

FORMALDEHİT SOLUYAN SIÇANLARDA GÖRÜLEN HISTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Gürcan VURAL (*)

ÖZET: Endüstriyel yapılar, fabrikalar, okul ve hastanelerde solunan havada farklı konsantrasyonlarda formaldehit saptanmıştır. Kokusu rahatsız edici olan formaldehit fiksatif ve koruyucu olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Formaldehitin konjunktivit, solunum sistem irritasyonu, iştahsızlık, baş ağrısı gibi etkilerinin ötesinde nasal skuamöz karsinom oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı reagentlarla reaksiyona girerek son derece tehlikeli bileşikler oluşturabilir. Bu çalışmada 30, 60 ve 90 gün 40 ppm. formaldehit solutulan Wistar albino sıçanların % 30'unda pnömoni, % 13'ünde amfisem, % 37'sinde bronşit, % 43'ünde rinit ve yine % 43'ünde konjunktivit saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Formaldehit, Formaldehit solunması.

SUMMARY: HISTOPATHOLOGIC CHANGES OCCURED IN RATS BY INHALATION OF FORMALDEHYDE. Various concentration of formaldehyde has been detected in the air at factories, industrial buildings, schools and hospitals. The formaldehyde which has an unpleasant smell, are used in many areas as fixative and preservative. It has been shown that formaldehyde not only causes respiratory irritation, headache, loss of appetite and signs of conjunctivitis of the eyes, but also may induct squamous cell carcinoma of the nasal cavity as well. In addition to this, formaldehyde may react with some reagents to give very dangerous compounds. In this study, Wistar albino rats are exposed to 40 ppm. formaldehyde vapour by inhalation for 30, 60 and 90 days. The findings showed pneumonia in 30% of the cases, emphysema in 13%, bronchitis in 37%, rhinitis in 43% and conjunctivitis in 43%.

KEY WORDS: Formaldehyde, Inhalation of formaldehyde.

GİRİŞ

Formaldehitin karsinojenik, mutojenik ve teratojenik etkileri insanlar üzerinde gösterilememesine karşın, birçok

* Sitoloji-Patoloji Uzmanı, Clinical Cytology Department Göteborg University Sahlgren Hospital 41345 Göteborg/Sweden

Tablo 1: Değişik dozlarda formaldehitin etkileri (3,7)

Formaldehitin Bilinen Etkileri	Formaldehit (ppm)
Koku rahatsızlığı	0,05-1
Nörofizyolojik etkiler	0,05-1,5
Göz iritasyonu	0,01-2
Üst solunum yolu iritasyonu, taşikardi	0,01-25
Alt solunum yolu ve pulmoner etkileri	5-30
Pulmoner ödem, iltihap ve pnömoni	50-100
Ölüm	100+

mikroorganizmada mutajenik aktivitesi saptanmış (1,2), Amerika Birleşik Devletleri Kimyasal Endüstri Toksikoloji Enstitüsü'nün (CIIT) çalışmalarında (3) ve Swenberg'in araştırmasında (4) sıçanlarda nasal kanser oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca göz ve solunum sistem iritasyonu, bronşiyal astım, kontakt dermatit, başağrısı, yorgunluk, susuzluk, gastrointestinal şikayetler ile asidoz gibi geniş ve önemli etkilerinin bulunması, hastanelerimizde bu maddeyle karşılaşan sırasıyla patoloji, anatomi, cerrahi bilim dal doktorları, ameliyathane personeli, teknisyenler ve tıp fakülte öğrencilerinin sağlıkları açısından önem kazanmıştır.

Formaldehit doğal olarak hava, su ve besinlerde düşük dozlarda bulunabilen (1,5), insanlarda birçok kimyasal madde sentezinin normal metaboliti olarak ortaya çıkan ve bu nedenle küçük miktarlarda toksik olmayan, HCHO ile formüle edilen gaz şeklindeki en basit aldehitdir (6). Formaldehitin konsantrasyonu ppm (parts per million) olarak verilir. 1 ppm formaldehit= 1,248 mg/m³'dür (7). Sudaki % 37'lik çözeltisine formülün denir. Dokuda koagülasyon nekrozu yapan (8) ve proteinleri çöktüren formalin dezenfektan, insektisit, koruyucu ve en önemlisi fiksatif olarak kullanılır (9,10,11). Fiksatif olarak ilk kez 1893 yılında Blum tarafından kullanılmıştır (12). Formaldehit insanlarda birçok kimyasal madde sentezi sonucu normal bir metabolit olarak ortaya çıkar. Formaldehitin DNA ile reaksiyonu sonucu irreversible bir denatürasyon oluşturma spektrofotometre ve elektron mikroskopu ile gözlenmiştir. Transfer RNA ile reaksiyona girerek amino asit alımını bozmaktadır (1). DNA ile formaldehit arasında bağlanmalar olursa DNA'nın replikasyonu bozulur ve mutasyonlar oluşabilir.

Formaldehitin havadaki konsantrasyonu 0,05 ppm. olduğunda laboratuvar bulguları (optikal kronaksi, EEG, vb.) başlar. Ağız mukozası ve üst solunum yolu etkileri (boğazda kuruma, acıma, yanma) 0,1 ppm.'de başlar. Formaldehit ile karşılaşma burunun savunma mekanizmasını bozar, mukosiyar temizlemeyi azaltır ve olfaktor duyarlılık kaybolur (13).

Alt solunum yolu ve pulmoner etkileri dozlara göre değişir. Öksürük, balgam çıkarma, hırıltılı soluma, nefes darlığı 5 ile 30 ppm. arasında değişen dozlarda görülmüştür. Uzun süre formaldehit ile karşılaşan hekimlerde akut respiratuar distress, akciğer filminde pulmoner ödem görülebilir, dinlemeyle diffüz raller duyulabilir (14). Daha yüksek dozlarda, örneğin 50-100 ppm.'de pulmoner ödem, pnömoni ve ölüm meydana gelir (Tablo 1).

Formaldehit iritasyonunu takiben düz kas ve sinir uçlarında hiperaktivasyon oluşur, bu bronkokonstriksiyona neden olarak bronşiyal

astımlılarda atağı kolaylaştırır (15). Beş yıl formaldehit ile karşılaşanlarda zorlu ekspirasyon volümü düşer (13), dakika ventilasyonu azalır (16,17).

Sigara içiminde bir pakette ortalama 0,28 mg. formaldehit solunmaktadır (14). Formaldehitin gastrointestinal alınması halinde doza bağlı olarak başağrısı, gastrointestinal ağrı, allerjik reaksiyonlar, yakıcı etkiler ve sistemik zararlar meydana gelir. Kaza ya da intihar amacıyla 30 ml. formolin içilmesi ölüme neden olur. Daha az dozlarda vasküler kollaps, hemorajik nefrit, pnömoni ve spontan abortus görülebilir. Formaldehit anemi ve taşikardiye de neden olmaktadır (18).

Menstrüel anormallikler, gebelik komplikasyonları saptanmıştır. Ana şikayet oligodismenoreidir (3).

MATERYAL, METOD

Bu çalışmada Wistar albino sıçanlara haftada (H) 7 gün, günde(G) 6 saat ortalama 40 ppm. formaldehit gazı solutulmuştur.

Formaldehit: % 37-40'lık formaldehit solüsyonu (formalin) şeklindedir ve E. Merck, Darmstadt'dan sağlanmıştır. M= 30,03 g/mol'dür ve 1 litresi yaklaşık 1,09 kg. gelmektedir. En az % 37 formaldehit içerir. Formaldehitin solunan ortamdaki konsantrasyonunun ölçülmesinde bir geri titrasyon yöntemi olan hidrojen peroksit metodu (19) kullanılmıştır.

Ortam: Formaldehit solutulan kapalı ortam 1 m³ hacminde. Oda ısısı 19-20 C arasında tutulmuş, gruplar eşit miktarda standart yem ile beslenmiş, musluk suyu içmişlerdir. Yiyecek miktarı ortalama 20-30 kcal/gün olan bazal metabolizmaları (20) hesaplanarak saptanmıştır.

Deney Hayvanları: Weihe'nin (21) belirttiği standartlara uyan 40 adet wistar albino sıçan kullanılmıştır. Kontrol grubu 10 adet, araştırma grubu 30 adettir. Araştırma grubu 10'ar adet üç gruba ayrılmış ve her biri 1, 2 ya da 3 ay formaldehit solumuşlardır. Bütün gruplardaki sıçanlar erişkindir (165-180 günlük). Araştırma süresini tamamlayan sıçanlar yüksek doz barbitürat (intraabdominal pentotal 100 mg/kg.) verilerek öldürülmüş ve otopsileri yapılmıştır. Pankreas, dalak, mesane, testis, uterus ve overler, mide-barsak, karaciğer, kalp, beyin, böbrekler, akciğerler, göz, burun mukozası, bronş, kemik iliği ve deri incelenmiş, örnekler rutin işlemlerden geçirilerek hematoksilin-eosin ile boyanmıştır. Preparatlar ışık mikroskopunda incelenmiştir.

BULGULAR

Araştırma grubundaki 18 dişi ve 12 erkek sıçanda görü-

Tablo 2: Kontrol ve araştırma gruplarının çalışma öncesi ve sonrasında saptanan ağırlıkları /gr.

GRUPLAR	Araştırma öncesi	Araştırma sonu	Fark/gr.
Kontrol	216	224	+8
Grubu	182	188	+6
Araştırma	216	201	-15
Grubu	182	169	-13

Tablo 3: Araştırma gruplarında görülen histopatolojik bulgular ve lokalizasyonları

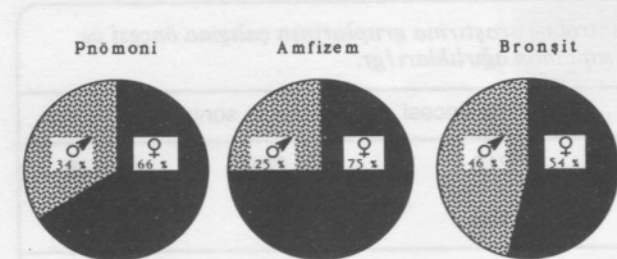
Lokalizasyon	I. Grup	II. Grup	III. Grup
Burun Mukozası	Ödem Konjesyon	Epitelde basıklaşma Kronik rinit	Epitelde basıklaşma Lümende irinli eksuda Ödem, Konjesyon Kronik rinit
Bronş	Ödem, konjesyon Hafif iltihabi hücre infiltrasyonu	Silia kaybı Lümende irinli eksuda	Silia kaybı Lümende irinli eksuda Erezyon Bronşit
Akciğerler	Hipersellülarite Alveolar ödem Alveollerde genişleme	Hipersellülarite Alveolar ve intraseptal ödem Lober pnömoni	Alveolar ödem ve konjesyon Bronkopnömoni Lober pnömoni
Konjunktiva	Ödem Konjesyon	Ödem Konjesyon Minimal iltihabi hücre artışı	Ödem Konjesyon Konjunktivit

len ilk bulgu beyaz olan tüylerin sararmasıydı (Resim 1). Araştırma süresini tamamlayan tüm sıçanlarda bu renk değişikliği saptandı.

Yaklaşık 7-10 günlük bir sürenin ardından sıçanlarda hareketsizlik, durgunluk ve iştahsızlık görüldü. Nitekim otopsi öncesi tartımlarında yalnızca iki erkek sıçanın ağırlığının arttığı, bir dişi sıçanın aynı kaldığı, diğerlerinin ise yaklaşık 14 gr. (% 7.6) kaybettikleri anlaşıldı (Tablo 2). Bu dönemde kontrol grubundaki ağırlık artışı 7 gr'dır (% 3.5).

I. grupta 1 ay formaldehit soluyan sıçanlarda saptanan makroskopik otopsi bulguları; dalak, karaciğer ve böbreklerde hafif konjesyon ile bir mastit olgusu ve bir mide ülseridir. Aynı grubun mikroskopik incelemesinde konjunktivada ödem ve hiperemi, burun mukozasında ödem ve konjesyon ile lümende seyrek iltihabi hücre toplulukları, akciğerlerde kısmi alveolar genişleme ve erken pnömonik infiltrasyonlar görülmüştür.

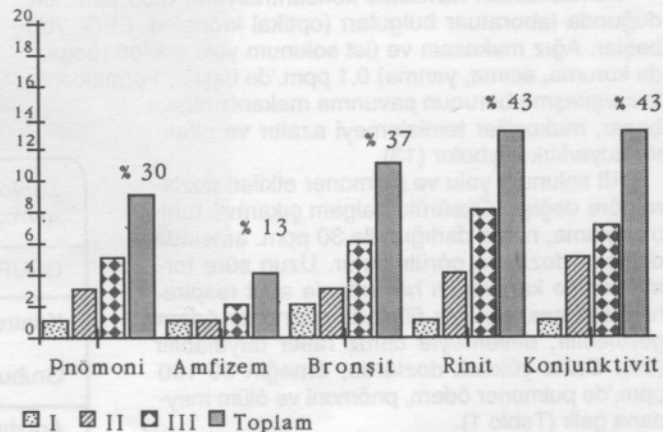
II. gruptaki sıçanlarda makroskopik otopsi bulguları şunlardır: birer olguda ağız kenarında ülser, mandibulada fistüle osteomyelit, rektal divertikül, pyelonefrit, peritonit ve yaygın pnömonik infiltrasyonlar. Mikroskopik inceleme-



Tablo 4: Pnömoni, amfizem ve bronşit olgularının sekse göre yüzdeleri

pnömoni izlenmiştir. Mikroskopik incelemede beyinde hafif gliozis, konjunktivit, burun mukozasında ödem, konjesyon, erezyon, lümende irinli eksuda (Resim 3), bronş duvarı mukozasında erezyon ve ülser, iltihabi infiltrasyon, lümende irinli eksuda (Resim 4), akciğerlerde alveoler genişleme (Resim 5), ödem, konjesyon ve pnömonik infiltrasyon (Resim 6) görülmüştür. Bu grupta bir sıçan ağır pnömoni bulguları ile 83. günde ölmüştür. Patolojik lezyonlar ve lokalizasyonları Tablo 3'de özetlenmiştir. Altısı dişi, dördü erkek olan kontrol grubu otopsisinde makroskopik ya da mikroskopik patolojik bulgu saptanmamış, yalnızca iki olguda karaciğerde hafif konjesyon görülmüştür.

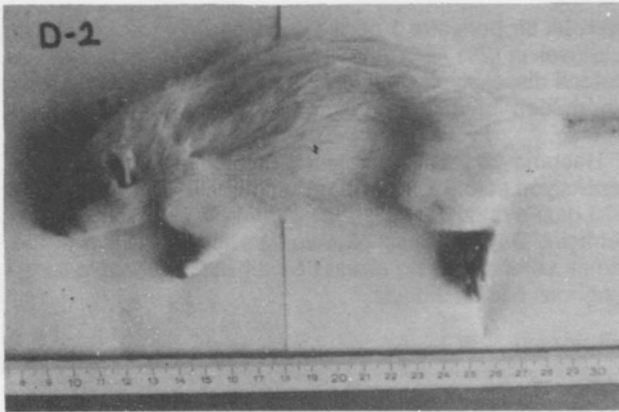
Her üç grupta saptanan patolojik bulguların sayısal karşılaştırılması Tablo 4'de özetlenmiştir.



Tablo 5: Araştırma gruplarında görülen patolojilerin sayısal olarak karşılaştırılması

de konjunktivit (Resim 2), burun mukozası epitelinde basıklaşma ve kronik rinit, bronş mukozasında silier kayıp, lümende yer yer irinli eksuda, akciğerlerde hipersellülarite, intraseptal ödem, alveollerde genişleme ve pnömoni görülmüştür. Ayrıca dalak, karaciğer ve böbreklerde belirgin konjesyon saptanmıştır. Bu grupta 57. günde peritonit tablosuyla ölen sıçanın böbreklerinde akut tübüler nekroz görülmüştür.

III. grubun otopsisinde parankimal organlardaki konjesyonun yanı sıra belirgin

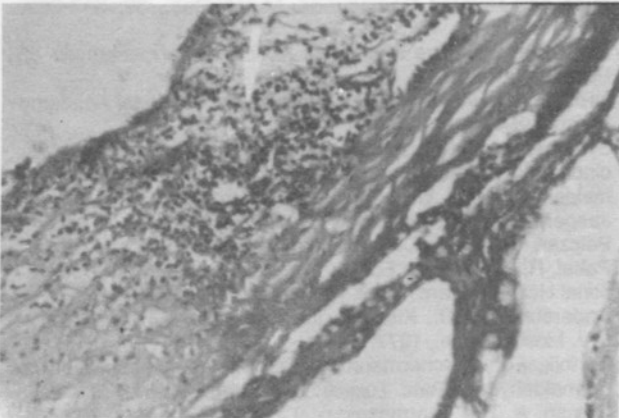


Resim 1: Deney gruplarındaki Wistar albino sıçanlarda kısa sürede tüylerde sararma görüldü.

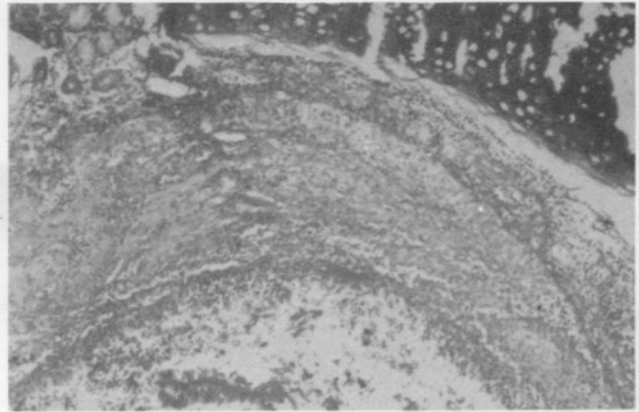
Lober pnömoni olgularının 6'sı dişi, tek bronkopnömoni olgusu erkektir. Toplam dört amfizem olgusunun 3'ü dişi, 121 bronşit olgusunun 8'i erkektir. Sekiz rinit olgusunun 4'ü erkek, 13 konjunktivit olgusunun 7'si dişidir. Pnömoni, amfizem ve bronşit olguları için sekse bağlı oranlar yüzde olarak Tablo 5'de verilmiştir. Görüldüğü gibi dişi fareler formaldehite daha duyarlıdır.

TARTIŞMA

Araştırma grubundaki sıçanların % 30'unda bir, iki ve üç ay 40 ppm. formaldehit solumakla pnömoni gelişmiştir. Amfizem için ise oran % 13'dür. NRC'nin araştırmasında (3), 25 sıçana 3 ay 0,82 ve 2,4 ppm. formaldehit solutulmuş ve olguların çoğunda akciğerlerde lenfosit ve histiosit proliferasyonu ile peribronşiyal ve perivasküler hiperemi görülmüştür. Coon ve arkadaşları (22) konsantrasyonu biraz daha arttırmışlar ve 3 ay 3,7 ppm formaldehit denemişler ve akciğerlerde interstisyel iltihap saptamışlardır. Dubrail (23) ise aynı süre 8.07 ppm. formaldehit denemişler ve akciğerlerde interstisyel iltihap saptamışlardır. Dubrail (523) ise aynı süre 8.07 ppm. formaldehit ile karşılaştırmadı; solunum sistem irritasyonu görmüştür. CIIT'nin yaptığı çalışmada (24) sıçanlara 4 ve 12,7 ppm. yanısıra 3 ay, H 5 gün, G 6 saat 38,6 ppm. formaldehit solutulmuştur. Olguların % 33'ünde 38,6



Resim 2: Konjunktivit: iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem.

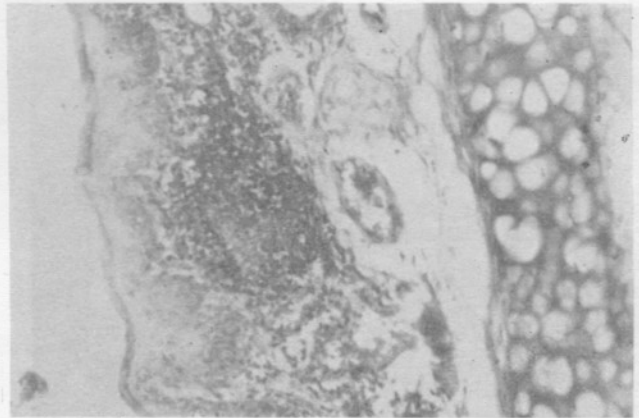


Resim 3: Rinit: epitelde basıklaşma ve subepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu.

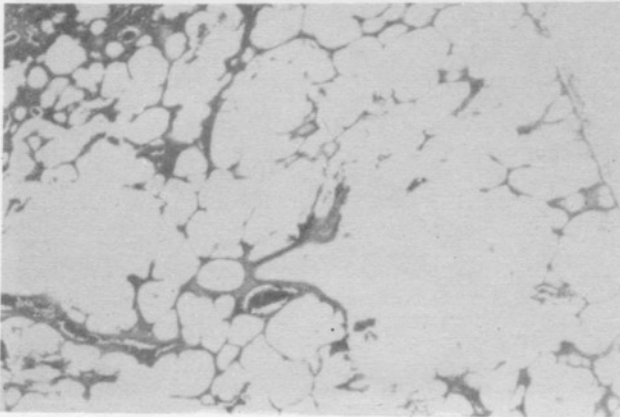
ppm'de nasal ve bronşiyal erezyon ve ülserasyonlar, pulmoner konjesyon, sekonder infeksiyonlar ve bakteriyel septisemi görülmüştür. Olguların % 37'sinde görülen bronşit ve % 43'ünde görülen rinit diğer önemli iki bulgudur. Nasal mukoza ve bronş epitelinde erezyon, ülser, ödem, hiperemi, iltihabi hücre infiltrasyonu ve lümeninde irinli eksuda saptanmıştır. CIIT'nin 12,7 ppm.'lik çalışmasında olguların % 66'sında nasal erezyon görülmüştür. Swenberg ve arkadaşları (4) sıçanlara 4,5 ay 2 ve 6 ppm. formaldehit solutulmuş, nasal mukozada metaplastik değişiklikler ve rinit saptamışlardır. Feldman (25) ise 6,5 ay H 7 gün, G 22 saat 3 ppm. dozda nasal mukozada skuamöz metaplasi görmüştür.

Grant (26), 40-70 ppm. konsantrasyonda formaldehitin gözlerde yaşarma, akma, ödem ve konjunktivit yaptığını bildirmiştir. Bu çalışmada deney grubunun % 47'sinde ödem, konjesyon ve konjunktivit saptanmıştır.

Dubreil ve arkadaşlarının çalışmasında (27) 1,6 ppm. konsantrasyonda görülen tüylerde renk değişikliği ve 4,55 ppm'de görülen kilo kaybı bu çalışmada da saptanmıştır. Önceleri beyaz renkte olan Wistar albino sıçanlar daha ilk hafta sonundan itibaren mat sarı renk almışlar, çalışma sonunda ortalama 1 gr. (% 7,6) kaybetmişlerdir. CIIT formaldehitin sıçanlarda nasal kanser oluşturduğunu bildirmiştir (24). Bu çalışmada hiçbir olguda nasal mukozada atipik de-



Resim 4: Bronşit: lümeninde irinli eksuda, bronş duvarında ödem, konjesyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu.

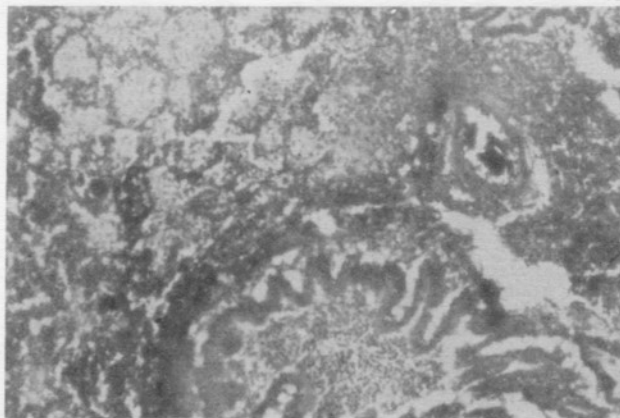


Resim 5: Amfizem: akciğerlerde genişlemiş alveoller.

ğişiklik görülmemiştir. Araştırmacılar karsinogenik etkinin ancak uzun süreli uygulamalarda gösterilebileceğini belirtmişlerdir. Swenberg (4), 18 ay H 5 gün, G 6 saat 15 ppm. konsantrasyonda formaldehitte 240 sıçanın 36'sında (% 14) nasal skuamöz kanser oluşturmuştur. Yine CIIT'nin 30 ay süren çalışmasında (24) 0 ve 2 ppm.'de 232 sıçanın hiçbirinde 5,6 ppm'de 235 sıçanın 2'sinde (% 0,85) ve 14,3 ppm'de 232 sıçanın 103'ünde (% 44,3) nasal skuamöz kanser gösterilmiştir. CIIT'nin çalışmasında bulunan yüksek kanser oranı bu çalışmanın Swenberg'inkinden 1 yıl daha uzun olmasındandır. Nagomy (28) sıçanlar için formaldehitin LC₅₀ konsantrasyonunu 3 dakika için 815 ppm., 4 saat için 479 ppm. olarak bulmuştur. Patolojik bulgu şiddetli pulmoner ödemdir. Birer adet olarak saptanan ve bu çalışma için nonspesifik olarak kabul edilen mastit, mide ülseri, ağız kenarında ülser, osteomyelit, kalınbarsak divertikülü, pyelonefrit ve peritonit değerlendirilmeye alınmamış, bildirilmekle yetinilmiştir.

Bu çalışmada varılan sonuçlardan biri de; formaldehitin artık yalnızca tek başına değil, kullanılan ve birlikte toksik bileşikler oluşturabildikleri maddelerle deneysel çalışmasının gerekliliğidir. Hidrojen klorürle meydana getirdiği biskromil eter gibi son derece tehlikeli benzeri bileşikler çalışılmalı ve var ise olumsuz etkileri araştırılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çalışma Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü formaldehitte mesleki karşılaşmanın 30



Resim 6: Pnömoni: alveollerde fibrinli eksuda, konjesyon, ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu.

dakikalık bir periyotta 1 ppm.'i geçmemesini tavsiye etmiştir. Skısak'ın (29) ABD'deki kimi tıp fakültelerinin patoloji ve anatomi disseksiyon salonlarında yaptığı ölçümlerin % 44'ü 1 ppm.'den büyük, en yüksek konsantrasyon ise 2,63 ppm.'dir.

Hastane ve fakültelerimizin patoloji, anatomi bölüm ve disseksiyon salonlarında hangi konsantrasyonlarda formaldehit gazı olduğunu gösterir bir ölçüm çalışmasına rastlanmamıştır. Sayılan onca olumsuz etkilerine karşın, sağlık hizmeti veren bizler ne oranda bu tehlikeli maddeyle karşılaştığımızı bilmemekteyiz.

ÖNERİLER

1. Çalışma ortamlarındaki formaldehit miktarının saptanması gerekmektedir. Örnekler özellikle soluma alanından alınmalıdır. Soluma alanındaki formaldehit odanın herhangi bir yerinden 5 kat yüksek olabilmektedir (7).

2. Odanın havalandırması iyi olmalıdır. Her bir ders ya da uygulamadan sonra yeterli havalandırma süresi bırakılmalıdır.

3. Doktorların yanı sıra teknisyenler ve öğrenciler tehlikenin haberdar edilmelidir. Korunma yöntemleri anlatılmalıdır.

4. Kontak etkilerinden ve deri emiliminden korunmak amacıyla eldiven kullanılmalıdır.

5. Beraberinde sigara içilmemelidir.

6. Formaldehit bulunan bidon, kova, kutu ve torbaların izolasyonunun mükemmelliği kontrol edilmelidir.

7. Makroskopik inceleme kesin keser-ocak içinde yapılmalıdır.

8. Anatomi disseksiyonlarında dilue etanol uygulanarak (12) formaldehit miktarı en aza indirilmiş kadavralar kullanılmalıdır.

AÇIKLAMA: Bu çalışma aynı isimli tezinden yararlanılarak hazırlanmıştır. Adı geçen tezinin hazırlanmasında destek ve yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Gültekin Kaner, Eczacı Gülsüm Ekicioğlu, Biolog Bahtiyar Havuz ile Göteborg Üniversitesi Sahlgren Hastanesi'nde bu çalışmayı teknik yönden destekleyen Sitolog Teknisyen Bangt Warleby'e teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Auerbach, C. Genetic and Cytogenetical Effects of Formaldehyde and Related Compounds. *Mutat. Res.*, 39: 317-362, 1977.
2. Englesberg, E. The Mutagenic Action of Formaldehyde on Bacteria. *J. Bacteriol.* 63: 1-11, 1952.
3. NRC, Formaldehyde and Other Aldehydes. National Academy Press, 1984.
4. Swenberg, JA., Kerns, WD. Induction of Squamous Cell Carcinomas of the Rat Nasal Cavity by Inhalation Exposure to Formaldehyde Vapor. *Cancer Res.* 40: 3398-3402, 1980.
5. Jaeger, R. Letter; *Toxicology*, 28: 357-59, 1983.
6. Pelczar, M., Chan, E. *Microbiology*. 1st edition: 501, 1986.
7. Pabst, R. Exposure to Formaldehyde in Anatomy: An Occupational Health Hazard? *Anat. Rec.* 219: 109-112, 1987.
8. Anderson, W.A.D., Kissane, J.M. *Pathology*. 7th edit., The C.V. Mosby Comp., 1977.
9. Bartnik, FG., Zimmermann, V. Percutaneous Absorption of Formaldehyde in Rats. *Toxicology Letters*, 25: 167-172, 1985.
10. Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th. edition. 993, 1975.
11. Hugo, WB. *Pharmaceutical Microbiology*, 2nd. edition. 171, 1980.

12. Björkman, N. Removing Formaldehyde from Embalmed Cadevers by Percolating the Body Cavities with Dilute Ethanol. *Acta Anat.* 126: 78-83, 1986.
13. Editorial, Formaldehyde Toxicity. *Lancet*, 8143: 620-21, 1979.
14. Yodaiken, RE. The Uncertain Consequences of Formaldehyde Toxicity. *Jama*, vol. 246 (15): 1977-78, 1981.
15. Hendrick, DI., Lore, DI. Formalin Asthma in Hospital Staff. *Brit. Med. J.* 1: 607-608, 1975.
16. Chang, Steinhagen and Barrow. *Toxicol. Apl. pharmacol.*, 61: 451-59, 1981.
17. Jaeger, R. Respiratory and Metabolic Response of Rats and Mice to Formalin Vapour. *Toxicology*, 25: 299-309, 1982.
18. Smalky, K., Schor, E. Environmental Hazard: Gross Anatomy. *The New Eng. Jour. Med.* Vol 310 (8): 531, 1985.
19. Tech. Methods of Analysis, General Organic Analysis, Bureau of Chem. Cir. 74: 5, 1984.
20. Bender, JR. Formaldehyde Toxicity, *Jama*, 248 (3): 308-09, 1982.
21. Poole, TB. The Care and Management of Laboratory Animals. 6th edition: 309-330, 1987.
22. Coon, RA., Jones RA. Animal Inhalation Studies on Formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16: 646-55, 1970.
23. Dubreil, A., Godin, J. Continous Inhalation of Low-Level Doses of Formaldehyde. *Eur. J. Toxicol.* 9: 245-50, 1976.
24. Chemical Industry Inst. of Toxicology., Final Report on a Chronic Inhalation Toxicology Study in Rats and Mice Exposed to Formaldehyde. Research Triangle Park, N.C. 1981.
25. Feldman, YG., Bonasheuskaya, TJ. Action of Low Concentrations of Formaldehyde on the Body. *Gig. Sanit.*, 36: 6-11, 1971.
26. Grant, WM. *Toxicology of the Eye*. 2nd edi. 502-6, 1974.
27. Van Dijken, JP. Oxidation of Methanol, Formaldehyde and Formate by Catalase. *Arch. Microbiol*, 106: 221-26, 1975.
28. Nagorny, PA., Sudakova, ZA. On the General toxic and Allergic Action of Formaldehyde. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1: 27-30, 1979.
29. Skisak, CM. Formaldehyde Vapour Exposures in Anatomy Laboratories. *Am. Ind. Hyg. Assoc. I.* 44 (12): 948-950, 1983.