

ARBETE OCH HÄLSA

- 1975: 1. **Anders Carlsson och May Hultengren:**
Metabolism av ¹⁴C-märkt metylenklorid hos råttor.
2. **Bengt Knave, Hans E. Persson, J. Michael Goldberg och Peter Westerholm:**
Neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal exponerad för reabensin.
3. **Åke Swensson, Olof Vesterberg och Karl Wildt:**
Undersökningar av kroniskt bly-exponerad personal
I. Hälsokontroll av kroniskt bly-exponerad personal vid Nordiska Ackumulatorfabriker NOACK AB.
4. **Bengt Knave, J. Michael Goldberg, Hans E. Persson och Karl Wildt:**
Undersökningar av kroniskt bly-exponerad personal
II. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Nordiska Ackumulatorfabriker NOACK AB.
5. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Anders Lidblom, Vivi Ny och Åke Swensson:**
Försöksverksamhet med lindanbehandling av tall- och granplanter hösten 1974 – yrkeshygieniska aspekter.
6. **Irma Åstrand:**
Upptag av lösningsmedel i blod och vävnader hos människa.
7. **Ingvar Holmér och Sture Arvidsson:**
Arbete i gasskyddsdräkt
Värme- och arbetsbelastning i två typer av oventilerade gasskyddsdräkter.
8. **Francesco Gamberale, Hans Olof Lisper och Birgitta Anshelm-Olson:**
Styregasers effekt på reaktionsförmåga hos arbetare i plastbåtsindustri.
9. **Ulf Ulfvarson:**
Provtagningsstrategi och statistisk utvärdering av resultat vid provtagning och analys av luftföroreningar vid arbetsplatser.
10. **Staffan Krantz, Gösta Lindstedt, Ulf Palmqvist, Ingvar Skare, Ulf Ulfvarson, Olof Vesterberg och Per Övrum:**
Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna i listan över hygieniska gränsvärden.
11. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av glimmermineralet vermiculit.
12. **Ingvar Skare:**
Utvärdering av vissa analysamplers tillförlitlighet
I. Projektplanen. Syre. Ammoniak.
13. **Ann-Sofie Kindblom och Ingvar Holmér:**
Andningsmotstånd vid arbete med filtermask.
14. **Francesco Gamberale:**
Behavioral effects of exposure to solvent vapors.
Experimental and field studies.
15. **Exposition för trikloretylen**
Irma Åstrand och Per Övrum:
I. Upptag och distribution hos människa.
Olof Vesterberg, Jadwiga Gorczak och Mudite Krasts:
II. Metaboliter i blod och urin.
Francesco Gamberale, Görel Answall och Birgitta Anshelm-Olson:
III. Psykologiska funktioner.
- 1976: 1. **Staffan Krantz och Jan Scullman:**
Infrarödspektrometrisk analys av kvarts.
2. **Lars Olander och Staffan Krantz:**
En metod att bedöma punktut-sugningssystemets infångningsförmåga.
3. **Irma Åstrand och Francesco Gamberale:**
Effekter på människa av lösningsmedel i inandningsluften.
Ny metod för skattning av upptag i organismen.
4. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Marianne Håkansson, Ester Randma, Bengt Sjögren och Åke Swensson:**
Yrkesmedicinsk kontroll vid behandling och plantering av lindanbesprutade tall-ochgranplanter.

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Nils Lundgren

Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt, Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

ARBETE & HÄLSA 1978:21

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION.

1.

FORMALDEHYD

ISBN 91-7464-032-1

ISSN 0346-7821

Stockholm i oktober 1978

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp från år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Riis Simonsen	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responseresoneremang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i $\mu\text{mol/l}$ eller $\mu\text{mol/ml}$, lufthalter i mg/m^3 . Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Vid expertgruppens sammanträde 1977-11-11 beslöts att en värdering av underlaget för ett gränsvärde för formaldehyd skulle göras och att detta arbete skulle utföras vid Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av B. Kolmodin-Hedman, M.D., Karolinska sjukhusets yrkesmedicinska avdelning och Å. Swenson, M.D., Arbetarskyddsstyrelsens arbetsmedicinska avdelning.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 1978-05-10-11 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1978-09-05-06 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	
1. Metabolisk modell	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorganen	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	8
1.1.3. Hud	8
1.2. Distribution	8
1.3. Biotransformation	9
1.4. Eliminering	9
1.4.1. Andningsorgan	9
1.4.2. Njurar	9
1.4.3. Mag-tarmkanal	9
1.5. Biologiska halveringstider	10
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	10
2. Toxikologiska mekanismer	10
3. Organeffekter	10
3.1. Hud och konjunktiva	10
3.2. Andningsorgan	11
3.2.1. Övre luftvägar	11
3.2.2. Bronker och lungor	12
3.3. Lever	13
3.4. Njurar	13
3.5. Blod och blodbildande organ	13
3.6. Mag-tarmkanal	13
3.7. Hjärta och blodkärl	13
3.8. Centrala nervsystemet	13
3.9. Perifera nervsystemet	14
3.10. Reproduktionsorgan	14
4. Allergi	15
4.1. Hud	15
4.2. Andningsorgan	15

5.	Genotoxiska effekter	16
5.1.	Mutationer i modellsystem	16
5.2.	Kromosomskador	16
6.	Cancerogena effekter	17
7.	Exponeringsindikatorer	17
7.1.	Lufthalter	17
7.2.	Biologiska indikatorer	17
8.	Samband mellan exponering, effekt och respons	18
8.1.	Effekter av höggradig, kortvarig exponering	18
8.1.1.	Akut övergående effekt	18
8.1.2.	Bestående skada	18
8.2.	Effekter av långvarig, låggradig exponering	18
8.2.1.	Övergående rubbning	18
8.2.2.	Bestående skada	18
9.	Diskussion och värdering	19
10.	Sammanfattning	19
11.	Summary	20
12.	Litteraturförteckning	21
Appendix I.	Hygieniska gränsvärden i olika länder	26
Referenser till appendix I		27
Appendix II		28

BAKGRUND

Formaldehyden har vidsträckt industriell användning och exponeringsmöjligheterna är många. Formaldehyd användes som utgångsmaterial vid framställning av fenol- och karbamidplaster, i färg- och limindustrin, fotografiskt, i gummi-, konstsilke- och explosivämnesindustri. Den användes vidare som biocid i bekämpningsmedel.

Exponeringsrisker förekommer dels i producerande industri och dels vid användningen av hel- och halvfabrikat, vid bearbetning av plasterna, som kan innehålla överskott av formaldehyd, vid användning av färger, lacker, klister etc som kan avge formaldehyd.

Vid framställningen av formaldehyd samt vid framställning av plasterna kan som regel luftföroreningarna hållas under kontroll, men plasterna kan långsamt avge överskottsformaldehyd och detta kan vara svårt att kontrollera. Vissa problem har t ex uppstått vid användningen i bostäder av fiberplattor som limmats med formaldehydhaltigt lim. Formaldehydavgång från plattorna har i en del fall lett till irritationssymtom och klagomål.

FYSIKALISK- KEMISKA EGENSKAPER

CAS nr 50.00.0 Systemnamn: formaldehyd

Formel: HCHO

Formaldehyd är i rumstemperatur en färglös, irriterande gas, löslig i vatten.

Molekylvikt 30

Kokpunkt: -20°C

Omvandlingsfaktor: $1 \text{ mg/m}^3 = 0,81 \text{ ppm}$
(vid 25°C) $1 \text{ ppm} = 1,23 \text{ mg/m}^3$

Formaldehyd i höga koncentrationer polymeriserar lätt.

Formalin är en mättad, 37%, vattenlösning av formaldehyd, vanligen stabiliserad med metanol upp till 15%.

Bis-klor-metyleter kan bildas vid höga halter klor och formaldehyd och vid hög temperatur.

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorganen. I försök på hund har visats att formaldehyd i låga koncentrationer vid inhalation genom näsan till största delen resorberas redan i nässlemhinnan (15). Vid undersökningar i laboratoriemiljö och i industrimiljö med exponering för formaldehyd i luften kunde formaldehyd påvisas i blod och urin hos människa (16). Kvantitativa data saknas.

1.1.2. Mag-tarmkanalen. I försök på hund har visats att tillförsel till tarmen av 0,2 M formaldehydlösning snabbt gav påvisbar halt av formaldehyd i blodet (32). Vid peroral tillförsel till råttor och mus av ^{14}C -märkt formaldehyd kunde aktivitet påvisas i hela kroppen inom 5 min (11). Vid höga koncentrationer uppstod etsskador på slemhinnan.

1.1.3. Hud. Inga data finns om upptag via huden.

1.2. Distribution.

Uppgifter om distributionen i kroppen saknas med undantag för uppgiften att formaldehyd efter intravenös infusion på hund fördelas på plasma och erythrocyter som 1:4 (32). Inga uppgifter föreligger om placentapassage.

1.3. Biotransformation.

Biotransformationsförloppen varierar för olika djurarter. Så visades i ett försök på råttor med intraperitoneal injektion av ^{14}C -märkt formaldehyd att ca 82% av tillförd aktivitet exhalerades som CO_2 inom fyra timmar. I urinen utsöndrades 13 - 14% inom 48 timmar (10). Hos t ex katt, hund och människa anses huvuddelen av resorberad mängd formaldehyd biotransformeras till myrsyra och utsöndras i urinen (16, 32). Biotransformationen sker sannolikt i olika organ. I humanlever har ett formaldehyddehydrogenas påvisats, sannolikt i komplex med alkoholdehydrogenas (22). Vid tillsats av formaldehyd till humanblod in vitro sker en snabb oxidering med hjälp av katalas, NAD och NADPH-beroende formaldehyddehydrogenas (32).

1.4. Eliminering.

1.4.1. Andningsorgan. Hos råttor biotransformeras formaldehyd huvudsakligen till CO_2 och vatten. Koldioxiden exhaleras (10). Några motsvarande undersökningar finns ej utförda för andra djurarter eller människa. Omfattningen av formaldehydeliminering på detta sätt hos människa kan därför ej bedömas.

1.4.2. Njurar. I laboratorieförsök och industrimiljö har för människa visats att exponering för formaldehyd i koncentrationerna 1 - $1,5 \text{ mg/m}^3$ medförde en liten utsöndring i urinen av formaldehyd och en betydligt större utsöndring av myrsyra (16). Författarna anser sina resultat tyda på en mycket snabb eliminering vilket emellertid knappast framgår av tabellredovisningen.

1.4.3. Mag-tarmkanal. I en undersökning anges att man efter oraltillförsel av formaldehyd till människa ej kunde påvisa någon formaldehyd i avföringen (44). Några undersökningar över eventuell utsöndring till feces föreligger icke, och inte heller några undersökningar av gallen.

1.5. Biologiska halveringstider

Vid intravenös infusion av 0,2 M formaldehydlösning på hund visades halveringstiden i blod vara 90 min (32). Human-data som skulle kunna läggas till grund för beräkning av halveringstider föreligger icke.

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Inga undersökningar föreligger om enzymkompetition eller andra faktorer med sådan verkan.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Formaldehyd är mycket reaktiv, reagerar med äggviteämnen och ger mer eller mindre irreversibel koagulering. Formaldehyd kan reagera med olika grupper i proteiner och bindas på varierande sätt. Vanligen reagerar formaldehyd med en aktiv väteatom varvid en hydroxymetylförening bildas:



Hydroxylgruppen kan fortsätta att reagera med en ny väteatom och ge en metylengrupp:



3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och konjunktiva

Ögats bindehinna anses vara det känsligaste organet hos människa och reaktion med irritationskänsla uppkommer redan vid halter om 0,012 mg/m³ (0,01 ppm), men dos-respons relation föreligger först vid exponeringar $\geq 0,36$ mg/m³ (0,3 ppm) (41). Det är oklart om formaldehyden verkar direkt på nervändsluten eller på andra vävnadselement (29). Vid exponering för formaldehyd framkallas smärta och skavningskänsla i ögonen som tilltar med stigande koncentration. Andra undersökare har i laboratorieförsök konstaterat konjunktivalirritation först vid formalde-

hydkoncentrationer mellan 0,6 och 1,2 mg/m³ (0,5 och 1 ppm). Vid 2,4 mg/m³ (2ppm) angavs 7% av de exponerade ha upplevt kraftig och 10% måttlig ögonirritation. Blinkreflexen fördubblades vid denna koncentration hos 33% av försökspersonerna (47). I arbetsmiljö har rapporterats klagomål över sveda i ögonen hos personal där formaldehydhalten uppmättes till 0,16 - 0,54 mg/m³ (0,13 - 0,45 ppm) (9). I en annan industri med uppmätta formaldehydhalter om 1,1 - 1,9 mg/m³ (0,9 - 1,6 ppm) framfördes också klagomål över irritation i ögonen. Här var temperaturen tidvis hög, 38°C (33). Intet av dessa arbeten redovisar antalet undersökta eller frekvens av besvär.

Direktkontakt med formalin ger en garvning av hudens ytskikt. Primärtoxiska effekter är av underordnad betydelse i jämförelse med sensibilisering/eksem.

3.2. Andningsorgan

3.2.1. Övre luftvägar. På grund av sin vattenlöslighet påverkar formaldehyd framför allt de övre luftvägarna och ger irritation i näsa och svalg. För marsvin har visats att formaldehydirritationen i näsan ger en reflektorisk bronkokonstriktion (2, 3, 4). Liknande resultat på mus har erhållits vid exponering för 3,6 mg/m³ (3 ppm) formaldehyd (28). För människa har rapporterats en känsla av torrhet och sveda i halsen vid exponering för 1,1 - 1,9 mg/m³ (0,9 - 1,6 ppm) (33), kraftiga irritationsbesvär förekommer vanligen vid exponering för 4,8 mg/m³ (4 ppm). Vissa personer kan dock tolerera upp till 24 mg/m³ (20 ppm). Minskad slemsekretion i näsan konstaterades vid 0,4 mg/m³ (0,3 ppm) i Andersens försök med människor i kammare exponerade för formaldehyd (5).

3.2.2. Bronker och lungor. För att ge en bakgrund till de relativt fåtaliga undersökningarna på människa ges här vissa data från djurförsök. Cilieaktiviteten i trachea hos marsvin avstannar vid exponering för 13 mg/m^3 (11 ppm) och däröver (13). Stoppet är reversibelt. Efter exponering av mus, marsvin och kanin för 20 mg/m^3 i 10 timmar påvisades vid sektion irritation i bronkialslemhinnan och utspända alveoler (39). Exponering av råttor för $7,6 \text{ mg/m}^3$ (8 ppm) formaldehyd upp till 3 månader gav irritation av bronkialslemhinnan, minskning av alveolarmakrofagerna och nedsättning av deras fagocyterande förmåga medan exponering för $5,4 \text{ mg/m}^3$ (4,55 ppm) ej hade denna effekt (14). I ett annat försök exponerades råttor, marsvin, kaniner och ekorrar för $4,6 \text{ mg/m}^3$ formaldehyd kontinuerligt i 90 dagar. Histologisk undersökning av lungorna visade interstitiell inflammation av varierande grad (12).

Exponering av marsvin för $0,4 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) formaldehyd eller mer under 60 min medförde ökning av luftvägsmotståndet (24).

Hos människa uppträder som regel dyspné vid exponering för $12 - 18 \text{ mg/m}^3$ (10 - 15 ppm) formaldehyd, 60 mg/m^3 (50 ppm) ger kraftig bronkialretning och 240 mg/m^3 (200 ppm) kan ge allvarliga slemhinneskador i bronkerna (17). Några dödsfall efter inhalation av formaldehydångor har ej rapporterats.

Det finns mycket få undersökningar över verkan på lång sikt av exponering för formaldehyd i låga koncentrationer i luft. I allmänhet är det fråga om blandexponeringar och formaldehydens roll är svårbedömd.

Gruppundersökningar som tillåter värdering av ev påverkan på bronker och lungor av exponering över lång tid har ej påträffats. I de få försök som gjorts, är exponeringen så oren, att man ej kan särskilja effekt av formaldehyd från effekt av andra irriterande substanser (19, 40).

3.3. Lever

Histologiskt verifierad leverskada anges ha uppkommit i vissa djurförsök vid exponering av råttor för 3 mg/m^3 , $1,0 \text{ mg/m}^3$, $0,035 \text{ mg/m}^3$ och $0,012 \text{ mg/m}^3$ dygnet om under tre månader (18). Adekvat jämförelse med kontrollgrupp saknas, varför redovisningen inte tillåter någon värdering av resultaten. Försök med exponering av råttor för 42 mg/m^3 (35 ppm) formaldehyd under 18 timmar gav inga transaminasstegringar i blodet men ökning av alkalisk fosfatasaktivitet (34). En ökning av båda dessa enzymer tyder på cellöckage.

3.4. Njuror. Uppgifter saknas.

3.5. Blod och blodbildande organ. Information saknas.

3.6. Mag-tarmkanal

Symtom från mag-tarmkanalen uppkommer framförallt vid förtäring av formalin och har mindre intresse i arbetsmedicinska sammanhang.

Vid yrkesmässig exponering för formaldehyd i halter om 6 - 12 mg/m^3 (5 - 10 ppm) klagas ibland över aptitlöshet och illamående, som dock är av snabbt övergående natur (45).

3.7. Hjärta och blodkärl. Information saknas.

3.8. Centrala nervsystemet

Känsligaste indikator är lukten. Vid $0,06 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm) anger 50 % av en grupp i laboratorieförsök luktupplevelse (35), enligt en annan undersökning vid $0,07 \text{ mg/m}^3$ (18). Variationen i resultat är stor och halter så höga som $0,6 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) anges också (47).

I en undersökning rapporteras försök med fem friska försökspersoner, som exponerades för $0,053$ och $0,073 \text{ mg/m}^3$ formaldehyd. Exponeringstiden är ej angiven. Man registrerade i efterförloppet EEG-förändringar hos tre av de fem beträffande "totalt" EEG och förändringar i thetarytmen hos två av de fem. Samma förändringar kunde utlösas av foto-

stimulering (18). Inga uppgifter finns om frekvens i kontrollmaterial eller om försökspersonerna hade samma förändringar före exponeringen. Redovisningen är sådan att resultatet ej kan värderas.

3.9. Perifera nervsystemet. Inga uppgifter om skador har rapporterats.

3.10. Reproduktionsorgan

I en reproduktionsstudie utfodrades hund med 3 resp 9 mg formaldehyd/kg föda från fjärde till 56 dagen efter parning. Kontrolldjur fick samma föda utan formaldehydtillsats. Behandlingen påverkade ej tikarnas viktökning, graviditetens längd, antalet valpar i kullen, valparnas (54 st) storlek eller perinatale dödlighet (27).

I en undersökning jämfördes fertilitet och gynekologiska sjukdomar hos 446 formaldehydexponerade kvinnor med förhållandena hos 200 kontroller. Författaren anser sig ha konstaterat större frekvens av menstruationsrubbingar i den exponerade gruppen. För kontrollgruppen anges att 38% hade gynekologiska åkommor medan någon siffra ej anges för de exponerade. De exponerade anges ha högre frekvens av sekundär sterilitet, större frekvens av hotande abort och större frekvens av värksvaghet än kontrollgruppen. Redovisningen är ej sådan att det kan bedömas om grupperna är jämförbara. Författaren anger själv att andra faktorer kan ha varit av betydelse (42).

I ett djurförsök exponerades honråttor för formaldehyd i koncentrationen 1 mg/m^3 och för $0,012 \text{ mg/m}^3$ kontinuerligt 10 - 15 dagar före parning. Det anges att båda grupperna visade störning i graviditetsförloppet med en förlängning av graviditeten jämfört med 12 kontrolldjur. Man konstaterade hos avkomman i den exponerade gruppen viktökning av njure och thymus, däremot viktminskning av lever och lungor jämfört med kontrollgruppen. En förlängning av graviditeten synes vara en oväntad toxisk effekt (21). Materialen är små och resultatet så varierade att viktförändringarna ej kan tillmätas någon större betydelse.

4. ALLERGI

Den allergiserande effekten av formaldehyd med allergiska eksem som följd har varit känd sedan länge. Allergiska eksem är en vanlig förekomst framför allt vid arbete med formalinlösningar men också vid exponering för formaldehyd. Först på senare tid har också fall beskrivits som tyder på allergiska reaktioner i andningsorganen.

4.1. Hud

Vid Karolinska sjukhusets yrkesdermatologiska avdelning har visats att 2,8 - 5,4% av eksempatienterna vid standardtestning reagerar positivt på en 2% formalinlösning. Bland kontaktallergenen i vår miljö kommer formaldehyd på 6:e - 9:e plats.

I guinea.pig maximization test sensibiliserades 80% av djuren och formaldehyd klassades som ett Grade IV-allergen ("strong") (31). Som jämförelse kan nämnas att kaliumbi-kromat sensibiliserade 75% av djuren (Grade IV-allergen), medan nickelsulfat sensibiliserade 55% av djuren och klassificerades som Grade III-antigen ("moderate").

En positiv testreaktion för formalin innebär inte att man med detta påvisat orsaken till patientens aktuella eksem. Sensibiliseringen kan ha skett långt tidigare i anamnesen (Jfr en positiv tuberkulinreaktion).

4.2. Andningsorgan

På senare tid har i en rad kasuistiska meddelanden beskrivits symtom av typen astma/astmatisk bronkit hos formaldehydexponerade (1, 20, 24, 25, 36, 38). I dessa redovisningar har man framför allt fäst sig vid att provokationsförsök utlöst attacker av andnöd med ronchi. I allmänhet har man ej klarlagt om det kan vara fråga om en äkta allergi/astma eller om de är fråga om en hyperreaktivitet lokalt i slem-

hinnan i förhållande till irriterande substanser. I undersökningar över detta problem redovisas t ex att i en grupp om 28 personer, som arbetade på en dialysavdelning där formaldehyd användes för sterilisering, 29% reagerade med luftvägsbesvär. Tre utsattes för ett provokationstest som utlöste besvär hos två. En av dessa hade negativ hudtest för vanliga allergen, den andre var allergisk för gräspollen och husdamm. Ingendera var atopiker (24, 25). Ett fall beskrivs och diskuteras som kemisk pneumoni eller hyperreaktivitet hos atopiker (37). Att såväl tidiga som sena reaktioner av obstruktiv typ kan framkallas genom exponering för formaldehyd hos personer, som får astmasymtom vid exponering, har också visats (1, 20, 37). Av 180 personer, vilka alla i sitt arbete kom i kontakt med formalin och hade symtom av snuva eller bronkobstruktiva besvär, visade 12% positiv reaktion vid hudtest. I 7 fall genomfördes intranasal provokation som blev positiv endast i 3 fall (46).

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

I ett försök med exponering av bananflugor för formaldehyd-ångor studerades frekvensen av letaler varvid dessa ej kunde påvisas i högre frekvens än hos kontroller (8). Intet anges om formaldehydkoncentrationen eller exponeringstiden. I en senare undersökning diskuteras tillsats av formalin till fodret (för larverna). Ej heller här ansågs några effekter, som kunde tillskrivas formaldehyd, ha uppkommit (7). I försök med jästsvampar påvisades en effekt på DNA reparation (30).

5.2. Kromosomskador

Publikationer saknas.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

I en studie exponerades möss 1 tim/dag under 35 veckor för luft innehållande 50 mg/m^3 - 150 mg/m^3 (0,05 mg/l-0,15 mg/l) formaldehyd. Man kunde inte påvisa någon överfrekvens av lungcancer hos djur som exponerats för formaldehyd i jämförelse med kontroller, däremot vissa cellförändringar (basalcellshyperplasi, skivepitelmetaplasi) vid koncentrationer 50 mg/m^3 (26). Några dosrelationer förelåg dock ej.

Epidemiologiska studier saknas.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

I allmänhet användes halten av formaldehyd i luft som exponeringsmått.

7.2. Biologiska indikatorer

Vid exponering för formaldehyd har ett upptag visats ge påvisbart ökad halt av formaldehyd i blodet (16, 32) och i urinen (16). Halterna var relativt låga och bestämning av formaldehyd i blod och urin torde ej lämpa sig för biologisk monitorering.

Exponering för formaldehyd medför utsöndring i urinen av biotransformationsprodukten myrsyra (16). Detta kan vara en möjlig väg för biologisk monitorering men den är ej tillräckligt studerad för praktiskt bruk.

Att registrera lukt (18, 35), irritationseffekt i konjunktiva (41) eller irritation i näsa, svalg (41) eller ögon (9, 33, 41, 47) är knappast lämpliga som dosindikatorer på grund av den stora interindividuella spridningen.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av kortvarig exponering

- 8.1.1. Akut övergående effekt. Konjunktivalirritation anges kunna uppträda vid $0,012 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm) och från $0,36 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) föreligger dos-responsrelation (41). Vid halter om $0,6 - 1,2 \text{ mg/m}^3$ (0,5 - 1 ppm) är irritationen påtaglig, ej angivet hos hur många, och vid $2,4 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) upplever 7% kraftig och 10% måttlig irritation (47).

Torrhet och sveda i halsen rapporteras uppkomma vid $1,08 - 1,9 \text{ mg/m}^3$ (0,9 - 1,6 ppm) (33). Andersen angav att 3 av 15 kände irritation i ögon och hals redan vid $0,3 \text{ mg/m}^3$ (0,24 ppm) och 15 av 15 vid 1 mg/m^3 (5). Halter om $12 - 18 \text{ mg/m}^3$ (10 - 15 ppm) anges orsaka dyspné och hosta hos de flesta exponerade medan enstaka personer kan tolerera upp till 24 mg/m^3 (20 ppm) utan alltför svåra besvär (17).

- 8.1.2. Bestående skada. Etsskada i matstrupe och magsäck efter avsiktlig förtäring av formalin finns beskrivna (44).

8.2. Effekter av långvarig, låggradig exponering

- 8.2.1. Övergående rubbning. De akuta reffekterna förefaller gå tillbaka snabbt då exponeringen upphör. Några undersökningar som ger vid handen att effekter på lång sikt skulle uppkomma föreligger inte.

- 8.2.2. Bestående skada. Formaldehyd är kraftigt allergiserande. Den framkallar framför allt hudallergier som hör till de vanligare hudallergierna.

Allergiska manifestationer från andningsorganen har beskrivits men är betydligt mindre vanliga.

9. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Lätt irritation i näsa och konjunktiva torde inträda hos många människor vid exponering för halter om $0,4 - 1,2 \text{ mg/m}^3$ (0,3 - 1,0 ppm) och irritationen blir påtaglig vid halter om $2,4 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) då 7% av en grupp exponerade angav kraftig och 10% en måttlig ögonirritation.

Vid $1,1 - 1,9 \text{ mg/m}^3$ uppkommer sveda i halsen och vid $4,8 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) blir irritationen kraftig. Obehagen går snabbt tillbaka då exponeringen upphör. Med tilltagande expositionsgrad ökar irritationen och känsla av andföddhet och hosta tillkommer, som upplevs av de flesta vid $12 - 18 \text{ mg/m}^3$ (10 - 15 ppm).

Formaldehyd är kraftigt allergiserande, ger framför allt hudallergier, i betydligt mindre omfattning allergier i andningsorganen.

Inga uppgifter föreligger om mutagena, cancerogena eller teratogena effekter.

Vid ställningstagande till formaldehyden är det framförallt de akuta irritationseffekterna som är av betydelse vid fastställande av ett hygieniskt gränsvärde.

10. SAMMANFATTNING

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för formaldehyd samt rekommendation av de effekter som kan läggas till grund för ett sådant ställningstagande. 49 referenser.

Nyckelord: Formaldehyd, hygieniskt gränsvärde, exponering.

11. SUMMARY

Formaldehyde. Nordic expert group.

Survey of literature on formaldehyde to be used as background for discussion of TLV.

Recommendations on effects to be used in this discussion. In Swedish. 49 references.

Keywords: formaldehyde, TLV, occupational exposure.

LITTERATURFÖRTECKNING

1. Alanko K., Keskinen H. & Saarinen L.
Yrkesastma (Ammattiaistma)
Duodecim 1977, 93, 306-318
2. Amdur M.O.
The physiological response of guinea pigs to atmospheric pollutants
Int. J. Air Poll. 1959, 1, 170-183
3. Amdur M.O.
The response of guinea pigs to inhalation of formaldehyde and formic acid alone and with a sodium chloride aerosol
Int. J. Air Poll. 1960, 3:4, 201-220
4. Amdur M.O. & Mead J.
Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs
Am. J. Physiol. 1958, 192:2, 364-368
5. Andersen I.
Formaldehyde in the indoor environment health implications and the setting and standards
Proc. 1. Int. Indoor Climate Symp. SBl, Copenhagen 1979
6. Arbetarskyddsstyrelsen
Bestämning av formaldehyd i luft
Metodserien 1977, 1003, 1-9
7. Auerbach C., Moutschen-Dahmen M. & Moutschen J.
Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds
Mutation Res. 1977, 39, 317-362
8. Auerbach C.
The mutagenic mode of action of formalin
Science 1949, 110, 419
9. Bourne, Jr. H.G. & Seferian S.
Insufficiently polymerized resins, used for wrinkleproofing clothing, may liberate toxic quantities of formaldehyde
Ind. Med. Surg. 1959, 28, 232-233
10. Brock Neely W.
The metabolic fate of formaldehyde-¹⁴C intraperitoneally administered to the rat
Biochem. Pharmacol. 1964, 13, 1137-1142
11. Buss J., Kuschinsky K., Kewitz H. & Koransky W.
Enterale Resorption von Formaldehyd
Arch. exper. Pathol. & Pharmacol. 1964, 247, 380-381

12. Coon R.A., Jones R.A., Jenkins Jr. L.J. & Siegel J.
Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol, formaldehyde, dimethylamine and ethanol
Toxicol. appl. Pharmacol. 1970, 16, 646-655
13. Dalhamn T. & Rosengren Å.
Effect of different aldehydes on tracheal mucosa
Arch. Otolaryng. 1971, 93, 496-500
14. Dubreuil A., Bouley G., Godin J. & Boudène Cl.
Inhalation, en continu, de faibles doses de formaldéhyde: Etude expérimentale chez le Rat
Eur. J. Toxicol. 1976, 9:4, 245-250
15. Egle J.L., Jr.
Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog
Arch. Environ. Health 1972, 25, 119-124
16. Einbrodt H.J., Prajsnar D. & Erpenbeck J.
Der Formaldehyd- und Ameisensäurespiegel im Blut und Urin beim Menschen nach Formaldehydexposition
Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, Prophylaxe 1976, 26:8, 154-158
17. Fasset D.W.
Formaldehyd
Industrial Hygiene and Toxicology II. F.A. Patty (ed)
Interscience Publishers, New York, London, Sydney, 1967, 1970-1972
18. Feldman, Y.G. & Bonashevskaya T.I.
Verkan av låga formaldehydkoncentrationer på kroppen
Gig. Sanit. 1971, 36:5, 6-11 (svensk översättning)
19. Gamble J.F., McMichael, A.J., Williams T. & Battigelli M.
Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenolformaldehyde type resin
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 1976, 37:9, 499-513
20. Gandevis B.
Occupational asthma, part I
Med. J. Australia Suppl. 1970, 57:2, 332-335
21. Gofmekler V.A.
Effect of embryonic development of benzene and formaldehyde in inhalation experiments
Hyg. Sanit. 1968, 33, 327-331
22. Goodman J.I. & Tephly T.R.
A comparison of rat and human liver formaldehyde dehydrogenase
Biochim, Biophys. Acta 1971, 252, 489-505

23. Helwig H.
Wie ungefährlich ist Formaldehyd?
Deutsche Med. Wochenschr. 1977, 44:4, 1612-1613
24. Hendrick D.J. & Lane D.J.
Formalin asthma in hospital staff
Brit. Med. J. 1975, 1, 607-608
25. Hendrick D.J. & Lane D.J.
Occupational formalin asthma
Brit. J. Ind. Med. 1977, 34, 11-18
26. Horton A.W., Tye R. & Stemmer K.L.
Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice
J. Nat'l. Cancer Inst. 1963, 30, 31-40
27. Hurni H. & Ohder H.
Reproduction study with formaldehyde and hexamethylene-tetramine in beagle dogs
Fd. Cosmet. Toxicol. 1973, 11, 459-462
28. Kane L.E. & Alarie Y.
Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 1977, 38:10, 509-522
29. Kulle T.J. & Cooper G.P.
Effects of formaldehyde and ozone on the trigeminal nasal sensory system
Arch. Environ. Health 1975, 30, 237-243
30. Magana-Schwencke N., Ekert B. & Moustacchi E.
Biochemical analysis of damage induced in yeast by formaldehyde. I. Induction of single-strand breaks in DNA and their repair
Mutation Research 1978, 50, 181-193
31. Magnusson B. & Kligman A.M.
Allergic contact dermatitis in the guinea pig
C.C. Thomas 1970
32. Malorny G., Rietbrock N. & Schneider M.
Die Oxydation des Formaldehyds zu Ameisensäure im Blut, ein Beitrag zum Stoffwechsel des Formaldehyds
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 1965, 250 419-436
33. Morrill, Jr., E.E.
Formaldehyde exposure from paper process solved by air sampling and current studies
Air Conditioning, Heating and Ventilating 1961, 53, 94-95

34. Murphy S.D., Davis H.N. & Zaratzian V.I.
Biochemical effects in rats from irritating air contaminants
Toxicol. appl. Pharmacol. 1964, 6, 520-528
35. Pettersson S. & Rehn T.
Lukttröskelbestämning av formaldehyd
Hygien & miljö 1977, 66:10, 35-36
36. Popa V., Teculescu D., Stanescu D. & Gevrulescu N.
Bronchial asthma and asthmatic bronchitis, determined by simple chemicals
Dis. Chest. 1965, 56:5, 395-404
37. Porter J.A.H.
Acute respiratory distress following formalin inhalation
Lancet 1975, 603-604
38. Sakula A.
Formalin asthma in hospital laboratory staff
Lancet 1975, 816
39. Salem H. & Cullumbine H.
Inhalation toxicities of some aldehydes
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1960, 2, 183-187
40. Schoenberg J.B. & Mitchell Ch.A.
Airway disease caused by phenolic (phenol-formaldehyde) resin exposure
Arch. Environ. Health. 1975, 30, 574-577
41. Schuck E.A., Stephens E.R. & Middleton J.T.
Eye irritation response at low concentrations of irritants
Arch. Environ. Health 1966, 13, 570-575
42. Shumilina A.V.
Menstruations- och fertilitetsfunktioner hos kvinnor exponerade för formaldehyd
Gig. Tr. Prof. Zabol. 1975, 12, 18-21 (svensk översättning)
43. Skare I. & Dahlner B.
Bestämning av aldehyd i luft
Arbete och Hälsa 1973, 6
44. Sollman T.
Miscellaneous Antiseptics. Formaldehyde. A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London 1957, 837-842
45. Swensson Å., Holmquist C.-E. & Dahlhamn T.
Effects on the respiratory tract of formaldehyde and solvents in connection with application of plastics on floors. A clinical, physiological and technical investigation.
Atti XI Congr. Internat. Med. del Lavoro 6, 1954.
46. Wallenstein G. von, & Rebole E.
Sensibilisierungen durch Formaldehyd bei beruflicher inhalativer Exposition
Allergie und Immunologie 1976, 22, 287-295
47. Weber-Tschopp A., Fischer T. & Grandjean E.
Reizwirkungen des Formaldehyds (HCHO) auf den Menschen
Int. Arch. Occup. Environ. Health 1977, 39, 207-218
48. MAK- Werten Formaldehyd, Ed Henschler D.
Verlag Chemie 1972
49. NIOSH
Criteria for a recommended standard
Occupational exposure to formaldehyde
U.S. Dept. of Health, Ed. and Welfare 1976
50. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere
Direktoratet for arbeidstilsynet, nr 361, 1978
51. Arbeidstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske grænsevaerdier 1978
52. Arbetarskyddsstyrelsen
Hygieniska gränsvärden
Arbetarskyddsstyrelsen anvisningar nr 100, 1978
53. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978
54. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneva, 1977
55. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standards, 1978
56. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1978
American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1978
57. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet
Sosiaali- ja Terveysministeriö, Helsinki 1977
58. Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air
Cahiers de notes documentaires No 90, 1978
(citerar GOST 12.1.005-76 [USSR])

APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för formaldehyd i olika länder

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm	Ref
Australien	3	2			54
Belgien	3	2			54
Bulgarien	1,0				54
Danmark	2	1	1978	T	51
Finland	3	2	1977		57
Italien	1,5				54
Japan	2,5	2			54
Jugoslavien	1	0,8			54
Nederländerna	3	2			54
Norge	1,2	1	1978	T	50
Polen	2				54
Rumänien	4			T	54
Schweiz	1,2	1		S	54
Sverige	1,3	1	1978	T, S	52
Tjeckoslovakien	2				54
Tyska Demokratiska Republiken	2		1973		54
Tyska Förbunds- republiken	1,2	1	1978	S	53
Ungern	1				54
USA (ACGIH)	3	2	1978		56
(OSHA)		3	1976	(8h)	54
(OSHA)		5	1976	T	54
(NIOSH)	1,2	1	1978	T	55
USSR	0,5		1977		58

T = takvärde

S = sensibiliserande

APPENDIX II

Provtagning och analys av formaldehyd i luft på arbetsplatser.

Formaldehyd kan bestämmas ungefärligt med reagensrör (analysampuller) av vilka finns flera fabrikat. För noggrannare bestämning finns en kolorimetrisk metod, kromotropsyrametoden. Metoden användes i koncentrationsområdet 0,5 - 5 mg/m³ (0,4 - 4,05 ppm) eller efter spädning för högre halter med en precision i analyssteget ca 2% (standardfel) (6, 43).