzówki przewodu pokarmowego, zmniejszenia masy wątroby, nerek, płuc i serca ani też zmian hematologicznych i składu moczu (*Johannsen* i in. 1986). Formaldehyd podawano w wodzie do picia szczurom szczepu Wistar przez dwa lata w dawkach: 1,2; 15 i 82 mg/kg (samce) oraz 1,8; 21 lub 109 mg/kg (samice). Po narażeniu na większą dawkę formaldehydu stwierdzono pogrubienie i uniesienie strefy granicznej przedżołądka z częścią gruczołową oraz zapalenie i rozrost części gruczołowej żołądka. Najmniejsze wartości formaldehydu przyjęto za wartość NOAEL związku dla tego skutku odpowiednio dla samców i samic (*Til* i in. 1988; 1989). W innym eksperymencie formaldehyd podawano w wodzie do picia szczurom szczepu Wistar przez dwa lata w dawkach: 0; 10; 50 lub 300 mg/kg. Wszystkie szczury, które otrzymywały największe dawki, padły podczas eksperymentu. Nie stwierdzono przypadków nowotworów. Wartość NOAEL formaldehydu wyznaczono dla hyperkeratozy przedżołądka na poziomie 10 mg/kg. Skutek ten obserwowano u 2 na 14 narażanych zwierząt otrzymujących formaldehyd w dawce 50 mg/kg (*Tobe* i in. 1989).

## **DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE I TERATOGENNE ORAZ WPLYW NA ROZRODCZOŚĆ**

### **Działanie rakotwórcze na zwierzęta**

W kilku eksperymentach inhalacyjnych wykazano raki płaskonabłonkowe nosa u szczurów (*Albert* i in. 1982; *Feron* i in. 1988; 1990; *Kamata* i in. 1997; *Kerns* i in. 1983; *Monticello* i in. 1996; *Morgan* i in. 1986; *Sellakumar* i in. 1985; *Woutersen* i in. 1989). Pojedyncze badania na myszach (*Kerns* i in. 1983) i chomikach (*Dalbey* 1982) nie wykazały działania rakotwórczego formaldehydu.

Nowotwory, w przeważającej większości raki płaskonabłonkowe nosa, ale również brodawczaki i polipy gruczolakowate pojawiały się we wszystkich grupach szczurów narażonych przez co najmniej 1,5 roku (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na formaldehyd o stężeniu około  $17 \text{ mg/m}^3$ . Raki płaskonabłonkowe nosa wykryto również u 2 spośród 240 myszy narażonych na formaldehyd o tym stężeniu (*Kerns* i in. 1983). Najmniejsze stężenie formaldehydu, po którym pojawiły się u szczurów raki płaskonabłonkowe nosa, wynosiło  $6,8 \text{ mg/m}^3$ . Po 24-miesięcznym narażeniu szczurów (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na formaldehyd o tym stężeniu stwierdzono raki u 2 z 240 narażonych zwierząt (*Kerns* i in. 1983). W badaniach, w których szczury narażano na formaldehyd o mniejszym stężeniu oraz u szczurów z grupy kontrolnej, nie wykryto raka górnych dróg oddechowych (tab. 9. i 10.).



**Tabela 9.**

**Liczba nowotworów u szczurów w zależności od wielkości stężenia formaldehydu**  
(Kerns i in. 1983)

Rodzaje nowotworów	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>							
	0		2,3		6,9		17,5	
	M 118 zwierząt	F 114 zwierząt	M 118 zwierząt	F 118 zwierząt	M 119 zwierząt	F 116 zwierząt	M 117 zwierząt	F 115 zwierząt
Rak płaskonabłonkowy	0	0	0	0	1	1	51 <sup>a</sup>	51 <sup>a</sup>
Rak nosa	0	0	0	0	0	0	1 <sup>b</sup>	1
Niezidentyfikowany rak lub mięsak	0	0	0	0	0	0	2 <sup>b</sup>	0
Mięsakorak	0	0	0	0	0	0	1	0
Wyrośle kostnochrzęstne	1	0	0	0	0	0	0	0
Gruzołak polipowaty (e)	1	0	4	4 <sup>c</sup>	6 <sup>d</sup>	0	4	1 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ .

<sup>b</sup> U jednego zwierzęcia także rak płaskonabłonkowy.

<sup>c</sup>  $p = 0,07$ .

<sup>d</sup>  $p = 0,06$ .

<sup>e</sup>  $p = 0,02$ .

Sekcje zwierząt: 10 samic i 10 samców w 6. i 12. miesiącu doświadczenia, 19 ÷ 20 zwierząt każdej płci w 18. miesiącu, 13 ÷ 54 zwierząt w 24. miesiącu, 0 ÷ 10 zwierząt w 27. miesiącu oraz 0 ÷ 6 zwierząt w 30. miesiącu.

W czterech badaniach, w których formaldehyd podawano z wodą pitną, uzyskano rozbieżne rezultaty. W jednym z nich wykazano wzrost występowania brodawczaków przedżołądka u samców szczura. U 8 szczurów z 10, które przez 32 tygodnie pojo- no 0,5-procentową formaliną zamiast wody, stwierdzono brodawczaki w przedżołądku (Takahashi i in. 1986). Nowotwory te nie pojawiły się u żadnego z 10 zwierząt z grupy kontrolnej otrzymujących do picia wodę bez dodatku formaldehydu. W drugim badaniu (Soffritti i in. 1989) wykazano nieznamienne wzrost częstości białaczek w grupach zwierząt spożywających wodę z formaldehydem oraz mięśniakomięsaków gładkoko- morowych żołądka i jelit u samic. Formaldehyd spowodował wzrost całkowitej liczby nowotworów złośliwych, chłoniaków i białaczek oraz gruczolaków jąder u samców (Soffritti i in. 2002), natomiast wg Tila i in. (1989) nie stwierdzono raków po podawa- niu formaldehydu z wodą do picia w warunkach eksperymentu. Opisano także przypad- ki nowotworów u zwierząt po podaniu formaldehydu na skórę i po iniekcji podskór- nej (tab. 10).

Tabela 10.

## Występowanie nowotworów u zwierząt doświadczalnych narażanych na formaldehyd

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczur Sprague-Dawley	99 ÷ 100	inhalacyjne narażenie o stężeniu 14,9 mg/m <sup>3</sup> przez całe życie	u zwierząt, które przeżyły, stwierdzono 38 przypadków raka płaskonabłonkowego nosa, 10 przypadków polipów i brodawczaków ( $p = 0,001$ )	<i>Albert</i> i in. 1982; <i>Sellakumar</i> i in. 1985
Szczur Wistar	45 samców w grupie 9 grup	narażenie inhalacyjne, stężenie par formaldehydu: 0; 12,3 i 25 mg/m <sup>3</sup> , 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 4, 8 lub 13 tygodni, a następnie obserwacja przez dalsze 126, 122 i 117 tygodni aż do badania sekcyjnego	rozrost i metaplazję nabłonka nosa stwierdzono u szczurów narażanych na formaldehyd. W grupie kontrolnej stwierdzono 2 przypadki raka tkanki gruczołowej. Zdaniem autorów ujawnione przypadki różnią się od obserwowanych u zwierząt narażanych. W grupie szczurów narażanych na związek o stężeniu 12,3 mg/m <sup>3</sup> stwierdzono łącznie 2 przypadki raka płaskonabłonkowego, natomiast w grupie narażanej na związek o stężeniu 25 mg/m <sup>3</sup> łącznie 10 przypadków, w tym: 2 przypadki gruczolaka polipowatego, 2 przypadki szkliwiaka i 6 przypadków raka płaskonabłonkowego. Te 6 przypadków ( $6/132 = 4,5\%$ ) stwierdzono w grupie narażanej przez 13 tygodni ( $p = 0,01$ )	<i>Feron</i> i in. 1988
Mysz B6C3F1	120 ÷ 121 samic i 119 ÷ 120 samców w wieku 6 tyg.	narażenie inhalacyjne o stężeniu: 0; 2,5; 6,9 lub 17,6 mg/m <sup>3</sup> , 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 24 miesiące, a następnie obserwacja przez następne 6 miesięcy	10 samców i 10 samic z każdej grupy poddawano sekcji w 5. i 12. miesiącu, a następnie 0 ÷ 20 zwierząt z każdej grupy w 18. miesiącu, 17 ÷ 41 zwierząt w 24. miesiącu i 0 ÷ 16 zwierząt w 27. miesiącu eksperymentu. W czasie eksperymentu padło 78 samców i 30 samic z grup kontrolnych, 77 i 34 z grupy o narażeniu 2,5 mg/m <sup>3</sup> ; 81 i 19 z grupy o narażeniu 6,9 mg/m <sup>3</sup> oraz 82 i 34 z grupy o narażeniu na związek o stężeniu 17,6 mg/m <sup>3</sup> . Raki płaskonabłonkowe nosa stwierdzono u 2/17 samców narażanych na związek o największym stężeniu	<i>Gibson</i> 1984; <i>Kerns</i> i in. 1983; <i>Morgan</i> i in. 1986

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczur Fischer 344	120 samic i 119 ÷ 120 samców w wieku 7 tyg.	narażenie inhalacyjne o stężeniu: 0; 2,5; 6,9 lub 17,6 mg/m <sup>3</sup> , 6 h/ dzień, 5 dni/tydzień, przez 24 miesiące, a następnie obserwacja przez następne 6 miesięcy	w czasie eksperymentu padło 6 samców i 13 samic z grupy kontrolnej, 10 i 16 z grupy narażanej na związek o stężeniu 2,5 mg/m <sup>3</sup> i po 19 zwierząt z grupy narażanej na związek o stężeniu 6,9 mg/m <sup>3</sup> oraz 57 i 67 z grupy narażanej na związek o stężeniu 17,6 mg/m <sup>3</sup> . Częstość i rodzaj zmian patologicznych o charakterze nowotworowym w nabłonku nosa u szczurów: ponad połowa (57%) raków płaskonabłonkowych u szczurów w grupie 17,6 mg/m <sup>3</sup> stwierdzono w przedniej części nosa w bocznej części małżowiny nosowej i w części przyległej do bocznej ściany nosa; 26% było zlokalizowanych w części brzusznej przegrody nosowej, 10% w części grzbietowej przegrody i przewodu nosowego oraz 3% w części szczękowo-małowinowej; zmiany patologiczne o charakterze nienowotworowym stwierdzono głównie u zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu	<i>Gibson</i> 1984; <i>Kerns</i> i in. 1983; <i>Morgan</i> i in. 1986
Szczur Wistar	720 samców	przed rozpoczęciem narażenia u 480 szczurów uszkodzono błonę śluzową nosa za pomocą elektrokoagulacji. Po upływie 1 tygodnia 180 szczurów narażano inhalacyjnie na pary formaldehydu o stężeniach: 0; 0,123; 1,23 i 12,3 mg/m <sup>3</sup> przez 6 h/dzień i 5 dni/tyg. Następnie połowa zwierząt, tj. 30 szczurów po elektrokoagulacji i 60 z nieuszkodzonym nabłonkiem narażano przez 28	największą liczbę nowotworów nosa stwierdzono w grupie po elektrokoagulacji 17/58, narażanej na związek o stężeniu 12,3 mg/m <sup>3</sup> przez 28 miesięcy. U 54 zwierząt z grup kontrolnych stwierdzono 1 przypadek nowotworu nosa. Częstość nowotworów nosa w pozostałych grupach wynosiła 0 ÷ 4%	<i>Woutersen</i> i in. 1989

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Złocisty chomik syryjski	88 samców z grup narażanych i 132 z grup kontrolnych	miesiący, a drugą połowę tylko przez 3 miesiące, a okres obserwacji wynosił 25 miesięcy; wszystkie zwierzęta, które przeżyły, zabijano w 29. miesiącu i poddawano badaniu sekcyjnemu	nie stwierdzono nowotworów nosa i dróg oddechowych u żadnego zwierzęcia z grup kontrolnych i narażanych	<i>Dalbey</i> 1982
Złocisty chomik syryjski	50 samców z grup narażanych i 50 z grup kontrolnych	narażenie inhalacyjne o stężeniu 36,9 mg/m <sup>3</sup> , 5 h/dzień, 5 dni/tyg. przez całe życie	nie stwierdzono nowotworów nosa u żadnego zwierzęcia z grup kontrolnych i narażanych	<i>Dalbey</i> 1982
Podawanie z wodą do picia				
Szczur Wistar	2 grupy po 10 samców w wieku 7 tygodni	formaldehyd 0,5-procentowy w wodzie do picia od 8 do 40 tygodni życia	u zwierząt, które pojoły wodę z formaldehydem, stwierdzono 8/10 brodawczaków przedżołądka, w grupie kontrolnej 0/10	<i>Takahashi</i> i in. 1986
Szczur Sprague Dawley	50 samców i 50 samic	10; 50; 100; 500; 1000 lub 1500 mg/l od 7. tygodnia przez całe życie	u zwierząt, które pojoły wodę z formaldehydem, stwierdzono zależny od wielkości dawki wzrost częstości białaczek i mięsaków gładkokomórkowych żołądka i jelit u samic. Niektóre ze stwierdzonych rodzajów nowotworów jelit były opisywane w kontroli historycznej w tym laboratorium	<i>Soffritti</i> i in. 1989
Szczur Sprague Dawley	50 samców i 50 samic	104 tygodnie <i>ad libitum</i> o stężeniach: 1500; 1000; 500; 100; 50; 10 lub 0 mg/l począwszy od 7. tygodnia. Grupa kontrolna to 100 samców i 100 samic. Obserwację zwierząt kontynuowano do ich padnięcia	formaldehyd spowodował wzrost całkowitej liczby nowotworów złośliwych, chłoniaków i białaczek oraz gruczolaków z komórek śródmiąższowych jąder u samców	<i>Soffritti</i> i in. 2002

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Narażenie dermalne				
Mysz	16 samic i 16 samców	miejscowe narażenie 1- lub 10-procentowego 200 µl roztworu formaldehydu 2 razy/tydzień przez 60 tygodni	u wszystkich myszy narażanych na formaldehyd o stężeniach 1- i 10-procentowych nie stwierdzono różnic w częstości nowotworów mózgu, płuca, nosa i skóry. Formaldehyd o stężeniu 10-procentowym powodował natomiast hyperplazję naskórka i owrzodzenie skóry	<i>Iversen i in.</i> 1986
Iniekcja podskórna				
Szczur	10 zwierząt	1 iniekcja/tyg. przez 15 miesięcy – 1 ml 4-procentowego wodnego roztworu, obserwacja całościowa	mięśaki wrzcionowatokomórkowe stwierdzono w miejscu wstrzyknięć u 3 szczurów brak grupy kontrolnej	<i>Watanabe i in.</i> 1954

Dane pochodzące z eksperymentu na samcach szczurów F344 (*Kerns i in.* 1983) stały się podstawą liczbowej oceny ryzyka występowania nowotworów u zwierząt (tab. 11.).

**Tabela 11.**

**Liczba zwierząt z nowotworami nosa w zależności od wielkości stężenia formaldehydu** (*Kerns i in.* 1983)

Stężenie formaldehydu w powietrzu, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas narażenia	Liczba zwierząt z nowotworami nosa (liczba zwierząt w grupie)
0 (0)	6 h/dzień	0 (156)
2,6 (2)	5 dni/tydz.	0 (159)
6,8 (5,6)	104 tyg.	2 (153)
17 (14,3)		94 (140)

*Sitarek i Szymczak* (1997) opisali zależność stężenie-odpowiedź przy zastosowaniu modelu wielostopniowego, którego współczynniki oszacowano metodą największej wiarygodności za pomocą programu GLOBAL86. Stwierdzono, że działanie formaldehydu ma charakter progowy. Można przyjąć, że związek o stężeniach poniżej 0,2 mg/m<sup>3</sup> powoduje tak niewielki wzrost ryzyka nowotworu ( $3,3 \cdot 10^{-7}$ ), że w praktyce ryzyko to można pominąć i przyjąć, że stężenie 0,2 mg/m<sup>3</sup> jest wartością progową. Wielkość dodatkowego ryzyka nowotworu będącego skutkiem pracy przez 40 lat w narażeniu na formaldehyd o stężeniu 1 mg/m<sup>3</sup> wynosi  $2,04 \cdot 10^{-4}$ .

W US EPA w 1987 r. (IRIS 2006) oszacowano, na podstawie tego samego badania, stosując metodę ekstrapolacji (liniowy model wielostopniowy), inhalacyjne ryzyko jednostkowe na poziomie  $1,3 \cdot 10^{-5}$  (µg/m<sup>3</sup>). Zależność ryzyka od wielkości stężenia formaldehydu w powietrzu w przypadku narażenia ciągłego w środowisku życia można przedstawić następująco:

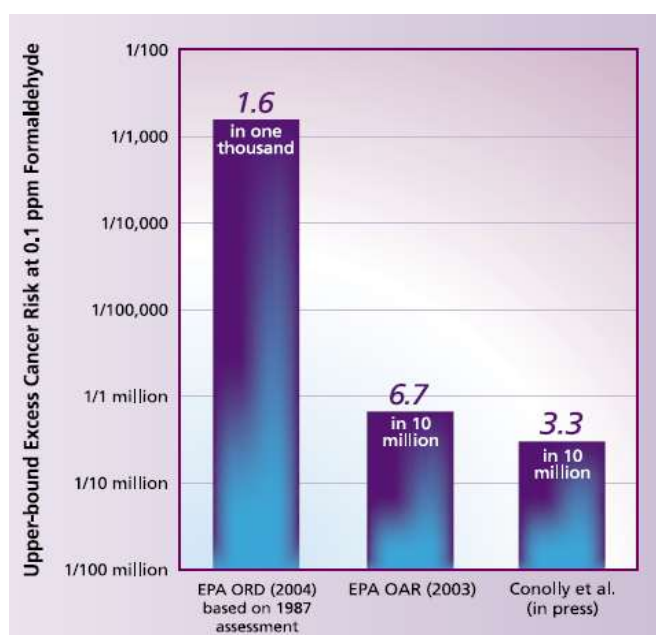
poziom ryzyka	wielkość stężenia, µg/m <sup>3</sup>
10 <sup>-4</sup> (1 w 10 000)	8
10 <sup>-5</sup> (1 w 100 000)	8 · 10 <sup>-1</sup>
10 <sup>-6</sup> (1 w 1 000 000)	8 · 10 <sup>-2</sup> .

W 2004 r. opublikowano (EPA 2004) nowe dane dotyczące oszacowania ryzyka

wystąpienia dodatkowego raka nosa dla narażenia inhalacyjnego na formaldehyd o stężeniu  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  na poziomie  $5,5 \cdot 10^{-9}$  lub dla stężenia  $0,123 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ) na poziomie  $6,7 \cdot 10^{-7}$ . Szacowania dokonano na podstawie danych Office of Air Quality Planning and Standards (<http://www.epa.gov/ttn/atw/toxsource/summary.html>).

Na podstawie modelowania dozymetrycznego (Kimbell i in. 2001a,b; CIIT 1999) oszacowano, że u ludzi zawodowo narażonych na formaldehyd o stężeniu  $0,37 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) przez 40 lat, ryzyko wystąpienia nowotworu wynosi dla niepalących  $1,3 \cdot 10^{-8}$ , natomiast dla palących –  $3,8 \cdot 10^{-7}$ . W piśmiennictwie znaleziono również (OEHHA 2005) inne dane dotyczące inhalacyjnego ryzyka jednostkowego, tj.  $6,00 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Po przyjęciu wielostopniowego modelu oceny ryzyka poziomy ryzyka dla stężeń formaldehydu w powietrzu wynoszących: 1; 0,5 lub  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ , odpowiednio oszacowano na:  $251 \cdot 10^{-6}$ ;  $314 \cdot 10^{-7}$  i  $251 \cdot 10^{-8}$  (WHO 1996).

W ostatnich latach w Chemical Industry Institute of Technology (CIIT 2004) zastosowano program, który zminimalizował niepewność podczas ekstrapolacji danych z gryzoni na ludzi, tzw. 3-D, w którym uwzględniono różnicę w anatomicznej budowie nosa szczura i człowieka. Wzięto także pod uwagę mechanizm powstawania raka nosa w wyniku działania formaldehydu. Gdy cząsteczka formaldehydu osiągnie jądro komórki nabłonka nosa, to może tworzyć wiązanie krzyżowe między DNA i innymi białkami, a te wiązania krzyżowe DNA-białko są usuwane z komórki (naprawa) w ciągu 24 h po zakończeniu narażenia. Oczekuje się, że jeśli naprawa nie nastąpi w tym czasie, to nastąpi replikacja komórki, mutacja, która może prowadzić do raka. Naukowcy z CIIT zmierzili liczbę wiązań krzyżowych DNA-białko w nosie zwierząt w zależności od wielkości narażenia i scharakteryzowali szybkość naprawy w zależności od wielkości stężenia formaldehydu. Informację tę wykorzystano, aby rozwinąć model matematyczny pozwalający przewidywać występowanie nowotworów u szczurów i ludzi w związku z absorpcją formaldehydu. Na rysunku 1. przedstawiono oszacowaną przez CIIT za pomocą modelu 3-D nadwyżkę dodatkowych raków nosa u ludzi narażonych przewlekle na formaldehyd o stężeniu  $0,123 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ) w porównaniu z wartościami szacowanymi przez EPA. W CIIT oszacowano ryzyko wystąpienia dodatkowego raka nosa na poziomie 3,3 na 10 000 000 ludzi (Conolly i in. 2004), w porównaniu z EPA ORD – 1,6 na 1000 i EPA OAR – 6,7 na 10 000 000.



Rys 1. Nadwyżka dodatkowych raków nosa u ludzi narażanych zawodowo na formaldehyd (Conolly i in. 2004)

## Działanie rakotwórcze na ludzi

Badania epidemiologiczne pracowników zawodowo narażonych na formaldehyd są obecnie liczne i dotyczą zasadniczo trzech subpopulacji, tj. badania kohortowe grupy zatrudnionych w przemyśle (głównie produkcja i przetwórstwo formaldehydu i żywic formaldehydowych, przemysł chemiczny i przemysł drzewny) oraz badania kliniczno-kontrolne (*case control*) grupy typowanej z kohort przemysłowych bądź z populacji ogólnej oraz grupy osób pracujących w zawodach nieprzemysłowych w kontakcie z formaldehydem (np.: szpitale, laboratoria i prosektoria). Badania te, mimo dużej ich liczby, dają niejednoznaczne wyniki i nie pozwalają na pełną i niepodważalną ocenę rakotwórczości formaldehydu dla ludzi. Poddane badaniom subpopulacje różnią się znacznie poziomem, czasem i modelem przebiegu narażenia na formaldehyd, jak również potencjalnym lub rzeczywistym narażeniem na inne związki chemiczne. Brak danych ilościowych co do wielkości stężeń formaldehydu w środowisku pracy utrudnia interpretację obserwowanych skutków zdrowotnych. Większość badań charakteryzowała się również ograniczeniami metodycznymi.

Ze względu na uzyskanie pozytywnych wyników badań na zwierzętach, obserwacje u ludzi dotyczyły prześledzenia związku między występowaniem raka nosa i gardła oraz raka zatokowonosowego a narażeniem na formaldehyd. Kontrowersje istniały również wokół potencjalnego związku między zwiększoną zapadalnością na nowotwory płuc i białaczki a zawodowym narażeniem na formaldehyd w przemyśle. Odnosnie do osób zawodowo narażonych w nieprzemysłowych warunkach dane epidemiologiczne zdawały się świadczyć, że istnieje u nich zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory mózgu, zwłaszcza u osób pracujących umysłowo.

*Stayner* i in. (1988) dokonali przeglądu badań epidemiologicznych (*Harrington, Shannon* 1975; *Marsh* 1982; *Liebling* i in. 1983; *Walrath, Fraumeni* 1983; 1984; *Levine* i in. 1984b; *Harrington, Oakes* 1984; *Acheson* i in. 1984; *Stroup* i in. 1984; *Hayes* i in. 1986) i zaobserwowali związek między zawodowym narażeniem na formaldehyd a zachorowaniem na raka nosa. Żaden z badaczy nie stwierdził jednak wcześniej nadwyżki raków nosa w populacji i nie wykazał za pomocą odpowiednich testów statystycznych znamiennego wzrostu ryzyka wystąpienia tego nowotworu u ludzi.

Oceny działania rakotwórczego formaldehydu dokonały wiodące organizacje międzynarodowe w następujący sposób:

- US EPA – grupa B1 (czynnik o możliwym działaniu rakotwórczym dla ludzi; ograniczone dowody działania rakotwórczego z badań epidemiologicznych)
- IARC (2006) – grupa 1. (substancje o działaniu rakotwórczym dla człowieka)
- DFG MAK – grupa 4. (substancje o potencjalnych właściwościach rakotwórczych, w których przypadku genotoksyczność nie odgrywa żadnej roli lub odgrywa tylko rolę marginalną. Nie oczekuje się w ich przypadku znacznego wpływu na ryzyko wystąpienia raka u człowieka przy przestrzeganiu ustalonej wartości MAK. Klasyfikacja opiera się głównie na dowodach potwierdzających, że wzrost proliferacji komórek i zmiany w sposobie ich różnicowania mają istotny związek z mechanizmami działania substancji. W celu scharakteryzowania ryzyka wystąpienia raka rozważa się różnorodne mechanizmy prowadzące do procesu kancerogenezy i charakterystyczne zależności stężenie-czas-odpowiedź
- NIOSH – Ca (potencjalny kancerogen zawodowy)
- NTP – R (substancje o możliwym działaniu rakotwórczym dla człowieka)
- OSHA – Ca (kancerogen – brak kategoryzacji)

– ACGIH – A2 (czynnik podejrzewany o działanie rakotwórcze na człowieka. Liczba danych dotyczących ludzi jest wystarczająca, jednak są one sprzeczne lub niewystarczające, aby zaklasyfikować czynnik do kategorii o potwierdzonym działaniu rakotwórczym lub, że czynnik jest rakotwórczy dla zwierząt doświadczalnych w dawce(kach), drodze(gach) narażenia, jeżeli chodzi o umiejscowienie(nia) i typ(y) histologiczny(e) wywoływanych nowotworów lub na drodze mechanizmu(ów) uważanych za związane z narażeniem pracownika. Klasyfikacja A2 jest stosowana zwłaszcza wtedy, kiedy istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego u ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych, które można wiązać z działaniem na ludzi)

– Komisja UE – Rakotw. Kat. 3. (substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka).

Grupa Robocza IARC (2006) uwzględniła 3 typy nowotworów złośliwych do oceny potencjalnego działania rakotwórczego formaldehydu na ludzi: rak nosogardła, białaczka i rak zatokowo-nosowy. W procesie klasyfikacji pod kątem działania rakotwórczego formaldehydu grupa robocza IARC uwzględniła statystycznie znamienne wzrost występowania zgonów z powodu raków nosogardła w kohorcie składającej się z osób narażonych na formaldehyd w warunkach przemysłowych (praca podczas produkcji i/lub stosowania formaldehydu), (*Hauptmann* i in. 2004), w grupie osób balsamujących zwłoki (*Hayes* i in. 1990) oraz w badaniu *Hansen* i *Olsen* (1995). Choć w innych badaniach kohortowych raportowano mniej przypadków występowania raków nosogardła niż było to oczekiwane (*Coggon* i in. 2003; *Pinkerton* i in. 2004; *Walrath, Fraumeni* 1983) grupa robocza IARC uznała, że obserwowany deficyt nie był znaczący, a możliwości badaczy były niewystarczające do wykrycia raka nosogardła i oceny skutków nowotworowych. Z siedmiu badań kliniczno-kontrolnych raka nosogardła (*Armstrong* i in. 2000; *Hildesheim* i in. 2001; *Olsen* i in. 1984; *Roush* i in. 1987; *Vaughan* i in. 1986a,b; 2000; *West* i in. 1993) w pięciu badaniach wykazano podwyższone ryzyko zachorowania u narażonych na formaldehyd. W IARC uznano, że jest nieprawdopodobne, aby te pozytywne wyniki badań były przypadkowe lub wyjaśnione podejściem tendencyjnym lub stronniczym czy na skutek złego rozpoznania, dlatego na podstawie przytoczonych wyników badań stwierdzono, że istnieją wystarczające epidemiologiczne dowody na to, że formaldehyd wywołuje raka nosogardła u ludzi (*Cogliano* i in. 2005).

Wzrost liczby zgonów z powodu białaczki, głównie typu szpikowego, stwierdzono w sześciu z siedmiu badań osób balsamujących zwłoki, pracowników zakładów pogrzebowych, patologów i anatomopatologów (*Hall, Harrington* 1991; *Hayes* i in. 1990; *Levine* i in. 1984b; *Logue* i in. 1986; *Stroup* i in. 1986; *Walrath, Fraumeni* 1983). *Collins* i *Lineker* (2004) dokonali analizy 18 badań epidemiologicznych przeprowadzonych wśród pracowników narażonych na formaldehyd ze zdiagnozowanymi przypadkami białaczki. Metaanaliza danych wykazała niewielki wzrost zgonów z powodu białaczki u osób balsamujących zwłoki (mRR, *meta-relative risk*, ryzyko względne obliczone za pomocą metaanalizy = 1,6, 95-procentowy przedział ufności, CI<sup>\*\*</sup> = 1,2 ÷ 6,0) i patologów/anatomów (mRR = 1,4, CI = 1,0 ÷ 1,9), ale wzrost ten nie był istotny. Próbowano wyjaśnić ten wzrost zgonów działaniem wirusów. Dotychczas problem występowania nadwyżki przypadków białaczki nie był przedmiotem szczególnych rozważań, ponieważ nie obserwowano białaczki u pracowników zatrudnionych w przemyśle. Badania *Hauptmanna* i in. (2003) oraz *Pinkertona* i in. (2004) stały się początkiem badań

\*\* CI, *confidence interval* -95-procentowy przedział ufności.



nad zależnością między występowaniem białaczki a narażeniem na formaldehyd. Obserwowano wzrost ryzyka ze wzrostem narażenia, chociaż wzrost ryzyka w jednym z badań nie był obserwowany w odniesieniu do innej grupy kontrolnej. Obserwowano długi okres latencji zgonów z powodu białaczki w tych badaniach. Okazało się, że osoby badane były narażone także na benzen. Dane te oceniono jako niewystarczające do oceny zależności między narażeniem na formaldehyd a ryzykiem wystąpienia białaczki. Metaanaliza danych przeprowadzona przez *Collinsa* i *Linekera* (2004) pozwoliła na oszacowanie ( $mRR = 0,9$ ,  $CI = 0,8 \div 1$ ) u pracowników zatrudnionych w przemyśle, u których wykazano narażenie na formaldehyd o dużym stężeniu. Wyniki badań *Coggona* i in. (2003) o znaczącej wiarygodności nie dostarczyły informacji dotyczącej znamienego wzrostu białaczek u pracowników zatrudnionych w przemyśle. Członkowie IARC uważają, że istniejące dowody są niewystarczające, aby twierdzić, że formaldehyd może powodować białaczkę u osób narażonych na formaldehyd w przemyśle.

W kilku badaniach kliniczno-kontrolnych analizowano zależność między narażeniem na formaldehyd a rakiem zatokowonosowym. W dwunastu pracach wykazano wzrost ryzyka gruczolakoraka, obserwując trend dla narażenia skumulowanego (*Luce* i in. 2002). *Olsen* i *Asnaes* (1986) oraz *Hansen* i *Olsen* (1995) wykazali wzrost ryzyka raka zatokowonosowego, szczególnie typu płaskonabłonkowego. Z drugiej strony czynniki trzech badań kohortowych przeprowadzonych na grupach przemysłowych nie wykazały wzrostu ryzyka raka zatokowonosowego (*Coggon* i in. 2003; *Hauptmann* i in. 2004; *Pinkerton* i in. 2004). Uznano więc w Grupie Roboczej dostępne dowody za zbyt ograniczone, aby można było twierdzić, że formaldehyd powoduje raka zatokowonosowego u ludzi narażonych na formaldehyd w przemyśle.

Ostatecznie Grupa Robocza IARC uznała, że formaldehyd jest rakotwórczy dla ludzi i zaklasyfikowała go do grupy 1. na podstawie wystarczających dowodów działania rakotwórczego u ludzi i zwierząt. Klasyfikacja ta jest bardziej rygorystyczna niż dotychczas funkcjonująca, tzn. klasyfikacja formaldehydu do grupy 2A (IARC 1982; 1995).

### ***Wyniki kluczowych badań epidemiologicznych z uwzględnieniem narażenia zawodowego nieprzemysłowego oraz narażenia w przemyśle***

#### *Narażenie zawodowe nieprzemysłowe*

*Harrington* i *Shannon* (1975) oceniali ogólną liczbę zgonów wśród 2079 patologów i 12 944 techników medycznych żyjących i zarejestrowanych w Wielkiej Brytanii w latach 1955-1973. Wskaźnik SMR (*standard mortality ratio*, standaryzowany wskaźnik umieralności) będący stosunkiem zgonów obserwowanych z powodu danej przyczyny do zgonów oczekiwanych, pomnożonym przez 100) dla ogólnej liczby zgonów wynosił dla patologów – 0,6 i dla techników – 0,7. Liczba zgonów z powodu wszystkich nowotworów była mniejsza niż oczekiwana. Wskaźnik SMR dla nowotworów złośliwych układu limfatycznego i hematopoetycznego był podwyższony dla patologów (2,0,  $CI = 0,9 \div 3,9$ ) na 8 zgonów obserwowanych, a nie był podwyższony w grupie techników (0,6,  $0,1 \div 1,6$ ) na 3 zgony obserwowane. Wskaźnik SMR dla nowotworów umiejscowionych w innych układach był  $< 1$ . Badania brytyjskich patologów zostały rozszerzone w 1984 r. przez *Harringtona* i *Oakesa* (1984), którzy włączyli do badań grupę zatrudnioną w latach 1974-1980. Nowa populacja obejmowała 2307 mężczyzn i 413 kobiet. Wskaźnik SMR dla ogólnej liczby zgonów i zgonów z powodu nowotworów wynosił 0,6 dla mężczyzn i odpowiednio 1 i 1,4 dla kobiet. Liczba zgonów z powodu

nowotworów złośliwych mózgu była większa (SMR = 3,3, CI = 0,9 ÷ 8,5) niż oczekiwana u mężczyzn (4 przypadki). Nie stwierdzono przypadków raka nosa lub raka zatok. Kohorta ta została oceniona przez *Halla* (*Hall, Harrington* 1991), który rozszerzył badaną grupę o patologów zatrudnionych do 1986 r. W rezultacie kohorta liczyła 4521 osób (3478 mężczyzn i 803 kobiety). Wskaźnik SMR dla ogólnej liczby zgonów i zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi wynosił < 1 (odpowiednio mężczyźni 0,4 i 0,7 oraz kobiety 0,4 i 0,6). Nie stwierdzono statystycznie znaczącego wzrostu przypadków występowania nowotworów złośliwych mózgu – wskaźnik SMR = 2,4 (CI = 0,9 ÷ 5,2); nowotworów złośliwych układu limfatycznego i krwiotwórczego – wskaźnik SMR = 1,4 (CI = 0,7 ÷ 2,7); piersi – wskaźnik SMR = 1,6 (CI = 0,4 ÷ 4,1 kobiety) i prostaty – wskaźnik SMR = 3,3 (CI = 0,4 ÷ 12 mężczyźni).

*Walrath i Fraumeni* (1983) zbadali grupę 1678 osób balsamujących zwłoki w Nowym Yorku, zmarłych w latach 1925-1980. W grupie mężczyzn o niebiałym kolorze skóry stwierdzono znaczący wzrost zgonów z powodu arteriosklerozy, PMR (wskaźnik umieralności proporcjonalnej) wynosił 1,5 (CI = 1,1 ÷ 2,2; 33 zgony obserwowane) oraz z powodu raka krtani (2 zgony obserwowane) i nowotworów złośliwych układu limfatycznego i hematopetycznego (3 zgony obserwowane). U mężczyzn o białym kolorze skóry wskaźniki PMR wynosiły: 1,1 (CI = 1 ÷ 1,3) dla wszystkich raków; 1,1 (CI = 1 ÷ 1,3) dla przypadków arteriosklerozy; 0,7 (CI = 0,3 ÷ 1,2) dla przypadków rozedmy płuc; 1,3 (CI = 0,9 ÷ 1,9) dla przypadków martwicy wątroby. Wskaźniki PCMR dla innych raków wyniosły: jama ustna i gardło – 1 (CI = 0,4 ÷ 2); jelito grube – 1,3 (CI = 0,9 ÷ 1,9); płuca – 1,1 (CI = 0,9 ÷ 1,40; prostata – 0,8 (CI = 0,4 ÷ 1,40; mózg – 1,4 (CI = 0,6 ÷ 2,7); nowotwory złośliwe układu limfatycznego i hematopetycznego – 1,2 (CI = 0,8 ÷ 1,80; chłoniak – 0,8 (CI = 0,3 ÷ 1,9) i białaczka – 1,2 (CI = 0,6 ÷ 2,1). Nie stwierdzono przypadków raka nosogardła lub raka zatok. Badanych podzielono dodatkowo na 2 grupy: osoby wyłącznie balsamujące zwłoki oraz osoby balsamujące zwłoki i zajmujące się pogrzebami. Wskaźnik PMR dla nowotworów złośliwych mózgu był podwyższony w pierwszej grupie – 2,3 (CI = 0,8 ÷ 5; 6 zgonów obserwowanych), a w drugiej wynosił – 0,9 (CI = 0,2 ÷ 2,7; 3 zgony obserwowane). Różnice stwierdzono także w liczbie zgonów z powodu raka jamy ustnej i gardła: wskaźnik PMR odpowiednio w pierwszej i drugiej grupie wynosił – 2 (CI = 0,8 ÷ 4,1; 7 zgonów obserwowanych) i 0,3 (CI = 0 ÷ 1,5; 1 zgon obserwowany).

*Walrath i Fraumeni* (1984) w podobnym badaniu przeprowadzonym w Kalifornii wśród licencjonowanych osób balsamujących zwłoki między 1916 a 1978 r. (1007 mężczyzn o białym kolorze skóry i 39 mężczyzn o niebiałym kolorze skóry oraz 58 kobiet o białym kolorze skóry i 5 kobiet o niebiałym kolorze skóry) wyznaczyli wskaźniki PMR dla różnych kategorii zgonów: wszystkie przypadki nowotworów – 1,2 (CI = 1 ÷ 1,4; 205 zgonów obserwowanych); choroba niedokrwienna serca – 1,2 (CI = 1,1 ÷ 1,3; 355 zgonów obserwowanych), rozedma płuc – 0,4 (CI = 0,1 ÷ 1; 4 zgony obserwowane), samobójstwo – 1,8 (CI = 1,3 ÷ 2,4; 44 zgony obserwowane); raki jamy ustnej i gardła – 1 (CI = 0,4 ÷ 2; 8 zgonów obserwowanych); raki jelita grubego – 1,4 (CI = 0,9 ÷ 2; 30 zgonów obserwowanych); raki płuc – 0,9 (CI = 0,6 ÷ 1,2; 41 zgonów obserwowanych); raki prostaty – 1,3 (CI = 0,8 ÷ 2; 23 zgony obserwowane); złośliwe nowotwory mózgu – 1,7 (CI = 0,8 ÷ 3,2; 9 zgonów obserwowanych); nowotwory złośliwe układu limfatycznego i hematopetycznego – 1,2 (CI = 0,7 ÷ 1,9; 19 zgonów obserwowanych); chłoniaki – 1 (CI = 0,2 ÷ 2,8; 3 zgony obserwowane); białaczki – 1,4 (CI = 0,7 ÷ 2,4; 12 zgonów obserwowanych). Nie stwierdzono przypadków zgonów z powodu raka przewodów nosowych (0,6 oczekiwanych). Wskaźniki PMR w zależności od długości latencji (< 20 lat i > 20 lat) wyniosły 2 i 1,9 dla złośliwych nowotworów mózgu i 1,2 oraz 2,2 dla białaczek.

W badaniach *Levina* i in. (1984b) przeprowadzonych w Ontario, w Kanadzie na grupie 1477 pracowników balsamujących zwłoki w latach 1928-1977 liczba zgonów obserwowanych i oczekiwanych była porównywalna. Oszacowano wskaźniki SMR dla wszystkich zgonów i nowotworów złośliwych odpowiednio: 1 (CI = 0,9 ÷ 1,1) i 0,9 (CI = 0,7 ÷ 1,1). Dla specyficznych raków liczba zgonów obserwowanych i zgonów oczekiwanych wynosiła: rak jamy ustnej i gardła (1 i 2,1); rak nosa, ucha środkowego i zatok (0 i 0,2); rak płuc (19 i 20,2); nowotwór złośliwy mózgu (3 i 2,6); nowotwory złośliwe układu limfatycznego i hematopetycznego (SMR – 1,2; 8 i 6,5) oraz białaczki (4 i 2,5).

*Logue* ocenił liczbę zgonów wśród 5585 patologów w latach 1962-1977 (*Logue* i in. 1986). Wskaźniki SMR wynosiły: 0,7 – raki jamy ustnej i gardła (4 – obserwowana liczba przypadków); 0,2 – raki układu oddechowego ( $p < 0,01$ ), (14); 0,8 – raki układu pokarmowego (36); 0,5 – nowotwory złośliwe układu limfatycznego i hematopetycznego inne niż białaczki (5) oraz 1,1 – białaczki (7).

*Stroup* i in. (1986) obserwowali anatomów narażonych na rozpuszczalniki, bejce i konserwanty. Badana kohorta składała się z 2317 mężczyzn. Wyznaczono wskaźniki SMR dla: raka płuc – 0,3 (CI = 0,1 ÷ 0,5); białaczki – 1,5 (CI = 0,7 ÷ 2,7) i nowotworów złośliwych mózgu – 27 (CI = 1,3 ÷ 5) w celu porównania z populacją ogólną. W odniesieniu do grupy składającej się z członków American Psychiatric Association wskaźniki SMR w latach 1900–1969 wynosiły: dla raka płuc – 0,5 (CI = 0,2 ÷ 1,1) i dla nowotworów złośliwych mózgu – 6 (CI = 2,3 ÷ 15,6). U każdego z 10 anatomów, który zmarł z powodu nowotworu złośliwego mózgu między 1925 i 1979 r., stwierdzono glejaka złośliwego. Wzrost ryzyka białaczki był ograniczony do białaczki szpikowej.

*Hayes* i in. (1990) zidentyfikowali 6651 pracowników balsamujących zwłoki w zakładach pogrzebowych USA w latach 1975-1985 i wyznaczyli wskaźniki PMR:

- wszystkie raki – 1,1 (CI = 1 ÷ 1,2; 900 zgonów obserwowanych) w grupie osób o białej skórze i 1,1 (CI = 0,9 ÷ 1,3; 102 zgony obserwowane) w grupie osób pozostałych

- choroba niedokrwienna serca – 1,1 (CI = 1,1 ÷ 1,2; 1418 zgonów obserwowanych) w grupie osób o białej skórze i 1,5 (CI = 1,2 ÷ 1,7; 135 zgonów obserwowanych) w grupie osób pozostałych – wskaźniki podwyższone w obu grupach

- rozedma płuc – 1 (CI = 0,8 ÷ 1,4; 48 zgonów obserwowanych) w grupie osób o białej skórze i 0,5 (CI = 0,1 ÷ 2,6; 1 zgon obserwowany) w grupie osób pozostałych.

Dla specyficznych raków wskaźniki PMR wynosiły:

- jama ustna i gardło: osoby o białej skórze – 1,2 (0,8 ÷ 1,7; 26 zgonów obserwowanych), pozostałe osoby – 1,3 (0,3 ÷ 3,2; 4 zgony obserwowane)

- nosogardło: osoby o białej skórze – 1,9 (0,4 ÷ 5,5; 3 zgony obserwowane), pozostałe osoby – 4 (0,1 ÷ 22; 1 zgon obserwowany)

- grube jelito: osoby o białej skórze – 1,2 (1 ÷ 1,4; 95 zgonów obserwowanych), pozostałe osoby – 2,3 (1,3 ÷ 1,8; 16 zgonów obserwowanych)

- zatoki: 0 zgonów obserwowanych i 1,7 oczekiwanych łącznie w obu grupach

- płuca: osoby o białej skórze – 1 (0,9 ÷ 1,1; 285 zgonów obserwowanych), pozostałe osoby – 0,8 (0,5 ÷ 1,1; 23 zgony obserwowane)

- prostata: osoby o białej skórze – 1,1 (0,8 ÷ 1,3; 79 zgonów obserwowanych), pozostałe osoby – 1,4 (0,8 ÷ 2,1; 19 zgonów obserwowanych)

- nowotwory złośliwe układu limfatycznego i hematopoetycznego: osoby o białej skórze – 1,3 (1,1 ÷ 1,6; 100 zgonów obserwowanych), pozostałe osoby – 2,4 (1,4 ÷ 4; 15 zgonów obserwowanych).

Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego i limfatycznego oraz mózgu nie zależało w momencie zgonu od rodzaju wyko-

nywanej pracy, regionu geograficznego czy wieku. W przypadku nowotworów złośliwych układu hematopoetycznego i limfatycznego wskaźniki PMR były znacząco podwyższone dla białaczki szpikowej (1,6; C = 1 ÷ 2,3; 24 zgony obserwowane) i białaczki nieokreślonego typu (2,3; C = 1,4 ÷ 3,5; 20 zgonów obserwowanych).

### *Narażenie w przemyśle*

Na podstawie wyników badań kliniczno-kontrolnych nowotworów nosa i zatok nosowych oraz nasogardzieli, które przeprowadzono w Danii, badacze przypuszczają, że mogą być one związane z uprzednim narażeniem na formaldehyd. Obserwowano statystycznie znamienne wzrost ryzyka raka nosa i zatok (839 przypadków, RR – ryzyko względne = 2,8 w porównaniu z 2465 przypadkami w grupie kontrolnej). Jednak po uwzględnieniu jednoczesnego narażenia na pył drzewny, związek przyczynowy okazał się statystycznie nieznamienne – wskaźnik RR = 1,6 (*Olsen* i in. 1984).

Natomiast wyniki innych badań przeprowadzonych w Danii, Finlandii i Szwecji nie wykazały związku między narażeniem na formaldehyd a zapadalnością na choroby nowotworowe jamy nosowej (*Hernberg* i in. 1983). Takiego powiązania nie wykryto również u pracowników z nowotworami układu oddechowego, zatrudnionych w przemyśle drzewnym w Finlandii (*Kaupinen* i in. 1986; *Olsen, Dossing* 1982).

*Brinton* i in. (1984) przeprowadzili badanie 160 pacjentów ze zdiagnozowanym pierwotnym złośliwym rakiem nosa i zatok. Zaobserwowano znacząco podwyższone ryzyko gruczolakoraka u mężczyzn zatrudnionych w przemyśle drzewnym i produkcji mebli oraz u kobiet zatrudnionych w przemyśle tekstylnym (szczególnie w narażeniu na „ciężkie pyły”). Raki nosa i zatok były związane z paleniem tytoniu. Wskaźnik RR dla narażenia na formaldehyd u mężczyzn wynosił – 0,28, u kobiet – 0,48, łącznie – RR = 0,35 (CI = 0,1 ÷ 1,8) i był porównywalny do wskaźnika RR dla osób palących tytoń – RR = 1,22 (CI = 0,8 ÷ 1,9).

*Acheson* i in. (1984) przeprowadzili badania wśród pracowników zatrudnionych w przemyśle tworzyw sztucznych i znaleźli znaczący wzrost zgonów z powodu raka płuc (SMR = 124, CI = 104 ÷ 148) oraz trend wzrostu liczby zgonów wraz z wielkością narażenia na formaldehyd. Znamienność statystyczną wykazano zarówno w stosunku do populacji ogólnej Anglii, jak i Wielkiej Brytanii, ale nie w stosunku do populacji lokalnej. Nie stwierdzono zgonów z powodu raka nosa lub nosogardła, nawet wśród mężczyzn narażonych dłużej niż 5 lat na formaldehyd o stężeniu > 2,46 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm). Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania raka krtani, jamy ustnej, prostaty, skóry, układu pokarmowego, nerek, pęcherza, białaczki i nowotworów mózgu. Nie znaleziono dowodów na wzrost zachorowania na raka płuc ze wzrostem skumulowanej dawki formaldehydu. Autorzy konkludują, że ich badania nie potwierdziły hipotezy, że formaldehyd jest kancerogenem dla ludzi. Podkreślono jednak małą liczebność badanej populacji, która liczyła 605 dorosłych mężczyzn.

*Coggon* i in. (1984) wykazali w bardzo obszernym badaniu opartym na analizie świadectw zgonów (598 przypadków raka płuc) istotnie podwyższone ryzyko raka płuc u osób wykonujących zawody wskazujące na narażenie na formaldehyd (ryzyko względne przy dużym narażeniu OR = 0,9 (CI = 0,6 ÷ 1,4), a przy narażeniu sporadycznym OR = 1,5 (CI = 1,2 ÷ 1,8). Podkreślono, że w powietrzu środowiska pracy występowały również inne kancerogeny wywołujące raka płuc, np. azbest.

Badanie 759 histologicznie zweryfikowanych raków nosa (287 przypadków), zatok przynosowych (179 przypadków), nosogardła (293 przypadki) i 2465 osób z rakiem w grupie nienarażanej zdiagnozowano w Danii w latach 1970-1982. Informację

dotyczącą przebiegu pracy zawodowej uzyskano z systemu krajowego. Narażenie na formaldehyd wśród mężczyzn i kobiet wynosiło 4,2 i 0,1%, odpowiednio wskaźnik RR wynosi 2,3 (CI = 0,9 ÷ 5,8) dla raka płaskonabłonkowego i 2,2 (CI = 0,7 ÷ 7,2) dla gruczolakoraka nosa i zatok przynosowych (Olsen, Asnaes 1986).

Hayes i in. (1986) stwierdzili podobną słabą, nieznamienną statystycznie zależność, analizując przypadki nowotworów jamy nosowej w stanie Washington w USA. Zbadali oni 116 mężczyzn, u których rozpoznano w latach 1978-1981 raki nabłonka wyściełającego jamę nosową i zatok przynosowych. W wywiadzie uwzględniono informacje dotyczące narażenia zawodowego i nawyków. Znacznie podwyższone ryzyko gruczolakoraka – OR (iloraz szans = 26, CI = 7 ÷ 99) było związane z wysokimi poziomami narażenia na pył drewna. Oddzielna analiza 45 przypadków raka nosowozatokowego typu płaskonabłonkowego u osób, które nie były narażone na pył drewna, wykazała wzrost ryzyka ze wzrostem narażenia na formaldehyd. Wskaźnik OR dla umiarkowanego i średniego narażenia wynosił 2,7 (CI = 0,8 ÷ 8,8).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez Blair i in. (1986; 1987) oraz Vaughan i in. (1986a,b) wykazano statystycznie znamiennej związek między występowaniem raka dróg oddechowych i narażeniem na formaldehyd lub materiały zawierające formaldehyd.

Blair i in. (1986) przeprowadzili badanie pracowników zatrudnionych w 10 zakładach przemysłowych USA do 1979 r., w których formaldehyd był produkowany lub używany przed 1966 r. Kohorta składała się z 26 561 osób (20 714 białych mężczyzn, 1839 czarnych mężczyzn, 3104 białych kobiet, 26 czarnych kobiet, a także 878 osób bez podanej informacji o kolorze skóry i płci):

- pracownicy nienarażeni – 11%
- narażeni na formaldehyd o stężeniu < 0,12 mg/m<sup>3</sup> – 12%
- narażeni na formaldehyd o stężeniach 0,6 ÷ 2,5 mg/m<sup>3</sup> – 40%
- narażeni na formaldehyd o stężeniach 0,12 ÷ 0,6 mg/m<sup>3</sup> – 34%
- narażeni na formaldehyd o stężeniu ≥ 2,5 mg/m<sup>3</sup> – 4%.

Obliczone wskaźniki SMR wynosiły:

- wszystkie przypadki zgonów: biali mężczyźni – 1 (CI = 0,9 ÷ 1); białe kobiety – 0,9 (CI = 0,8 ÷ 1); czarni mężczyźni – 0,8 (CI = 0,7 ÷ 0,9)
- przypadki zgonów z powodu raka: biali mężczyźni – 1 (CI = 0,9 ÷ 1,1); białe kobiety – 0,8 (CI = 0,6 ÷ 1); czarni mężczyźni – 0,7 (CI = 0,5 ÷ 1).

Nie stwierdzono wzrostu przypadków występowania zgonów z powodu rozedmy płuc (SMR = 0,9, CI = 0,7 ÷ 1,3) ani z powodu martwicy wątroby (SMR = 0,9, CI = 0,7 ÷ 1,1) wśród białych mężczyzn czy znamiennego wzrostu zgonów z powodu raka w grupie narażanej zarówno u kobiet, jak i mężczyzn o białym i czarnym kolorze skóry. U narażanych białych mężczyzn ryzyko zgonów z powodu białaczek wynosiło (SMR = 0,8, 95% CI = 0,5 ÷ 1,2; obserwowano 19 przypadków zgonów), a ryzyko z powodu złośliwych nowotworów mózgu (SMR = 0,8, CI = 0,5 ÷ 1,3; obserwowano 17 przypadków zgonów). Dwa przypadki raka nosa wystąpiły u białych mężczyzn w porównaniu z 2,2 oczekiwanymi. Ryzyko raka nosogardła było podwyższone (SMR = 3,2, CI = 1,3 ÷ 6,6; obserwowano 7 przypadków zgonów), 1 przypadek wystąpił u osoby nienarażonej, a 1 u osoby nienarażonej na pył zawierający cząstki żywicy. Ryzyko zgonu z powodu raka nosogardła (5 przypadków zgonów) u białych mężczyzn narażonych na formaldehyd oraz pył żywic kształtowało się następująco (Blair i in. 1987):

- pracownicy nienarażeni – 0 zgonów
- narażeni na formaldehyd o stężeniu  $< 0,6 \text{ mg/m}^3$  – 1,9 (1 zgon)
- narażeni na formaldehyd o stężeniach  $0,6 \div 6,8 \text{ mg/m}^3$  – 4 (2 zgony)
- narażeni na formaldehyd o stężeniu  $\geq 6,8 \text{ mg/m}^3$  – 7,5 (2 zgony).

W tych samych grupach wskaźnik SMR dla raka jamy ustnej wyniósł odpowiednio: 0 (0,2 zgonów); 4,6 (3 zgony); 0 (0 zgonów).

Oszacowane wskaźniki SMR raka płuc pracowników narażonych i nienarażonych wynoszą: 1,1 (CI =  $1 \div 1,3$ ) i 0,9 (CI =  $0,7 \div 1,2$ ) w grupie białych mężczyzn; 1,3 (CI =  $0,6 \div 2,5$ ) i 1,7 (CI =  $0,7 \div 3,5$ ) w grupie białych kobiet; 0,7 (CI =  $0,4 \div 1,3$ ) i 0,6 (CI =  $0,1 \div 1,7$ ) w grupie białych mężczyzn. Porównanie ryzyka w grupach narażonych wytypowanych spośród mężczyzn rasy białej w zależności od wielkości stężenia formaldehydu przedstawia się następująco:

- 1,7 (35 zgonów)  $< 0,12 \text{ mg/m}^3$
- 1,6 (70 zgonów)  $0,12 \div 0,5 \text{ mg/m}^3$
- 1,8 (125 zgonów)  $0,6 \div 2,3 \text{ mg/m}^3$
- 0,8 (6 zgonów)  $> 2,5 \text{ mg/m}^3$ .

Znamienny wzrost liczby zgonów z powodu raka płuc stwierdzono u robotników (natomiast nie wykazano go u menadżerów i pracowników administracyjnych), (wskaźnik SMR = 1,2, CI =  $1 \div 1,4$ ; 219 przypadków obserwowanych). Dalsza analiza tej kohorty pod kątem zgonów z powodu raka płuc (*Blair* i in. 1990) uwzględniająca takie czynniki, jak: czas, intensywność narażenia, kumulację oraz stężenia pikowe i średnie, wykazała brak zależności stężenie-odpowiedź. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia dodatkowego raka płuc u pracowników narażonych wyłącznie na formaldehyd (wskaźnik SMR = 1, CI =  $0,8 \div 1,2$ ; 88 przypadków obserwowano). Ryzyko raka płuc było podwyższone, gdy uwzględniono narażenie na formaldehyd i inne czynniki (SMR = 1,4, CI =  $1,2 \div 1,7$ ; 124 przypadki obserwowane), np. narażenie na azbest, antyutleniające, sadzę, barwniki, melaminę, fenol, mocznik i pyły drewna.

Wyniki badań *Blaira* podlegały wielokrotnie weryfikacji w następnych latach, m.in. również pod kątem prawidłowego rozpoznania diagnozy raka nosogardła oraz korelacji nadwyżek zgonów z dawką skumulowaną. Uznano, że jeden z przypadków raka nosogardła był niewłaściwie sklasyfikowany, co znacznie osłabiło rezultaty, a wyniki analizy nadwyżek zgonów z uwzględnieniem wielkości narażenia były niespójne. Analiza narażenia wykazała, że tylko 3% osób narażano na formaldehyd o stężeniu  $> 2,46 \text{ mg/m}^3$  (2 ppm). Stwierdzono, że badanie to nie dostarczyło dowodów przyczynowych dotyczących działania rakotwórczego formaldehydu na ludzi (*McLaughlin* 1994). *Sterling* i *Weinkam* (1988) po reanalizie badania *Blaira* (1986) stwierdzili znamienny wzrost ryzyka wystąpienia raka płuc jako funkcji czasu narażenia łącznego na związek o dużym stężeniu. Obserwowano także znamienny wzrost ryzyka wystąpienia raka płuc u pracowników zatrudnianych na godziny w porównaniu z pracującymi na pełnym etacie.

*Vaughan* wskazał na możliwość wzrostu ryzyka nowotworów nosogardła na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących narażenia na formaldehyd w pomieszczeniach mieszkalnych (*Vaughan* i in. 1986a,b). U ludzi mieszkających przez 1 ÷ 9 lat w przyczepach mieszkalnych wskaźnik umieralności wynosił 2,2, a dla okresu zamieszkania powyżej 10 lat – 5,5, aczkolwiek ze względu na małą liczbę obserwowanych przypadków wyniki badań nie były statystycznie znamienne.

Vaughan i in. (1986a) poddali badaniom 415 pacjentów z rakiem nosa, zatok i gardła podających w wywiadzie, że byli narażeni zawodowo na formaldehyd. W analizie badań uwzględniono także takie czynniki, jak picie alkoholu i palenie papierosów. Wskaźnik OR dla raka nosa i zatok wynosił:

- niski poziom narażenia (*low exposure*) 0,8 (CI = 0,4 ÷ 1,7; 9 przypadków)
- umiarkowany poziom narażenia (*medium exposure*) 0,3 (C = 0 ÷ 1,3; 3 przypadki)
- „wysoki poziom narażenia” (*high exposure*) 0,3 (C = 0 ÷ 2,3).

Wskaźnik OR dla raka jamy nosowogardłowej wynosił odpowiednio: 1,2 (C = 0,5 ÷ 3,3); 1,4 (C = 0,4 ÷ 4,7); 2,1 (C = 0,6 ÷ 7,8), a dla raka części ustnej gardła: 0,8 (C = 0,5 ÷ 1,4); 0,6 (CI = 0,1 ÷ 2,7) i 1,5 (CI = 0,7 ÷ 3,0).

Roush stwierdził, że nie występuje wzrost ryzyka raka nosowozatokowego lub raka nosogardła u pracowników narażonych w: przemyśle tekstylnym, metalowym, rolnictwie, przemyśle drzewnym, przemyśle farb i lakierów oraz zatrudnionych w narażeniu na farby i lakiery. Na podstawie uzyskanych rezultatów badań można jednak stwierdzić związek między rakiem nosogardła u starszych mężczyzn a narażeniem ich przez okres 20 lat lub przez okres dłuższy na formaldehyd o stężeniach > 1,23 mg/m (1 ppm). Badania przeprowadzono na grupie 371 mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem nosowozatokowym lub rakiem nosogardła (Roush i in. 1987).

Stayner i in. (1988) przeprowadzili retrospektywne badania kohortowe w przemyśle tekstylnym na grupie 11030 osób narażonych na formaldehyd o średnim stężeniu 0,18 mg/m<sup>3</sup> (0,15 ppm), których wyniki nie wykazały raków nosa u badanych. Autorzy tych badań sugerowali, że stężenia pikowe były znacznie wyższe. Nie obserwowano znamienego wzrostu liczby zgonów z powodu raka tchawicy, oskrzeli i płuc, natomiast liczba zgonów z powodu raka jamy ustnej (4 przypadki obserwowane przy 1,2 oczekiwanych, SMR = 343), białaczki oraz pozostałych nowotworów układu limfatycznego wzrastała ze wzrostem narażenia. Raki jamy ustnej i białaczki (mięsak limfatyczny, mięsak siateczkowokomórkowy i leukemia) występowały u pracowników narażonych w latach 1955-1962 na formaldehyd o bardzo dużym stężeniu.

Gardner (1993) opublikował wyniki innego badania kohortowego obejmującego ponad 14 000 pracowników sześciu zakładów w Wielkiej Brytanii. Podczas badań oceniano nie tylko umieralność, lecz także zachorowalność na nowotwory, ponieważ dwie główne lokalizacje, tj. nowotwory nosa i nosogardła miały przeżywalność określaną na 58 i 41%. Nie stwierdzono nadwyżek raka nosa (1 przypadek obserwowany i 1,74 przypadków oczekiwanych) i nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu raka nosogardła. Odnotowano natomiast niewielką nadwyżkę nowotworów płuca, ale w zakładzie, gdzie występowało jednocześnie narażenie na chrom oraz azbest. Należy też podkreślić, że w kohorcie angielskiej aż 29% osób było narażonych na formaldehyd o stężeniu > 2,46 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm).

Hansen i Olsen (1995) oszacowali ryzyko zgonów z powodu raka w Danii w latach 1970-1984 za pomocą wskaźnika SPIR (standaryzowany proporcjonalny wskaźnik zapadalności na raka u osób zatrudnionych od 1964 r. przez dłuższy okres (przynajmniej 10 lat przed postawieniem diagnozy) w 265 zakładach, w których zidentyfikowano narażenie na formaldehyd. Wyniki badań nie potwierdziły hipotezy, że narażenie na formaldehyd jest związane z rakiem płuc (SPIR = 1; 410 przypadków). Znacząco podwyższone ryzyko raka jelita (SPIR = 1,2; 166 przypadków), nerek (SPIR = 1,3; 60 przypadków) i raka zatokowonosowego (SPIR = 2,3; 13 przypadków). Dla raka zato-

kowonosowego ryzyko względne RR wynosiło 3 (CI = 1,4 ÷ 5,7) dla pracowników fizycznych nienarażonych na pył drewna. Wyniki tego badania wskazują, że narażenie zawodowe na formaldehyd powoduje wzrost ryzyka wystąpienia raka zatokowosowego.

*Armstrong* i in. (2000) w latach 1990-1992 zbadali 282 Chińczyków zamieszkających na stałe w Selangor, Federal Territory oraz Malaysia i podających w wywiadzie, że byli narażeni na formaldehyd, u których badaniem histologicznym wykryto raka nosogardła. Nie wykazano znamiennej zależności między rakiem nosa i gardła a narażeniem na formaldehyd (OR = 0,71, CI = 0,34 ÷ 1,43). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na Filipinach wykazano, że ryzyko raka nosa i gardła u osób pracujących w narażeniu na formaldehyd przed 25. rokiem życia w odniesieniu do osób nigdy nienarażonych było 4 razy większe (*West* i in. 1993).

*Vaughan* i in. (2000) przeprowadzili 5-letnie badania populacji Stanów Zjednoczonych potencjalnie narażonej na pył drewna i formaldehyd, z udziałem National Cancer Institutes (SEER program). Wyselekcjonowano przypadki ( $n = 196$ ) z pierwotnie rozpoznany rakiem nosogardła między 1987 i 1993 r. i dobrano grupę kontrolną ( $n = 244$ ) wyselekcjonowaną z populacji ogólnej. W przypadku formaldehydu wyznaczono trend wzrostu ryzyka raka płaskonabłonkowego i nieokreślonego raka nabłonkowego wraz z długością trwania narażenia ( $p = 0,014$ ) oraz dla narażenia skumulowanego ( $p = 0,033$ ), natomiast nie obserwowano trendu dla narażenia na związek o dużym stężeniu (ale nie o stężeniu maksymalnym). Wskaźnik (OR) dla ludzi narażonych na skumulowane stężenia formaldehydu  $> 1,35 \text{ mg/m}^3/\text{lata}$  ( $1,10 \text{ ppm/lata}$ ) wynosił 3 (CI = 1,3 ÷ 6,6) w porównaniu z osobami nienarażonymi. Nie stwierdzono zależności między potencjalnym narażeniem na formaldehyd a rakiem niezróżnicowanym i nierogowaciejącym. Rezultaty te potwierdziły hipotezę o zależności narażenia zawodowego na formaldehyd a zachorowaniem na raka nosogardła. Zależność ta wydaje się specyficzna w przypadku raka płaskonabłonkowego.

*Hildesheim* przeprowadził badania zależności występowania raka nosogardła a narażenia na pył drewna, formaldehyd i rozpuszczalniki u 375 osób w miejscowości Taipei, w Tajwanie (*Hildesheim* i in. 2001). Większość przypadków ( $> 90\%$ ) zdiagnozowano zgodnie z typem WHO jako typ 2. lub 3. (rak niezróżnicowany i nierogowaciejący), pozostałe jako WHO Typ 1. (rak płaskonabłonkowy). Jednostki narażone na formaldehyd charakteryzowały się nieznamiennym wzrostem ryzyka raka nosogardła (RR = 1,4, CI = 0,93 ÷ 2,2). Narażonych na formaldehyd  $> 10$  lat charakteryzował wskaźnik RR = 1,6 (CI = 0,91 ÷ 2,9).

*Luce* i in. (2002) w badaniach zależności raka nosowozatokowego i narażenia zawodowego przeanalizowali 195 przypadków gruczolaka (169 mężczyzn i 26 kobiet), 432 przypadki raka płaskonabłonkowego (330 mężczyzn i 102 kobiety) oraz przypadki zachorowania na ten typ raka w grupie kontrolnej złożonej z 3136 osób (2349 mężczyzn i 787 kobiet). Znaczący wzrost ryzyka gruczolaka był związany z narażeniem na formaldehyd. Wskaźnik OR dla narażenia na związek o dużym stężeniu wynosił 3 (CI = 1,5 ÷ 5,7) dla mężczyzn i 6,2 (CI = 2 ÷ 19,7) dla kobiet. Podwyższone ryzyko raka płaskonabłonkowego obserwowano u mężczyzn (OR = 2,5, CI = 0,6 ÷ 10,1) i kobiet (OR = 3,5, CI = 1,2 ÷ 10,5) prawdopodobnie narażonych na formaldehyd o dużym stężeniu. Narażenie w przemyśle tekstylnym nie było związane znacząco z podwyższeniem ryzyka gruczolaka u kobiet (wskaźnik OR dla wysokich poziomów narażenia skumulowanego wynosił 2,5 (CI = 0,7 ÷ 9,0)).

*Coggon* i in. (2003) przez 11 lat przeprowadzali badania kohorty 14 014 męż-



czyzn zatrudnionych po 1937 r. w sześciu brytyjskich zakładach produkujących lub stosujących formaldehyd. Wskaźnik SMR wyznaczono w stosunku do populacji ogólnej. Stwierdzono 5185 przypadków zgonów, w tym dwa z powodu raka zatokowosowego (2,3 zgony oczekiwane), a 1 z powodu raka nosogardła (2 zgony oczekiwane). W odniesieniu do populacji ogólnej liczba zgonów z powodu raka płuc była podwyższona u osób pracujących z formaldehydem, szczególnie u narażonych na formaldehyd o największym (z 4 kategorii) narażeniu ( $> 2,46 \text{ mg/m}^3$ ;  $> 2 \text{ ppm}$ ), (SMR = 1,58, CI =  $1,40 \div 1,78$ ), a w odniesieniu do populacji lokalnej wynosiła (SMR = 1,28, CI =  $1,13 \div 1,44$ ). Jakkolwiek stwierdzono nieznamiennie statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka płuc z czasem trwania narażenia na związek o dużym stężeniu (P(trend) = 0,18), to dowody na działanie rakotwórcze formaldehydu u ludzi wydają się jednak niewystarczające.

*Hauptmann* i in. (2004) przeprowadzili badania występowania nowotworów litych wśród 25 619 pracowników zatrudnionych od 1994 r. w dziesięciu zakładach przemysłowych USA, m.in. przy produkcji formaldehydu lub podczas jego stosowania (865 708 osobołat) i wykazano 2099 zgonów z powodu nowotworów litych. Liczba zgonów z powodu nowotworów litych była mniejsza niż oczekiwana w grupie narażonej i nienarażonej na formaldehyd (odpowiednio SMR = 0,91 i 0,78). Stwierdzono statystycznie znamienne wzrost zgonów z powodu raka nosogardła w porównaniu z populacją USA, wskaźnik RR dla raka nosogardła (9 zgonów) wzrastał ze: średnią wielkością narażenia, skumulowanym narażeniem, stężeniem pułapowym i czasem trwania narażenia ( $p$ -trend = 0,066; odpowiednio:  $0,025 < 0,001$  i  $0,147$ ). Nie stwierdzono istotnego związku między narażeniem a rakiem płuc (744 zgonów), nowotworów trzustki (93 zgony), nowotworów mózgu (62 zgony) i prostaty (145 zgonów), chociaż wskaźnik zgonów był podwyższony. Wskaźnik RR dla białaczki szpikowej (30 zgonów) wzrastał ze wzrostem narażenia na stężenia pikowe zdefiniowane jako stężenie mierzone w czasie krótszym niż 15 min. Biorąc pod uwagę narażenie pracowników na niskie stężenia pikowe formaldehydu, tzw. *low peak* ( $0,123 \div 2,33 \text{ mg/m}^3$ ,  $0,1 \div 1,9 \text{ ppm}$ ) wskaźnik RR dla białaczki szpikowej wynosił 2,43 (CI =  $0,61 \div 7,25$ ), a w grupie narażonej na wysokie stężenia pikowe –  $2,46 \div 4,78 \text{ mg/m}^3$  ( $2,0 \div 3,9 \text{ ppm}$ ) i  $> 4 \text{ ppm}$ , 3,46 (CI =  $1,27 \div 9,43$ ), (trend = 0,009). Biorąc pod uwagę grupę narażoną na niskie poziomy wyrażone stężeniem średnim formaldehydu  $0,123 \div 0,49 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \div 0,4 \text{ ppm}$ ), ryzyko (wskaźnik RR) wynosiło odpowiednio: 1,15 (CI =  $0,41 \div 3,23$ ) i 2,49 (CI =  $1,03 \div 6,03$ ) w grupach narażonych na związek o stężeniach  $0,615 \div 1,1 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5 \div 0,9 \text{ ppm}$ ) lub  $\geq 1,23 \text{ mg/m}^3$  ( $1 \text{ ppm}$ ), (trend = 0,088). Podejrzane o działanie rakotwórcze 11 substancji oznaczono w powietrzu środowiska pracy, np.: antyoksydanty, azbest, sadza, barwniki i pigmenty, heksametylenotetramina, melamina, fenol, plastyfikatory, mocznik, pyły drewna i benzen (*Hauptmann* i in. 2003). Powtórna analiza przeprowadzona przez *Marsha* i *Youka* w 2005 r. nie wykazała zależności między narażeniem na formaldehyd a zachorowaniem na raka nosogardła.

*Pinkerton* (2004) ocenił przyczyny zgonów wśród 11 039 pracowników narażonych na formaldehyd przez trzy miesiące lub więcej miesięcy w trzech zakładach przemysłowych produkujących ubrania. Średnie stężenie formaldehydu w latach osiemdziesiątych wynosiło  $0,18 \text{ mg/m}^3$  ( $0,15 \text{ ppm}$ ), a wcześniej występowały narażenia na związek o większym stężeniu. Ogólna liczba zgonów wyniosła 2206 (SMR = 0,92, CI =  $0,88 \div 0,96$ ), a z powodu wszystkich nowotworów złośliwych (SMR = 0,89, CI =  $0,82 \div 0,97$ ) była mniejsza niż oczekiwana w stosunku do populacji Stanów Zjednoczonych. Obserwowano nieznamienny wzrost liczby zgonów z powodu białaczki szpikowej (15

zgonów, SMR = 1,44, CI = 0,80 ÷ 2,37). Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej była większa wśród pracowników narażonych przed 1980 r., wśród pracowników zatrudnionych przez 10 lub więcej lat i wśród pracowników narażonych 20 lub więcej lat. Nie stwierdzono u nich raków nosa i raków nosogardła. Zgony z powodu raków tchawicy, oskrzeli i płuc (147 zgonów, SMR = 0,98, CI = 0,82 ÷ 1,15) nie były podwyższone. Łączna liczba zgonów z powodu białaczki była podwyższona (15 zgonów, SMR = 1,92, CI = 1,08 ÷ 3,17), a łączna liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej była istotnie podwyższona – 8 zgonów, SMR = 2,55, CI = 1,10 ÷ 5,03), (Pinkerton i in. 2004).

## Działanie mutagenne

### *Działania mutagenne na zwierzęta i mikroorganizmy*

W eksperymentach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* obserwowano różnicowane zmiany świadczące o mutagennym działaniu formaldehydu. W limfocytach szczurów narażanych przez 5 dni na formaldehyd o stężeniach 0,6 ÷ 18,4 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzono wzrostu częstości wymian chromatyd siostrzanych lub aberracji chromosomowych (Kligerman i in. 1984). Formaldehyd wstrzyknięty dootrzewnowo myszom w ilości 0,4 ml nie spowodował zwiększenia częstości występowania mikrojąder lub aberracji chromosomowych w komórkach śledziony i szpiku kostnego (Natarajan i in. 1983). Badając stabilność struktury chromosomów komórek szpiku kostnego i makrofagów płuc szczurów przewlekłe narażonych inhalacyjnie, stwierdzono, że formaldehyd działał mutagennie tylko na bezpośrednio narażane komórki (makrofagi), w których obserwowano wzrost liczby pęknięć chromosomów (Dallas i in. 1992). Wykazano wzrost częstości występowania mikrojąder w nabłonku żołądkowo-jelitowym u szczurów, którym podawano formaldehyd dożołądkowo (Migliore i in. 1989). Wiązania krzyżowe DNA-białko wykrywano w nabłonku tchawicy i nosa u szczurów narażanych na formaldehyd (Casanova, Heck 1987; Casanova i in. 1989; 1994; Casanova-Schmitz, Heck 1983; Casanova-Schmitz i in. 1984; Heck, Casanova 1995; Lam i in. 1985; Cosma i in. 1988). W nabłonku nosa szczurów szczepu F344 wiązania krzyżowe białko-DNA wykrywano po narażeniu na formaldehyd o stężeniu 0,369 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm), (Casanova i in. 1994), a u małp o stężeniu 0,861 mg/m<sup>3</sup> (0,7 ppm), (Casanova i in. 1991). W inhalacyjnym badaniu długoterminowym na szczurach (Monticello i in. 1996) mutacje punktowe występowały w genie p53 u 5 z 11 szczurów z nowotworami płuc.

W testach na mikroorganizmach i hodowlach komórkowych ssaków formaldehyd wykazywał zróżnicowany potencjał mutagenny. Aktywacja enzymatyczna na ogół sprzyjała osłabieniu skutku w testach Amesa i w kulturach komórek ssaków. Formaldehyd powodował mutacje u szczepów H/r30R, HS30rR *E. coli*, natomiast nie powodował ich u szczepów NG30 i 016 (Takahashi i in. 1985). W badaniach na szczepach *Salmonella typhimurium* najsilniej działał na szczep TA110, nieco słabiej na TA98 i TA100, a odporny na formaldehyd okazał się szczep TA1535 (Connor i in. 1983; 1985; Pool i in. 1984). W teście z S-azoguaniną formaldehyd był toksyczny i mutagenny dla szczepu TM677 *S. typhimurium* (Temcharoen, Thilly 1983). W komórkach V79 i oocytach chomika formaldehyd powodował wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe (Natarajan i in. 1983; Basler i in. 1985; Schmidt i in. 1986). Formaldehyd wywoływał także mutacje u drożdży, grzybów *Neurospora crassa* i *Aspergillus niduius* oraz u *Dropsophilla melanogaster* i niektórych wirusów (Auerbach i in. 1977; Albert i in. 1982).

## ***Działanie mutagenne na ludzi***

Formaldehyd przejawiał działanie genotoksyczne w hodowlach komórek ludzkich (Grafstrom i in. 1985; Levy i in. 1983). W warunkach in vitro w fibroblastach skóry powodował pęknięcie i fragmentację chromosomów we wszystkich stadiach cyklu komórkowego (Levy i in. 1983). W komórkach nabłonka oskrzelowego powodował sprzężenie białek i DNA oraz wzmożoną syntezę DNA (Grafstrom i in. 1985).

Thomson i in. (1984) nie stwierdzili aberracji chromosomowych i zwiększonej liczby wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w limfocytach u 6 osób personelu laboratorium anatomopatologicznego narażonych na formaldehyd o stężeniach  $2,2 \div 4,7 \text{ mg/m}^3$  (okresowo  $11 \text{ mg/m}^3$ ),  $2 \div 3$  dni/tydzień przez  $4 \div 11$  lat.

Wzrost liczby dicentrycznych i pierścieniowych form chromosomów w limfocytach stwierdzono u 11 z 20 pracowników obsługujących stanowiska impregnacji papieru żywicą formaldehydową narażonych na formaldehyd o stężeniu  $> 1,2 \text{ mg/m}^3$  od 2 do 30 lat, okresowo  $45 \div 90 \text{ min/dzień}$ , średnio  $3,6 \text{ mg/m}^3$  (Bauchinger, Schmid 1985).

Na podstawie wyników badania moczu pobranego od 19 osób personelu prosektorium narażonych na formaldehyd o stężeniach  $0,7 \div 1,6 \text{ mg/m}^3$  minimum 6 miesięcy nie wykazano działania mutagennego związku w teście Amesa u *Salmonella typhimurium* TA100 i TA98 (Connor i in. 1985).

U pięciu z ośmiu studentów kursu anatomii narażonych na formaldehyd o stężeniach  $0,9 \div 2,4 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $1,5 \text{ mg/m}^3$ ) kilka godzin dziennie 2 razy w tygodniu przez 10 tygodni obserwowano wzrost ( $13 \div 20\%$ ) częstości wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach (Yager i in. 1986).

W badaniu, którego celem była ocena częstości aberracji chromosomowych u pracowników zajmujących się obróbką drewna, ale jednocześnie narażonych od 5 do 16 lat na formaldehyd o stężeniach  $0,55 \div 10,36 \text{ mg/m}^3$  nie ujawniono istotnych różnic w zakresie ocenianego parametru między osobami z grupy kontrolnej (19 osób) i z grupy narażonej (20 osób – 10 kobiet i 10 mężczyzn). Grupa Robocza IARC oceniła krytycznie to badanie, wskazując na brak informacji o czynnikach zakłócających (Vargova i in. 1992).

Częstość mikrojąder badano w komórkach błony śluzowej jamy nosowej pracowników zatrudnionych przy produkcji kleju mocznikowo-formaldehydowego i sklejek, którzy byli narażeni na formaldehyd o stężeniach  $0,1 \div 0,39 \text{ mg/m}^3$  i jednocześnie na pył drewna ( $0,23 \div 0,73 \text{ mg/m}^3$  – frakcja respirabilna). Nie stwierdzono zależnego od wielkości stężenia wzrostu liczby mikrojąder, jednakże ich częstość w grupie osób narażonych była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, co – jak sugerują autorzy, może być związane z narażeniem na pył drewna (Ballarin i in. 1992).

W badaniu 29-osobowej grupy studentów pracujących w prosektorium oceniano częstość występowania mikrojąder w komórkach błony śluzowej nosa, jamy ustnej oraz w limfocytach krwi obwodowej. Badania wykonywano przed podjęciem pracy w zakładzie oraz po 9 tygodniach zatrudnienia. Średnie stężenie formaldehydu w miejscu pracy wynosiło  $1,7 \text{ mg/m}^3$ . Ujawniono słabą pozytywną zależność częstości występowania mikrojąder w limfocytach od wielkości narażenia, wzrost częstości występowania mikrojąder w komórkach nabłonka jamy ustnej i brak różnic w ich częstości w komórkach nabłonka jamy nosowej przed rozpoczęciem i po 9 tygodniach narażenia. Grupa Robocza IARC oceniła, że wyniki tych badań nie są wystarczające do oceny działania mutagennego związku (Suruda i in. 1993).

W badaniach DNA komórek limfocytów ludzkich pobranych od pracowników za-

kładów patologicznych narażonych na formaldehyd o średnich stężeniach  $3,4 \div 3,8 \text{ mg/m}^3$  ( $2,8 \div 3,1 \text{ ppm}$ ) stwierdzono znamienne wzrost przypadków występowania wiązań krzyżowych DNA-białko ( $p = 0,03$ ) i rozważano przyjęcie tego wskaźnika za biomarker narażenia na formaldehyd (Shaham i in. 1996; 2003). W badaniach brało udział 186 pracowników (59 mężczyzn i 127 kobiet). Grupę kontrolną stanowiło 213 osób zatrudnionych w administracji szpitali. Średni okres narażenia wynosił 15,9 lat ( $1 \div 51$  lat). Wytypowano 2 grupy: narażonych na formaldehyd o stężeniu około  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5 \div 0,62 \text{ mg/m}^3$ ) i narażonych na formaldehyd o stężeniu około  $2,75 \text{ mg/m}^3$  ( $0,88 \div 6,9 \text{ mg/m}^3$ ).

Burgaz i in. (2001) przeprowadził badania dotyczące wpływu formaldehydu na liczbę mikrojąder w komórkach śluzówki nosa u 23 osób (11 kobiet i 12 mężczyzn) narażonych na formaldehyd o średnim stężeniu  $2,4 \text{ mg/m}^3$  w laboratoriach patologicznych lub  $4,9 \text{ mg/m}^3$  w laboratoriach anatomicznych średnio przez 5 lat ( $1 \div 13$  lat). Średnia częstość występowania mikrojąder była znacząco większa ( $p < 0,01$ ) w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono różnic w grupach osób palących i niepalących oraz między grupą badanych kobiet i mężczyzn. Nie znaleziono zależności stężenie-odpowiedź między długością okresu narażenia a częstością występowania mikrojąder. Ten sam badacz wykazał wzrost częstości występowania mikrojąder ( $p < 0,05$ ) u pracowników fabryki obuwia narażonych na formaldehyd o stężeniach  $2,4 \div 4,9 \text{ mg/m}^3$  średnio przez  $4,7 \pm 3,33$  lat. Badani byli także narażeni na: MEK, heksan i toluen.

He i in. (1998) badali częstość występowania: wymian chromatyd siostrzanych, aberracji chromosomowych i mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej u 13 studentów z kursu anatomii (10 h/dzień, 12 tygodni). Średnie stężenie formaldehydu wynosiło  $3,17 \text{ mg/m}^3$ . Stwierdzono znaczący wzrost aberracji chromosomowych i mikrojąder ( $p < 0,01$ ) oraz wymiany chromatyd siostrzanych ( $p < 0,05$ ).

Nie stwierdzono natomiast znaczących różnic u studentów narażonych na formaldehyd o stężeniach  $0,508 \pm 0,299 \text{ mg/m}^3$  (Ying i in. 1999).

W badaniu pilotowym Shaham i in. (1997) stwierdzili znamienne ( $p = 0,05$ ) wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach krwi obwodowej u 13 pracowników narażonych na formaldehyd w instytutach patologii w porównaniu z grupą kontrolną (20 nienarażonych). Zakres stężeń formaldehydu wynosił  $1,7 \div 2 \text{ mg/m}^3$  w pomieszczeniach i  $8,5 \text{ mg/m}^3$  w komorach laminarnych. Inne badanie Shahama i in. (2002) obejmowało 90 pracowników personelu i 52 osoby nienarażone na formaldehyd. Grupę narażaną podzielono na dwie podgrupy:

- I grupa –  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,05 \div 0,86 \text{ mg/m}^3$ )
- II grupa –  $2,8 \text{ mg/m}^3$  ( $0,9 \div 6,9 \text{ mg/m}^3$ ).

Średni czas narażenia w grupach wynosił 15,4 lat. Najlepszą korelację uzyskano w badaniu całej populacji ( $r^2 = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ). Średnia liczba wymiany chromatyd siostrzanych/chromosom wynosiła w grupie narażonej – 0,27; SE = 0,003, a w grupie nienarażonej – 0,19; SE = 0,004 ( $p < 0,01$ ).

Nieliczne istniejące doniesienia na temat działania formaldehydu na materiał genetyczny osób zawodowo narażonych na ten związek nie są jednoznaczne i niewystarczające do oceny mutagenności formaldehydu w narażeniu zawodowym. Niemiecka Grupa Ekspertów (DFG MAK) zaliczyła formaldehyd do substancji o potencjalnych właściwościach rakotwórczych, w przypadku których genotoksyczność nie odgrywa żadnej roli lub odgrywa rolę marginalną.

## Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat teratogennego i embriotoksycznego działania formaldehydu na ludzi.

*Collins* i in. (2001) przeprowadzili metaanalizę danych uzyskanych w 11 badaniach mających na celu wyznaczenie zależności między częstością występowania spontanicznych poronień a narażeniem zawodowym na formaldehyd. W czterech badaniach uzyskano znacząco większe ryzyko występowania spontanicznych poronień u kobiet narażonych zawodowo na formaldehyd, tj. u pracownic laboratoriów i kosmetyczek oraz u kobiet zatrudnionych w przemyśle drzewnym (*Axelsson* i in. 1984; *Taskinen* i in. 1994; 1999; *John* i in. 1994):

- w populacji laborantek (poroniło 206 kobiet, 329 stanowiło grupę kontrolną) ryzyko względne wynosiło 3,5 (CI = 1,4 ÷ 11), (*Taskinen* i in. 1994); część z kobiet narażanych na formaldehyd była także narażana na ksylen

- wśród 699 kobiet zatrudnionych w przemyśle drzewnym:

- w grupie „duże narażenie” (nie podano wielkości), ryzyko względne wynosiło 3,2 (CI = 1,2 ÷ 8,3)
- w grupie „małe narażenie”, ryzyko względne wynosiło 2,4 (CI = 1,2 ÷ 4,8).

Narażenie na związek o dużym stężeniu było związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na endometriozę (OR = 4,5, CI = 1 ÷ 20), (*Taskinen* i in. 1999).

Według innych danych, zawodowe narażenie na formaldehyd w zakładach włókienniczych (stężenia 1,5 ÷ 4,5 mg/m<sup>3</sup>) zwiększyło częstość występowania zaburzeń menstruacji i ciąży powikłanej u kobiet (*Shumilina* 1975). Wyniki tych badań nasuwają pewne wątpliwości z uwagi na uciążliwe warunki pracy (temperatura 25,5 ÷ 29,5 °C, wilgotność 63 ÷ 76%, praca stojąca związana z koniecznością podnoszenia bel tkanin o masie 30 ÷ 50 kg). Brak regularności menstruacji stwierdzono u kobiet narażonych na formaldehyd emitowany z elementów konstrukcyjnych i izolacyjnych (średnie stężenie wynosiło 0,43 mg/m<sup>3</sup>) pracujących w ośrodku opieki dziennej (*Olsen, Dossing* 1982).

Wyniki innych badań nie potwierdziły związku między dolegliwościami ginekologicznymi bądź poronieniami a narażeniem na formaldehyd u: kobiet pracujących przy produkcji sklejk (*Avdeeva* i in. 1980), pielęgniarek sterylizujących sprzęt medyczny (*Hemminki* i in. 1982) i kobiet narażonych na formaldehyd w mieszkaniach (*Wartew* 1983). Badania ankietowe wykonane u pracownic oddziałów szpitalnych w Finlandii ujawniły, że w kohorcie narażanej na formaldehyd ryzyko poronień spontanicznych wynosiło 8,4%, podczas gdy w grupie referencyjnej – 10,5%. Kohorty były stratyfikowane pod względem wieku, nałogów, liczby poprzednich ciąż oraz okresu ciąży (*Hemminki* i in. 1982). W innym kwestionariuszowym badaniu kobiet zatrudnionych w szpitalach w Finlandii, u których występowały poronienia samoistne lub wady wrodzone u dzieci, stwierdzono, że w 3,7% przypadków poronień kobiety te były narażane na formaldehyd w czasie ciąży. W grupie kontrolnej częstość poronień wynosiła 5,2% (*Hemminki* i in. 1985).

W badaniach grupy 11 mężczyzn, patologów i techników narażonych na formaldehyd w salach sekcyjnych (stężenie 0,7 ÷ 1,6 mg/m<sup>3</sup>) przeprowadzono w odstępach 2- ÷ 3-miesięcznych ocenę jakości nasienia w 3 okresach. Nie ujawniono znamienych anomalii morfologicznych plemników (*Ward* i in. 1983; 1984).

## Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

Podawana dożołądkowo dawka 8 mg/kg/dzień formaldehydu lub inhalacyjne podawanie związku o stężeniu 0,1 lub 1 mg/m<sup>3</sup> ciężarnym samicom szczura powodowało u potomstwa tych samic rozrost komórek nabłonka przewodów żółciowych i obniżony poziom glikogenu w mięśniu sercowym oraz zwiększoną liczbę padnięć zwierząt i zmiany aktywności niektórych enzymów wątroby (*Gofmaker* 1968).

Badania na chomikach (0,5 ml 37-procentowej formaliny, jednorazowo wstrzykniętej śródskórnie), myszach (74 ÷ 185 mg/kg masy ciała/dzień, podawanie dożołądkowe przez 10 dni) i psach (3,1 ÷ 9,4 mg/kg masy ciała/dzień, z pokarmem) nie dostarczyły żadnych dowodów embriotoksycznego bądź teratogennego działania formaldehydu (*Hurni, Ohder* 1973; *Marks* i in. 1980; *Overman* 1985).

Nie stwierdzono także zaburzeń reprodukcji i rozwoju prenatalnego w eksperymencie na 25 szczurach, które były narażane między 6. ÷ 20. dniem ciąży na formaldehyd o stężeniach: 0; 6; 12; 24 lub 49 mg/m<sup>3</sup> (6 h/dzień), a jedynie u szczurów narażonych na związek o największym stężeniu stwierdzono cechy toksycznego działania związku na organizm matki i zmniejszoną masę ciała potomstwa (*Saillenfait* i in. 1989).

U 25 szczurów szczepu Sprague Dawley nie obserwowano wpływu narażenia na formaldehyd o stężeniach: 2,5 lub 12 mg/m<sup>3</sup> (6 h/dzień) między 6. ÷ 15. dniem ciąży na następujące parametry: liczbę implantacji i resorpcji oraz śmiertelność płodów i masę ich ciała (*Martin* 1990).

W dostępnym piśmiennictwie opisano dane o ujemnych skutkach na funkcje rozrodcze zwierząt narażenia na formaldehyd. U samców szczurów po jednorazowym podaniu formaldehydu do żołądka w dawce 200 mg/kg masy ciała nastąpił wzrost liczby atypowych form plemników, czego nie obserwowano po dawce 100 mg/kg masy ciała. W następstwie 5-dniowego podawania dożołądkowego formaldehydu w dawce 100 mg/kg/dzień nie stwierdzono u samców myszy zmian morfologicznych nasienia (*Ward* i in. 1984). Natomiast 13-tygodniowe (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) narażenie samic myszy na formaldehyd o dużym stężeniu (49,2 mg/m<sup>3</sup>) spowodowało zmiany patologiczne w macicy i jajnikach (*Maronpot* i in. 1986).

Szczury (po 6 zwierząt w grupie) otrzymywały 37-procentowy roztwór formaldehydu w dawkach: 0,125; 0,25 lub 0,5 mg/kg w iniekcjach dootrzewnowych przez 5 kolejnych dni. Po wszystkich dawkach obserwowano zmiany morfologiczne nasienia. Stwierdzono zmniejszenie ilości spermy wraz ze wzrostem dawki formaldehydu. Po 3 tygodniach od ostatniej iniekcji nie obserwowano różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (*Odeigah* 1977).

U myszy, które otrzymywały przez 5 kolejnych dni 37-procentowy roztwór formaldehydu w dawkach: 4; 10 lub 30 mg/kg w dootrzewnowej iniekcji, obserwowano zmiany morfologiczne nasienia po wszystkich dawkach oraz zmniejszenie ilości spermy po dwóch największych dawkach formaldehydu (*Yi* i in. 2000).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Dominującą drogą narażenia zawodowego na formaldehyd jest układ oddechowy. Formaldehyd w postaci par lub gazu szybko wchłania się w górnych drogach oddechowych, ze względu na dobrą rozpuszczalność w wodzie, a podany do żołądka również szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Retencja formaldehydu w górnych drogach oddechowych jest rzędu  $95 \div 98\%$  (Dalbey 1982; Egle 1972; Overton i in. 2001; Kimbell i in. 2001a).

W przypadku formaldehydu zaabsorbowanego przez cząstki stałe, np. emitowane z pianki izolacyjnej mocznikowo-formaldehydowej, które mają zdolność głębokiej penetracji dolnych dróg oddechowych, ich retencja, a tym samym retencja formaldehydu jest równie duża (Ballenger 1984; Report... 1984). Wydajność i miejsca absorpcji formaldehydu w drogach oddechowych zależą od budowy anatomicznej nosa, która jest różna u różnych gatunków zwierząt. U szczurów formaldehyd jest prawie w całości absorbowany w jamie nosowej (Chang i in. 1983).

Absorpcja skórna formaldehydu stwierdzona u: szczurów, małp, świnek morskich i królików nie jest znaczna (Iversen 1986; Jeffcoat i in. 1983). Całkowita absorpcja formaldehydu u małp, którym nanoszono na skórę formaldehyd w roztworze wodnym (2 mg  $^{14}\text{C}$  formaldehydu w 200  $\mu\text{l}$  roztworu/18  $\text{cm}^2$  powierzchni skóry), wynosiła  $< 1\%$  po 24 h. U świnek morskich i szczurów, którym nanoszono na skórę formaldehyd w roztworze wodnym (0,1 mg  $^{14}\text{C}$  formaldehydu w 10  $\mu\text{l}$  roztworu lub 11,2 mg w 40  $\mu\text{l}/2 \text{ cm}^2$  powierzchni skóry), oznaczono po 72 h 0,1% znacznika we krwi po małej dawce formaldehydu i 0,09% po dawce większej. Bartnik i in. (1985) wyznaczyli całkowitą absorpcję formaldehydu po naniesieniu na skórę szczura związku o stężeniu 0,1-procentowym w kremie na 48 h, która wyniosła 6,1% dawki podanej w teście okluzyjnym i 3,4% dawki w teście otwartym. Oszacowana przez Fiserovą-Bergerovą (1990) na podstawie własności fizykochemicznych szybkość wchłaniania formaldehydu przez skórę wynosi 2,36  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ .

### Rozmieszczenie

Formaldehyd zarówno u ludzi, jak i u zwierząt jest jednym z produktów przejściowych przemian metabolicznych w komórkach. W organizmie powstaje on z: seryny, glicyny, metioniny, cholicy oraz w procesach demetylacji związków zawierających grupy: *N*-, *O*- i *S*-metylowe. Jest także produktem pośrednim w biosyntezie: puryn, tymidyny i aminokwasów (IARC 2006). Stężenie formaldehydu we krwi u ludzi nienarażonych na formaldehyd wynosiło  $2,61 \pm 0,14 \mu\text{g}/\text{g}$  ( $2,05 \div 3,09 \mu\text{g}/\text{g}$ ), (Heck i in. 1982; 1985).

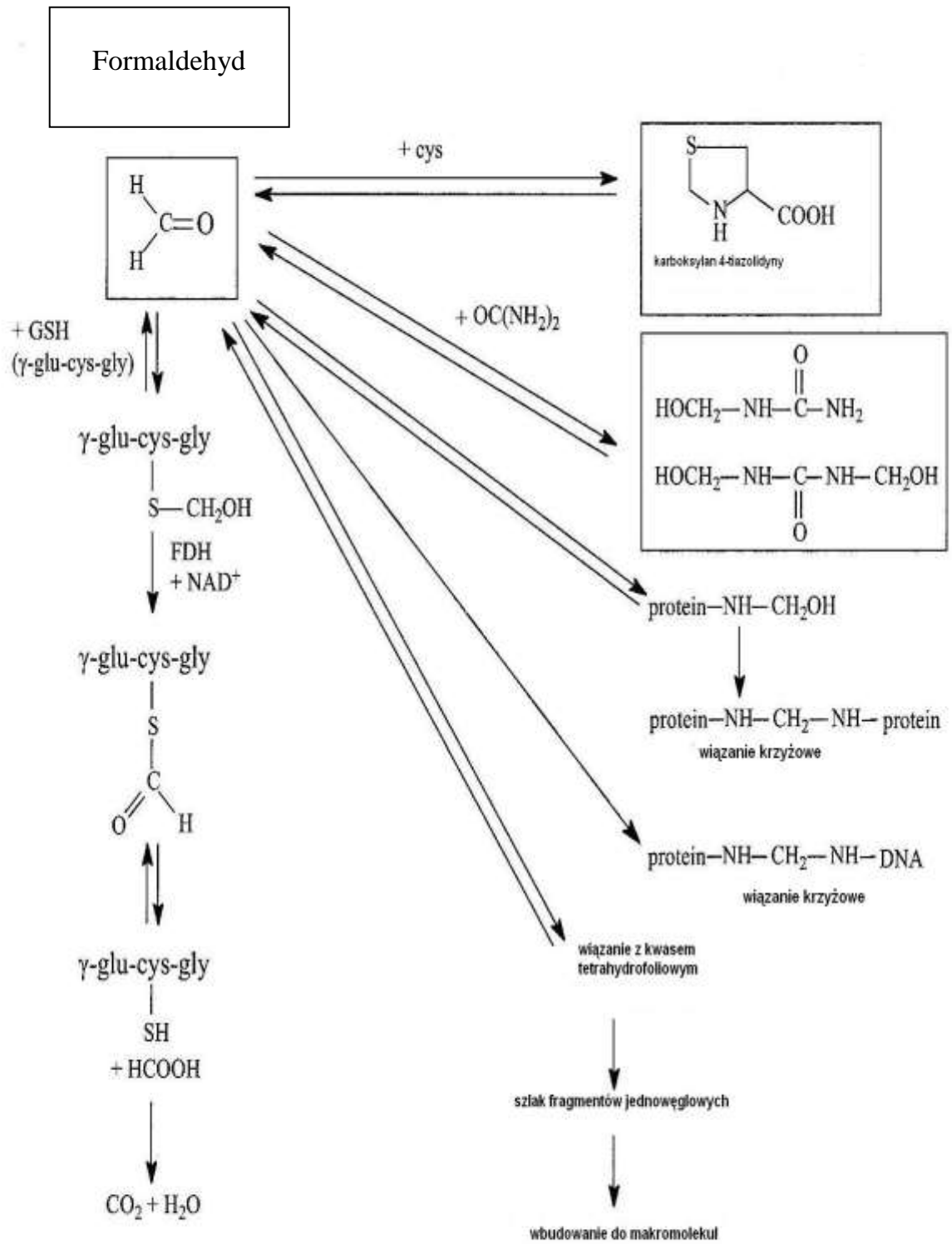
Dokonano oceny stężeń formaldehydu we krwi ochotników bezpośrednio po 40-minutowym narażeniu inhalacyjnym na związek o stężeniu  $2,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Stężenie zmierzone po narażeniu nie było istotnie większe od zmierzonego przed narażeniem i wynosiło  $2,77 \pm 0,28 \mu\text{g}/\text{g}$ , co uzasadniano szybkim metabolizmem związku w erytrocytach ludzkich zawierających dehydrogenazę aldehydową i formaldehydową (IARC 2006).

Po narażeniu inhalacyjnym u szczurów i myszy najwyższy poziom znacznika  $^{14}\text{C}$  formaldehydu obserwowano w śluzówce jamy nosowej, gdzie przekraczał on  $10 \div 100$  krotnie poziomy rejestrowane w płucach, osoczu, żołądku i nerkach (*Casanova-Schmitz, Heck* 1983; *Chang* i in. 1983). Formaldehyd podany innymi drogami niż inhalacyjna znajdowano w dużych stężeniach w: szpiku kostnym, trzustce, wątrobie i mózgu (*Galli* i in. 1983). Prześledzenie rozmieszczenia formaldehydu na poziomie struktur komórkowych i subkomórkowych wykazało, że koncentruje się on głównie we frakcji jądrowej, w której jest zatrzymywany przede wszystkim przez RNA i w mniejszym stopniu przez DNA (IARC 2006).

## Metabolizm

W cyklu przemian metabolicznych formaldehyd ulega w tkankach (przede wszystkim w miejscu wchłonięcia) stopniowemu utlenianiu, najpierw do kwasu mrówkowego lub mrówczanów, a następnie, w końcowej fazie, do ditlenku węgla i wody. Przemiany te są szybkie, półokres zaniku formaldehydu w ludzkim osoczu ocenia się na  $1 \div 1,5$  min (*Heck* i in. 1982), a okres połowicznego zaniku mrówczanów – na  $80 \div 90$  min (*Squire, Cameron* 1984). Pierwszym inicjującym metabolizm etapem jest odwracalne sprzężenie z glutationem zachodzące przy udziale dehydrogenazy formaldehydowej (FDH) i  $\text{NAD}^*$  (forma utleniona dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego). Następnie powstały *S*-formyloglutation w reakcji hydrolizy katalizowanej przez hydrolazę *S*-formyloglutationu ulega rozszczepieniu do glutationu i kwasu mrówkowego. Obecność obydwu enzymów stwierdzono w różnych tkankach organizmu. Niejednokrotnie podkreśla się istotną rolę wewnątrzkomórkowej zawartości glutationu w procesach biotransformacji formaldehydu. W wątrobie ludzkiej *S*-formyloglutation może być prawdopodobnie hydrolizowany także przy udziale glioksalazy II lub niespecyficznych mitochondrialnych enzymów z grupy hydrolaz aldehydowych (IARC 2006; *Toxicological...* 1999). Formaldehyd, który nie został zmetabolizowany przy udziale FDH, może tworzyć wiązania krzyżowe z białkami oraz z białkami i DNA lub może wejść w szlak metaboliczny fragmentów jednowęglowych przez wiązanie z tetrahydrofolanami oraz może zostać wbudowany do biologicznych makromolekuł, co pokazano na rysunku 2. (*Bolt* 1987; *Toxicological...* 1999).





Rys. 2. Proponowany szlak metaboliczny formaldehydu (Bolt 1987)

## Wydalanie

W zasadniczej części formaldehyd jest eliminowany z organizmu jako ditlenek węgla wraz z wydychanym powietrzem.

Wydalanie przez układ oddechowy jest szybkie i po narażeniu inhalacyjnym jego szczyt u szczurów następował w 1 h od momentu wchłonięcia: wydalenie formaldehydu w postaci ditlenku węgla sięgało 46%, a po 40 h – 82% dawki (Johansson, Tjalve 1978). Wydalenie formaldehydu badano u szczurów szczepu Fischer 344 narażanych na [14C]formaldehyd o stężeniach 0,8 lub 16 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h. Około 40% znacznika było wydalone jako ditlenek węgla po 70 h eksperymentu, 17% – z moczem, 5% – z kałem, a 35 ÷ 39% pozostawało w tkankach. Eliminacja 14[C] z krwi była wielofazowa, a połowiczny czas trwania w osoczu wynosił 55 h (Heck i in. 1983)

Eliminacja związku z moczem i kałem ma mniejsze znaczenie, chociaż ilość w ten sposób wydalonego formaldehydu może dochodzić do 20% (IARC 2006). Jako metabolity formaldehydu w moczu znajdowano różnorodne metylowe pochodne aminokwasów: *N*-formylocysteinę, *N,N*-dimetylocystynę i *S*-metylocysteinę pochodzące prawdopodobnie z rozkładu jego połączeń z glutationem i pochodne mocznika: *N*-hydroksymetylomocznik i *N,N*-bis-hydroksymetylomocznik (Mashford, Jones 1982).

Wydalenie mrówczanów z moczem obserwowano u studentów weterynarii narażanych na formaldehyd o małych stężeniach (około 0,61 mg/m<sup>3</sup>), (Gottschling i in. 1984). Średnie stężenie mrówczanów u osób nienarażanych na formaldehyd wynosiło 12,5 mg/l (2,4 ÷ 28,4 mg/l). Nie stwierdzono znamiennych zmian w stężeniu mrówczanów w czasie 3-tygodniowego okresu obserwacji.

Usuwanie formaldehydu w postaci ditlenku węgla zachodzi również, choć w mniejszym stopniu, po wchłonięciu go drogą pokarmową (Galli i in. 1983). U szczurów około 40% podanego dożołądkowo [14C]formaldehydu w dawce 7 mg/kg zostało wydalone jako [14C]ditlenek węgla w ciągu 12 h, 10% z moczem i 1% z kałem (Buss i in. 1964).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Formaldehyd jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, co powoduje, że jest wchłaniany głównie w miejscu kontaktu i tym samym w największym stopniu narażone na jego działanie drażniące są błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych. Wiązanie się związku ze składnikami śluzówki nosa oraz mechaniczne oczyszczanie błony śluzowej stanowi pierwszą barierę. W trakcie kolejnych narażeń klirens śluzowo-rzęskowy zostaje uszkodzony. W śluzówce nosa podrażnieniu ulegają zlokalizowane tam receptory nerwu trójdzielnego, co sprawia, że obserwuje się odruchową reakcję polegającą na zahamowaniu częstości oddychania (Chang i in. 1981; 1983; 1984; Bogdanffy i in. 1987). Patomechanizm zmian niektórych wskaźników respirometrycznych obserwowanych niekiedy przejściowo u osób narażonych zawodowo na formaldehyd nie jest jasny. Nie można wykluczyć, że są one spowodowane reakcjami odruchowymi wynikającymi ze stymulacji głębiej położonych receptorów oskrzelowych (co wydaje się prawdopodobne w przypadku jednoczesnego narażenia na pył ułatwiający penetrację dolnych dróg oddechowych), (Alexandersson i in. 1982) lub zmiany te są związane z ekskrecją histaminy bądź też mają podłoże alergiczne (Ballenger 1984).

Mechanizm działania rakotwórczego formaldehydu nie jest jasny. Reakcje for-

maldehydu z zasadami purynowymi dają pochodne alkilowe, które w dalszych reakcjach mogą ingerować w mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA lub powodować krzyżowe sprzęganie RNA, jednoniciowego DNA i białek (*Casanova-Schmitz, Heck* 1983; *Casanova* i in. 1984; *Toxicological...* 1999; *Schank* 1984).

Do powstania odczynowych zmian hyper-, meta- i dysplastycznych, uważanych często za zmiany przednowotworowe, koniecznym warunkiem wydają się być bezpośrednio wielokrotne procesy uszkodzenia i naprawy komórek nabłonka wyściełającego jamę nosową (IARC 1995; SCOEL 2006; *Toxicological...* 1999). Występowanie nowotworów nosa u szczurów i myszy jest rezultatem przewlekłych procesów rozrostowych spowodowanych działaniem cytotoksycznym substancji. Uzyskana doświadczalnie krzywa zależności dawka-odpowiedź dla wszystkich takich badanych parametrów, jak: uszkodzenie nabłonka nosa, proliferacja komórek, przypadki występowania nowotworów nosa oraz tworzenie wiązań krzyżowych DNA-białko jest bardzo „płaska” po narażeniu na mały zakres stężeń formaldehydu i staje się bardziej „stroma” przy wyższych poziomach stężeń. Uważa się, że w niskich zakresach stężeń formaldehydu, kiedy nie ma praktycznie wzrostu proliferacji komórek, genotoksyczność formaldehydu nie odgrywa praktycznie roli i działanie rakotwórcze formaldehydu nie jest znaczące, co zostało również potwierdzone szacowaniami ryzyka nowotworowego za pomocą odpowiednich modeli matematycznych (*Wytyczne...* 1997; *Bolt* 1987; *Conolly* i in. 2004; *Morgan* i in. 1986; *Squire, Cameron* 1984).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Narażenie na formaldehyd występuje bardzo często łącznie z narażeniem na takie czynniki chemiczne, jak: fenol, cząstki będące produktami rozpadu żywic mocznikowo- i maleinowo-formaldehydowych, pył drewna i wiele innych, najczęściej nie do końca rozpoznanych (*Ballarin* i in. 1992; *Hayes* i in. 1986; *Hansen, Olsen* 1995; *Blair* i in. 1990; *Vaughan* i in. 2000; *Hildesheim* i in. 2001; *Edling* i in. 1987; 1988; *Wilhelmsson, Holmström* 1992).

Dane ilościowe na temat łącznego działania formaldehydu z innymi związkami chemicznymi są nieliczne. Wyniki jednego badania epidemiologicznego zdają się świadczyć, że istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się gruczolaka przy jednoczesnym narażeniu na formaldehyd i pył drewna, który prawdopodobnie uszkadza błonę surowiczą dróg oddechowych czy utrudnia jej regenerację, sprzyjając oddziaływaniu nań rozpuszczonego w wodzie związku obecnego w powietrzu (*Olsen* i in. 1986).

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W ocenie szkodliwego działania formaldehydu na organizm zwierząt i człowieka należy uwzględnić dwa podstawowe skutki zdrowotne – drażniące i rakotwórcze działanie formaldehydu. W tabeli 12. przedstawiono zależność skutków działania drażniącego formaldehydu na ludzi w zależności od wielkości jego stężenia.

**Tabela 12.**

**Skutki działania drażniącego formaldehydu na ochotników i osoby zawodowo narażone na formaldehyd w zależności od wielkości stężenia związku w powietrzu**

Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Skutek	Piśmiennictwo
0,025 ÷ 0,581 (0,02 ÷ 0,47)	próg wyczuwalności węchowej dla kobiet palących	<i>Berglund, Nordin</i> 1992
0,031 ÷ 0,177	próg wyczuwalności węchowej dla kobiet niepalących tytoniu	<i>Berglund, Nordin</i> 1992
0,123 ÷ 2,46 (0,1 ÷ 2)	przypadki podrażnienia oczu	NRC 1980; 1981
0,123 (0,1)	przypadki podrażnienia oczu	ACGIH 2006
0,26 (0,22) zakres 0,05 ÷ 0,6 (0,04 ÷ 0,5) dane pochodzące z badania <i>field study</i> na grupie zawodowo narażonej na formaldehyd; przewlekłe narażenie	> 50% badanych uskarżało się na dyskomfort w nosie	<i>Wilhelmsson, Holmström</i> 1992
0,3 (0,25) narażenie zawodowe	wartość LOAEL zdefiniowana jako wartość stężenia związku powodująca działanie drażniące, które może wystąpić u niewielkiej, lecz znaczącej liczby narażonych pracowników	DECOS 2003; <i>Nordic...</i> 2003
0,3 ÷ 0,615 (0,25 ÷ 0,5)	słabe podrażnienie oczu, nosa i gardła	ACGIH 2006
0,37 (0,3) średnie stężenie pikowe 0,615 (0,5) narażenie zawodowe	wartość stężenia formaldehydu powodująca uczucie podrażnienia oczu i nosa	<i>Alexandersson, Hedenstierna</i> 1988; 1989
0,369 (0,3) z pikami do 0,74 (0,6)	subiektywna wartość NOAEL	<i>Lang i in.</i> 2007
0,5 (0,4)	wartość LOAEL dla działania drażniącego na nos i oczy	<i>Pazdrak i in.</i> 1993
0,615 (0,5) z pikami do 1,23 (1)	obiektywna wartość NOAEL	<i>Lang i in.</i> 2007
0,615 ÷ 1,23 (0,5 ÷ 1)	najmniejsze stężenie wywołujące podrażnienie oczu	DFG 2000
0,615 ÷ 1,8 (0,5 ÷ 1,5)	słabe i łagodne ENT ( <i>slight/ mild</i> ) u 30%, silne reakcje 10 ÷ 20%	ACGIH 2006

cd. tab. 12.

Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Skutek	Piśmiennictwo
0,625 ÷ 1,23 (0,5÷1) 6 h narażenie	podrażnienie oczu u 5 do 25% narażonych (szacowane)	IHF cyt. za SCOEL 2006; <i>Paustenbach</i> i in. 1997
0,738 (0,6)	oszacowane najmniejsze stężenie formaldehydu, które może powodować cytotoksyczne skutki u ludzi	<i>Conolly</i> i in. 2002
1÷1,23 (0,8÷1,0)	trudności w oddychaniu przejawiające się spłyceniem oddechu	ACGIH 2006
1,23 (1)	znaczący wzrost przypadków podrażnienia oczu (szacowany)	SCOEL 2006
1,23 ÷ 3,69 (1 ÷ 3)	podrażnienie oczu, nosa, gardła u większości badanych	IARC 1995
1,23 ÷ 13,53 (1÷11)	podrażnienie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła)	NRC 1980; 1981
< 1,23 (1)	najmniejsze stężenie związku wywołujące podrażnienie nosa i gardła	DFG 2000
1,8 ÷ 3,69 (1,5 ÷ 3,0)	więcej niż 30% badanych wykazuje umiarkowane podrażnienie oczu, nosa i gardła (ENT), a 10 do 20% wykazuje silną reakcję	ACGIH 2006
4,8 ÷ 6,15 (4 ÷ 5)	nietolerancja przedłużonego narażenia u wielu badanych	IARC 1995
6,15 ÷ 36,9 (5 ÷ 30)	skutki ze strony dolnych dróg oddechowych obejmujące zaburzenia czynnościowe płuc	NRC 1980; 1981
12,3 ÷ 24,6 (10 ÷ 20)	trudności w oddychaniu	IARC 1995
> 61,5 (> 50)	poważne uszkodzenia w układzie oddechowym	IARC 1995

W wyniku przewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt na formaldehyd obserwuje się skutki działania drażniącego i zmiany zapalne w górnych drogach oddechowych, których intensywność zależy od wielkości stężenia formaldehydu w powietrzu. Obserwuje się również gatunkowe różnice we wrażliwości na drażniące działanie formaldehydu na nabłonek górnych dróg oddechowych. Gatunkiem najbardziej wrażliwym na formaldehyd jest szczur. Wartość RD<sub>50</sub> (stężenie substancji powodujące o 50% zmniejszenie częstości oddychania) dla szczurów wynosi 16,9 ÷ 38,9 mg/m<sup>3</sup> (*Cassee* 1995; *Chang* i in. 1981; *Galli* i in. 1983). W eksperymencie na myszach wyznaczono wartość NOAEL dla działania drażniącego formaldehydu na nerwy czuciowe górnych dróg oddechowych. U myszy szczepu BALB/c wartość NOAEL ustalono na poziomie 1,23 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm), (*Damgård Nielsen* 1999). Stężenie to przyjęto za równe wartości RD<sub>10</sub> wyznaczonej w ciągu eksperymentu trwającego 10 min. *Kamata* i in. (1997) stężenie formaldehydu wynoszące 0,37 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) przyjęli za wartość NOAEL dla zmian nienowotworowych w nabłonku nosa szczurów szczepu F344 w eksperymencie

trwającym 28 miesięcy. Grupy ekspertów DECOS (2003) i Nordic Expert Group (2003) na podstawie danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach przyjęły za wartość NOAEL stężenie formaldehydu w zakresie  $1,23 \div 2,46 \text{ mg/m}^3$  ( $1 \div 2 \text{ ppm}$ ), pomimo że niewielkie zmiany histopatologiczne w nabłonku oddechowym nosa były obserwowane już po narażeniu na związek o stężeniu  $0,37 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ).

Rakotwórcze działanie formaldehydu jednoznacznie wykazano na podstawie wyników badań na szczurach. Podjęto szereg prób oszacowania ryzyka wystąpienia dodatkowego nowotworu nosa u ludzi, których wyniki przedstawiono w tabeli 13.

**Tabela 13.**

**Oszacowania ryzyka wystąpienia dodatkowego raka nosa u ludzi narażonych na formaldehyd**

Stężenia formaldehydu	Poziom ryzyka	Piśmiennictwo
$8 \cdot 10^{-2} \text{ } \mu\text{g/m}^3$	$10^{-6}$ (1 na 1 000 000)	IRIS 2006
$8 \cdot 10^{-1} \text{ } \mu\text{g/m}^3$	$10^{-5}$ (1 na 100 000)	IRIS 2006
$8 \text{ } \mu\text{g/m}^3$	$10^{-4}$ (1 na 10 000)	IRIS 2006
$1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$	$6,00 \cdot 10^{-6}$ (6 na 1 000 000)	OEHHA 2005
$1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$	$1,3 \cdot 10^{-5}$ (1 na 100 000)	IRIS 2006
$1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$	$5,5 \cdot 10^{-9}$ (5 na 1 000 000 000)	EPA 2004
$0,1 \text{ mg/m}^3$	$251 \cdot 10^{-8}$ (251 na 100 000 000)	WHO 1996
$0,123 \text{ mg/m}^3$	$3,3 \cdot 10^{-7}$ (3 na 10 000 000)	CIIT 2004; <i>Conolly</i> i in. 2004
$0,123 \text{ mg/m}^3$	$1,6 \cdot 10^{-3}$ (2 na 1000)	EPA ORD 2004 na podstawie danych z 1987 r.
$0,123 \text{ mg/m}^3$	$6,7 \cdot 10^{-7}$ (7 na 10 000 000)	EPA OAR 2005; EPA 2004
$0,2 \text{ mg/m}^3$	$3,3 \cdot 10^{-7}$ (3 na 10 000 000)	<i>Sitarek, Szymczak</i> 1997
$0,37 \text{ mg/m}^3$	$1,3 \cdot 10^{-8}$ (1 na 100 000 000) dla palących $3,8 \cdot 10^{-7}$ (4 na 10 000 000) dla niepalących	SCOEL 2006; CIIT 1999 <i>Kimbell</i> i in. 2001a,b;
$0,5 \text{ mg/m}^3$	$1,2 \cdot 10^{-5}$ (1 na 100 000)	<i>Sitarek, Szymczak</i> 1997
$0,5 \text{ mg/m}^3$	$3,14 \cdot 10^{-5}$ (3 na 100 000)	WHO 1996
$1 \text{ mg/m}^3$	$2,04 \cdot 10^{-4}$ (2 na 10 000)	<i>Sitarek, Szymczak</i> 1997
$1 \text{ mg/m}^3$	$2,51 \cdot 10^{-4}$ (3 na 10 000)	WHO 1996

Wyliczenia te wskazują, pomimo ciągle jeszcze wielu niewiadomych, że istnieje jednak niewielkie ryzyko pojawienia się nowotworów po narażeniu na formaldehyd o stężeniach poniżej  $1 \text{ mg/m}^3$ .

**NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU  
NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE  
W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)**

**Istniejące wartości NDS oraz ich podstawy**

W Polsce wartość NDS formaldehydu wynosi 0,5 mg/m<sup>3</sup>, a wartość NDSCh – 1 mg/m<sup>3</sup> (Czynniki... 2005). Wartość NDSCh została ustalona na podstawie działania drażniącego związku (Majka, Wasiela 1995). Wartości normatywne formaldehydu obowiązujące w innych państwach podano w tabeli 14.

**Tabela 14.**

**Wartości normatywów higienicznych formaldehydu (RTECS 2006, Guide... 2007; Rozporządzenie... 2005; SCOEL 2006)**

Państwo/ organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Uwagi (rok ustalenia)
Belgia	1,2 (1)	2,4 (2)	kancerogen (1993)
Dania	0,4 (0,3) wartość pułapowa	–	(2002)
Francja	0,6 (0,5)	1,23 (1)	kancerogen (1999)
Holandia	1,5 (1,2)	–	(2003)
Niemcy	0,37 (0,3)	1 (2)	Skin, Sen (2005) MAK-4
Norwegia	0,6 (0,5)	–	(1999)
Polska	0,5	1	(1988)
Rosja	–	0,5	Skin (2003)
Szwajcaria	0,6 (0,5)	1,2 (1)	(1999)
Szwecja	0,6 (0,5)	1,2 (ppm)	Skin (1999)
Węgry	–	0,6	kancerogen (1993)
USA:		–	–
– NIOSH	0,02 (0,016)	0,012 (0,1) 15-minutowe	Ca
– ACGIH	0,37 (0,3) C – stężenie pułapowe	–	A2 (2000)
– OSHA	0,92 (0,75)	2,4 (2)	Ca
Propozycja SCOEL do trzeciego wykazu	0,246 (0,2)	0,492 (0,4)	projekt trzeciej dyrektywy dotyczącej indykatorywnych poziomów narażenia zawodowego

Objaśnienia: A2 – czynnik podejrzewany o działanie rakotwórcze na człowieka: ilość danych dotyczących ludzi jest wystarczająca, jednak są one sprzeczne lub niewystarczające, aby zaklasyfikować czynnik do kategorii o potwierdzonym działaniu rakotwórczym; lub, czynnik jest rakotwórczy dla zwierząt eksperymentalnych w dawce(kach), przy drodze(gach) narażenia, jeżeli chodzi o umiejscowienie(nia) i typ(y) histologiczny(e) wywoływanych nowotworów lub na drodze mechanizmu(ów) uważanych za związane z narażeniem pracownika. Klasyfikacja A2 jest stosowana zwłaszcza wtedy, kiedy istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego na ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego na zwie-

rzęta eksperymentalne, które można wiązać z działaniem na ludzi.

- OSHA Ca – kancerogen – brak kategoryzacji
- NIOSH Ca – potencjalny kancerogen zawodowy

– MAK 4 – substancje o potencjalnych właściwościach rakotwórczych, w przypadku których genotoksyczność nie odgrywa żadnej roli lub rola ta jest marginalna. Nie oczekuje się w ich przypadku znacznego wpływu na ryzyko wystąpienia raka u człowieka przy przestrzeganiu ustalonej wartości MAK. Klasyfikacja opiera się głównie na dowodach potwierdzających, że wzrost proliferacji komórek i zmiany w sposobie ich różnicowania mają istotny związek z mechanizmami działania substancji. W celu scharakteryzowania ryzyka wystąpienia raka, rozważa się różnorodne mechanizmy prowadzące do procesu kancerogenezy i charakterystyczne zależności dawka-czas-odpowiedź.

SCOEL (w projekcie trzeciej dyrektywy dotyczącej indykatywnych poziomów narażenia zawodowego) zaproponował dla formaldehydu wartość OEL:  $0,246 \text{ mg/m}^3$  (0,2 ppm) i STEL (15 min):  $0,492 \text{ mg/m}^3$  (0,4 ppm) oraz oznakowanie związku wskazujące na działanie uczulające „*skin sensitiser*”. Wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (BLV) nie ustalono. W uzasadnieniu podano, że przy ustalaniu wartości OEL formaldehydu za skutek krytyczny działania związku należy przyjąć proliferację komórek, która wynika z działania drażniącego związku na komórki nabłonkowe górnych dróg oddechowych, a rezultatem przewlekłego narażenia są procesy rozrostowe spowodowane działaniem cytotoksycznym substancji. Na podstawie istniejących wyników badań dla tego skutku krytycznego działania formaldehydu nie można ustalić wartości NOAEL. Istnieją dobrze udokumentowane dane dotyczące działania drażniącego formaldehydu na oczy (DECOS 2003; Nordic... 2003). Przyjęto założenie, że stężenie, które zabezpieczy pracowników przed działaniem drażniącym formaldehydu na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych, będzie chroniło przed proliferacją komórek nabłonka dróg oddechowych prowadzącą do zmian rozrostowych. Na podstawie oceny wyników 17 badań na ochotnikach przyjęto, że nieprzekraczanie stężenia  $0,369 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm) przez 8 h praktycznie zabezpieczy prawie wszystkich pracowników przed działaniem drażniącym związku na oczy, co znalazło również odzwierciedlenie w wynikach badań na zwierzętach. Stężenie  $0,369 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm) formaldehydu przyjęto za wartość NOAEL i punkt wyjścia do wartości OEL, którą zaproponowano na poziomie  $0,246 \text{ mg/m}^3$  (0,2 ppm). Przyjęto wartość STEL na poziomie  $0,492 \text{ mg/m}^3$  (0,4 ppm), aby przeciwdziałać działaniu drażniącemu związku w warunkach narażenia ostrego. W obu tych stężeniach formaldehyd nie wykazywał działania układowego (SCOEL 2006).

FORMACARE (grupa formaldehydowa CEFIC) zaproponowała przyjęcie wartości OEL dla formaldehydu na poziomie  $0,37 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm) oraz wartości STEL na poziomie  $0,74 \text{ mg/m}^3$  (0,6 ppm) na podstawie najnowszych wyników badań na ochotnikach z 2007 r. (Lang i in.). Za skutek krytyczny działania formaldehydu przyjęto działanie drażniące związku na oczy.

Federal Institute for Occupational Safety and Health (BaUa) z Dortmundu oszacował, że narażenie na formaldehyd o stężeniu  $0,37 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm) przez 40 lat jest związane z ryzykiem wystąpienia nowotworów na poziomie  $10^{-7}$  do  $10^{-8}$  i ta właśnie wartość powinna być punktem wyjścia do ustalenia wartości OEL.

W DECOS (2003) i Nordic Expert Group (2003) przyjęto wartość  $0,3 \text{ mg/m}^3$  (0,25 ppm) formaldehydu za wartość LOAEL, definiując ją jako stężenie, w którym działanie drażniące związku może wystąpić u niewielkiej, lecz znaczącej liczby narażonych pracowników. Na podstawie danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach wyznaczono wartość NOAEL na poziomie  $1,23 \div 2,46 \text{ mg/m}^3$  ( $1 \div 2 \text{ ppm}$ ), pomimo że niewielkie zmiany histopatologiczne w nabłonku oddechowym nosa były obserwowane już po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $0,37 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm). Na tej podstawie



DECOS (2003) rekomenduje wartość OEL(TWA) na poziomie  $0,15 \text{ mg/m}^3$  ( $0,12 \text{ ppm}$ ) oraz wartość STEL na poziomie  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,42 \text{ ppm}$ ).

IHF i DECOS/Nordic Expert inaczej zinterpretowały wyniki dwóch badań skandynawskich. Pierwsze badanie typu *field study* opisujące dyskomfort u pracowników narażonych na formaldehyd (Wilhelmsson, Holmström 1992) nie było uwzględnione przez grupę IHF natomiast było uznane przez DECOS/Nordic. Wykazało ono, że: “więcej niż 50% z 66 zawodowo narażonych na formaldehyd osób uskarżało się na dyskomfort w nosie na skutek przewlekłego narażenia na formaldehyd o średnim stężeniu  $0,26 \text{ mg/m}^3$  ( $0,22 \text{ ppm}$ ; zakres  $0,05 \div 0,6 \text{ mg/m}^3$  lub  $0,04 \div 0,5 \text{ ppm}$ )”. W grupie referencyjnej u 25% stwierdzono podobne wyniki (Wilhelmsson, Holmström 1992). Drugie badanie było badaniem kontrolnym na ochotnikach (Andersen, Mølhave 1983), w którym u 3 z 16 badanych raportowano podrażnienie oczu po narażeniu na formaldehyd o stężeniu  $0,3 \text{ mg/m}^3$  ( $0,24 \text{ ppm}$ ). O nieprzyjęciu wyników tego badania zadecydował brak grupy kontrolnej.

W ACGIH (ACGIH 2006) zaproponowano przyjęcie wartości TLV-CEILING na poziomie  $0,37 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) i oznakowanie związku literami SEN (*sensitizer*) i A2 (czynnik podejrzewany o działanie rakotwórcze na człowieka). Z badań Alexanderssona i in. (1982; 1989) wynika, że podrażnienie układu oddechowego obserwowano u pracowników lakierni narażonych na formaldehyd o stężeniu  $0,37 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) pik  $0,615 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5 \text{ ppm}$ ). W badaniach na ochotnikach podrażnienie błon śluzowych zależne od stężenia formaldehydu obserwowano już po narażeniu na formaldehyd o małym stężeniu  $0,123 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ), (NRC 1980; 1981; Kulle i in. 1987; Weber-Tschopp 1977). W ACGIH uznano wyniki badań NRC Committee on Toxicology przedstawione w tabeli 12. Uwzględniono także wyniki badań Edlinga i in. (1985), którzy uzyskali histopatologiczne dowody utraty komórek kubkowych i rzęsek oraz metaplastji płaskonabłonkowej u ludzi narażonych przez kilka lat na formaldehyd o stężeniach  $0,123 \div 1,35 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \div 1,1 \text{ ppm}$ ). ACGIH rekomenduje, aby stężenie formaldehydu w powietrzu środowiska pracy było utrzymywane na możliwie najniższym poziomie. Wartość pułapowa TLV-Ceiling równa  $0,37 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) nie wyeliminuje wystąpienia skutków działania drażniącego formaldehydu u wszystkich osób narażonych.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny ustalenia wartości NDS formaldehydu przyjęto jego działanie drażniące na błony śluzowe oczu i nosa.

Do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEL (tzw. „obiektywną”) na poziomie  $0,615 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5 \text{ ppm}$ ) wyznaczoną w badaniu na ochotnikach przeprowadzonym przez Lang i in. (2007), w którym 10 razy narażano 21 ochotników w ciągu kolejnych 10 dni, przez 4 h na formaldehyd o stężeniach:  $0,18$ ;  $0,37$  i  $0,62 \text{ mg/m}^3$  ( $0,15$ ;  $0,3$  i  $0,5 \text{ ppm}$ ). Podczas 4 z 10 sesji używano octanu etylu o stężeniach  $43,2 \div 57,6 \text{ mg/m}^3$  ( $12 \div 16 \text{ ppm}$ ) jako czynnika maskującego zapach formaldehydu.

Do obliczenia wartości NDS formaldehydu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 1$ , współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi (wrażliwość osobnicza została uwzględniona w eksperymencie)
- $B = 1$ , różnice międzygatunkowe i droga podania
- $C = 2$ , przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$ , do obliczeń zastosowano wartość NOAEL
- $E = 1$ , ocena eksperta.

Obliczając wartość NDS formaldehydu, podstawiamy wartości przyjętych współczynników niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{0,62}{2} = 0,31 \text{ mg/m}^3.$$

Z przedstawionego obliczenia wynika, że wartość NDS formaldehydu powinna wynosić około  $0,3 \text{ mg/m}^3$ . Proponuje się zatem ustalenie wartości NDS na poziomie  $0,24 \text{ mg/m}^3$ , tj. na poziomie wartości proponowanej przez SCOEL do projektu trzeciego wykazu indykatywnych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego, a także ustalenie wartości NDSCh na poziomie  $0,48 \text{ mg/m}^3$  ze względu na działanie drażniące związku. Normatyw należy oznaczyć literami: „A” – substancja o działaniu uczulającym, „C” – substancja o działaniu żrącym, „Sk” – substancja wchłania się przez skórę (ze względu na wartość  $\text{LD}_{50}$  po naniesieniu na skórę ustaloną na poziomie  $270 \text{ mg/kg}$ ), a zgodnie z klasyfikacją w wykazie substancji niebezpiecznych – normatyw powinien być oznakowany: T i R24 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą.

Nie oczekuje się zachorowania na raka nosa u ludzi, gdy będą przestrzegane ustalone wartości NDS formaldehydu (DFG 2000). Grupa ekspertów niemieckich, która ustaliła wartość MAK formaldehydu na poziomie  $0,37 \text{ mg/m}^3$ , zaliczyła związek do grupy 4., tj. do substancji o potencjalnych właściwościach rakotwórczych, w których przypadku genotoksyczność nie odgrywa żadnej lub odgrywa marginalną rolę.

Podjęte próby oszacowania ryzyka wystąpienia dodatkowego nowotworu nosa u ludzi wskazują na niewielkie ryzyko pojawienia się nowotworów po narażeniu na formaldehyd o stężeniach wynoszących poniżej  $1 \text{ mg/m}^3$ . Według najnowszych szacowań ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu nosa u ludzi narażonych na formaldehyd o stężeniu  $0,37 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) przez 40 lat wynosi  $10^{-7} \div 10^{-8}$  (Kimbell i in. 2001a,b; CIIT 1999; 2004; EPA 2004; 2005).

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.  
Badania pomocnicze: spirometria.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.  
W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, w zależności od wskazań testy alergologiczne.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ oddechowy, spojówki i skóra.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, astma oskrzelowa, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy .

O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

Ze względu na działanie uczulające formaldehydu na skórę, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry.

Zgodnie z odrębnymi przepisami nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na formaldehyd.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2006) Documentation of TLV. Formaldehyde. American Conference of Governmental Hygienist.

Acheson E.D., Gardner M.J., Pannett B. (1984) Formaldehyde in the British chemical industry. An occupational cohort study. Lancet 1, 611–616.

- Ahlstrom R.* i in. (1984) Formaldehyde odor and its interaction with the air of a sick building. Third International Conference on Indoor Air Quality and Climate. *Environ. Int.* 12,1–4.
- Albert R.E.* i in. (1982) Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 68, 597–603.
- Alexandersson R., Kolmodin-Hedman B., Hedenstierna G.* (1982) Exposure to formaldehyde. Effects on pulmonary function. *Arch. Environ. Health* 37, 274–283.
- Alexandersson R., Hedenstierna G.* (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Arch. Environ. Health* 43(3), 222–227.
- Alexandersson R., Hedenstierna G.* (1989) Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde. A prospective study. *Arch. Environ. Health* 44, 5–11.
- Andersen I.* (1979) Formaldehyde in the indoor environment – health implications and the setting of standards; and discussion. [W:] Indoor climate. Effects on human comfort, performance and health in residential, commercial, and light industry buildings. Proceedings of the First International Indoor Climate Symposium. Copenhagen, September 1, 1978. Copenhagen, Danish Building Research Institute 65–87.
- Andersen I., Mølhave L.* (1983) Controlled human studies with formaldehyde. [W:] Formaldehyde toxicity. Washington, Hemisphere Publishing Corporation 154–165.
- Andersen K.* i in. (1984) Guinea pig maximization tests with formaldehyde releasers. Results from two laboratories. *Contact Dermatitis* 10, 257–266.
- Anderson H.A., Dally K.A., Hanrahan L.P.* (1983) The epidemiology of mobile home formaldehyde vapor concentration and residents' health status. Pub. No. EPA-905/1-83-001. Washington, DC. U.S. Environmental Protection Agency.
- Appelman L.M.* i in. (1988) One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J. Appl. Toxicol* 8, 85–90.
- Armstrong R.W.* i in. (2000) Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. Occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int. J. Epidemiol.* 29, 991–998.
- ATSDR (1999) Toxicological profile for formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Service, US Department of Health & Human Services 251–262.
- Auerbach C., Moutschen-Dahmen M., Moutschen J.* (1977) Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat. Res.* 39, 317–361.
- Axelsson G., Lutz C., Rylander R.* (1984) Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br. J. Ind. Med.* 41, 305–312.
- Avdeeva J.A.* i in. (1980) Fiziologigigienicheskaia otsenka truda zhenshchin v fanernom proizvodstve. [Physiological and hygienic assessment of the work of women in plywood manufacture]. *Gig. Truda Prof. Zabol.* 2, 30–32.
- Ballarin C.* i in. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.* 280, 1–7.
- Ballenger J.J.* (1984) Some effects of formaldehyde on the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 94, 1411–1413.
- Barnes E.C., Speicher H.W.* (1942) The determination of formaldehyde in air. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24, 10–17 [cyt. za IARC 2006].
- Bartnik F.G., Gloxhuber C., Zimmermann V.* (1985) Percutaneous absorption of formaldehyde in rats. *Toxicol. Lett.* 25 (2) 167–72.
- Basler A., van der Hude W., Scheutwinkel-Reich M.* (1985) Formaldehyde induced sister chro-

matid exchanges in vitro and the influence of the exogenous metabolising system S9mix and primary hepatocytes. *Arch. Toxicol.* 58, 10–13.

*Bauchinger M., Schmid E.* (1985) Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutat. Res.* 158, 195–199.

*Bender J.R.* i in. (1983) Eye irritation of humans to formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 44, 463–465.

*Berglund B., Nordin S.* (1992) Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chem. Senses.* 17, 291–306.

*Bitron M.D., Aharonson E.F.* (1978) Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and Br<sub>2</sub>. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39, 129–138.

*Blair A.* i in. (1986) Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 1071–1084.

*Blair A.* i in. (1987) Cancers of the naso/pharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 78, 191–192.

*Blair A., Stewart P.A., Hoover R.N.* (1990) Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am. J. Ind. Med.* 17, 683–699.

*Blejer H.P., Miller B.H.* (1966) Occupational health report of formaldehyde concentrations and effects on workers at the bayly manufacturing company, visalia. Study Report No. S-1806. Los Angeles, State of California Health and Welfare Agency, Department of Public Health, Bureau of Occupational Health.

*Bogdanffy M.S.* i in. (1987) Binding of formaldehyde to human and rat nasal mucus and bovine serum albumin. *Toxicol. Lett.* 38, 145–154.

*Bohmer K.* (1934) Formalin poisoning. *Dtsch. Z. Gesamte Gerichtl. Med.* 23, 7–18 [cyt. za IARC 2006].

*Bolt H.M.* (1987) Experimental toxicology of formaldehyde. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 113, 305–309.

*Boysen M.* i in. (1990) Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br. J. Ind. Med.* 47, 116–121.

*Brabec M.J.* (1981) Aldehydes and acetals. [W:] *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. Vol. 2A, Toxicology. New York, John Wiley & Sons 2637–2646.

*Bracken M.J.* i in. (1985) Exposure to formaldehyde. Relationship to respiratory symptoms and function. *Can. J. Publ. Health* 76, 312–316.

*Bourne H.G., Seferian S.* (1959) Formaldehyde in wrinkle-proof apparel produces tears for milady. *Ind. Med. Surg.* 28, 232–233.

*Brinton L.A.* i in. (1984) A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am. J. Epidemiol.* 119, 896–906.

*Burgaz S.* i in. (2001) Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma* 48, 144–147.

*Buss J.* i in. (1964) Enteric resorption of formaldehyde. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Exp. Patol. Pharmacol.* 247, 380–381.

*Casanova M., Heck H. d'A.* (1987) Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [<sup>3</sup>H]- and [<sup>14</sup>C]-formaldehyde in Fischer 344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 89, 105–121.

- Casanova-Schmitz M., Heck H. d'A.* (1983) Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70, 121–132.
- Casanova M., Deyo D.F., Heck H. d'A.* (1989) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic Interpretation. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 397–417.
- Casanova M.* i in. (1991) 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.* 77, 409–428.
- Casanova M.* i in. (1994) DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23, 525–536.
- Casanova-Schmitz M., Starr T.B., Heck H. d'A.* (1984) Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [<sup>14</sup>C]- and [<sup>3</sup>H]-formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 26–44.
- Cassee F.R.* (1995) Upper respiratory tract toxicity of mixtures of aldehydes. Doctoral thesis, University of Utrecht, NL.
- Cassee F.R.* i in. (1996a) Sensory irritation to mixture of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch. Toxicol.* 70, 329–337.
- Cassee F.R., Groten J.P., Feron V.J.* (1996b) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde and acrolein. *Fundam. Appl. Toxicol.* 29, 208–218.
- Chang J.C., Steinhagen W.H., Barrow C.S.* (1981) Effects of single or repeated formaldehyde exposures on minute volume of B6C3F1 mice and F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61, 451–459.
- Chang J.C.* i in. (1983) Nasal cavity deposition, histopathology and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68, 161–176.
- Chang J.C., Steinhagen W.H., Barrow C.S.* (1984) Sensory irritation tolerance in F344 rats exposed to chlorine or formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 319–327.
- Chyba A.* (1981) Toxicity of vinyl chloride and formaldehyde mixture in the air. *Roczniki PZH* 32, 1, 23–27.
- CIIT (1999) Formaldehyde. Hazard characterization and dose-response assessment for carcinogenicity by the route of inhalation. Research Triangle Park, NC, USA. Chemical Industry Institute of Toxicology.
- CIIT (2004) Approach Background, LRI Perspectives, Chemical Industry Institute of Technology.
- Cogliano V.J.* i in. (2005) Meeting report. Summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ. Health Persp.* 113 (9) 1205.
- Coggon D., Pannett B., Acheson E.D.* (1984) Use of job-exposure matrix in an occupational analysis of lung and bladder cancers on the basis of death certificates. *J. Natl. Cancer Inst.* 72, 61–65.
- Coggon D.* i in. (2003) Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 1608–1615.

*Collins J.J.* i in. (2001) A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 40, 81–91.

*Collins J.J., Lineker G.A.* (2004) A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 34, 17–34.

*Conlon P.C., Mason A.M.* (1984) Emergency action guide for formaldehyde solution. Washington, DC, Association of American Railroads.

*Conolly R.B.* i in. (2002) Dose response for formaldehyde-induced cytotoxicity in the human respiratory tract. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35, 32–43.

*Conolly R.B.* i in. (2004) Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. *An Official Journal of The Society of Toxicology* 82 (1), 279–96.

*Connor T.H.* i in. (1983) Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat. Res.* 119, 145–149.

*Connor T.H., Ward J.B., Legator M.S.* (1985) Absence of mutagenicity in the urine of autopsy service workers exposed to formaldehyde. Factors influencing mutagenicity testing of urine. *Arch. Occup. Environ Health* 56, 225–237.

Consumer product safety commission, ad hoc force – Epidemiology study on formaldehyde. Epidemiological studies in the context of assessment of the health impact of (a)pyrene and formaldehyde. *Cancer Lett.* 42, 13–21.

*Cosma G.N., Wilhite A.S., Marchok A.C.* (1988) The detection of DNA-protein cross-links in rat tracheal implants exposed in vivo to benzo(a)pyrene and formaldehyde. *Cancer Lett.* 42, 13–21.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2005) Warszawa, CIOP-PIB.

*Dalbey W.E.* (1982) Formaldehyde and tumours in hamster respiratory tract. *Toxicology* 24, 9–14.

*Dallas C.E.* i in. (1992) Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde exposure. *J. Appl. Toxicol.* 12, 199–203.

*Dallas C.E.* i in. (1986) Respiratory responses in the lower respiratory tract of Sprague-Dawley rats to formaldehyde inhalation. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 6, 1–12.

*Damgård Nielsen A.* (1999) Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB7c mice. *Hum. Exp. Toxicol.* 18, 400–409.

*Day J.H.* i in. (1984) Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can. Med. Assoc. J.* 131, 1061–1065.

*Dean J.H.* i in. (1984) Studies of immune function and host resistance in B6C3F1 mice exposed to formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72, 519–529.

DECOS (2003) Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague, Health Council of the Netherlands. Dutch Expert Committee on Occupational Standards publication no. 2003/02OSH.

DFG (2000) Formaldehyde. [W:] Occupational toxicants. Vol. 17, 163–201.

*Dinsdale D., Riley R.A., Verschoyle R.D.* (1993) Pulmonary cytochrome P450 in rats exposed to formaldehyde vapor. *Environ. Res.* 62, 19–27.

ECETOC (1981a) Assessment of data and the effects on formaldehyde on humans. Technical report no 1. Bruksela, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.

- ECETOC (1981b) Mutagenic and carcinogenic potential of formaldehyde. Technical Report no. 2. Bruksela, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.
- ECETOC (1995) Formaldehyde and human cancer risk. Technical Report no. 65. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. ISSN-0773-8072-65.
- Edling C., Odkvist L., Hellquist H.* (1985) Formaldehyde and the nasal mucosa. *Br. J. Ind. Med.* 42, 570–571.
- Edling C., Odkvist L., Hellquist H.* (1987) Occupational formaldehyde exposure and the nasal mucosa. *Rhinology* 25, 181–187.
- Edling C., Odkvist L., Hellquist H.* (1988) Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br. J. Ind. Med.* 45, 761–765.
- Egle J.L.* (1972) Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Arch. Environ. Health* 25, 119–124.
- EPA, ORD (2004) IRIS (<http://cfpub.epa.gov/iris/quickwiev>)
- EPA, OAR (2005) (<http://www.epa.gov/ttn/atw/toxsource/summary/html>)
- Ettinger I., Jeremias M.* (1955) A study of the health hazards involved in working with flame-proofed fabric. N.Y., State Dept. Labor, Div. Ind. Hyg. *Monthly Rev.* 34, 25–27.
- Fairhall L.T.* (1957) *Industrial toxicology*. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins.
- Fassett D.W.* (1963) Aldehydes and acetals. [W:] *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. 2nd rev. ed. Vol. II, Toxicology. New York, Interscience Publisher 1959–1972.
- Feldman Yu.G., Bonashevskaya T.I.* (1971) On the effects of low concentrations of formaldehyde. *Hyg. Sanit.* 36(5), 174–180.
- Feron V.J.* i in. (1988) Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett.* 39, 101–111.
- Feron V.J., Til H.P., Woutersen R.A.* (1990) Formaldehyde must be considered a multipotential experimental carcinogen. *Toxicol. Ind. Health.* 6, 637–639.
- Fiedorczuk Z., Kosela Z., Skórniewski J.* (1984) Zbiorowe zatrucie formaliną. *Arch. Med. Sąd. i Krym.* 34, 2, 139–142.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17 (5), 617–35.
- Freeman H.G., Grendon W.C.* (1971) Formaldehyde detection and control in the wood industry. *Forest Prod. J.* 21(9), 54–57.
- Galli C.L.* i in. (1983) Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem. Toxicol.* 3, 313–317.
- Gamble J.F.* i in. (1976) Respiratory function and symptoms. An environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenol-formaldehyde type resin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37, 499–513.
- Gardner M.J.* (1993) A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br. J. Ind. Med.* 50, 827–834.
- Gibson J.E.* (1984) Coordinated toxicology. An example study with formaldehyde. *Concepts Toxicol.* 1, 276–282.
- Gofmekler V.A.* (1968) Embriotropnoe deĭstvie benzola i formal'degida pri ingaliatsinnom puti vozdeĭstviia v ěksperimente. [The embryotropic action of benzene and formaldehyde in experimental administration by inhalation] *Gig. Sanit.* 3, 12–16.



- Gottschling L.M., Beaulieu H.J., Melvin W.W.* (1984) Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 45, 19–23.
- Grafstrom R.C.* i in. (1985) Genotoxicity of formaldehyde in cultured human bronchial fibroblasts. *Science* 228, 89–91.
- Grant W.M.* (1974) Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield, IL, 502–506.
- Green D.J.* i in. (1987) Acute Response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy non-smokers and asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135, 1261–1266.
- Guide to occupational exposure values (2007) Compiled by ACGIH.
- Hall A., Harrington J.M.* (1991) Mortality study of British pathologists. *Am. J. Ind. Med.* 20, 83–89.
- Hanrahan L.P.* i in. (1984) Formaldehyde vapor in mobile homes. A cross-sectional survey of concentrations and irritant effects. *Am. J. Public Health* 74, 1026–1027.
- Hansen J., Olsen J.H.* (1995) Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control* 6, 354–360.
- Harrington J.M., Shannon H.S.* (1975) Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. *Br. Med. J.* 4, 329–332.
- Harrington J.M., Oakes D.* (1984) Mortality among british pathologists. *Br. J. Ind. Med.* 41, 188–191.
- Harris J.C., Rumack B.H., Aldrich F.D.* (1981) Toxicology of urea formaldehyde and polyurethane foam insulation. *JAMA* 245, 243–246.
- Harving H.* i in. (1990) Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung Vol.* 168 (1), 15–21.
- Hauptmann M.* i in. (2003) Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J. Natl. Cancer. Inst.* 95, 1615–1623.
- Hauptmann M.* i in. (2004) Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am. J. Epidemiol.* 159, 1117–1130.
- Hayes R.B.* i in. (1986) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int. J. Cancer* 37, 487–492.
- Hayes R.B.* i in. (1990) Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am. J. Ind. Med.* 18, 641–652.
- He J.L., Jin L.F., Jin H.Y.* (1998) Detection of cytogenic effects in peripheral lymphocytes of students exposed to formaldehyde with cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Biomed. Environ. Sci.* 11, 87–92.
- Heck H.d'A., Cin T.Y., Schmitz M.C.* (1983) Determination of <sup>14</sup>[C]formaldehyde in rats after inhalation exposure [cyt. za IARC 2006].
- Heck H.d'A., White E.L., Casanova-Schmitz M.* (1982) Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomem. Mass Spectrom* 9, 347–353.
- Heck H.d'A.* i in. (1985) Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46, 1–3.
- Heck H.d'A., Casanova M.* (1995) Nasal dosimetry of formaldehyde: modeling site specificity and the effects of preexposure. [W:] Nasal toxicity and dosimetry of inhaled xenobiotics. Implications for human Health. Washington DC, Taylor & Francis 159–175.

- Hemminki K.* i in. (1982) Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilizing instruments with chemical agents. *Br. Med. J.* 285, 1461–1463.
- Hemminki K., Kyronen P., Lindbohm M.L.* (1985) Spontaneous abortions in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Comm. Health* 39, 141–147.
- Hendrick D.J., Lane D.J.* (1975) Formalin asthma in hospital staff. *Br. Med. J.* 1, 607–608.
- Hendrick D.J., Lane D.J.* (1977) Occupational formalin asthma. *Br. J. Ind. Med.* 34, 11–18.
- Hernberg S.* i in. (1983) Nasal cancers and occupational exposures. Preliminary Report of a Joint Nordic Case-Referent Study. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 208–213.
- Hildesheim A.* i in. (2001) Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10, 1145–1153.
- Holmstrom M.* i in. (1989a) Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta. Otolaryngol.* 107, 120–129.
- Holmstrom M., Rynnel-Dagoo B., Wilhelmsson B.* (1989b) Antibody production in rats after longterm exposure to formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100, 328–333.
- Horvath Jr. E.P., Anderson Jr. H., Pierce W.E.* (1988) The effects of formaldehyde on mucous membranes and lungs. A study of an industrial population. *JAMA* 259(5), 701–707
- Hurni H., Ohder H.* (1973) Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet. Toxicol.* 11, 459–462.
- IARC (1982) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, formaldehyde. Vol. 29. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- IARC (1995) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, wood dust and formaldehyde. Vol. 62. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- IARC (2006) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-*tert*-butoxy-2-propanol. Vol 88. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Indoor air pollution (1979) Summary and recommendations. Bethesda, MD. Consumer Product Safety Commission.
- IRIS (2006) [komputerowa baza danych].
- Iversen O.H.* (1986) Formaldehyde and skin carcinogenesis. *Environ. Int.* 12, 541–544.
- Jeffcoat A.R., Chasalow F., Feldman D.B.* (1983) Disposition of [<sup>14</sup>C] formaldehyde after topical exposure to rats, guinea pigs, and monkeys [cyt. za Toxicological Profile 1999].
- Johannsen F.R., Levinskas G.J., Tegeris A.S.* (1986) Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.* 30, 1–6.
- Johansson E.B., Tjalve H.* (1978) The distribution of [<sup>14</sup>C]dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of [<sup>14</sup>C]formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 565–575.
- John E.M., Savitz D.A., Shy C.M.* (1994) Spontaneous abortions among cosmetologists. *Epidemiology* 5, 147–155.
- Kamata E.* i in. (1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J. Toxicol. Sci.* 22, 239–254.

- Kane L.E., Alarie Y.* (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 38, 509–522.
- Kane L.E., Barrow C.S., Alarie Y.* (1979) A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 207–229.
- Kauppinen T.* i in. (1986) Respiratory cancers and chemical exposures in the wood industry: a nested case-control study. *Br. J. Ind. Med.* 43, 84–90.
- Kerfoot E.J., Mooney Jr.T.F.* (1975) Formaldehyde and paraformaldehyde study in funeral homes. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36, 533–537.
- Kerns W.D.* i in. (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 43, 4382–4392.
- Khamgaonkar M.B., Fulare M.B.* (1991) Pulmonary effects of formaldehyde exposure--an environmental-epidemiological study. *Indian J. Chest Dis. Allied. Sci.* 33 (1), 9–13.
- Kilburn K.H., Warshaw R., Thornton J.C.* (1989) Pulmonary function in histology technicians compared with women from Michigan. Effects of chronic low dose formaldehyde on a national sample of women. *Br. J. Ind. Med.* 46, 468–472.
- Kieć-Świerczyńska M.* (1996) Occupational allergic contact dermatitis in Lodź (1990-1994). *Occup. Med.* 46 (3), 205–8.
- Kimbell J.S.* i in. (2001a) Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde. Comparisons of local flux predictions in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicol. Sci.* 64, 100–110.
- Kimbell J.S.* i in. (2001b) Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde. Binning nasal flux predictions for quantitative risk assessment. *Toxicol. Sci.* 64, 111–121.
- Kligerman A.D.* i in. (1984) Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol. Lett.* 21, 241–246.
- Kratochvil I.* (1971) The effect of formaldehyde on the health of workers employed in the production of crease resistant ready made dresses. *Pr. Lek.* 23, 374–375 [in Czech with English abstract].
- Kulle T.J.* i in. (1987) Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *J. Air. Pollut. Control Assoc.* 37(8), 919–924.
- Kulle T.J.* (1993) Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure. U.S. Army Chemical Research, Development and Engineering Center, Aberdeen Proving Ground, MD [submitted for publication].
- Lam C.W., Casanova M., Heck H.d'A.* (1985) Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.* 58, 67–71.
- Lang I., Bruckner T., Triebig G.* (2007) Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. [Unpublished (accepted for publication in *Regulatory Toxicology and Pharmacology* studymade available through FORMACARE)].
- Lee H.K., Alarie Y., Karel M.M.* (1984) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 147–155.
- Leonardos G., Kendall D., Barnard N.* (1969) Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 19, 91–95.
- Levine R.J.* i in. (1984a) The effects of occupational exposure on the respiratory health of west Virginia Morticians. *J. Occup. Med.* 26(2), 91–98.
- Levine R.J.* i in. (1984b) Mortality of Ontario undertakers and a review of formaldehyde-related mortality studies. *J. Occup. Med.* 26, 740–746.

Levy S., Nocentini S., Billardon C. (1983) Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat. Res.* 119, 309–317.

Liebling T. i in. (1983) Mortality in relation to occupation. A Study of Workers at the Monsanto-Springfield Chemical Plant. *Am. J. Ind. Med.* 5, 423–428.

Logue J.N. i in. (1986) Mortality of radiologists and pathologists in the radiation registry of physicians. *Journal of Occupational Medicine, Official Publication of the Industrial Medical Association* 28(2), 91–9.

Luce D. i in. (2002) Sinonasal cancer and occupational exposures a pooled analysis of 12 case control studies. *Cancer Causes Control.* 13, 147–157.

Łukjan Z., Pręgowski W. (1984) *Pneumonologia Pol.* 11-12, 569–572.

Majka J., Wasiela T. (1995) Formaldehyd. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. PiMOŚP z. 13.

Malaka T., Kodama A.M. (1990) Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health* 45, 288–294.

Marks T.A., Worthy W.C., Staples R.E. (1980) Influence of formaldehyde and sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 22, 51–58.

Marks J.G.J. i in. (1995) North American contact dermatitis group standard tray patch test results (1992 to 1994). *Am. J. Contact Dermatitis* 6, 160–165.

Maronpot R.A. i in. (1986) Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology* 41, 253–266.

Marsh G.M. (1982) Proportional mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Br. J. Ind. Med.* 39, 313–322.

Marsh G.M., Youk A.O. (2005) Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 42, 275–383.

Martin W.J. (1990) A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod. Toxicol.* 4, 237–239.

Mashford P.M., Jones A.R. (1982) Formaldehyde metabolism by the rat: a re-appraisal. *Xenobiotica* 2, 119–124.

McGuire M.T., Casserly D.M., Greff R.M. (1992) Formaldehyde concentrations in fabric stores. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 7(2), 112–119.

McLaughlin J.K. (1994) Formaldehyde and cancer a critical review. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66, 295–301.

Meding B., Swanbeck G. (1990) Occupational hand eczema in an industrial city. *Contact Dermatitis* 22 (1), 13–23.

Menné T. i in. (1991) Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MCI/MI). A European multicentre study. *Contact Dermatitis* 24 (5), 334–41.

Migliore L. i in. (1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis* 4, 327–334.

Miller B.H., Blejer H.P. (1966) Report of an occupational health study of formaldehyde at maximes, 400 E. Colorado Street, Pasadena, CA. Study No. S-1838. Los Angeles, State of California Health and Welfare Agency, Department of Public Health, Bureau of Occupational Health.

- Mills J.* (1979) CPSC Warns About Health Hazards of Foam Home Material. Washington Post, Real Esteta.
- Mitchell R.J.* i in. (1979) Final report on a 90-day inhalation toxicity study in rats and mice exposed to formaldehyde. Chemical Industry Institute of Toxicology.
- Monticello T.M.* i in. (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. *Am. J. Pathol.* 134, 515–527.
- Monticello T.M.* i in. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer. Res.* 56, 1012–1022.
- Monticello T.M., Miller F.J., Morgan K.T.* (1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 111, 409–421.
- Monticello T.M., Gross E.A., Morgan K.T.* (1993) Cell proliferation and nasal carcinogenesis. *Environ. Health. Perspectives* 101 (suppl. 5), 121–124.
- Morgan K.T., Patterson D.L., Gross E.A.* (1986) Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82, 1–13.
- Morrill Jr. E.E.* (1961) Formaldehyde exposure from paper process solved by air sampling and current studies. *Air Cond. Heat. Vent.* 58, 94–95.
- Murphy S.D., Davis H.V., Zaratzian V.L.* (1964) Biochemical effects in rats from irritating air contaminants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 520–528.
- Natarajan A.T.* i in. (1983) Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenic assays in vivo and in vitro. *Mutat. Res.* 122, 355–360.
- Nordic Expert Group (2003) The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 132. Formaldehyde. *Vetenskaplig Skriftserie* No. 11.
- Norsted S.W.* i in. (1985) Formaldehyde complaint investigations in mobile homes by the Texas Department of Health. *Environ. Res.* 37, 93–100.
- NRC U.S. (1980) National Research Council, National Academy of Sciences, Committee on Toxicology Formaldehyde: An Assessment of its Health Effects. National Academy Press. Washington DC [cyt. za ACGIH 2006].
- NRC U.S. (1981) National Research Council, National Academy of Sciences, Committee on Aldehydes. Board on Toxicology and Environmental Health Hazards: Health Effects of Formaldehyde. In: *Formaldehyde and other Aldehydes*. Chap. 7. National Academy Press. Washington DC [cyt za ACGIH 2006].
- Odeigah P.G.* (1977) Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat. Res.* 389, 141–148.
- OEHHA (2005) Office of Environmental Health Hazard Assessment (<http://www.oehha.ca.gov>).
- Office of Air Quality Planning and Standards (<http://www.epa.gov/ttn/atw/toxsource/summary.html>)
- Olsen J.H., Dossing M.* (1982) Formaldehyde induced symptoms in day care centers. *Am. Ind. Hyg. Assos. J.* 43, 366–370.
- Olsen J.H.* i in. (1984) Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in Man. *Int. J. Cancer* 34, 639–644.
- Olsen J.H., Asnaes S.* (1986) Formaldehyde and the risk squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br. J. Ind. Med.* 43, 769–774.

*Overman D.O.* (1985) Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol. Lett* 24, 107–110.

*Overton J.H., Kimbell J.S., Miller F.J.* (2001) Dosimetry modelling of inhaled formaldehyde: the human respiratory tract. *Toxicol. Sci.* 64, 122–134.

*Partanen T., Kauppinen T., Luukkonen R.* (1993) Malignant lymphomas and leukemias, and exposure in the wood industry-based case referent study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 593–596.

*Paustenbach D.* i in. (1997) A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J. Toxicol. Environ. Health* 50, 217–263.

*Pazdrak K.* i in. (1993) Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 515–519.

*Pinkerton L.E., Hein M.J., Stayner L.Z.* (2004) Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup. Environ. Med.* 61, 193–200.

*Pool B.* i in. (1984) Formaldehyde as a possible mutagenic metabolite of *N*-nitrodimethylamine and of other agents which are suggested to yield non-alkylating species in vitro. *Carcinogenesis* 5, 809–814.

*Popa V.* i in. (1969) Bronchial asthma and asthmatic bronchitis determined by simple chemicals. *Dis. Chest.* 56, 395–404.

*Porter J.A.* (1975) Acute respiratory distress following formalin inhalation. *Lancet* 2, 603–604.

*Press H.F.* i in. (1987) *J. Allergy. Clin. Immunol.* 5, 797–810 [cyt. za *Majka, Wasiela* 1995].

*Punn K.K.* i in. (1984) *Clin. Nephrol.* 21, 3, 189–90 [cyt. za *Majka, Wasiela* 1995].

Report on the consensus workshop on formaldehyde (1984) *Environ. Health. Perspect.* 58, 321–323.

*Reuzel P.G.J.* i in. (1990) Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 29, 279–292.

*Ritchie I.M., Lehnen R.G.* (1987) Formaldehyde-related complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am. J. Public. Health.* 77, 323–328.

*Roush G.C.* i in. (1987) Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde. A case-control study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 79, 1221–1224.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833, ze zm.: DzU 2005 r. nr 212, poz. 1769; DzU 2007 r. nr 161, poz. 1172.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201 poz. 1674.

RTESCS (2006) [komputerowa baza danych].

*Rumack B.* (1978) Position paper. Urea formaldehyde foam. Rocky mountain poison control center. Denver, CO.

*Rush G.M.* i in. (1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68, 329–343.

*Saillenfait A.M., Bonnet P., de Ceaurriz J.* (1989) The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and fetal development in rats. *Ford. Chem. Toxicol.* 50, 15–23.

*Salem H., Cullinbine H.* (1960) Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2, 183–187.

- Sauder L.R.* i in. (1986) Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy non-smokers. *J. Occup. Med.* 28(6), 421–424.
- Schachter E.N.* i in. (1986) A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Arch. Environ. Health.* 41(4), 229–239.
- Schank R.C.* (1984) *Pharmacol. Rev.* 36, 195–245 [cyt. za *Majka, Wasiela* 1995].
- Shipkovitz H.D.* (1968) Formaldehyde vapour emissions in the permanent press fabrics industry. In-house report TR-52, Cincinnati [cyt. za *Paustenbach* i in. 1997].
- Schmidt E., Göggelmann W., Bauchinger M.* (1986) Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis* 1, 427–431.
- SCOEL/SUM/125 September (2006) (for public consultation) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for formaldehyde.
- Schoenberg J.B., Mitchell C.A.* (1975) Airway Disease Caused by Phenolic (phenol-formaldehyde) resin exposure. *Arch. Environ. Health.* 30, 574–577.
- Schuck E.A., Stephens E.R., Middleton J.T.* (1966) Eye irritation response at low concentrations of irritants. *Arch. Environ. Health.* 13, 570–575.
- Sellakumar A.R.* i in. (1985) Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 81, (3 Pt 1), 401–406.
- Shaham J.* i in. (1996) DNA-protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde – in vitro and in vivo studies. *Carcinogenesis* 17, 121–125.
- Shaham J.* i in. (1997) DNA-protein crosslinks, and sister chromatid exchanges as biomarkers of exposure to formaldehyde. *Int. J. Occup. Environ. Health* 3, 95–104.
- Shaham J., Gurvich R., Kaufman Z.* (2002) Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 514, 115–123.
- Shaham J.* i in. (2003) DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occup. and Environ. Med.* 60, 403–409.
- Shumilina A.V.* (1975) Menstrual'naiia i detorodnaia funktsii rabotnits, imeiushchikh po usloviyam proizvodstva kontakt s formal'degidom [Menstrual and child-bearing functions of female workers occupationally exposed to the effects of formaldehyde]. *Gig. Truda Prof. Zabol.* 12, 18–21.
- Sim V.M., Pattle R.E.* (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *JAMA* 165, 1908–1913.
- Sitarek K., Szymczak W.* (1997) Formaldehyd. [W:] *Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych* z. 4.
- Soffritti M.* i in. (1989) Formaldehyde. An experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health* 5, 699–730.
- Soffritti M.* i in. (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann NY, Acad, Sci*, 982, 87–105.
- Squire R.R., Cameron L.L.* (1984) An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. *Toxicol. Pharmacol.* 4, 107–129.
- Stayner L.T.* i in. (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am. J. Ind. Med.* 13, 667–681.

- Sterling T.D., Weinkam J.J.* (1988) Reanalysis of lung cancer mortality in a National Cancer Institute Study on Mortality Among Industrial workers exposed to formaldehyde. *J. Occup. Med.* 30, 895–901.
- Stroup N.E., Blair A., Erikson G.E.* (1986) Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J. Natl. Cancer Inst.* 77,1217–1224.
- Stroup N.E.* (1985) A retrospective follow-up study of mortality in anatomists. Ph.D. Dissertation, Yale University, New Haven, CT, Diss. Abstr. Int.
- Suruda A.* i in. (1993) Cytogenic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2, 453–460.
- Swenberg J.* i in. (1980) Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by Inhalation exposure to formaldehyde vapour. *Cancer Res* 40, 3398–3402.
- Swenberg J.A.* i in. (1983) Nonlinear biological responses to formaldehyde and their implications for carcinogenic risk assessment. *Carcinogenesis* 4, 945–952.
- Takahashi M.* i in. (1986) 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.* 77, 118–124.
- Takahashi K., Morita T., Kawazoe Y.* (1985) Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.* 156, 153–161.
- Taraszkiewicz T., Słowikowski K.* (1984) Formaldehyde-its use and effect on the human body. *Pol. Tyg. Lek.* 28. 963–964.
- Taskinen H.* i in. (1994) Laborator work and pregnancy outcome. *J. Occup. Med.* 36, 311–319.
- Taskinen H.* i in. (1999) Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *Am. J. Ind. Med.* 36, 206–212.
- Temcharoen P., Thilly W.G.* (1983) Toxic an mutagenic effects of formaldehyde in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 119, 89–93.
- Thomson E.J., Shackleton S., Harrington J.M.* (1984) Chromosome aberration and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 141, 89–93.
- Til H.P.* i in. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4 week drinking-water study in rats. *Ford. Chem. Toxicol.* 26, 447–452.
- Til H.P.* i in. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Ford. Chem. Toxicol.* 27, 77–87.
- Tobe M., Naito K., Kurokawa Y.* (1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 56, 79–86.
- Tobe M.* i in. (1985) Studies of the inhalation toxicity of formaldehyde. National Sanitary and Medical Laboratory Service Toxicity Department of the Organism Safety Research Center, Japan; U.S. Environmental Protection Agency English Translation, Report No. TR-85-0236, 1–94. U.S. EPA, Washington, DC.
- Toxicological profile for formaldehyde (1999) U.S. Department of Health and Human Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Triebig G.* i in. (1980) *Arbeits-Sozial-Preventivmed* 15, 264–266.
- Traynor G.W., Anthon D.W., Hollowell C.D.* (1979) Indoor Air Quality. Gas Stove Emissions. [W:] Building ventilation and indoor air quality program. 24. Energy and environment division annual report 1978. Lawrence Berkeley Laboratory Report LBL-9284/EEB-Vent. 79-6. Berkeley, Lawrence Berkeley Laboratory.



*Uba G.* i in. (1989) Prospective study of respiratory effects of formaldehyde among healthy and asthmatic medical students. *Am. J. Ind. Med.* 15, 91–101.

U.S. NIOSH (1997) Criteria for a recommended standard – occupational exposure to formaldehyde. DHEW (NIOSH) Pub. No. 77-126; 1976. [W:] NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. Springfield, U.S. National Technical Information Service.

*Vargova M.* i in. (1992) Analysis of the health risk of occupational exposure to formaldehyde using biological markers. *Analysis* 20, 451–454.

*Vaughan W.T.* (1939) *The practice of allergy*. 677. The C.V. Mosby Co., St. Louis, MO [cyt. za IARC 2006].

*Vaughan T.L.* i in. (1986a) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity. I. Occupational Exposures. *Int. J. Cancer* 38(5), 677–683.

*Vaughan T.L.* i in. (1986b) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity. II. Residential Exposures. *Int. J. Cancer*. 38(5), 685–688.

*Vaughan T.L.* i in. (2000) Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup. Environ. Med.* 57, 376–384.

*Wahlberg J.E.* (1993) 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* (3), 141–145.

*Walker J.F.* (1966) Formaldehyde [W:] *Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology*. 2nd rev. ed. New York, Wiley, vol. 10, 77–99.

*Walrath J., Fraumeni J.F.* (1983) Mortality patterns among embalmers. *Int. J. Cancer* 31, 407–411.

*Walrath J., Fraumeni J.F.* (1984) Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res.* 44, 4638–4641.

*Ward Jr B.J.* i in. (1983) Evaluation of occupational exposure to formaldehyde using a battery of tests for genetic damage. *Environ. Mutagen.* 5, 433–434.

*Ward Jr J.B.* i in. (1984) Sperm-count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 130, 417–424.

*Wartew G.A.* (1983) The health hazards of formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 3, 121–126.

*Watanabe F.* i in. (1954) Study on the carcinogenicity of aldehyde. First report. Experimentally produced rat sarcomas by repeated injections of aqueous solution of formaldehyde. *Gann*, 45, 451–452.

*Wayne L.G., Bryan R.J., Ziedman K.* (1976) Irritant effects of industrial chemicals: formaldehyde. DHEW (NIOSH) Pub. No. 77-117; NTIS Pub. No. PB-274- 187. Springfield, VA, U.S. National Technical Information Service.

*Weber-Tschopp A., Fischer T., Grandjean E.* (1977) Reizwirkungen des formaldehyds (HCHO) auf den menschen. Irritating effects of formaldehyde in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39, 207– 218.

*West S., Hildesheim A., Dosemeci M.* (1993) Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines. Results from a case–control study. *Int. J. Cancer* 55, 722–727.

*Wilhelmsson B., Holmström M.* (1992) Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand. J. Work. Environ. Health* 18. 403–407.

*Wilmer J.W.* i in. (1987) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-h hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol. Lett.* 47, 287–293.

Witek T.J. i in. (1987) An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics. Lung function, symptoms and airway reactivity. Arch. Environ. Health 42, 230–237.

WHO (1989) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 89, Formaldehyde. Geneva, World Health Organisation.

WHO (1996) Updating and revision of the Air Quality Guidelines for Europe. Regional Office for Europe. Copenhagen, World Health Organisation.

WHO (2000) Air quality guidelines for Europe. Regional Office for Europe. No. 91 Copenhagen, World Health Organisation.

Woutersen R.A. i in. (1987) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. J. Appl. Toxicol. 7, 43–49.

Woutersen R.A. i in. (1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J. Appl. Toxicol. 9, 39–46.

Yager J.W. i in. (1986) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. Mutat. Res. 174, 135–139.

Yefremov G.G. (1970) The state of the upper respiratory tract in formaldehyde production employees. Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn. 30, 11–15 (in Russian).

Ying C.J. i in. (1999) Lymphocyte subsets and sister-chromatid exchange in the students exposed to formaldehyde vapor. Biomed. Environ. Sci. 12, 88–94.

Yi J. Zhang J., Gao Y. (2000) Experiment on effect of formaldehyde on sperm toxicity of mice [cyt. za IARC 2006].

Zaeva G.N., Ulanova I.P., Dueva L.A. (1968) Materials for revision of the maximal permissible concentrations of formaldehyde in the inside atmosphere of industrial premises. Gig. Tr. Prof. Zabol. 12, 16–20 (in Russian).

Zanni D., Russo L. (1957) Long-standing lesions in the respiratory tract following acute poisoning with irritating gases. Lav. Um. 9, 241–254 (in Italian).

Zurlo N. (1983) Formaldehyde and derivatives. In Encyclopedia of occupational health and safety. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva, International Labour Office 914–916.

Zwart A. i in. (1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. Toxicology 51, 87–99.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

## Formaldehyde

### A b s t r a c t

Formaldehyde is a colourless gas with a pungent odour. Its widest use is in the production of resins with urea, phenol and melamine and, to a small extent, their derivatives. It is also used in the production of adhesives and binders for the wood, plastics, textiles, leather and related industries. Formaldehyde is used extensively as an intermediate in the manufacturing of industrial chemicals.

Formaldehyde causes local irritation, acute and chronic toxicity and has genotoxic and cytotoxic properties. Vapors are highly irritating to the eye and the respiratory tract. Acute effects include nausea, headaches, and difficult breathing. Formaldehyde can also induce or exacerbate asthma. Chronic exposure is

associated with respiratory symptoms and eye, nose and throat irritation. Repeated exposure of skin to the liquid causes irritation and allergic dermatitis.

The most reliable data are obtained in controlled studies with volunteers. Twenty-one volunteers were examined over a 10-week period. Measurements were related to conjunctival redness, blinking frequency, nasal flow and resistance, pulmonary function and reaction times. Subjective assessments included discomfort; the influence of personality factors on subjective scoring was also evaluated. The authors concluded that eye irritation was the most sensitive parameter recorded, and that the no-observed-adverse-effect levels for subjective and objective eye irritation were  $0.37 \text{ mg/m}^3$  and  $0.615 \text{ mg/m}^3$  (0.3 and 0.5 ppm) respectively.

International Agency for Research on Cancer classified formaldehyde as carcinogenic to human to group 1. Three types of cancers were assessed: nasopharyngeal cancer, leukaemia and sinonasal cancer. There was sufficient evidence that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer, strong but not sufficient evidence of leukaemia and limited evidence of sinonasal cancer. On the basis of the latest data the risk of nose cancer was assessed as  $10^{-7} \div 10^{-8}$  for formaldehyde concentration of  $0.37 \text{ mg/m}^3/40$  years.

Maximum admissible concentration value of formaldehyde in the working environment in Poland has been established as  $0.24 \text{ mg/m}^3$  as a time weighed value and  $0.48 \text{ mg/m}^3$  as short-term based on the irritation effect. The verification of the MAC value of formaldehyde in the working environment is supposed to be adapted to European standards. *Vacatio legis* was established until 20 March 2008.