

# *Formaldehid'in İnsan Organizmasındaki Zararlı Etkileri*

*(Literatür Taraması)*

**Dr. Gülseren Erel\***

Formaldehid (HCHO) Aldehid grubundan olup kolaylıkla indirgenir ve yükseltgenir. İndirgendiği zaman alkol olur ve Metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) adını alır. Yükseltgendiğinde ise ( $\text{HCOOH}$ ) formik aside dönüşür.

Formaldehid'in % 30-35 lik sudaki solüsyonu ile formalin elde edilir. Bu solüsyonda genellikle % 5 lik metil veya etil alkol bulunur.

Formaldehid ilk olarak 1867 yılında Von Hoffman tarafından bulunmuş ve o günden buyana pek çok endüstri dalında, insektisik ve koruyucu, tıpta fungusid, germisid olarak, çeşitli tedavi yollarında (örneğin; akut mesane kanamalarında kanamayı durdurucu olarak) ve patolojide materyellerin tesbit edilmesinde kullanılır.

Formaldehid ayrıca havada, sigara dumanında, gemi buharlarında ve sanayi artıklarını içeren dumanlarda çeşitli konsantrasyonlarda bulunur. Sigara dumanında 40 ml. bir nefeste 4,1 µg. konsantrasyonda formaldehid vardır. Havada yerleşmiş formaldehid konsantrasyonu 0,012 mgr/m<sup>3</sup> dir. Bu konsantrasyon Ankara gibi havası çok kirli olan şehirlerde daha yüksektir.

Formaldehid'in vücut üzerindeki etkileri akut ve kronik zehirlenme olarak iki ana grupta incelenebilir.

## **Akut Formaldehid Zehirlenmesi:**

Akut bir tablo yapmakta ve ölümle sonuçlanmaktadır. Bu konuda ilk yayın 1899 da Bock tarafından yapılmıştır. O günden buyana pek çok araştırmacı bu konuyu incelemiştir.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Asistanı.

Akut zehirlenme, formalin solüsyonunun yanlışlıkla veya intihar amacı ile içilmesi sonucu meydana gelir.

Levison 1904 yılında bir akut formaldehid zehirlenmesi vakası yayınlanmıştır. 1909 da Mac Lachlan yine fatal sonuçlanan bir formaldehid zehirlenmesinden söz etmiştir. Frank A. Ely<sup>7</sup> 1910 yılında akut formaldehid zehirlenmesi görülen bir vaka yayınlamış ve bukkal, faringeal, özefagial mukoz membranlarda destrüktif değişiklikler, trakeada mukozada yaygın nekroz ve iltihabi infiltrasyon tarif etmiştir.

B.S. Kline<sup>14</sup> 1925 yılında 27 vakalık bir seri yayınlamış ve akut formaldehid zehirlenmesinde otopsi bulgularını şöyle sıralamıştır:

1) Değişiklikler genellikle özefagusun alt kısmında ve midede görülür. Dokularda geniş yanıklar vardır. Erezyon ve hemoraji sahaları yanında sıklıkla ödem ve konjesyon bulunur.

2) 13 saat ve sonrasında parankimatöz organlarda dejeneratif değişiklikler olur. Hafif yağ dejenerasyonu ve yama şeklinde nekroz oluşur.

3) Bazı vakalarda kan otopsi sırasında sıvı ve koyu kırmızı görülmüştür.

4) 62. saatte abdominal kavitede 200 cc pürülan eksüda bulunmuştur. Bu vakada midede serozaya kadar olan değişiklikler vardır.

5) Ayrıca solunum yollarında tıkanma, yaygın bronkopnömoni ve terminal pulmoner ödem bulunmuştur.

Bunlardan başka 1929 yılında Vinson<sup>25</sup> ve arkadaşları formaldehid içenlerde mide ve özofagusta sikatrisyel striktürleri, 1956 da Steigmann ve Dolehide<sup>23</sup>, 1962 yılında Manuel Roy<sup>21</sup> ve arkadaşları korosiv gastritleri yayınlamışlardır. Bu konuda daha pek çok yayın mevcuttur.

### **Kronik Formaldehid Zehirlenmesi:**

Akut formaldehid zehirlenmesi tablosu çok iyi bilinmesine karşın kronik formaldehid zehirlenmesi üzerine pek durulmamıştır. Bu yüzden, bu konuda çok az yayın bulunmaktadır.

Ele geçen yayınları gözden geçirdiğimizde uzun süre ve düşük konsantrasyonda formaldehide maruz kalanlarda görülen reaksiyonlar şunlardır:

### **Formaldehid aşırı Duyarlılığı:**

Formaldehid aşırı duyarlılığı deride olduğu gibi üst solunum yollarında da allerjik reaksiyonlar oluşturmaktadır.<sup>16</sup>

1939 da Vaugen formalin asthmasından söz etmiştir. 1964 de Kotin ve Falk kibrit fabrikasında çalışan bir işçide mesleki formalin asthması göstermiştir. Bu konuda yapılan diğer bir yayın V. Popa<sup>19</sup> ve arkadaşları tarafından 1969 da yapılmıştır. Burada formaldehid inhalasyonu sonucu meydana gelen bronşial asthma ve astmatik bronşitis incelemiştir.

1972 yılında Dr. R. Israeli<sup>12</sup> formalin aşırı duyarlılığının tavuk çiftliğinde çalışan bir işçide görüldüğünü bildirmiştir. Bu işçi dezenfektan olarak 4 sene formalin spreyi kullanmış ve bu süre içinde devamlı formaline maruz kalmıştır.

Yazar formaldehid'in hafif vakalarda dokuda iritan bir tesir yaptığını, pek çok vakada protein presipitasyonu ve nekroz meydana getirdiğini söylemektedir. Sonuç olarak formaldehid aşırı duyarlılığının meslek hastalığı olarak kabul edilmesini önermektedir.

1975 de Hendric ve Lane<sup>10</sup> hastanede çalışanlarda formalin asthması saptamıştır. Bu vakalardan biri renal dializde çalışan biri hemşiredir (Formaldehid renal dializ ünitelerinde dezenfektan olarak kullanılmaktadır.) Diğeri ise 59 yaşında bir patologdur. Bu iki vaka da formalin inhalasyonuna karşı provokasyon testleri uygulanmış ve sonuçları araştırılmıştır. Bu testler ile meslek hikayesi ve solunum yolları obstrüksiyonu ilişkisi incelenmiştir. Sonuç olarak renal dializ ünitelerinde ve patoloji departmanlarında aspiratörlerin bulunması ve formalin'in daha dikkatli kullanılması önerilmektedir.

### **Formaldehidin Maksimum Hoşgörülebilir Konsantrasyonu:**

Formaldehid'in allerjik reaksiyonlar dışında kalan etilerini incelemeyen önce hoşgörülebilir maksimum konsantrasyonun ne olabileceğini bilmek gerekir.

Feldman ve Bonashevskaya<sup>8</sup> 1971 de yaptıkları bir yayında düşük konsantrasyondaki formaldehidin kısa süreli aktivasyonunun tesirlerini araştırmışlar ve formaldehidin maksimum hoşgörülebilir tek konsantrasyonunun 0,035 mg/m<sup>3</sup> olduğunu söylemişlerdir.

### **Formaldehid'in Üst Solunum Yollarındaki Etkileri:**

1970 yılında Coon<sup>4</sup> ve arkadaşları yaptıkları bir hayvan deneyi ile formaldehid'in etkilerini incelemişlerdir. 4,6 mg/m<sup>3</sup> formaldehid inhale ettirilen sıçanlardan 15 i ölmüş, diğerlerinde hastalık veya toksisite belirtisi görülmemiştir. Yapılan histopatolojik çalışmalarda akciğerlerde çeşitli derecelerde interstisyel iltihabi infiltrasyon görülmüş, ayrıca sı-

çan ve kobayların kalp ve böbreklerinde fokal kronik iltihabi değişiklikler gözlenmiştir.

Yine 1970 yılında Naus ve Tobek<sup>18</sup> formaldehidlerin trakeadaki silial aktiviteyi inhibe ettiğini göstermişlerdir.

1971 yılında Dalhamn<sup>5</sup> ve arkadaşları çeşitli aldehidlerin trakeal mukoza üzerindeki tesirlerini incelemişler ve bu çalışmalarını ile aldehidlerin trakeal mukozada iritan ve siliostatik bir tesir yaptığını ve aldehidler içinde en toksik tesiri olanın formaldehid olduğunu saptamışlardır.

Drobysheva<sup>6</sup> ve arkadaşları 1972 de yaptıkları bir çalışma ile formaldehid'in yukarı respiratuar traktusta, mukozada yaptığı etkileri incelemişlerdir. 40 beyaz sığana 70 gün süre ile formaldehid inhale ettirmişlerdir. Çok sıralı silier epitelin yerini önemli bir uzunluk boyunca skuamöz metaplazi almıştır. Histolojik ve histokimyasal çalışmalarla mukozada bezlerin sekresyonunda azalma gösterilmiştir. Mukozal membranda selüler infiltrasyon bulunmamış, bu atrofik değişikliklerin formaldehid etkisine bir cevap olarak geliştiği ileri sürülmüştür.

Bu arada skuamöz metaplazi gelişmesi ile ilgili olarak Dr. Morita<sup>17</sup> nın 1972 yılında yaptığı bir çalışmadan söz etmek isterim. Bu çalışmada bronşial epitelde metaplazi ve hiperplazinin akciğer kanseri etyolojisi ile ilişkisi incelenmiştir.

### **Formaldehid'in Vücut Üzerindeki Diğer Etkileri:**

1973 yılında Bonashevskaja<sup>3</sup> formaldehid'e maruz kalma sonucu Amigdalloid'de meydana gelen değişikliklerden söz etmiştir.

Albino fareleri gün boyu 0,012-0,035-1-3 mg./m<sup>3</sup> konsantrasyonda formaldehid'e üç ay süre ile maruz bırakılmıştır. Beyinlerinde Amigdalloid kompleks nörohistolojik ve histokimyasal olarak incelenmiştir. 1-3 mg/m<sup>3</sup> konsantrasyonda formaldehid'e maruz kalanlarda Amigdalloidin farklı nükleuslarında çeşitli değişiklikler gözlenmiştir. Perinöral glialarda proliferatif reaksiyon ve dendritlerin reseptör sinaptik aparatları ile nöronlarda değişiklikler izlenmiştir. Ayrıca antagonist kasların kronaksiasında değişiklikler gösterilmiştir. Formaldehid konsantrasyonu 3 mg/m<sup>3</sup> iken kanda kolinesteraz aktivitesi azalmış bulunmuştur.

Hurni ve Ohder<sup>11</sup> 1973 yılında yaptıkları bir çalışma ile formaldehidli gıdalar ile beslenen köpeklerde üremeyi incelemişler, formaldehidin teratojenik olmadığını, ancak ölü doğumlarda hafif bir artma olduğunu saptamışlardır.

### Formaldehid Kanserojen mi?

Formaldehid'in skuamöz metaplazi oluşturduğunu yukarda açıklamıştım. Skuamöz metaplazinin prekanseröz bir süreç olup olmadığı uzun süredir tartışılmaktadır.<sup>24</sup> Skuamöz metaplazi sahalarında karsinomların teşekkül ettiği izlenmekle birlikte bu konuda henüz kesin bir inanış yoktur.<sup>2</sup>

Willis bronşial karsinoma vakalarının % 25 inde skuamöz metaplazinin mevcut olduğunu söylemektedir.<sup>26</sup>

Acaba formaldehidin kansere yol açması mümkün müdür?

Bilindiği üzere kanserojenik ajanlar hücre DNA sında mutasyonlar yaparak kanser oluşturmaktadırlar.<sup>1,15</sup> Formaldehid'in mutagenik etkisi ise senelerden beri bilinmektedir. Örneğin 1948 yılında William D. Kaplan<sup>13</sup> Drosafilalarda formaldehid'in mutagen olduğunu göstermiştir. 1972 yılında Poverennyi<sup>20</sup> ve arkadaşları formaldehid'in DNA moleküllerinde harabiyet oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.

1976 yılında Rozenkranz<sup>22</sup> yaptığı bir çalışmada, mikrobiyal bir deney sistemi ile formaldehidin yaşayan hücre DNA sını değiştirdiğini ve kimyasal onkojenlerle benzer reaksiyon verdiğini göstermiştir. Yazar bu çalışmasında formaldehidin kanserojen olduğunu ve uzun süre düşük dozda formaldehide maruz kalma sonucu kanser olasılığının arttığını söylemektedir.

1974 de Hamilton ve Hardy<sup>9</sup> formaldehid ile hidroklorik asidin reaksiyona girmesi sonucu oluşan Bis-Chloromethylether (BCME)nin mucoza, deri ve akciğerlerde karsinojenik etki yaptığını söylemişlerdir. Endüstri alanında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda (Figueroa ve arkadaşları 1973, Thies ve arkadaşları 1973, Nelson 1973) BCME in akciğerde oat cell karsinom meydana getirdiği saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucu bu maddeye maruz kalan kalan histoloji teknisyenleri için uygun şartların sağlanması önerilmiştir.

### Tartışma ve Sonuç

Yaptığımız literatür taraması bize formaldehidin akut ve kronik etkilerini göstermekle kalmamış, kanserojen olabileceği izlenimini uandırmıştır. Özellikle formaldehidin kanserojenik etkisi üzerindeki çalışmalar yetersizdir ve bu konuda karar vermek çok güçtür. Ama kabul etmek gerekirken formaldehid'in vücut üzerindeki zararlı etkileri çoktur ve kanser yapma olasılığı düşünülmelidir. Bu yüzden bütün bu tehlikeler gözönüne alınarak formaldehid ile çalışanların bu maddeye mümkün olduğu kadar az maruz kalmaları, bu konuda gerekli önlemlerin gecik-

meden sağlanması ve kronik formaldehid zehirlenmesinin bir meslek hastalığı olduğunun kabul edilmesi şarttır.

### Özet

Formaldehid'in etkileri akut ve kronik formaldehid zehirlenmesi olarak iki ana grupta toplanabilir. Akut zehirlenmeler fatal sonuçlanan yanıklar oluşturmaktadır. Kronik formaldehid zehirlenmesinde aşırı duyarlılık dışında üst solunum yollarında skuamöz metaplazi, atrofik değişiklikler, organizmanın çeşitli bölgelerinde bazı reaksiyonlar gelişmektedir. Ayrıca formaldehidin hücrenin DNA yapısını değiştirdiği ve bu yolla kanser olasılığının mevcut olduğu söylenmektedir.

### Summary

The Hazardous Effects of Formaldehid on Human Organizm.

The effects can be divided in acute and chronic forms of formaldehide poisoing.

Acute poisoing lead to burns that are often fatal in prognosis. In the chronic form, one may encounter hypersensitivity reactions, squamoz metaplasia or atrophic changes in upper respiratory tract and several other pathological changes in various foci of the organism.

Special attention is drawn on the possibility of carcinogenesis by formaldehide changing the genetic structure of the nucleus.

### KAYNAKLAR

1. Anderson, W. A. D.: Neoplasm, Chemical agents and ionizing radiation Pathology. Vol. I, 424-428, 1966.
2. Anderson, W. A. D.: Carcinoma of lung. Pathology vol. I, 747-749, 1966.
3. Bonashevskaja, T. I.: Amygdaloid lesions after exposure to formaldehyde. Moscow-Ark. Anat. Gistol. Embriol **65/12** (56-59), 1973.
4. Coon, R. A., Jones, R. A., Jenkins, L. J., Siegal, J.: Animal inhalation studies on Ammonia, Ethylene, Glycol, Formaldehyde, dimethylamine and Ethanol. Toxic Appl. Pharmacol **16**: 646-655, May, 1970.
5. Dalhamh, T., Rosengren, A.: Effect of different aldehydes on trakeal mucosa Arch. Otolaryng **93/5**, 496-500, 1971.
6. Drobysheva, R. A., Mitin, Y. V., Eskin, A. M.: The effect of formaldehyde on the mucous menbrane of the upper respiratory tract in an experiment. ZH. USHN Nos. Gorl. Bolezn, **32/4** (4-7) 1972.
7. Ely, Frank, A.: Formaldehyde poisoning. J. Am. Med. Assoc. **54** (1140-1141), 1910.
8. Feldman, Y. G., Bonashevskaja, T. I.: The action of small concentration of formaldehyde on the body. GIG. San. **36/5** (6-11), 1971.

9. Hamilton and Hardy: Ketones and ethers. *Industrial toxicology*, p. 303-304, 1974.
10. Hendrick, D. J., Lane, D. J.: Formalin Asthma in hospital staff. *Brit. Med. Jour.* (607-608), 1975.
11. Hurni, H., Ohder, H.: Reproduction study with formaldehyde and Hexamethylene-tetramine in beagle dogs. *Food. Cosmet-toxicol*, 11/3 (459-462), 1973.
12. Israeli, R.: Hypersensitivity to formalin. *FAM. Physician* 2/1 (36-38), 1972.
13. Kaplan, William, D.: Formaldehyde as a mutagen in *Drosophila* Science, July 9, 1948 vol. 108, 43.
14. Kline, B. S.: Formaldehyde poisoning with report of a fatal case *Arch. Internal Med.* 36: 220-228, 1925.
15. Köksal, M.: Genel onkoloji, 83-84.
16. Logan, S. W.: Contact dermatitis due to formaldehyde sensitivity *Arch. Dermatol* 106: 717-21, Nov. 72.
17. Morita, T.: Histopathological study on hiperplaza and metaplazia of bronchial epithelium with reference to patogenezis of lung cancer. *Jap. J. Cancer clin.* vol. 18 (398-411), 1972.
18. Naus, A., Tobek, M.: Inhibition of ciliary activity as an important indication of the toxicity of inhaled gases, vapours and aerosols *CS, HYG*, 1970, 15/9-10, 344-346.
19. Popa, V., Teculescu, D., Stanescu, D., Gavrilesco, N.: Branchial asthma and asthmatic bronchitis determined by simple chemicals. *Disease of chest* 56 No: 5 395-402, 1969.
20. Poverennyi, A. M., Ryabchenko, N. I., Gamov, I. Y., Ivannik, B. P., Simonov, V. U.: Use the reaction with formaldehyde to determine and characterize damage to DNA molecules. *Mol. Biol.* 6: 421-9 Jul-Aug. 1972.
21. Roy, M., Caloje, M. A., Mouton, R.: Corrosive gastritis after formaldehyde ingestion *New England J. Med.* 266: 1248-1250, 1962.
22. Rozenkranz, H. S.: Formaldehyde as a possible carcinogen. *Bulletin of Environmental contamination and Toxicology*. Vol. 8 242-244, 1972.
23. Steigmann and Dolchide: Corrosive gastritis *New England J. Med.* 254: 981-986, 1956.
24. Tanay, A. S.: Genel Patoloji, 348, 1952.
25. Vinson, P. P., Harrington, S. W.: Cicatricial structure of the stomach without involvement of the esophagus following the ingestion of formaldehyde. *Jour. A. M. A.* Sept. 21 1929, 917-918.
26. Willis, R. A.: Metaplasia in trakeal and bronchial epithelium, Concluding remarks on metaplasia. *The borderland of Embryology and pathology*, 512-563, 1958.