

Pregledni rad

UDK 615.009:661.727

FORMALDEHID U SUVREMENOJ EKOLOŠKOJ TOKSIKOLOGIJI

T. BERIĆIĆ, S. KOVAČ I D. DIMOV

*Odjel za profesionalne bolesti Instituta za medicinska istraživanja
i medicinu rada, Zagreb*

Формальдегид относится к числу продуктов, широкого используемых в народном хозяйстве.

(Formaldehid pripada brojnim produktima koji se široko upotrebljavaju u narodnoj ekonomiji.)

Фельдман и Бонашевская, 1971. (1)

(Primljeno 16. X 1981)

Prikazana je eko-toksikološka važnost formaldehida, osobito u njegovoj primjeni kao sastavnog dijela sintetskih smola koje se masovno upotrebljavaju u tekstilnoj, građevinskoj, drvenoj i kemijskoj industriji, u industriji namještaja, gume i plastike itd. Opisana su kemijska, fizička i biološka svojstva tog plina izvanredne reaktivnosti, a zatim glavni izvori njegovih emisija u profesionalnoj i općoj ekološkoj ekspoziciji. Iscrpno su prikazani tehnološki procesi primjene formaldehidnih smola, a zatim patološke promjene, koje su podijeljene na toksične, alergijske, mutagene i karcinogene, a s obzirom na lokalizaciju kao dermatološke i respiratorne.

»Formaldehid, najjednostavniji od svih aldehida, kemijski je reaktivniji od svih svojih homologa« (2). »Nema više nikakve sumnje da je ekološka ekspozicija javnosti formaldehidu sve veća pa će se i nastaviti ako se ne poduzmu mjere za restrikciju« (3). »Toksične pojave uzrokovane formaldehidom opetovano se otkrivaju u stanovima s ureja-formaldehidnim izolacijama« (4). Ova tri citata iz tri različita, upravo objavljena, rada u ovoj, 1981. godini upozoruju na opasnosti od formaldehida i na njegovu, na žalost malo poznatu, ulogu u svakodnevnom životu suvremenog čovjeka. Očito je, dakle, došlo vrijeme da se opasnost od formaldehida za građanstvo prestane potcjenjivati.

U istoj ovoj, 1981. godini postoji rješenje jedne naše invalidske komisije kojim se radniku, visoko eksponiranom formaldehidu u proizvodnji poznatog formaldehidnog proizvoda, odbija priznati profesionalno

oštećenje s (dakako posve netočnim!) obrazloženjem da »ga kao otrova nema u zakonu«. Doista čudan anahronizam! Ili — zašto da ne budemo otvoreni, jednostavni i razumljivi?: komisija ne zna još ni u 1981. g. da je u zakonu već godinama formaldehid okvirno uključen među »aldehide«, a kao otrov je i u listi otrova i u literaturi već decenijima dobro poznat.

Jedna naša nedavna epidemija (5), obilje opomena iz strane literature (1—4, 6—22), i odluka spomenute komisije naveli su nas na ovaj prikaz o formaldehidu, za koji nam se čini da bi mogao biti koristan našim zdravstvenim ekolozima i specijalistima iz medicine rada, zatim internistima i dermatolozima a i članovima invalidske komisije kad se kolebaju u odlukama o ocjeni radne sposobnosti.

FIZIČKA, KEMIJSKA I BIOLOŠKA SVOJSTVA FORMALDEHIDA

Formaldehid, HCHO, kod obične je temperature bezbojan plin, karakterističnog, jakog, neugodnog, prodornog mirisa, molekularne težine 30,0; specifične težine 0,815 kod 20° C, tališta kod —92° C, vrelišta kod —19,5° C, tlaka para od 10 mm Hg kod —88° C, gustoće para od 1,075 (zrak = 1), zapaljiv, vrlo topljiv u vodi.

Formaldehid je jedan od najjednostavnijih organskih kemijskih spojeva, čija se molekula sastoji od samo 4 atoma (jednog ugljika, dva vodika i jednog kisika). Unatoč tome zbog svoje molekularne strukture, formaldehid je jedan od najreaktivnijih organskih kemijskih spojeva. I po reaktivnosti i po mnogim drugim svojstvima bitno se razlikuje od ostalih spojeva što sadrže karbonilnu skupinu. Te su razlike posljedica posebne kemijske strukture: u ketonima je karbonilna skupina vezana



na dva ugljikova atoma ($\text{R}_1\text{C}-\text{C}-\text{CR}$), kod drugih aldehida na jedan



ugljikov i na jedan vodikov atom ($\text{RC}-\text{C}-\text{H}$) a kod formaldehida na



dva vodikova atoma ($\text{H}-\text{C}-\text{H}$). Upravo zbog toga prisutnost drugih radikala ne utječe na karakteristična svojstva formaldehida (23). Formaldehid je u stanju reagirati već i sam sa sobom pa kod temperature od 20° C i više spontano polimerizira stvarajući polioksimetilene $(\text{CH}_2\text{O})_n$, od kojih su najpoznatiji paraformaldehid $(\text{CH}_2\text{O})_n \cdot \text{H}_2\text{O}$, trioksimetilen ili metaformaldehid $(\text{CH}_2\text{O})_3$ i tetraoksimetilen $(\text{CH}_2\text{O})_4$. Paraformaldehid je bijel amorfan prah, topljiv u vodi koji spremno depolimerizira oslobađajući formaldehid naročito kada se zagrijava ili u prisutnosti kiselina ili lužina. Zbog lake polimerizacije i reagiranja s mnoštvom različitih spojeva mnogo se upotrebljava u izradi plastič-

nih masa. Kod većine finalnih produkata na bazi formaldehida reakcija je kompletna, a kemijski karakter potpuno izmijenjen: iako započinje kao vrlo reaktivan spoj, formaldehid završava kao inertni sastojak velike molekule. Međutim, neki produkti ipak lako otcjepljuju, postepeno ili naglo, formaldehid, što se najbolje očituje (a i iskorištava!) kod paraformaldehida i heksametilen-tetramina. Međutim, nepoželjno oslobađanje formaldehida zbog njegove toksičnosti i antigenih svojstava dovodi u pitanje korištenje inače izvanrednih tehničkih svojstava formaldehidnih proizvoda.

Američka MDK (TLV) (službena vrijednost) je 2 ppm (2,5 mg/m³) a prema OSHA (24) standardi dopuštaju čak 10 ppm tokom 30 minuta. Kritizirajući tako visoke vrijednosti Kane i Alarie (25) doslovce kažu da je to teško razumjeti, tim više što je ta TLV vrijednost istom nedavno snižena od 5 ppm, i to zbog saopćenja koja su upozoravala da postoji senzorna iritacija kod 1–2 ppm.

Sovjetska MDK je 1965. g. prema Zurlu (26) iznosila 0,8 ppm (1 mg/m³) a ta je vrijednost identična s našom iz 1972. godine (27). Međutim, MDK za naseljena mjesta u SSSR-u je čak i mnogo niža (0,035 mg/m³) a i ta je — prema riječima sovjetskih autora Feldmana i Bonaševskaje (1) — preuzeta »na temelju radova onih autora koji se nisu koristili elektroencefalografskim metodama«. Feldman i Bonaševskaja su ispitivali djelovanje »mikrokoncentracija« formaldehida na »biopotencijal velikog mozga« pa su na temelju svojih rezultata došli do zaključka da bi istom koncentracija od 0,04 mg/m³ mogla biti prihvaćena kao maksimalno dopuštena. I u SAD se množe saopćenja o učincima koncentracija nižih od 1 mg/m³. Tako je zabilježeno (28) da je koncentracija od 0,68 ppm uzrokovala iritaciju kod profesionalne ekspozicije. I Morrill (29) je našao da su koncentracije formaldehida od 0,09 do 1,6 ppm u tvornici papira uzrokovale sličnu profesionalnu senzornu iritaciju. Bourne i Seferian (7) su zabilježili da su čak i još niže koncentracije od 0,3 do 0,45 ppm uzrokovale jaku iritaciju spojnicama, nosa i grla. Kerfoot i Mooney su nedavno (1975) našli kod balzamera niz simptoma sa strane gornjeg respiratornog trakta kod koncentracija od 0,25 do 1,39 ppm (28).

Miris formaldehida se može osjetiti i kod koncentracije ispod 1 ppm (< 1,25 mg/m³). Već spomenuti sovjetski autori (1) su ispitivali prag mirisa kod 15 zdravih ljudi pa su našli da ih je 7 osjetilo miris kod koncentracije od 0,075 mg/m³. Koncentracija ispod praga mirisa iznosila je 0,054 mg/m³.

Kane i Alarie (25) nedavno (1977) ističu da se u dugotrajnoj ekspoziciji formaldehidu može pojaviti desenzibilizacija (»a fade of response«) koju oni smatraju adaptacijom (»acclimation«) i zbog koje stanovite osobe toleriraju veće koncentracije što, razumije se, utječe na određivanje MDK, ali se pri tom bezuvjetno mora uzeti u obzir činjenica da se mnoge osobe uopće ne adaptiraju. Zbog svega toga Kane i Alarie predlažu MDK od 0,03 do 0,3 ppm.

Ispitujući embriotropno djelovanje formaldehida sovjetski autor *Gofmekler* (14) ga je usporedio s djelovanjem benzola. Ustanovio je da su koncentracije mnogo manje od onih koje pogađaju odraslog štakora mužjaka, u stanju ugroziti embrije djelujući na dužinu gestacije, broj novorođenih i težinu njihovih organa. On je ispitivao koncentracije od 1 do 0,012 mg/m³. Glavni organi na koje djeluje formaldehid bili su pluća i jetra. Jaka reaktivnost formaldehida sigurno ne dopušta njegovu slobodnu cirkulaciju u tijelu, ali je ta jaka aktivnost uzrokom da se formaldehid promptno (preko SH-skupina?) veže na bjelančevine stvarajući »metilenproteine« kako ih nazivlje *Orthmer* (30). Uostalom, sigurno je da na tome i počiva u medicini vrlo dobro poznato »fiksiranje formaldehidom«.

Kane i *Alarie* (25) su u sumarnoj tablici, složenoj od podataka iz literature, prikazali učinke inhalacije formaldehida na različitim životinjskim vrstama, a posebno na čovjeku. Razmatrajući podatke o relativno visokim koncentracijama koje su izazvale male ili nikakve simptome na životinjama ne možemo izbjeći sumnji da je čovjek u usporedbi s nižim sisavcima npr. mišem, štakorom i kunićem mnogo osjetljiviji na djelovanje formaldehida. Kod C₃H miša čak ni koncentracije od 82 i 41 ppm nisu izazvale nikakvih simptoma, a životinje su i u opetovanoj ekspoziciji (3 sata sedmično) dobivale normalno na težini. Kod istih tih životinja je koncentracija od 163 ppm kroz isto to vrijeme ekspozicije izazvala metaplaziju epitela bronha u atipični orožnjeni epitel. Još veće doze (284—1 512 ppm) su na traheji kunića dovodile do ciliostaze u različito vrijeme unutar jednog sata; kod zamorčeta su i koncentracije od 1 000 ppm tokom jednog sata dovodile samo do smanjenja (!) respiratorne frekvencije ili drugih spirometrijskih anomalija.

Upravo ta neobična razlika u toksičnim učincima na životinjama i ljudima, inače i teorijski i praktički vrlo zanimljiva, nameće potrebu dobrog poznavanja eko-toksikologije malih koncentracija formaldehida.

FORMALDEHID U OPĆEM I NEPOSREDNOM OKOLIŠU ČOVJEKA

Formaldehida ima u vrlo brojnim proizvodima u izvanredno širokom rasponu primjene. U stalnoj je upotrebi u kućanstvu, na radu i uopće u svakodnevnom životu. Upotrebljava se u kozmetičkim i farmaceutskim proizvodima npr. u sprejevima za kosu, dezodoransima, pastama za zube, zatim u papirnim proizvodima, nekarbonskom papiru za kopiranje, u ljepilima i različitim smolama, koje opet imaju vrlo široku primjenu u električnim i drugim instalacijama, u građevinarstvu, u izradi namještaja, montažnih i polumontažnih kuća, u mnoštvu plastičnih potrepština, u tekstilnim proizvodima, naročito trajno izglaćanim odjevnim predmetima itd. Formaldehid je i pirolitički produkt kod izgaranja (npr. požara) mnogih takvih organskih materijala (npr. požara nafte). Razumije se da se kod požara pa čak i samog pregrijavanja prostorije mo-

gućnost oslobađanja formaldehida višestruko povećava. Međutim, i bez požara pirolitički ili kombustioni produkti iz domaćinstva, i to iz uljnih grijalica pa i iz jestivih ulja mogu također pridonositi pojavi malih količina formaldehida (3, 4). Uostalom, ne treba smetnuti s uma da je formaldehid i inače produkt nepotpunog sagorijevanja pa je i kao takav sastojak atmosferskih onečišćenja, jer ispušni plinovi iz benzinskih i dizel-motora pa čak i dim od cigarete sadrže formaldehid. Koncentracija aldehida u ispušnim plinovima motornih vozila iznosi obično 10—30 cm^3/m^3 (12,5—37,5 mg/m^3) (2). Formaldehid može biti i sekundarni produkt koji se stvara istom u atmosferi iz ispušnih plinova kao rezultat složenih, a i različitih fotokemijskih reakcija aktiviranih ultraljubičastim sunčanim zrakama (1). Dim od cigarete sadrži više formaldehida nego što mu je MDK za radne prostorije i 8-satno radno vrijeme (2). Neki lijekovi što se upotrebljavaju za liječenje mokraćnih infekcija (npr. methenamin mandelat i methenamin hipurat) metaboliziraju na taj način što se formaldehid otpušta u mokraćnom traktu, a i heksametilentetramin djeluje kao anhidrotik upravo na taj način (2). Formaldehid se tako u suvremenom životu gotovo najednom našao doslovce u neposrednom okolišu čovjeka, rekli bismo čak i u intimnom kontaktu s njime. Zbog toga su za nas od najvećeg interesa postali spojevi formaldehida s velikih ekoloških površina, a to su odjevni predmeti i stambene plohe.

Danas se više ne može ni zamisliti suvremena proizvodnja odjevnih tkanina a da se one ne podvrgnu doradi koja ih rješava nekih bitnih nedostataka kao što su gužvanje, stiskanje i promočivost. To se postiže upotrebom formaldehida i formaldehidnih smola. Njihov učinak na poboljšanje kvalitete tekstilnih vlakana poznat je već od kraja prošlog stoljeća, od 1896. g., ali se tehnološki postupak počeo praktički upotrebljavati istom 30 godina kasnije (1926. g.) (8). Široka industrijska primjena formaldehidnih smola u proizvodnji tekstilnih vlakana započela je istom nakon 1940. g.

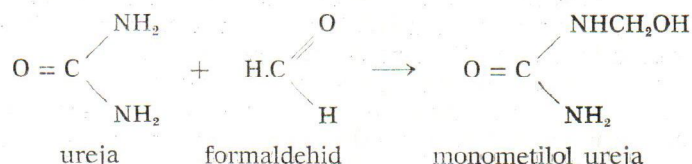
Nekada se upotrebljavao čak i sam formaldehid za stabilizaciju kazeinskih vlakana, za zaštitu vlakna od ultraljubičastog djelovanja (najlon), pa i od moljaca.

U suvremenoj specifičnoj tehničkoj doradi tekstilnih vlakana upotrebljavaju se različite formaldehidne smole, najčešće ureja-formaldehid, melamin-formaldehid i fenol-formaldehid. Ureja-formaldehidna smola za doradu u početku se primjenjivala isključivo za pamučne tkanine, jer se istom kasnije pokazala izvanredno dobrom i za viskozu (celuloznu svilu). Međutim, na djelovanje smole su odmah postavljeni dodatni zahtjevi: smola protiv gužvanja ne smije činiti proizvod obloženim, krutim, već mu dopustiti savitljivost i nabiranje, ali pod uvjetom da se postignuta svojstva ne izgube kod pranja. Da bi se sva ta svojstva trajno zadržala, smola se mora ugraditi unutar vlakna, polimerizirati »na licu

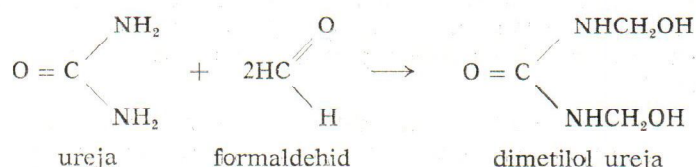
mjesta«, a ne samo nanijeti na njegovu površinu. Upravo tim zahtjevima vrlo dobro služi ureja-formaldehidna dorada.

Kemijski procesi kod takve suvremene dorade smolom odvijaju se ukratko ovako:

Formaldehid i ureja se prekondenziraju tako da se puste da reagiraju kod sobne temperature tokom oko 5 sati kod 20° C. Ako se jedan molekularni ekvivalent (mol) formaldehida kombinira s jednim molekularnim ekvivalentom (molom) ureje dobije se monohidroksimetil (monometilol) ureja:



Ako se dva ekvivalenta formaldehida upotrijebe za jedan ekvivalent ureje, dobije se dihidroksimetil (dimetilol) ureja:



Najbolji su rezultati ako se 1,6 molekula formaldehida kombinira s jednom molekulom ureje što daje mješavinu monometilol i dimetilol ureje (31). Ako se upotrijebi više formaldehida, produkt je elastičniji makar je tvrdi, ali pri tom može u tkanini zaostati i više neupotrijebljenog formaldehida.

Kad je prekondenzacija završena, dobivena smola se razrijedi tako da krutog sadržaja ima oko 25%. Zatim se doda kiseli katalizator kao što je amonijev dihidrogen fosfat $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. Sada se tkanina u takvoj otopini impregnira, izvalja, osuši, a zatim zagrije na 120° C tokom 3 minute. To se nazivlje »stvrđnjivanjem« (»curing«) i upravo u tom procesu dolazi do brze polimerizacije smole i promjene od niskomolekularne u vodi topljive tvari do visokomolekularne u vodi netopljive smole. Kada je smola u obliku koji je u vodi topljiv, ona penetrira, prođe u vlakna, »prožme« čitavo vlakno za vrijeme impregnacije, a kako za vrijeme »stvrđnjivanja« smola postaje netopljiva, ona bude zatvorena u unutrašnjosti svakog vlakna posebno. Drugim riječima, male molekule lako prođu u vlakna a iz njih novostvorena velika molekula ne može van. Zatim se na prikladan način provodi sušenje. Treba napomenuti da se za vrijeme zagrijavanja oslobađa amonijak iz amonijeva dihidrogen fosfata te da se stvara i slobodna fosforna kiselina što je s tehnološkog stanovišta poželjno, jer će dostatno te kiseline

održavati pH smole ispod 4,5 a to je od izvanredne važnosti za odvijanje polimerizacije.

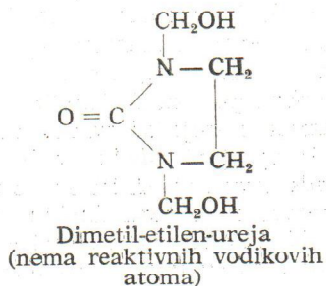
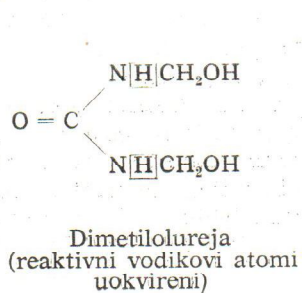
Budući da je vlakno prožcto u vodi netopljivom smolom, ni opetovano pranje neće utjecati na trajnu otpornost prema gužvanju tkanine, ali će se ispiranjem ipak ukloniti smola s površine vlakna što je i poželjno i potrebno. Ispiranjem se, naime, odstranjuje suvišna smola, slobodni formaldehid i drugi ostaci, jer kod polimerizacije neiskorišteni formaldehid gotovo redovito zaostaje u tkanini, katkada i poslije ispiranja. Količina smole koju proizvedena tkanina u sebi sadrži može iznositi čak petinu težine proizvoda. Da je smola doista prodrila u unutrašnjost vlakna i postala njegovim sastojkom, dokazao je *Tark* (31) 1960. g. s pomoću triciranog formaldehida: autoradiografija je pokazala da je tricij (a to znači i smola koja ga sadrži) bio jednakomjerno raspoređen u čitavom vlaknu.

Ureja-formaldehidna smola je najbolja smola za doradu protiv gužvanja makar je melamin-formaldehidna smola nešto bolja za one tkanine za koje se očekuje često i jako pranje.

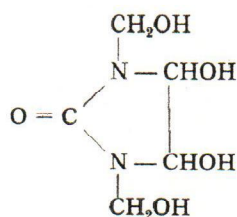
Razumije se da postoje različite mogućnosti kombiniranja, ali sve one dovode do istog rezultata — do vrlo velikih molekula. Zanimljive su kombinacije koje prikazuje *Mullen* (33), jer je po jednoj od tih već i u toku kondenzacije moguće oslobađanje formaldehida.

Budući da dimetilolureja ima dva reaktivna vodikova atoma i dvije reaktivne hidroksilne skupine, na tim se mjestima mogu stvarati i unakrižne veze s celuloznim lancima (kod viskoza svile) odnosno s cistinom (kod vune) (31). Poznato je da vlakna vune i dlake posjeduju prirodnu otpornost prema gužvanju što se pripisuje upravo takvim, već postojećim unakrižnim vezama.

Međutim, reaktivni vodikovi atomi vezani na atome dušika imaju i svoje loše strane koje čine da su i ureja-formaldehidne i melamin-formaldehidne smole u doradi neprikladne jer zadržavaju klor. Ako se, naime, gotova tkanina izbjeljuje klorom, ona požuti jer klor reagira s tim aktivnim vodikovim atomima. Ali ako se umjesto ureje upotrijebi etilen-ureja, tada dimetiletilen ureja (prekondenzat) ne sadrži takav reaktivni vodik pa je kondenzacijom dobivena smola mnogo rezistentnija na klor. Dolje navedene formule dvaju prekondenzata pokazuju tu razliku:



Kod nas se za doradu tkanina obično upotrebljava formaldehidna smola domaće proizvodnje »Reapret KN«. Kemijski je ta smola dime-tilol-dihidroksi-etilen ureja, dakle prekondenzat u kome je još po jedan vodik (na etilenu) zamijenjen hidrosilnom skupinom:



Dimetilol-dihidroksietilen-ureja

Naš proizvođač prekondenzata dopušta da sadržaj slobodnog formaldehida u smoli bude 2%.

Iz tehnološkog procesa nas najviše zanimaju uzroci oslobađanja formaldehida. Vidjeli smo da već i kod neadekvatno upotrijebljenih komponenata može doći do viška formaldehida. Osim toga, ako se tkanina ne zagrijava dostatno dugo ili na dostatnoj temperaturi da se stvrdnjuje (polimerizira), dorada nije kompletirana pa opet formaldehid zaostaje u tkanini. Međutim, kod pregrijavanja pirolitičkom razgradnjom smole također dolazi do oslobađanja formaldehida. Konačno, vidjeli smo da neke tekstilne smole, npr. naš Reapret KN, već i u deklariranom sastavu navodi prisutnost slobodnog formaldehida čak do 2%. Uostalom, kao što smo već prikazali po *Maltenu* (32) se i kod ispravne kondenzacije dviju molekula dimetiloureje oslobađa molekula formaldehida.

Druga velika suvremena primjena formaldehidnih smola su tzv. laki građevinski materijali. Među tim materijalima danas sve važnije mjesto zauzimaju polimerne pjene koje se upotrebljavaju za izvedbu toplinskih izolacija u zgradarstvu. Vrlo nagli porast njihove upotrebe posljedica je energetske krize u svijetu. Polimerne pjene su polimeri s ćelijskom strukturom koji uz umjetne anorganske materijale (npr. pjenasto staklo) i prirodne materijale (npr. ekspanirano pluto) pripadaju skupini pjenastih materijala. Ti se materijali sastoje u pravilu od plinovite i čvrste faze, pri čemu se plin nalazi u sistemu zatvorenih ili međusobno povezanih šupljina u krutoj matrici (skelet). Ako se ta kruta matrica sastoji od tvrdog polimernog materijala, govori se o tvrdoj polimernoj pjeni. Među tvrdim polimernim materijalima za primjenu u zgradarstvu najvažniji su po redoslijedu udjela na tržištu: polistiren, poliuretan, fenol-formaldehid, ureja-formaldehid, polivinilklorid, polietilen. Među njima se, razumije se, daje prednost materijalu koji je najjeftiniji a to su upravo ureja-formaldehidne pjenaste smole.

U Evropi se ureja-formaldehidna izolacija upotrebljava već preko četvrt stoljeća, dok je npr. u SAD prilično kasno uvedena, istom od 1970. godine, ali se tamo već četvrtina sveukupne godišnje proizvodnje formaldehida (oko 3 milijuna kilograma) utroši u izradi ureja-formaldehidnih smola (13). Ureja-formaldehidna smola u obliku pjene je prihvaćena ne samo zbog niske cijene materijala nego i zbog visoke »R-vrijednosti« (rezistencija na gubitak topline) i vrlo jednostavne primjene. Međutim, loša joj je strana toksičnost: kod ureja-formaldehidnih izolacija oslobađaju se nedopustive količine formaldehida pa je taj opasni plin i stalno prisutan u mnogim modernim stambenim prostorijama!

I u proizvodnji šperovanog drva (»plywood«) te drugih lakih građevinskih materijala npr. iverica (»particle board«) i vlaknatica (»fire-board«, lesomit) mnogo se upotrebljava ureja-formaldehidna smola (34). Šperovano drvo u obliku šperploča (furnirnih ploča) dobiva se sastavljanjem neparnog broja unakriž slijepljenih oplatica (furnirskih listova). Nekada su se takve šper ploče proizvodile s pomoću kazeinskih ljepila ili ljepila od krvnog albumina, a danas se sljepljuju s pomoću ureja-formaldehidnog ljepila ili ako je drvo za vanjsku upotrebu — melamin-formaldehidnim odnosno fenol- ili krezol-formaldehidnim ljepilom. Lake građevinske ploče služe za izolaciju zvuka i topline, za gradnju pregradnih zidova, montažnih kuća, kamp kućica, baraka itd. (34).

Preko 95% od cjelokupne proizvodnje ploča iverica izrađuje se s ureja formaldehidnim ljepilom. Upotreba melamin-formaldehidnog i fenol- ili krezol-formaldehidnog ljepila ograničena je na iverice za vanjsku upotrebu, jer su ta ljepila skuplja od ureja-formaldehidnog. Iverju se dodaje 6—9% ljepila (računato kao čista smola) od težine standardno (apsolutno) suhog drva. I iverice se mogu »oplemeniti« pa se s jedne ili obje strane mogu naljepiti oplatice (furniri) i to opet s pomoću ureja-formaldehidnog ljepila. U proizvodnji ploča vlaknatica (lesonita) dodaje se 3—20% od težine ploča ureja-formaldehidnog ili fenol-formaldehidnog ljepila da bi ploče bile čvršće i otpornije prema vodi (34).

Kod upotrebe lakih materijala za izolaciju s pomoću iverica i pjenastih materijala oslobađa se formaldehid koji zaostaje u smoli nakon izrade pa se tijekom vremena otpušta u atmosferu. Čini se da se formaldehid ne isparava tako promptno iz fenol-formaldehidnih kao iz ureja- i melamin-formaldehidnih smola (2).

Najteži problemi nastaju u novim stanovima kad se stanari netom usele u posve novi stan u kojem su upotrijebljene izolacijske iverice još svježije ili slabe kvalitete. Prema jednom nedavnom danskom ispitivanju (34) koncentracija formaldehida ovisi o izvorima formaldehida, o starosti građe, ventilaciji i temperaturi zraka i vlažnosti.

Institut za medicinu rada u Finskoj (2) je mjerio koncentraciju formaldehida u 65 stanova za vrijeme posljednje četiri godine. Iverice su bile glavni izvor formaldehida u 61 stanu, ureja-formaldehidna pjena

kod 3, a ljepilo na zidnoj panel-ploči kod jednog. Najveća izmjerena koncentracija bila je 0,93 ppm (1,16 mg/m³). Prema jednom danskom standardu (36) ne bi se u stanovima smjela dopustiti koncentracija formaldehida veća od 0,12 ppm (0,15 mg/m³).

Također za vrijeme prošle 4 godine je Odjel za ekološko zdravstvo Sveučilišta u Washingtonu ispitao bar 600 traženja za pomoć osobama koje žive u mobilnim (400) i konvencionalnim stanovima (4). Našlo se da su u njima iverice i šperovane ploče glavni emiteri formaldehida u pokretnim kućicama, a ureja-formaldehidna pjenasta izolacija u konvencionalnim stanovima. U prvim izvještajima (37) analizirani su podaci iz 334 mobilnih kuća u kojima su jedna ili više osoba uselile u te kućice. Koncentracije formaldehida su se kretale u rasponu od 0,03 ppm do 1,77 ppm. Među 608 uzoraka atmosfere 66% je bilo između 0,1 do 0,49 ppm a 21% je bilo 0,5 ppm ili više.

Razumije se da je od posebnog značenja profesionalna ekspozicija u tehnološkom procesu proizvodnje iverica. Formaldehid se emitira u radnu atmosferu u ovim fazama rada (2): miješanje ljepila, formacija, vruće prešanje, hlađenje. Isparivanje formaldehida je osobito veliko za vrijeme vrućeg prešanja i hlađenja. Tada se izmjerene koncentracije kreću između 0,1 i 4,9 ppm (1,25 do 6,13 mg/m³) (2). Emitiranje formaldehida u stanovima najviše je, razumije se, u prvim godinama, a zatim se eksponencijalno smanjuje. Međutim, neispravno primijenjena smola ili smola nedovoljno stvrdnuta za vrijeme prešanja, daju mnogo više emisija formaldehida.

Proizvodnja drvenog namještaja zahtijeva obilnu upotrebu ljepila, lakova, boja i otvrdivača kojima je formaldehid bitni sastojak pa se on isparuje za vrijeme miješanja, nanošenja, vrućeg prešanja i sušenja (34). Finski autori *Neimelä* i *Vainio* (2) pišu da je 18 mjerenja dalo rezultate iznad finske MDK (2 ppm ili 2,5 mg/m³).

U suvremenoj elektrotehnici bakrene ili druge žice često su lakirane sintetskim smolama zbog njihova antikorozivnog djelovanja. Za vrijeme lemljenja produkti termalne razgradnje mogu sadržavati formaldehida. Uostalom već i sam kolofonij, dakle već samo taljivo, kod lemljenja može pirolitički oslobađati formaldehid (2). I kod bojadisanja metala u bravarskim radionicama također se može oslobađati formaldehid iz boja koje ga sadrže.

Furanske smole koje se upotrebljavaju u ljevaonicama kao veziva za pijesak kod izrade kalupa, sadrže u sebi ili ureja-formaldehidne ili fenol-formaldehidne smole. Kao isparljivi sastojak furanske smole formaldehid se emitira u radnu atmosferu kada se pijesak miješa odnosno kada se pune kalupne kutije. Prema jednom finskom proučavanju što ga navode *Neimelä* i *Vainio* (2) u finskim je ljevaonicama u periodu od 1972. g. do 1975. g. 38% svih mjerenja formaldehida pokazivalo koncentracije iznad MDK, što je kasnije (1977—1979. g.) uspjelo navodno sniziti.

Najveće koncentracije formaldehida u zraku radnih prostorija razvijaju se za vrijeme lakiranja parketa, osobito onih sa dvije komponente. Karbamidni lak, naime, uvijek sadrži slobodnog formaldehida. I tu je čak 40% mjerenja pokazalo vrijednosti iznad MDK (2). Nakon sušenja ispravno nanesenog laka praktički nema isparavanja formaldehida u atmosferi stambenog prostora iz tog izvora.

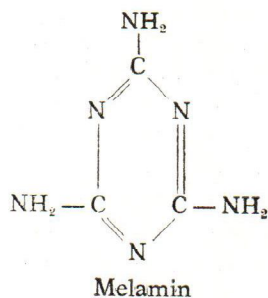
Iako je iverica uobičajen građevni materijal u uredima i školama u Finskoj, do sada nije zabilježeno da bi tu došlo do štetnih učinaka formaldehida. Međutim, ureja-formaldehidna pjena što se upotrebljava za termalnu izolaciju ipak je uzrokovala stanovite promjene a isto tako i ljepila za tepihe ili laštila za parket. Činjenica da su se iverice pokazale »zdravijima« od pjene u uredima i školama nego u stanovima očito je posljedica bolje ventilacije. Ureja-formaldehidna izolacijska pjena može uzrokovati dugotrajno otpuštanje formaldehida, dok se iz ljepila za tepihe i lakove formaldehid isparuje samo za vrijeme kratkih perioda aplikacije i sušenja. I tada se isparivanje može produžiti, ali samo ako je sastav lakova u otvrđivača neispravan. Izmjerene koncentracije kod takvog isparivanja kretale su se između 0,05 i 0,77 ppm (0,06 do 0,09 mg/m³).

Melamin-formaldehid je vrlo sličan ureja-formaldehidu, jedino mu je polimer zbog posebne strukture unakrižnog vezanja mnogo kompliciraniji (38). Taj polimer ima mnogo veću otpornost prema vodi, mnogo je tvrdi i rezistentniji na ogrebotine, a otporniji je i prema toplini i kemikalijama. Zbog toga je i prikladan za izradu pribora za jelo svake vrsti, različitih držaka, dijelova i gumba za električne naprave. Melamin-formaldehid se može vrlo lijepo pigmentirati u svim bojama a ima i visok sjaj. Iako je ureja-formaldehid općenito dobar materijal za kalupljenje, melamin-formaldehid je u svemu bolji osim što je skuplji (38).

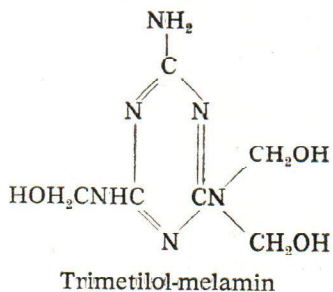
Melaminsku smolu je prvi otkrio *Justus von Liebig* 1834. g., ali se tek u ovom stoljeću počela proizvoditi (38). Kao i fenolska i melaminska smola je došla na tržište u ranim 30-im godinama prvo kao sintetska smola za lijepljenje, za oblaganje i emajliranje.

Budući da melamin ima veću otpornost prema toplini i abrazijama nego obje, i fenolna i ureja-smola, on je idealan materijal za izradu dekorativnih laminata.

I melamin-formaldehidna i fenol-formaldehidna smola se također mogu upotrijebiti za doradu celuloznih vlakana da postanu rezistentna na gužvanje. Fenolne smole se obično ne bojadišu i to predstavlja veliku zapreku za njihovu primjenu u tekstilu (31). Melamin-formaldehidne smole se upotrebljavaju više za vunu nego za viskozu rejon. Rezultati su izvanredni. One su, međutim, ipak relativno skupe.



Melamin se kombinira s formaldehidom dajući različite metilolureje od kojih je tipična trimetilol-melamin smola (30). Kad se jednom zagriju ili stvrdnu, i metilolmelamini polimeriziraju na način koji je vrlo sličan polimerizaciji ureja-formaldehidnih smola: nastaju goleme tro-dimenzionalne polimerne molekule koje su infuzibilne i netopljive te zaostaju u vlaknu na koje se primijeni metilolmelamin. Katkada se upotrebljavaju metilirani metilol melamini, jer im je prednost što su prije stvrdnjivanja jako topljivi. U tom slučaju se neke od CH_2OH -skupina u formuli pretvaraju u CH_2OCH_3 .



Formaldehid je bitni sastojak i fenol-formaldehidnih smola, tzv. fenoplasta, najstarijih i industrijski najvažnijih plastičnih masa.

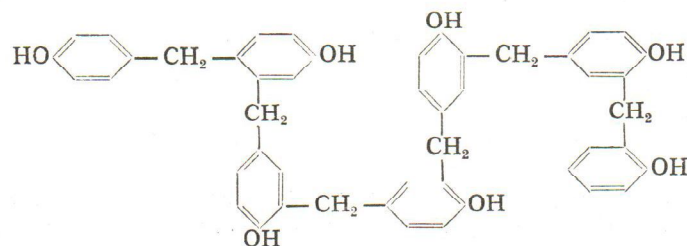
Nakon što je Nobelovac *Adolf von Baeyer* 1870. godine opazio da se fenoli i aldehidi kombiniraju pa stvaraju poput roga čvrste smole, *Baekeland*, jedan od najvećih istraživača u povijesti plastičnih masa, upotrijebio je fenol za sintezu fenolnih smola od kojih je najpoznatija dobila po njemu i ime — bakelit (38). Taj prvi potpuno sintetski materijal bio je inauguriran već 1907. g. u SAD (38). Nakon mnogih ispitivanja u SAD i u Velikoj Britaniji potvrdilo se da je bakelit idealan kruti dielektrični plastični materijal za oblikovanje svih mogućih vrsta potrepština u običnom životu. Naročito su električna i radio-industrija, a zatim i industrija automobila u svojoj ekspanziji uočile izvanredne osobine bakelita. Čak je i *Thomas Edison* usvojio bakelit za svoje fonografske ploče napuštajući one stare od prešanog voska i šelaka (36). S ba-

kelitom zapravo započinje »plastična era civilizacije«: uz životinjsko, biljno i mineralno »carstvo« koje je našao u prirodi, čovjek je sam stvorio i »četvrto carstvo« — plastične mase (38).

Fenolske smole ili fenoplasti se dobivaju polikondenzacijom fenola (ili krezola) s formaldehidom tokom kompliciranih kemijskih reakcija koje im i određuju različite upotrebe. Osnovne sirovine fenol ili krezol kao nusprodukti iz destilacije smole kamenog ugljena te formaldehid kao plinski destilat sintetiziran iz ugljičnog monoksida i vodika što također nastaju za vrijeme destilacije kao nusprodukt kod dobivanja kuhinjskog plina, sintetiziraju se u formaldehidne smole koje već prema udjelu pojedinih sastojaka i prema pH katalizatora dobivaju različite oblike i svojstva. Osnovna fenolna reakcija viška fenola s formaldehidom stimulirana je kiselim katalizatorom. Rezultirajuća kruta smola je linearna a topljivi termoplastički materijal nazvan novolak (39).

Ako se novolak melje u prah pa se dodaju punila, boje i otvrdivač, a zatim se kompresijom (»prešanjem«) ukalupljuje, nastaje unakrižno spojeni, termoaktivni, na temperaturu posve ireverzibilni plastični materijal. To se zove dvostepena smola ili fenoplast za prešanje (39). On je postojan i na visokoj temperaturi, pa su to dobri elektroizolatori za srednje i niske napone a imaju i dobra mehanička svojstva. Upotrebljavaju se za izradu dijelova termičkih i električnih aparata, dijelova za automobile, za izradu kućišta radio-aparata i za izradu telefona, pepeljara i mnogih predmeta za kućanstvo. Isporučuju se prerađivačima u obliku homogeniziranog praha. Fenol-formaldehidne smole imaju veliku primjenu i u građevinarstvu. One su npr. u Finskoj gotovo jedino ljepilo za šperploče (2).

Sinteza novolaka je, dakle, rezultat međusobne reakcije fenola i formaldehida u prisutnosti jake kiseline kao katalizatora, uz oslobađanje topline:



Struktura novolaka

Fenoplasti za lijevanje proizvode se uz upotrebu lakiranih katalizatora, pri čemu proces kondenzacije teče polagano pa se izlučuje tekuća smola manjih molekula (39). Bez dodatka punila upotrebljavaju se i kao imitacija jantara, kao nakit, pisaći pribor, figure, ukrasni dršci za noževe itd., a s punilom kao dijelovi nekih strojeva i električnih aparata (38).

Tablica 1.
 Glavna područja primjene »Chromosovih« duroplasta

Naziv i tip	Električni aparati i instalacija	Elektroinstalacioni materijal	Termički aparati	Telekomunikacije	Mašingradnja	Brodogradnja	Kućanski predmeti	Sanitarija	Galanterija	Ambalaža	Predmeti za trope
Fenoform HV		+	+	+	+			+	+		+
Fenoform HSL	+		+	+							
Fenoform G	+	+			+		+	+	+	+	
Fenoform GG	+	+			+		+	+	+	+	
Fenoform GJ	+	+			+						
Fenoform IH	+		+	+	+		+				
Fenoform ISH	+		+	+	+		+				
Uroform G							+		+	+	
Uroform GG		+					+	+	+	+	
Uroform H	+	+	+				+	+	+	+	
Melaform G	+		+			+			+		+
Melaform GG	+	+	+			+	+	+	+	+	+
Melaform GGS	+	+	+			+		+	+		+
Melaform HSSV	+		+			+					+
Melaform HVS	+		+			+					+
Melaform HHVS	+	+	+			+					+

Među domaćim proizvodima fenoplasta najpoznatiji su »Fenoformi« tvrtke »Chromos«. Dio njihove upotrebe navodi ta tvrtka u jednoj tablici (tablica 1) svog kataloga (39) koju prenosimo u skraćenom obliku.

Kao i kod ureja-formaldehidnih smola tako je i kod fenol-formaldehidnih važan ekvimolarni odnos formaldehida i fenola što dopušta mogućnost ostatka nereagirano formaldehida, odnosno fenola. Međutim, da li je moguće da se iz gotovog produkta isparuje formaldehid — nije poznato, ali *Niemelä* i *Vainio* (2) tvrde da se formaldehid ne isparuje iz fenolskih smola tako promptno kao iz ureja-formaldehidnih i melaminskih. Iako je opća ekološka opasnost od formaldehida iz fenopla-

Tablica 2.

*Ekološke koncentracije formaldehida u nekim primjenama
 (prema višekratnim mjerenjima što su ih obavili Niemelä i Vainio, 2)*

Ekološka jedinica	Koncentracija formaldehida u ppm		Izvor formaldehida
	Srednja	Raspon	
Tekstilne tvornice	0,2	0,1 —0,5	dorada i bojadisanje
Tvornice obuće	1,9	0,9 —2,7	formalinski »sprej«
Tvornice iverica	1,15	0,1 —4,9	karbamidne i melaminske smole
Tvornice šperploča	0,35	0,1 —1,2	fenolske i karbamidne smole
Tvornice drvenog pokućstva	1,35	0,1 —5,4	ljepila, lakovi i boje
Tvornice ljepila	1,75	0,8 —3,5	ureja-formaldehidne smole
Ljevaonice	2,7(!) 0,6	0,05—2,0	furanske smole
Bravarske radionice (zavarivanje)	ispod 0,1		plastične ovojnice, boje, antikorozivi
Proizvodnja elektr. strojeva (lemljenje, lakiranje i obrada plast. dijelova)	0,35	0,2 —0,5	lemljenje, lakovi melaminsko-formaldehidne smole
Konstruktivski radovi	2,8	0,5 —7,0	lakovi
Bolnice, poliklinike	0,7	0,05—3,5	formaldehidna dezinfekcija
Uredi, škole	0,24	0,05—0,77	izolacijske pjene, ljepila, lakovi
Stanovi	0,29	0,01—0,93	iverice, izolacijske pjene, ljepilo za tapete

sta vjerojatno mnogo manja nego ona iz aminoplasta, ne treba ipak smetnuti s uma da je specifična profesionalna ekspozicija formaldehidu u sintezi fenoplasta jednako tako važna, ako ne i važnija zbog velike topline koja se razvija za vrijeme kondenzacije fenoplasta. Prije nekoliko godina su *Schoenberg* i *Mitchell* (14) našli i kod malih koncentracija i kronične i akutne učinke formaldehida u radnika eksponiranih upravo u produkciji fenol-formaldehidnih smola. Neke ekološke koncentracije formaldehida prikazane su u tablici 2.

S obzirom na veliku (makar još nedovoljno proučenu) ekotoksikološku važnost isparavanja formaldehida u stanovima treba na kraju spomenuti i neophodnost ispravne ventilacije upravo u tim suvremenim novim stambenim prostorijama. U mnogim je takvim stanovima niska stopa ventilacije: njezina se vrijednost cijeni na 0,1 izmjena zraka na sat, dok je npr. nordijski građevinski standard 0,5 izmjena zraka na sat (2). Ta niska stopa ventilacije dovodi do povećanja unutarnje vlažnosti. U periodima kada sunce sije kroz prozore dobro izoliranih stanova, toplo-vlažan unutarnji milje i niska brzina ventilacije mogu uzrokovati visoku koncentraciju formaldehida.

PATOLOŠKO DJELOVANJE FORMALDEHIDA

Sve do sada zabilježene patološke promjene koje se mogu pripisati formaldehidu nastaju kao izraz triju patogenih mehanizama koji se odražuju na tri vrste djelovanja: a) toksičko djelovanje; b) alergijsko djelovanje i c) karcinogeno djelovanje.

a) Toksičko djelovanje

Prema *Hendersonu* i *Haggardu* (41) zabilježena su u literaturi vrlo brojna smrtna otrovanja ingestijom formalina. U svim su tim slučajevima količine iznosile više od 0,09 litre formalina odnosno 33 g formaldehida. Oporavak je, međutim, opažen nakon doze od 0,06 l formalina odnosno 22 g formaldehida. *Moeschlin* (42) također navodi primjere smrtnog otrovanja iz literature, a kao smrtnu dozu smatra količinu već i od 10 do 20 ml 35%-tne vodene otopine formaldehida, tj. formalina. Zbog jake koagulacije proteina formalin djeluje kao korozivni otrov izazivajući nekroze u usnoj šupljini slično jakim kiselinama.

Ipak prema *Yorkmanu* i sur. (43), čovjek podnosi relativno velike količine ingeriranog formaldehida (formalina). Ti su autori davali dvojici ljudi nekoliko sedmica sve veću količinu formaldehida u vodi. Uzimanje 22—200 mg formaldehida na dan kroz to vrijeme uzastopce nije dovelo ni do kakvih značajnih toksičkih učinaka. Istom su veće količine uzrokovale znakove iritacije probavnog trakta s povraćanjem ali i vrtoglavicom. Vrlo velike količine izazivlju konvulzije i smrt. Nisku peroralnu toksičnost za štakore potvrdili su rezultati istih autora.

Inhalacijski put nas najviše zanima u ekološkoj toksikologiji formaldehida. Kod životinja inhalacija uzrokuje brze i teške iritacije očnih i respiratornih sluznica (44). *Skog* (45) je našao edem i krvarenja u plućima štakora te znakove hiperemije i perivaskularnog edema u jetri i bubrezima. Zanimljivo je da se ista vrsta simptoma, mada blažih, može izazvati i supkutanom injekcijom (44). Vrlo jako iritativno djelovanje formaldehida na sluznici pripisuju *Henderson* i *Haggard* (41) stvaranju ireverzibilnih spojeva (kombinacija) s proteinima na površini stanica.

U kontaktu sa živim tkivima formaldehid se — prema tim autorima — mijenja u mravlju kiselinu i metilni alkohol, ali se od mravlje kiseline vrlo brzo stvara sol —natrijev format — koji »nije naročito toksičan« (41). Ako i dolazi do stvaranja metilnog alkohola, njegovo sistemno djelovanje sigurno nema većeg značenja. Treba, međutim, imati na umu da se otopinama formaldehida dodaje 10—15% metilnog alkohola da se spriječi spontana polimerizacija.

Prema *Fassettu* (44) većina ljudi osjeća karakterističan miris formaldehida već kod koncentracija koje su dosta ispod 1 ppm ali smetnji nema sve do 2—3 ppm kada se počne osjećati blago stezanje u očima, nosu i stražnjem dijelu ždrijela. Zanimljivo je da se kod te koncentracije katkada razvija tolerancija i za opetovane ekspozicije. Kod koncentracija od 4 ili 5 ppm smetnje se brzo pojačavaju, a kod većine ljudi nastaje i jaka lakrimacija. Pa ipak, neki ljudi mogu čak i te koncentracije podnositi, ali ne više od 30 minuta. Koncentracije od 10 ppm mogu se podnijeti samo nekoliko minuta, a kod onih između 10 i 20 ppm je sve teži respirij i sve jače žarenje u nosu i grlu pa i sve do dušnika. Tada nastaje i jaki kašalj. Čim prestane ekspozicija, lakrimacije više nema, ali znakovi iritacije nosa i dišnih putova zaostaju i dalje, više od jednog sata. Ekspozicije od 50 do 100 ppm tokom samo 5—10 minuta izazivlju vrlo teška oštećenja, s osjećajem teškog stezanja u prsima, glavoboljom, palpitacijama, a u ekstremnim slučajevima i laringospazmom. Plućni edem i krvarenja što nastaju nakon udisanja vrlo visokih koncentracija formaldehida rijetko su zabilježeni jer s pravom ističe *Harris* (6) da je u iole većim koncentracijama posve nemoguće izdržati vrlo jak i prodoran miris formaldehida. Već mnogo manje koncentracije prisile eksponiranog da napusti kontaminiranu atmosferu.

Harris i sur. (3) su na temelju podataka iz literature sastavili tablicu o odnosima koncentracija i učinaka formaldehida ponešto drugačijim od klasičnih opisa (tablica 3).

Tablica 3.

*Iritativni učinci formaldehida u profesionalnoj ekspoziciji
(prema Harrisu i sur., 3)*

Simptomi	Koncentracija (ppm)
Otkrivanje mirisa	0,05
Iritacija očiju	0,01—0,05
Iritacija gornjih respiratornih putova	0,03—3,00
Teška oštećenja respiratornog trakta s dispnejom	≥ 10,00

Kad se usporede odnosi koncentracije i učinka što ih daju gore spomenuti autori *Fassett* 1962. g. (44) i *Harris* i sur. 1981. g. (3) s danas gotovo nevjerovatnom koncentracijom od tada »dopustivih« 10 ppm

čak tokom duže ekspozicije (!) što je daju *Henderson i Haggard* 1943. g. (41), postaje očito da su se iz desetljeća u desetljeće sve češćim ekspozicijama u sve modernijoj industriji (plastične mase!) pooštravali kriteriji toksičnosti, bar oni koji se odnose na podnošljive koncentracije. Prema navodima *Harrisa* (6) već je 1905. g. *Fischer* upozorio da dugotrajna inhalacija malih koncentracija formaldehida uzrokuje kronični bronhitis. Iako se o toksičnosti formaldehida i kasnije pisalo, a 1945. g. bila o tome objavljena i monografija (46) iz poznate serije U. S. Public Health Reports, ipak se vrlo malo znalo o kroničnim učincima malih koncentracija. *Bourne i Seferian* (7) su istom 1959. g. objavili članak u komu su pokazali da nedovoljno polimerizovane smole koje se u izradi tkanine upotrebljavaju kao sredstva protiv gužvanja i stiskanja mogu oslobađati toksične količine formaldehida čak u dućanima gdje se gotova odijela prodaju, a pogotovo u skladištima tih odijela. Oni su vršili analize odijela i atmosfere na formaldehid u skladištima jer su se namještenici u tom skladištu i dućanu tužili na jake, nepodnošljive iritacije nosa, grla i očiju i glavobolju. Svilena odijela su sadržavala 5—8 mg formaldehida na 10 g uzorka (7), a neki pamučni artikli 3,4 mg, dok u vunenoj odjeći nije bio dokazan formaldehid. U atmosferi dućana i skladišta bila je koncentracija formaldehida daleko ispod tada dopuštene MDK (5 ppm), a iznosila je 0,13—0,45 ppm. Autori su tada zaključili da ta koncentracija nije bila »dostatna da uzrokuje bolesti ali dostatna da uzrokuje iritaciju«. To očito nije bio izoliran slučaj jer *Hovding* 1961. g. (8) spominje pisanje *Matesana* koji je našao u nekim dućanima u New Yorku toliko formaldehida da je to dovelo do »serious lacrimatory effects, loss of customers and other annoying conditions«. Akutne respiratorne simptome kod vrlo niskih koncentracija (0,5—1 mg/cm³) a bez izrazitog odgovarajućeg smanjenja plućnih funkcija za vrijeme radnog dana i radne sedmice zabilježili su mnogo jasnije (1975. g.) *Schoenberg i Mitchell* u profesionalnoj ekspoziciji formaldehidu kod izrade fenol-formaldehidnog proizvoda (15).

To su primjeri kako se dolazilo do danas mnogo strožih shvaćanja o toksičnosti formaldehida. Evo nekoliko najnovijih zapažanja iz literature:

Tokom 4-mjesečnog perioda prošle godine Centar za kontrolu otrovanja u Rocky Mountainu je primao prijave o poremećenju zdravlja od preko 100 stanara iz stanova s ureja-formaldehidnim pjenastim izolacijama. Od 48 od njih su dobiveni popunjeni anketni listovi pa su *Harris* i sur. (3) tabelarno saželi njihove simptome (tablica 4).

Prosječno trajanje simptoma iznosilo je 13,8 mjeseci, a simptomima su bili zabilježeni samo ako se moglo potvrditi da su u vremenskoj povezanosti s novoinstaliranim izolacijama. Zanimljivo je da je samo 38% stanara moglo po mirisu otkriti formaldehid. Raspon koncentracije formaldehida u tim stanovima nije poblize označen, ali se vjerojatno kretao u redu veličine 1 ppm.

Tablica 4.

Frekvencija simptoma kod 48 stanara iz stanova s ureja-formaldehidnom izolacijom (po Harrisu i sur., 1981., 3)

Simptomi	Broj (%) stanara
Dispneja	22 (46)
Glavobolja	21 (44)
Rinitis	21 (44)
Konjunktivitis	19 (40)
Kašalj	19 (40)
Česte »prehlade«	18 (38)
Osip	8 (17)
Slabost	7 (15)
Glavobolja	3 (6)
Povraćanje (u dvoje djece)	2 (4)

U državi Connecticut (SAD) su 1978. g. zdravstvene vlasti poduzele proučavanja smetnji zabilježenih u ekspoziciji u širokom rasponu od 0,05 do 7 ppm, u stanovima čiji su stanari navodili različite, uglavnom iritativne simptome. Proučavanja manjeg opsega provedena su i u državama Colorado i Wisconsin gdje su koncentracije »povremeno prelazile 1 ppm« (3). Zanimljivo je da NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) propisuje (3) za tu koncentraciju u radnoj atmosferi — nošenje respiratora!

U već spomenutom epidemiološkom proučavanju (4) na sveučilištu u Washingtonu, provedenom tokom posljednje 4 godine, sveukupno su 523 osobe (240 žena i 184 muškarca te 99-ero djece i omladine ispod 19 godina) imale jedan ili više simptoma koji se pripisuju djelovanju formaldehida. Iritacije očiju su nađene kod 58% odraslih i 41 djece, dok su iritacije gornjih dišnih putova bile zabilježene kod 62% djece i 55% odraslih. Osim toga, 33% djece je imalo kronične »prehlade«. Kod znatnog broja osoba razvile su se kronične glavobolje, a i kratki gubici pamćenja i omaglice, zatim pospanost i u manjoj mjeri kronična nauzeja. Ponetko od starijih je imao bolove u prsima i smetnje sa srcem.

Koliki je zapravo zdravstveni problem formaldehid u stanovima s ureja-formaldehidnim pjenastim izolacijama nije još posve jasno pa je Američko nacionalno udruženje javnih tužilaca izdalo 1. 12. 1978. godine rezoluciju u kojoj se navodi: 1) da su vrlo hitno potrebna znanstvena istraživanja da se odredi stupanj opasnosti; 2) da treba odgoditi daljnja odobrenja za instalaciju ureja-formaldehidnih izolacija dok se ne završe ta ispitivanja, i 3) da ureja-formaldehidne pjene treba brisati s popisa kreditiranih taksa za štednju energije dok se ne riješe problemi toksičnosti (3).

U SAD je, osim toga, već u nizu država održano službeno savjetovanje o formaldehidu. U 1980. godini su bila četiri regionalna savjetovanja

pod pokroviteljstvom Američke komisije za sigurnost potrošačkih proizvoda (US Consumer Product Safety Commission) (4). Država Massachusetts je nakon obilnih konzultacija zabranila upotrebu ureja-formaldehidne izolacije. Nešto kasnije je jedan kalifornijski senatski odbor odredio ispitivanje higijenskih vrijednosti iverica (4).

Njemačko savezno ministarstvo za istraživanja i tehnologiju (Das Bundesministerium für Forschung und Technologie, BMFT) upravo je ove godine potaknulo (47) niz istraživačkih zadataka da se ispita štetnost izolacijskih materijala kao što su umjetne pjene ili šperploče koje se priređuju i proizvode na bazi ureja-formaldehidnih smola.

b) Alergijsko djelovanje

Dvije su epitelne površine izložene kontaktu s formaldehidom: respiratorne sluznice i koža. Na obima su opažene promjene za koje se smatra da su izraz imunoloških zbivanja, nastale vjerojatno antigenim djelovanjem formaldehida. Istina, ni do danas nije objašnjeno na koji bi način sam formaldehid mogao biti ili postati antigen, pa je i tu za sada jedino tumačenje — teorija haptena. Kao što smo u uvodnoj rečenici istakli, formaldehid je vrlo reaktivan spoj pa je lako razumljivo, a i davno poznato, da se s jakim afinitetom veže za bjelančevine, posebno za njihove NH_2 - i SH -radikale, stvarajući tako široke mogućnosti proteinske imunizacije. Štoviše, njegova vlastita sposobnost autopolimerizacije i stvaranja makromolekula može posebno pogodovati i oblikovanju molekularne antigene strukture i poprimanju imunogenih svojstava.

Iako teorijski još uvijek nedostatan dokazana, alergija na formaldehid ipak posve udovoljava već uobičajenim praktičnim postulatima. To su: 1) već suptoksične doze uzrokuju patološke promjene; 2) promjene se nađu kod malog broja jednako eksponiranih osoba; 3) potrebno je da prođe neko vrijeme latencije u ekspoziciji, tj. vrijeme senzibilizacije, prije kliničke manifestacije patoloških promjena, i 4) testiranje kožnim testovima daje često (iako ne uvijek) pozitivne rezultate.

Kod svih alergijskih reakcija na formaldehid možemo jasno razlikovati one što nastaju profesionalnim kontaktom npr. kod dorade tekstila, izrade iverica, šperploča, ljepila, bakelita itd. od onih što nastaju neprofesionalnim kontaktom npr. kod nošenja odjevnih predmeta, cipela premazanih formalinom, u stanovima s ureja-formaldehidnom izolacijom itd.

Kožne manifestacije. Budući da je otopina formaldehida u vodi već dugo poznata kao sredstvo za dezinfekciju, konzerviranje i balzamiranje, kao fiksativ u histološkoj laboratorijskoj tehnici itd., vjerojatno su prvi slučajevi kožnih (alergijskih?) reakcija bili već davno zapaženi i opisani. U nama pristupačnoj literaturi nalazimo, međutim, podatke da je *Bonnevie* u Danskoj (48) od 1934. g. među 27 standardnih otopina za kožno testiranje bolesnika s ekcemom uključio i formaldehid pa je

— kako piše *Cronin* (12) — u stanovitim procentima našao pozitivne reakcije. Dvadeset godina kasnije je njegov nasljednik *Marcussen* (49) analizirao rezultate 25-godišnjih ispitivanja kontaktnog dermatitisa uzrokovanog formaldehidom pa je našao relativno i apsolutno povećanje broja bolesnika s pozitivnim kožnim testom na formaldehid. *Niemelä* i *Vainio* (2) tvrde u najnovije vrijeme da je u Finskoj zabilježeno u razmaku između 1975. i 1979. g. više od 100 slučajeva profesionalnog ekcema uzrokovanog formaldehidom.

O učestalosti kontaktnog tekstilnog formaldehidnog dermatitisa nema, međutim, jednodušnih zapažanja. Osobito se međusobno razlikuju skandinavska i američka iskustva. Dok je *Høvdning* (8) u Norveškoj među 2 110 rutinski testiranih bolesnika između 1953. i 1958. g. našao 137 s preosjetljivošću na formaldehid, a od tih je kod 45 ta preosjetljivost bila uzrokovana oslobođenim formaldehidom iz tekstilnih vlakana, dotle *Fisher* i sur. (11) tvrde 1962. g. da u SAD praktički nema »tekstilnog dermatitisa« pa spominju kao iznimno saopćenje *Pecka* i *Palitza* iz 1956. g. (50) o dermatitisu uzrokovanom upotrebom papirnih ubrusa (»facial tissues«) impregniranih ureja-formaldehidnim smolama.

Ti su autori testirali 20 bolesnika, 12 žena i 8 muškaraca koji su svi bili prethodno jako pozitivni na »test krpice« sa 2% i 5%-tnom otopinom formaldehida te s osam vrsta različitih tekstilnih uzoraka među kojima i papirnim ubrusom. Za sve je te uzorke bilo prethodno utvrđeno da sadrže slobodnog formaldehida. Ni kod jednog bolesnika, testiranog na taj način, nije bilo nikakvih reakcija ni alergijskog (ekcematoznog) tipa ni primarnog iritativnog tipa. Autori pretpostavljaju da količina slobodnog formaldehida u materijalu koji je bio testiran nije bila dostatna da izazove pozitivni test čak ni kod onih koji su jače reagirali na 2–5%-tni formaldehid. Budući da je poznato da test krpice ne mora točno simulirati kliničku ekspoziciju, autori su dali istim osobama da upotrebljavaju tekstilne i papirne ručnike za koje se pokazalo da sadrže slobodnog formaldehida, ali se ni tada ni u koga nije pojavio dermatitis.

Komentirajući izvore neslaganja u skandinavskim i američkim iskustvima *Fisher* i sur. spominju da se u skandinavskim zemljama za razliku od SAD mnogo upotrebljava formaldehid kao anhidrotik (sredstvo protiv znojenja, »antiperspirant«). U prilog sugestiji da je ta ekspozicija zapravo izvor senzibilizacije *Fisher* i sur. navode da je *Skog* 1959. g. (51) u švedskoj objavio zapažanje o aksilarnom ekcemu kod žena kao o sindromu što bi mogao ukazivati da se zapravo radi o upotrebi formaldehida kao anhidrotika u kozmetičkim sprejevima, kao prethodnoj senzibilizaciji kod reakcije na formaldehid u tekstilu. *Cronin* (12) je u Velikoj Britaniji 1963. g. objavio opsežan rad o »formaldehidnom tekstilnom dermatitisu« iz jedne londonske bolnice u kojem naglašuje da bolesnici koji su bili senzibilizirani profesionalnim kontaktom s formalinom nisu naročito skloni da dobiju kontaktni derma-

titis nošenjem njihovih »formaldehidnih« odijela. Od sveukupnog broja profesionalnih slučajeva samo se u dva bolesnika vjerojatno razvio i tzv. odjevni dermatitis kao rezultat prethodne profesionalne (inicijalne) senzibilizacije. Nije vjerojatno da ih je zapravo bilo i više, jer bi se i drugi bolesnici isto tako vratili opet na kliniku da im se sekundarno pojavio »odjevni dermatitis« nakon profesionalne senzibilizacije u prethodnim godinama.

Malten (33) je 1964. g. objavio rad iz Danske kod kojega je nakon jedne epidemije ekcema u tekstilnoj tvornici testirao 37 supstancija koje su mogle biti upotrijebljene u doradi tekstilnih vlakana kod 66 ispitanika sumnjivih na preosjetljivost na neku tekstilnu doradnu kemikaliju. Od toga je 27 ispitanika reagiralo pozitivno na jednu ili više testiranih kemikalija, samo je 7 bolesnika reagiralo na formaldehid a ni ta se formaldehidna preosjetljivost nije pojavila sama. Kod jednog je od tih bolesnika preosjetljivost postojala i prije epidemije. Autor je zbog toga sklon uvjerenju da je pozitivan test krpice na formaldehid rezultat grupne preosjetljivosti na tekstilne doradne kemikalije kao što su dimetilol ureja, etilenureja, formaldehid eter, diazonski derivati i melaminformaldehid.

Epstein i *Maibach* (52) nešto kasnije (1966. g.) također ističu da je kožna alergija na formaldehid u SAD rijetka, jer su »krpicom pozitivnu formaldehidnu alergiju« našli samo kod 5% od svojih 156 bolesnika s ekcemom. Samo je kod tri bolesnika alergija na formaldehid uzrokovala odjevni kontaktni dermatitis.

Prema *Harrisu* (6) postoje tri dermatološka klinička sindroma što ih uzrokuje formaldehid: 1) nagli razvoj akutne ekcematozne reakcije često popraćen periorbitalnim edemom; 2) reakcija koja započinje kao tipični ekcem, pogađa interdigitalna područja i dorzume ruku i podlaktica, a može se pojaviti nakon više godina od početka kontakta sa smolom i bez prethodne reakcije, i 3) kombinacija obih vrsta reakcija. Dva tipa reakcije čak i s katkada dvije različite lokalizacije dovele su i do »konceptije dvojne kontaktne preosjetljivosti« koju zastupaju *Epstein* i *Maibach* (52). Po njima postoji »epidermalni oblik reakcije s vezikularnom erupcijom i »dermalni« s papularnom lezijom. *Uehara* (53) je nedavno opisao dva slučaja »folikularnog kontaktnog dermatitisa uzrokovanog formaldehidom« kod kojih je histološki utvrdio da papule pokazuju ekcematozne promjene u folikularnom epidermisu a mononuklearne stanične infiltrate u dermisu oko pogođenog folikula. Koža između papula bila je intaktna. Na temelju tih nalaza *Uehara* zaključuje da konceptija »dermalne« kontaktne preosjetljivosti ne može besprijekorno protumačiti papularni dermatitis uzrokovan formaldehidom.

Respiratorne manifestacije alergije na formaldehid rijetko se opisuju vjerojatno zbog nejasnih granica između dobro poznatog iritativnog učinka i još nedovoljno poznatog alergijskog učinka formaldehida na

dišne putove. Osim toga, i sve niže »spuštanje« maksimalno dopustive koncentracije (MDK) također briše granice između »toksičnih« i »suptoksičnih« koncentracija što, razumije se, otežava i održavanje postulata suptoksičnosti.

Hendrick i *Lane* (54) citiraju *Waughana* (55) kao vjerojatno prvog koji je već 1939. g. opisao radnika u tvornici šibica s profesionalnom astmom uzrokovanom preosjetljivošću na formalin. Tek su opet *Popa* i sur. (56) u svom vrlo iscrpnom preglednom članku o »jednostavnim kemikalijama što uzrokuju profesionalnu astmu« trideset godina kasnije (1969. g.) spomenuli i brojne slučajeve radnika s profesionalnom formaldehidnom astmom zaposlenih u štavljenju i u industriji gume. Nekoliko godina kasnije su (1975. g.) *Hendrick* i *Lane* (54) opisali slučaj medicinske sestre iz jedinice za hemodijalizu koja je dobila astmu kao posljedicu stalne ekspozicije formalinu upotrebljavanom za sterilizaciju stroja za umjetni bubreg. Iste godine su i *Porter* (57) te *Sakula* (58), oba u *Lancetu*, publicirali po jedan slučaj profesionalne ekspozicije formalinu gdje je došlo i do pneumonitisa (*Porter*) i do astme (*Sakula*). *Hendrick* i *Lane* (20) su nešto kasnije (1977. g.) opisali još 5 slučajeva preosjetljivosti na formalin, također kod sterilizacije stroja za umjetni bubreg gdje su inhalacijski provokacijski testovi pokazali da je upravo formalin odgovoran za napadaje teškog disanja popraćene produktivnim kašljem kod dva člana jedinice za hemodijalizu. Tri daljnja člana tog kolektiva koji je brojio 28 osoba bila su kontinuirano eksponirana formaldehidu pa su također dobili slične rekurentne ali nešto rjeđe epizode od kada su počeli raditi u toj jedinici. Kod dvije od tih provokacija s formalinom nije izazvala simptome. Pojedine epizode tih simptoma su bile zabilježene i kod tri daljnja člana kolektiva, ali autori sumnjaju da bi ekspozicija formalinu bila direktno odgovorna kod svih slučajeva. Reakcije koje su zabilježili kod dvije rođene sestre nakon testova inhalacijske provokacije s formalinom bile su pretežno opstruktivne. »Sviranje« je počelo između 2 do 3 sata nakon ekspozicije a maksimalni ekspiratorni volumen je pao za otprilike 50%. Reakcije su perzistirale 10 sati do 10 dana već prema stupnju ekspozicije. Produktivni kašalj je bio prominentni simptom. Zanimljivo je da je jedna od dviju sestara bila atopičarka koja je imala i prvi tip reakcije i kasnu astmatsku reakciju na formaldehid, pa je kod nje formaldehid djelovao doista slično kao makromolekularni organski alergen.

Prema *Hendricku* i *Laneu* (20, 54) je karakteristično za kemijski izazvanu astmu da reakcije na pojedinačne ekspozicije mogu perzistirati nekoliko dana pa čak u nekim slučajevima i tokom nekoliko sedmica; funkcija dišnih putova bila je još uvijek oštećena 10 dana nakon prvog inhalacijskog testa provokacije. Trajanje reakcije činilo se da ovisi o opsegu ekspozicije. Kod obih spomenutih sestara ekspozicije manjim koncentracijama formalina kroz kraće vremenske periode izazivale su reakcije čije trajanje je bilo jako reducirano iako su počele nakon

sličnih intervala i čak nakon sličnog intenziteta ekspozicije. U slučaju prve sestre nije se otkrila reakcija sve dok nije bila eksponirana 25%^o-tnom formalinu tokom 5 do 15 minuta što ukazuje da postoji ili da je ipak postojala neka »granična« koncentracija. To se posve slagalo s kliničkim i anamnestičkim podacima iz mnogih radnih dana koji su prošli bez simptoma, i to i prije i poslije tih ispitivanja.

Porter (57) je 1975. g. opisao u *Lancetu* svoj vlastiti doživljaj kad je obolio od akutnog pneumonitisa nakon jake ekspozicije 40%^o-tnom formaldehidu (formalinu) koji se općenito upotrebljava u patološkim laboratorijima kao fiksativ. Poznato je da osoblje u tom laboratoriju može biti eksponirano parama formaldehida. Tako je *Porter* sâm na sebi opazio početak progresivne dispneje i stezanje u prsima unutar 15 sati. Bolesnikova žena je zamijetila miris formaldehida u njegovom ekspiriranom zraku. Neposredno prije početka dispneje *Porter* je proveo 2 sata preparirajući moždane uzorke za demonstraciju studentima i opazio je neugodne učinke formalina na konjunktivi i sluznici nosa. Za vrijeme prethodne sedmice proveo je dodatnih 15 sati u visokoj koncentraciji para formaldehida. Inače je atopičar, polisenzibiliziran na pelud, na trave, na kućnu prašinu i na plijesni. Budući da je bio dispnoičan i kod mirovanja, napravljena je rendgenska snimka pluća koja je pokazala znakove intersticijalnih zasjenjenja s ranim edemom. Nakon liječenja aminofilinom, hidrokortizonom itd. zasjenjenja su se tokom iduća 2 dana smanjila. Sve su druge pretrage, uključujući i scintigrafiju pluća bile normalne. Međutim, FVK (forsirani vitalni kapacitet) u litrama je iznosio drugog dana bolesti 4,26 a 24. dana 4,88, dok su kontrolne vrijednosti iznosile $5,30 \pm 0,7$ a FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi) u litrama 2,97 odnosno 3,56, dok su kontrolne vrijednosti bile $4,22 \pm 0,84$; MEP (maksimalni ekspiratorni protok) u litrama na minutu je iznosio drugog dana 1,88 a 24. dana 3,39, dok su kontrolne vrijednosti bile $4,4 \pm 1,15$. U ovom opisu *Porter* se osvrće i na toksičko djelovanje formaldehida opisano i u novijoj i u staroj literaturi pa zaključuje da se i u njegovom slučaju može postaviti pitanje da li je njegova bolest bila »akutni kemijski pneumonitis izazvan formalinom, ili je kod osobe-atopičara, preosjetljive na široki raspon alergena i to bila reakcija preosjetljivosti«. U svakom slučaju autor upozoruje liječnike da inhalacija formalinskih para može biti opasna kod preosjetljivih ljudi.

Nešto kasnije *Sakula* (57) je odgovorio u *Lancetu* na »osobnu anegdodu dra Portera« prikazujući bolesnika koji je radio u patološkoanatomskom odjelu, bolovao od plućne tuberkuloze, bio je umjereni pušač, ali nije imao kronični bronhitis. Već je i prije tuberkuloze (na istom radnom mjestu) inače bolovao od bronhalne astme, a od 1962. g. je počeo dobivati atake kašlja i sviranja u prsima, za koje se kasnije bez sumnje moglo ustanoviti da su u vezi s ekspozicijom formalinskim parama za vrijeme rada s patološkim uzorcima i na preparaciji histoloških

rezova. U nekoliko navrata je dobio tešku bronhalnu astmu već i nakon inhalacije vrlo male koncentracije formalinskih para. Tokom vikenda ili drugih praznika nije imao nikakvih smetnji, ali su mu se simptomi ponovo javljali čim se vratio na posao. Zbog toga je morao napustiti radno mjesto u zavodu za patološku anatomiju.

Schoenberg i Mitchell (15) su 1975. g. ispitivali s pomoću standardiziranih anketnih listova i spirometrijskim testovima uključujući forsirani vitalni kapacitet (FVK), maksimalni ekspiratorni volumen u 1 sekundi (FEV_1) i maksimalni ekspiratorni protok kod 50% FVK (MEP 50%) u 5 skupina radnika eksponiranih »dimu fenolnih smola«. Radnici čija je ekspozicija bila duža od 5 godina imali su niže odnose FEV_1/FVK i MEP 50%FVK nego eksponirane grupe pušača (!). Za postojanje kronične opstrukcije dišnih putova govorio je i podatak o laganom višku kroničnog kašlja i iskašljavanja u skupini eksponiranih. Međutim, unatoč visokom udjelu osoba koje su se tužile na akutne respiratorne simptome autori su ipak kod njih našli malo sniženje plućnih funkcija za vrijeme radnog dana i radne sedmice. U »dimu fenolnih smola« agresivni agens je bio očito formaldehid, doduše u malim koncentracijama (većina mjerenja je ustanovila koncentraciju od 0,5 do 1 mg/m³, a samo jednom koncentraciju od 10,6 do 16,3 mg/m³) jer sam fenol u nađenim koncentracijama (ispod 19 mg/m³) nema patološkog djelovanja. I u tom se radu, dakle, opstruktivne smetnje mogu smatrati posljedicom ekspozicije suptoksičnim dozama što ukazuje na visoku vjerojatnost alergijskog bronhokonstriktivnog djelovanja. Prema *Harrisu* i sur. (3) moraju se razmatrati odnosi »doze i učinka« posebno s aspekta senzibilizacije osoba koje mogu dobiti teške reakcije na formaldehid čak i kada je koncentracija formaldehida i ispod praga mirisa. Štoviše, i kod nesenzibiliziranih osoba postoji širok raspon u biološkim varijacijama. Pa i kada je test krpice vjerodostojan, u identifikaciji senzibiliziranih osoba još uvijek ima i negativnih reakcija makar je osoba senzibilizirana zbog ponavljanih ekspozicija formaldehidu. To je dobro poznato kod epizoda formaldehidnog dermatitisa a i kod pruritusa pa tako i kod bronhospazma što nastaje kod stanara u stanovima u kojima su izolacije zidova izvedene s pomoću ureja-formaldehidne pjene.

Zbog svih tih istaknutih teškoća u razlikovanju toksičkog (iritativnog) i alergijskog djelovanja, velika se važnost pripisuje kožnim testovima na formalin. Međutim, od 4 postulata koje smo naveli kao kriterije za alergijsko djelovanje formaldehida, kožni test je, čini se, na žalost, najmanje pouzdan. Već smo na prethodnim stranicama naveli primjere kod kojih kožni testovi nisu bili pozitivni u očekivanim postocima. *Epstein i Maibach* (52) daju zanimljivu tablicu, složenu iz literaturnih podataka, iz koje se vidi da je od 10 radova koji spominju kožne testove na formalin samo u 4 bio postotak pozitivnih između 21 i 24, a kod ostalih uglavnom oko 3%. Prema tome očito je *Harris* (6) prije

gotovo 20 godina imao pravo kada je upozoravao na nepouzdanost kožnog testiranja s formalinom. Taj autor citira *Mayersa* i *Silverburga* (59) koji su već 1936. g. izrazili sumnju o vrijednosti testa krpice s formalinom. I *Silcock* (60) se, kaže *Harris*, 1944. g. složio s tim mišljenjem i ustvrdio da to testiranje ima malu ili nikakvu praktičnu vrijednost. Zbog toga *Harris* svoje bolesnike s kožnim formaldehidnim reakcijama i nije testirao. Međutim, ima i suprotnih mišljenja, što je očito posljedica neujednačenih kriterija o pozitivnom testu, nejednakih koncentracija upotrijebljenih za testiranje i slabog razlikovanja iritacijskog od alergijskog učinka testa. Primjer rigoroznog, ali izoliranog kriterija je definicija koju daje *Newhouse* (61): »pozitivnom se smatra reakcija u obliku odignutog eritema u čitavoj veličini krpice s mnoštvom sitnih mjehurića koji se pojave nakon 48 ili 96 sati«. Ako se tome doda činjenica da spomenuta autorica upotrebljava 2‰-tni (umjesto 4—5‰-tni) formalin, onda nije čudo — pišu *Epstein* i *Maibach* (51) — što ona ne može otkriti alergiju na formaldehid.

Ostaje neobično i nerazjašnjivo zbog čega je svih 11 (ali ipak od 200 oboljelih) bolesnika s folikularnim kontaktnim dermatitisom izloženih promjenama što ih opisuju *Panaccio* i sur. (62) imalo negativni kožni test krpicom na 2‰-tni formaldehid. Možda je ta koncentracija ipak bila premalena?

Međutim, iskustva *Cronina* (12) u Velikoj Britaniji, iznesena 10 godina prije, posve su oprečna. Taj je autor testom krpice ispitivao 30 bolesnika pa je našao kod svih osim kod jednog, dakle kod oko 96‰ testiranih, pozitivnu reakciju na formalin, a i taj je jedan reagirao — na već gotovu smolu, a ne na vodenu otopinu formaldehida. Uostalom, budući da testovi nisu bili ponavljani, i sam *Cronin* misli da bi taj jedan mogao biti i lažno negativan. Od 26 bolesnika testiranih na smolu 19 (75‰) je imalo pozitivnu reakciju na jednu ili na obje, a 7 je bolesnika bilo potpuno negativno na smole. Međutim, pozitivne reakcije na komadiće inkriminiranog odjevnog materijala bile su dobivene samo kod 4 (20‰) od 20 testiranih. Isti komadići materijala koji nisu izazivali pozitivan test dali su pozitivnu kemijsku reakciju na prisutnost formalina.

c) Mutageno i karcinogeno djelovanje

Jaka reaktivnost formaldehida i izrazita sklonost specifičnog vezanja za amino-skupine proteina i nukleinskih kiselina nisu samo odgovorne za njegovo toksičko nego i za njegovo mutageno djelovanje. To je djelovanje u eksperimentu poznato već bar 30 godina, tj. od radova *Jensena* i sur. (63) koji su 1951. g. objavili zapažanja o mutacijama što ih je na fungu *Neurospora* izazivao između ostalih i formaldehid. Danas se zna da je formaldehid mutagen za neke bakterije, funge, kvasčeve gljivice i vinsku mušicu. Formaldehid inducira jednostrane lomove u DNK i u prokariotskim i u eukariotskim stanicama. Mutageno djelova-

nje formaldehida može biti potaknuto na različite načine. Jedan tip reakcije u toj mutagenezi može biti npr. stvaranje adeninskog dimera pri čemu se dva susjedna adenina u jednoj DNK vrpici povezuju preko stabilnih metilenskih $-CH_2-$ mostova na amino-skupine (9, 64). Postoji mogućnost da i slobodni radikali nastali autooksidacijom aldehida uzrokuju stanovite tipove oštećenja DNK (63, 65).

Nishioka (66) je ustanovio da letalno i mutageno djelovanje formaldehida kod NCR^+ i HCR^- sojeva *E. coli* može biti podvrgnuto istim celularnim funkcijama reparacije (ekscizijska reparacija) kao i oštećenje uzrokovano ultraljubičastim zračenjem. *Poverenny* i sur. (18) su nešto kasnije (1975) pretpostavili da ni letalni a možda ni mutageni učinak formaldehida na bakterijski DNK nisu posljedica djelovanja samog formaldehida nego produkata njegove reakcije sa spojevima koji sadrže amino-skupine kao što su amino-kiseline i proteini. Pokazalo se npr. da tretiranje »divljih« sojeva *E. coli* i sojeva s defektnom ekscizijskom reparacijom, s produktom reakcije između formaldehida i amino-kiselina izazivlje inaktivaciju stanica kao i jednovrpčaste lomove u bakterijskom DNK. Lomovi se uspješno repariraju u stanicama divljeg tipa, ali ostaju nereparirani kod bakterija koje imaju deficit DNK polimeraze I.

Formaldehid (kao i mitomycin C) povećavaju meiotsko prebacivanje (crossing-over) kod ženki *Drosophila melanogaster*. Štoviše, formaldehid inducira crossing-over i u mužjaka *D. melanogaster* kod kojih se ta spontana pojava inače normalno inhibira (67). Ispitujući embriotropno djelovanje formaldehida sovjetski autor *Gofmekler* (14) ga je usporedio čak s djelovanjem benzena. Ustanovio je da su opasne koncentracije 1 i 0,012 mg/m³, dakle mnogo manje od onih koje bi mogle dovesti do somatskih simptoma u odrasla štakora mužjaka, u stanju ugroziti embrije djelujući na dužinu gestacije, broj novorođenih i težinu njihovih organa.

Usprkos širokoj upotrebi i upoznatim genetskim učincima malo je podataka o karcinogenom djelovanju formaldehida. Prošle godine (1980) su švedski autori *Svenberg* i sur. (22) ocijenili karcinogeni potencijal kod miševa i štakora izloženih formaldehidu u inhalacijskim komorama, i to koncentracijama od 2, 6 i 15 ppm tokom 6 sati na dan, pet dana u sedmici. Našli su ukupno 37 odnosno 95 skvamocelularnih karcinoma kod štakora eksponiranih koncentraciji od 15 ppm tokom 18 odnosno 24 mjeseca. Kod ekspozicije koncentraciji od 6 ppm tokom 24 mjeseca bila su 3 slučaja tog karcinoma. Kod miševa su u ekspoziciji koncentraciji od 15 ppm nakon 24 mjeseca bile dvije neoplazme nosnih školjki.

Naročito je zanimljivo karcinogeno djelovanje nekih haloetera što nastaju kombinacijom formaldehida i klorovodika. Međutim, upravo tu ima proturječnih izvještaja, koji se odnose u prvom redu na stvara-

nje BCME bis(klorometil)etera ($\text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$), što nastaje spontanom reakcijom između HCl i formaldehida i u plinskoj i u tekućoj fazi. Na primjer *Rohm* i *Haas* (68), su prvi 1972. g. u SAD upozorili da se formaldehid u obliku plina i HCl reverzibilno spajaju u vlažnom zraku stvarajući BCME. Kod sobne temperature (otprilike 20°C) i kod relativne vlažnosti od 40% postojana koncentracija BCME se stvara u vrijeme manje od jedne minute. BCME se stvara u Friedel-Crafts reakcijama formaldehida kad god se aluminijev, cinkov kositre-ni ili željezni klorid upotrijebe kao kondenzirajući agensi. Ima, razumije se, i drugih primjera gdje se stvara BCME, npr. iznad otpadne vode nakon neutralizacije natrijevog hidroksida kao katalizatora u proizvodnji fenolformaldehidne smole. Iako je lužina bila neutralizirana sumpornom kiselinom a klorovodika nigdje nije bilo u procesu proizvodnje, smatra se da mu je izvor bio natrijev klorid kao onečišćenje koje se često nađe u tehničkim proizvodima kaustičke kiseline. Međutim, *Kallos* i *Solomon* (69) su 1974. g. objavili da mješavine HCl i formaldehida u vlažnom zraku ne stvaraju BCME u mjerljivoj količini kada su reaktansi bili na razini MDK, nego samo viših koncentracija reaktanata (npr. 500—300 ppm) u vlažnom zraku. Stoviše, *Tou* i *Kalos* (71) su iste 1974. godine objavili da BCME nije bio opažen ni u vodenoj ni u plinskoj fazi (s granicom detekcije od 9 odnosno 1 ppb) kada su vodene otopine HCl i formaldehida reagirale sve do koncentracija od 2000 ppm ako je reakcija tekla kod sobne temperature tokom 18 sati. *Tou* i *Kallos* sumnjaju da bi BCME mogao biti prisutan u vodenoj otopini čak i u mnogo nižim koncentracijama nego što je 9 ppb. *Fishbein* (72), međutim, ipak upozoruje da se BCME mora još uvijek smatrati potencijalnom opasnošću kad god se negdje primjenjuje ili stvara formaldehid, jer drugi »partner« HCl može nastati iz bilo kojeg neočekivanog izvora a reakcijski uvjeti (plinski i vodeni) mogu pogodovati njegovom stvaranju. Uostalom i NIOSH je potvrdio u saopćenju od 15. travnja 1981. g. (73) da se BCME može spontano stvarati iz reakcije formaldehida s klorovodikom naročito u tekstilnim tvornicama. Mi smo upravo upotrebu klorovodika za izbjeljivanje u tekstilu već spomenuli, pa smo naveli i tehnički razlog za neprikladnost reakcije sa solnom kiselinom. Konačno, *Selakumar* i sur. (74) su prošle godine objavili zapažanje o pojavi karcinoma nosne šupljine kod 25% štakora eksponiranih istodobno formaldehidu (14,5 ppm) i klorovodiku (10,7 ppm).

Pruett i sur. (75) su u eksperimentima na kulturama fetalnih fibroblasta inkubiranih s malim količinama ^{14}C markiranog formaldehida i acetaldehida kao komponenata duhanskog dima, našli migraciju ^{14}C u jezgru. Frakcioniranje jezgre pokazalo je da je frakcija RNK imala najveću apsolutnu i specifičnu aktivnost, dok su DNK i proteinske frakcije sadržavale mnogo manje aktivnosti. Sva mjerenja aktivnosti formaldehida bila su u adeninskim i gvaninskim komponentama RNK, dok

je u DNK aktivnost bila distribuirana između adenina, gvanina i timina. Inkubacija sa ¹⁴C acetaldehidom pokazivala je glavnu aktivnost lokaliziranu u nuklearnoj lipidnoj frakciji.

Literatura

1. *Feldman, J. G., Bonaševskaja, T. I.*: O dejstvu malih koncentracii formaldegida na organizam, *Gig. Sanit.*, **36** (1971) 6.
2. *Niemelä, R., Vainio, H.*: Formaldehyde exposure in work and the general environment, *Scand. J. Work. Environ. Health*, **7** (1981) 95.
3. *Harris, J. C., Rumack, B. H., Aldrich, F. D.*: Toxicology of Urea Formaldehyde and Polyurethane Foam Insulation, *J. Am. Med. Assoc.*, **245** (1981) 243.
4. *Breyesse, P. A.*: The Health Cost of »Tight« Homes, *J. Am. Med. Assoc.*, **245** (1981) 267.
5. *Kovač, S., Beritić, T., Dimov, D., Majić-Prpić, D., Štilinović, L.*: Epidemija folikularnog dermatitisa u tekstilnim tvornicama, u pripremi za tisak.
6. *Harris, D. K.*: Health problems in the manufacture and use of plastics, *Br. J. Ind. Med.*, **10** (1953) 255.
7. *Bourne, H., Seferian, S.*: Formaldehyde in wrinkle-proof apparel processes — Tears for milady, *Ind. Med. Surg.*, **28** (1959) 232.
8. *Hovding, G.*: Free formaldehyde in textiles, *Acta Derm-Venereol.*, **39** (1959) 375.
9. *Alderson, T.*: Mechanism of formaldehyde induced mutagenesis. The uniqueness of adenylic acid in the mediation of the mutagenic activity of formaldehyde, *Nature*, **187** (1960) 486.
10. *Morrill, E.*: Formaldehyde exposure from paper process solved by air sampling and current studies, *Air. Cond. Heat. Vent.*, **58** (1961) 95.
11. *Fisher, A., Kanof, N. B., Biondi, E. M.*: Free Formaldehyde in Textile and Papers, *Arch. Dermatol.*, **86** (1962) 753.
12. *Cronin, E.*: Formalin Textile Dermatitis, *Br. J. Dermatol.*, **75** (1963) 267.
13. *O'Quinn, S. E., Kennedy, B.*: Contact dermatitis due to formaldehyde in clothing textiles, *J. Am. Med. Assoc.*, **194** (1965) 593.
14. *Gofmekler, V. A.*: Embriotropnoe dejstvie benzola i formaldegida pri inhalacionom puti vozdejstvija v eksperimente, *Gig. Sanit.*, **33** (1968) 327.
15. *Schoenberg, J. B., Mitchell, C. A.*: Airway disease caused by phenolic (phenol-formaldehyde)resin exposure, *Arch. Environ. Health*, **30** (1975) 574.
16. *Hendrick, D. J., Lane, D. J.*: Formalin Asthma in Hospital Staff, *Br. Med. J.*, **1** (1975) 607.
17. *Kulle, T., Cooper, G.*: Effects of formaldehyde and ozone on the trigeminal nasal sensory system, *Arch. Environ. Health*, **30** (1975) 237.
18. *Poverenny, A. H., Siomin, Y. A., Saenko, A. S., Sinziniz, B. I.*: Possible mechanisms of lethal and mutagenic action of formaldehyde, *Mutat. Res.*, **27** (1975) 123.
19. *Auerback, C., Moutschen-Dahmen, M., Moutcschen, M.*: Genetic nad cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds, *Mutat. Res.*, **39** (1977) 317.
20. *Hendrick, D. J., Lane, D. J.*: Occupational formalin asthma, *Br. J. Ind. Med.*, **34** (1977) 11.

21. *Sellakumar, A. R., Albert, R. E., Rusch, G. M., Katz, G. W., Nelson, N., Kuschner, M.*: Inhalation carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats, *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.*, **21** (1980) 108.
22. *Swenberg, J. A., Kerns, W. D., Mitchell, R. I., Gralla, E. J., Pavkov, K. L.*: Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor, *Cancer Res.*, **40** (1980) 3398.
23. *Walker, J. F.*: Formaldehyde, 3 izd., Reinhold Publishing Co., London, 1964.
24. General Industry Standards, OSHA Safety and Health Standards (29 CFR 1910) U. S. Dept. Labor. OSHA, 1976.
25. *Kane, L. E., Alarie, Y.*: Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **38** (1977) 509.
26. *Zurlo, N.*: Formaldehyde and derivatives, u *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, International Labour Office, Geneva, 1971.
27. JUS: Maksimalno dopuštene koncentracije škodljivih gasova, para i aerosola u atmosferi radnih prostorija i radilišta, *Z. BO. 001.*, VIII—1971. (s obaveznom primjenom od 1. 1. 1972.).
28. *Kerfoot, E., Mooney, T.*: Formaldehyde and paraformaldehyde study in funeral homes, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **36** (1975) 533.
29. *Morrill, E.*: Formaldehyde exposure from paper process solved by air sampling and current studies, *Air. Cond. Heat. Vent.*, **58** (1961) 94.
30. *Orthner, H.*: Methylalkoholvergiftung, u: Baader, E. W. (ur.) *Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin*, II/1, Urban & Schwarzenberg, Berlin—München—Wien, 1961.
31. *Moncreiff, R. W.*: Man-made fibres, Newmans-Butterworths, London, 1975.
32. *Malten, K. E.*: Beroepsekseem bij het verwerken van Kunststoffen in het bijzonder van onverzadigde polyester harsen en aethoxyline harsen, *Stenfert kroese*, Leiden, 1956.
33. *Malten, K. E.*: Textile Finish Contact Hypersensitivity, *Arch. Dermatol.*, **89** (1964) 215.
34. *Horvat, I., Krpan, I. O.*: Drvo, mehanička prerada, Tehnička enciklopedija, 3, Jugoslavenski leksikografski zavod, Zagreb, 1969, str. 455.
35. *Andersen, I., Ludqvist, G. R., Molhave, L.*: Indoor air pollution due to chipboard used as a construction material, *Atmos. Environ.*, **9** (1975) 1121.
36. *Andersen, I., Ludqvist, G. R., Molhave, L.*: Formaldehyde i boligluft, *Ugeskr. Laeg.*, **141** (1979) 966.
37. *Breyse, P. A.*: Proceedings of the 47th Annual Education Conference of the National Environmental Health Association, 1979, citat iz: Breyse, P. A.: The Health Cost of »Tight« Homes, *J. Am. Med. Assoc.*, **245** (1981) 267.
38. *Katz, S.*: *Plastics Designs and Materials*, Studio Vista, Mccmillan Publishing Co. Inc., New York, 1978.
39. *Stričević, N.*: Tehnologija s poznavanjem robe, *Skolska knjiga*, Zagreb 1977.
40. Chromos: Katalog duroplasta, godina nepoznata.
41. *Henderson, Y., Haggard, H. W.*: *Noxious Gases and the Principles of Respiration Influencing their Action*, Reinhold, New York, 1943.
42. *Moeschlin, S.*: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.

43. *Yorkman, F. F., Lehman, A. J., Pfeiffer, C. C., Chase, H. F.*: J. Pharmacol. Exp. Ther., **72** (1941) 46, citat iz: *Fassett, D. W.*: Aldehydes and Acetals, u: *Patty, F. A.* (ur.) »Industrial Hygiene and Toxicology«, II izd., vol. II.
44. *Fassett, D. W.*: Aldehydes and Acetals, u: *Patty, F. A.* (ur.) »Industrial Hygiene and Toxicology«, II izd., vol. II.
45. *Skog, E.*: A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes, Acta Pharmacol. Toxicol., **6** (1950) 299.
46. U. S. Public Service: Formaldehyde — Its Toxicity and Potential Dangers, U. S. Public Health Reports, Suppl. No 181, Washington, D. C., 1945.
47. ***: Dämmstoffe für Hochbauten auf Gesundheitsgefährdung untersucht, VDI Nachrichten, **30** (1981) 8.
48. *Bonnevie, P.*: Aethiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten, Busch, Kopenhagen, und Barth, Leipzig, 1939.
49. *Marcussen, P. V.*: Contact Dermatitis Due to Formaldehyde in Textiles, 1934—1958.: Preliminary Report, Acta Derm-Venereol., **39** (1959) 348.
50. *Peck, S. M., Palitz, L. L.*: Sensitization to Facial Tissues with Urea-Formaldehyde Resin, J. Am. Med. Assoc., **160** (1956) 1226.
51. *Skog, M.*: Axillary Eczema in Women: A Syndrome, Acta Derm-Venereol., **39** (1959) 369.
52. *Epstein, E., Maibach, H. I.*: Formaldehyde Allergy, Arch. Dermatol., **94** (1966) 186.
53. *Uehara, M.*: Follicular contact dermatitis due to formaldehyde, Dermatologica, **156** (1978) 48.
54. *Hendrick, D. J., Lane, D. J.*: Formalin Asthma in Hospital Staff, Br. Med. J., **1** (1975) 607.
55. *Waughan, W. T.*: The Practice of Allergy, Mosby, St. Louis, 1939, citat iz: *Auerback, C., Moutschen-Dahmen, M., Moutschen, M.*: Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds, Mutat. Res., **39** (1977) 317.
56. *Popa, V., Teculescu, D., Stanescu, D., Gavrilescu, N.*: Bronchial asthma and asthmatic bronchitis determined by simple chemicals, Dis. Chest, **56** (1969) 395.
57. *Porter, J. A. H.*: Acute Respiratory Distress Following Formalin Inhalation, Lancet, **2** (1975) 603.
58. *Sakula, A.*: Formalin Asthma in Hospital Laboratory Staff, Lancet, **2** (1975) 816.
59. *Mayers, M. R., Silverburg, M.*: Ind. Bull., N. Y., **15** (1936) 324, citat iz: *Harris, D. K.*: Health problems in the manufacture and use of plastics, Br. J. Ind. Med., **10** (1953) 255.
60. *Silcock, F. A. F.*: Br. Med. J., **2** (1944) 830, citat iz: *Harris, D. K.*: Health problems in the manufacture and use of plastics, Br. J. Ind. Med., **10** (1953) 255.
61. *Newhouse, M. L.*: A Cause of Chromate Dermatitis among Assemblers in an Automobile Factory, Br. J. Ind. Med., **20** (1963) 199.
62. *Pannaccio, F., Montgomery, D. C., Adam, J. E.*: Follicular Contact dermatitis due to coloured permanent-press sheets, C. M. A. J., **109** (1973) 23.
63. *Jensen, K. A., Kirk, I., Kolmark, G., Westergaard, M.*: Chemically induced mutations in Neurospora, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **16** (1951) 245.
64. *Woodhouse, D. L.*: Demonstration of interaction products of adenine and adenosine phosphates with formaldehyde, Nature, **192** (1965) 336.

65. Sobels, F. H.: Peroxides and the induction of mutations by X-rays, ultra-violet light and formaldehyde, *Radiat. Res. Suppl.*, **3** (1963) 171.
66. Nishioka, H.: Lethal and mutagenic action of formaldehyde in HCR⁺ and HCR⁻ strains of *Escherichia coli*, *Mutat. Res.*, **17** (1973) 261.
67. Wolff, G. L.: Current needs for mutagenicity testing in mammals, u: Flamm, W. G., Mehlman, M. A. (ur.) »Mutagenesis, Advances in Modern Toxicology«, vol. 5., John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, 1978.
68. Rohm & Haas Co.: News release: Reaction of formaldehyde and HCL forms bis CME, 1972, citat iz Tou, J. C., Kallos, G. J.: Study of aqueous HCL and formaldehyde mixtures for formation of bis (chloromethyl) ether, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **35** (1974) 419.
69. Kallos, G. J., Solomon, R. A.: Investigations of the Formation of Bis-Chloromethyl Ether in Simulated Hydrogen Chloride-Formaldehyde Atmospheric Environments, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **34** (1973) 469.
70. Tou, J. C., Kallos, G. J.: Study of aqueous HCl and formaldehyde mixtures for formation of bis (chloromethyl) ether, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **35** (1974) 419.
71. Fishbein, L.: Environmental sources of chemical mutagens II. Synthetic mutagens, u: Flamm, W. G., Mehlman, M. A. (ur.) »Mutagenesis, Advances in Modern Toxicology«, vol. 5., John Wiley & Sons, New York, Sydney, Toronto, 1978.
72. NIOSH: Formaldehyde, Evidence of carcinogenicity, *Current Intelligence Bulletin* 34, U. S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, 1981.
73. Sellakumar, A. R., Albert, R. E., Rush, G. M., Katz, G. W., Nelson, N., Kuschner, M.: Inhalation carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats, *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.*, **21** (1980) 108.
74. Pruett, J., Nevo, Z., Scheuenstuhl, H., Michaeli, D.: The Incorporation and Localization of Aldehydes (Highly Reactive Cigarette Smoke Components) into Cellular Fractions of Cultured Human Cells, *Arch. Environ. Health.*, **35** (1980) 15.

Summary

FORMALDEHYDE IN PRESENT-DAY ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

The importance of formaldehyde from the point of view of environmental toxicology is presented with special regard to the numerous applications of formaldehyde-containing synthetic resins in the textile industry, in building, wood and furniture, rubber, plastics and chemical industries, in medicine, etc. The chemical, physical and physiological properties of this gas of high chemical reactivity are described, as well as the main sources of its emanations in occupational and general environments. The technological processes in which formaldehyde resins are used are reviewed and the pathological changes provoked by them, both dermatologic and respiratory, are presented. According to their nature the pathological formaldehyde effects are divided into toxic, allergic, mutagenic and carcinogenic.

*Institute for Medical Research and
Occupational Health, Zagreb*

*Received for publications
October 16, 1981.*