

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

Luonnos 2/HTP2020

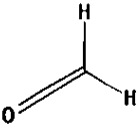
18.6.2018

Formaldehydi

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

[Lisäys 1.6.2020: Valtioneuvoston asetuksella 1267/2019 on asetettu HTP-arvoa vastaavat sitovat raja-arvot, joita sovelletaan 11.7.2021 alkaen]

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	50-00-0
Indeksi No:	605-001-00-5
EINECS No:	200-001-8
Synonyymit:	Metanaali, formaliini (37-55 % vesiliuos), formoli, metyleenioksidi, metyylialdehydi
Molekyylikaava:	CH ₂ O
Rakennekaava:	
Molekyylipaino:	30,03 g/mol
Sulamispiste:	- 92 °C - 15 °C (37% vesiliuos)
Kiehumispiste:	-21 °C -65 °C (35-50% vesiliuos)
Tiheys:	0,82 g/cm ³ (-20 °C)
Väri:	Väritön tai lähes väritön
Suhteellinen höyryn tiheys:	1,1 (ilma 1)
Muuntokerroin:	1 ppm = 1,23 g/m ³
Log K _{ow} (n-oktanoli-vesijakaantumiskerroin):	0,35 (25 °C)
Liukoisuus:	liukenee hyvin veteen, liukenee useimpiin orgaanisiin liuottimiin
Vesiliukoisuus:	550 g/l (20 °C)
Höyrynpaine, 20 C:	490 kPa (3 680 mmHg), haihtuva
Hajukynnys:	0,02-0,5 ppm

Formaldehydi on väritön kaasu, jolla on pistävän tukahduttava haju. Se liukenee helposti veteen. 37- 50% vesiliuosta kutsutaan formaliiniksi. (Berglund ym. 2012, STM 2016, ECHA 2018a, IFA 2018a, NCBI 2018, TTL 2018a)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Acute Tox 3, Skin Corr 1 B ($c > 25 \%$), Skin irrit. 2 ($5 \% \leq c < 25 \%$), Skin Sens. 1 ($c \geq 0,2 \%$), Eye Irrit. 2 ($5 \% \leq c < 25 \%$), STOT SE 3 ($c \geq 5 \%$), Muta.2, Carc. 1 B.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H301, H311, H314, H315, H317, H319, H331, H335, H341, H350.

[Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.](#)

Esiintyminen ja käyttö

Formaldehydi on yksinkertainen ja yleinen yhdiste, jota syntyy myös solujen normaalisissa aineenvaihdunnassa sekä vierasaineiden metaboliassa. Formaldehydiä esiintyy maassa, ilmassa ja vesissä. Sitä on mitattu mm. pinta-, pohja- ja pullovesistä, erilaisista ruoka-aineista sekä sisä- ja ulkoilmasta. Ulkoilman formaldehydi on peräisin orgaanisen aineen palamisesta (liikenne, energiantuotanto, metsäpalot), teollisuuden päästöistä ja hiilivetyjen hajoamisesta ilmakehässä. Sisäilmaan formaldehydiä vapautuu lähinnä formaldehydiä sisältävistä tuotteista (huonekalut, kankaat, puumateriaalit, eristeet) sekä ruoanvalmistuksessa (kaasuliedet, puuhellat) ja lämmityksessä (avotakat, kerosiinilämmittimet). (NTP 2010)

Teollisuudessa formaldehydiä tuotetaan hapettamalla metanolia katalyyttisesti (ECHA 2011). Formaldehydillä on useita käyttökohteita kemianteollisuudessa kuten hartsituotannossa. Erilaisia hartseja (fenoli-, urea-, melamiini-) puolestaan käytetään yleisesti puu-, paperi-, tekstiili- ja muoviteollisuudessa. Formaldehydiä käytetään myös teollisuuskemikaalien, kuten 1,4-butaanidiolin, valmistuksessa. Monet maalit ja lakat sisältävät formaldehydiä. Formaldehydin vesiliuosta (formaliini) käytetään desinfiointi- ja säilöntäaineena. (TTL 2018b)

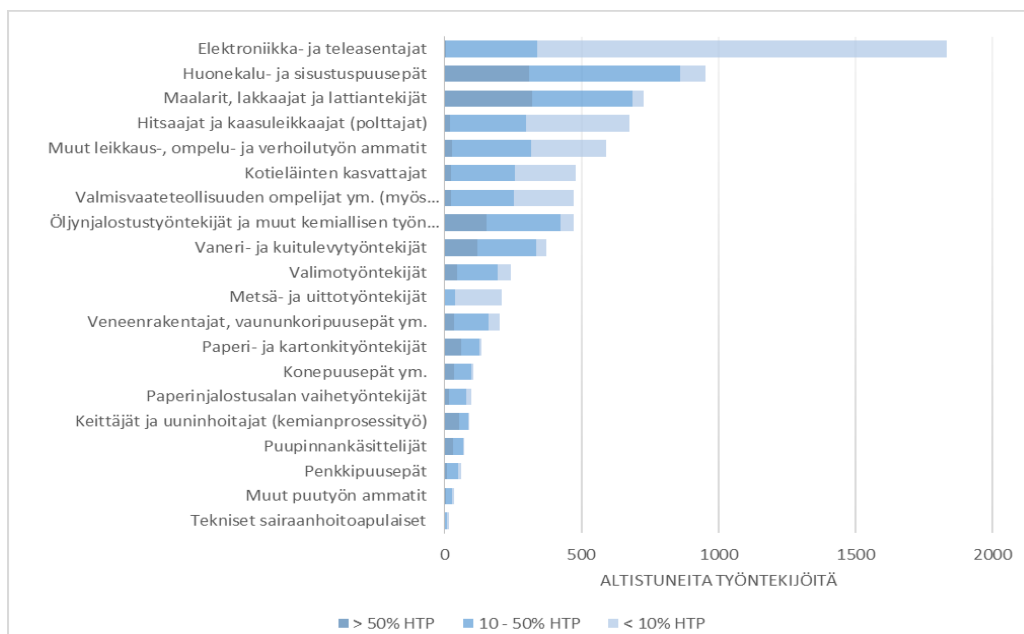
Formaldehydiä tuotetaan Euroopan Unionin alueella noin 3,6 miljoonaa tonnia vuodessa. Yleensä tuotanto sijoittuu lähelle käyttöpaikkaa, sillä formaldehydiä on suhteellisen helppo valmistaa, kun taas sen kuljetuskustannukset ovat suuret. (SCOEL 2016) Suomessa formaldehydin maahantuonti- ja valmistusmäärä oli Tukesin kemikaalituoterekisterin mukaan vuonna 2015 yli 33 000 tonnia. 2000-luvun alkupuolella määrä oli noin 60 000 tonnin tasolla, eli formaldehydin käyttömäärät ovat selkeästi

pienentyneet Suomessa. Teollisuudessa eniten formaldehydiä ja erilaisia formaldehydiä sisältäviä tuotteita käytetään kemikaalien ja kemikaalisten tuotteiden valmistuksessa (lähes 22 000 tonnia vuonna 2015). Lisäksi formaldehydiä käytetään Suomessa paperin ja paperituotteiden valmistuksessa (144 tn vuonna 2015), ei-metallisten mineraalituotteiden valmistuksessa (137 tn vuonna 2015) ja puun sekä puutuotteiden valmistuksessa (23 tn vuonna 2015). Laboratoriokemikaalina formaldehydiä käytettiin vuonna 2015 n. 13 tonnia. Suomessa yleisin formaldehydin käyttökohde on erilaisten vaneri-, kuitulevy- ja lastulevyteollisuuden käyttämien liimahartsien valmistuksessa. (TTL 2018b)

Altistuminen

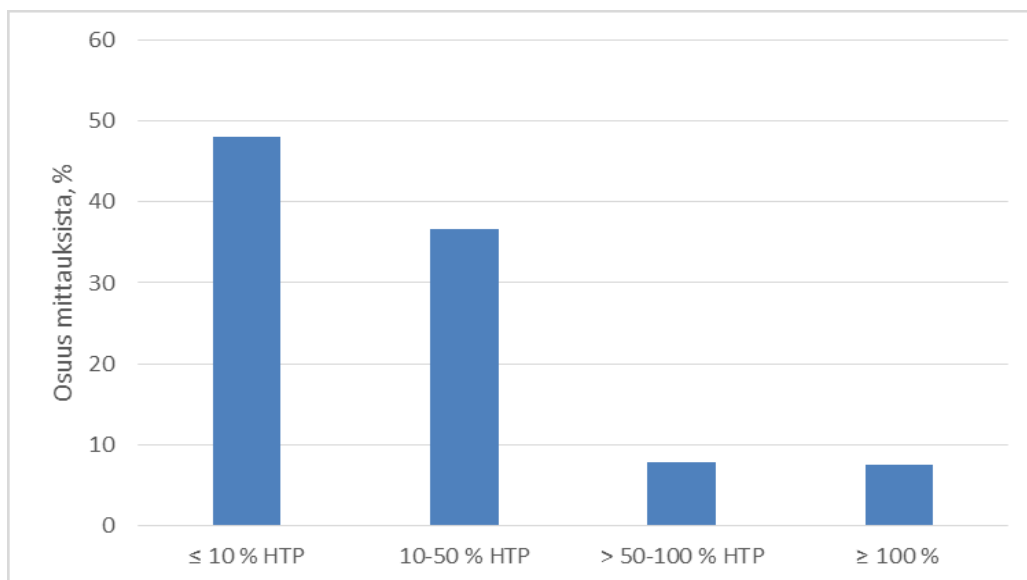
Formaldehydille altistutaan hengitysteiden, ihon ja ruoansulatuskanavan kautta. Normaaliväestöllä ruoansulatuskanavan kautta tuleva formaldehydialtistus on merkittävin, kun taas työperäisessä altistumisessa merkittävin altistumisreitti on hengitysteiden kautta (Checkoway ym. 2012). Työperäistä altistumista formaldehydille tapahtuu monissa erilaisissa teollisuuden ammateissa. Vuosilta 1990-1993 peräisin olevien eurooppalaisten altistumistietojen perusteella (CAREX-rekisteri) merkittävin pitkäaikainen työperäinen altistuminen (2-5 ppm; 2.5–6.1 mg/m³) tapahtui huonekalujen ja puulattioiden lakkaamisessa, tekstiilien viimeistelyssä, vaate- ja turkisteollisuudessa, sekä tietyissä kartonkivalmistuksen ja metallisulattamoiden työtehtävissä. Lyhytkestoisempaa, merkittävää (3 ppm tai korkeampi altistuspitoisuus; ≥ 3.7 mg/m³) työperäistä formaldehydialtistumista on puolestaan raportoitu balsamoijien, patologioiden ja paperityöntekijöiden keskuudessa. (SCOEL 2016)

Työterveyslaitoksen FINJEM-altistumistietokannan (TTL 2018d) mukaan suomalaisista työntekijöistä useimmiten formaldehydille altistuivat vuosina 2013-2015 elektroniikka- ja teleasentajat (kuva 1). Altistuspitoisuudet olivat kuitenkin useimmiten alle 0,03 ppm (< 10 % ehdotetusta HTP_{8h}-arvosta). Yli 50 % ehdotetun HTP_{8h}-arvon pitoisuuksille altistuttiin Suomessa huonekalu- ja sisustuspuuseppien, maalareiden, lakkaajien tai lattia- ja seinätekijöiden, öljynjalostustyöntekijöiden/muiden kemian alan työntekijöiden sekä vaneri- ja kuitulevytyöntekijöiden ammateissa. Työterveyslaitoksen FINJEM-altistumistietokannan arvioiden mukaan erityisesti kemian prosessien keittäjistä ja uuninhoitajista yli puolella ammattiryhmän työntekijöistä altistuminen ylitti 50 % formaldehydin ehdotetusta HTP_{8h}-arvosta.



Kuva 1. Suomalaisten työperäinen altistuminen formaldehydille ammateittain vuosina 2013-2015. Formaldehydin ehdotettu HTP_{8h}- arvo on 0,3 ppm.

Suomessa tehtiin vuosina 2008–2016 Työterveyslaitoksen toimesta yli 1900 formaldehydimittausta työpaikoilla, joissa käsitellään formaldehydiä vapauttavia materiaaleja tai tuotteita (TTL 2018c). Eniten mittauksia tehtiin sahatavaran ja puutuotteiden valmistuksessa, kemikaalien ja kemiallisten tuotteiden valmistuksessa sekä paperin, paperi- ja kartonkituotteiden valmistuksessa. Yli $\geq 0,3$ ppm pitoisuuksia havaittiin harvoin; alle 8 % kaikista mittauksista (kuva 2) ja suurin osa, 85 % kaikista mittauksista, oli alle 0,15 ppm (< 50 % ehdotetusta HTP_{8h} -arvosta). Yli 0,3 ppm pitoisuuksia mitattiin palo- ja pelastustyöntekijöiden työtehtävissä, kemiallisten tuotteiden valmistuksessa, saha- ja puutuotteiden valmistuksessa sekä paperi- ja kartonkituotteiden valmistuksessa. Yksittäisiä ylityksiä on mitattu metallien jalostuksessa, metallituotteiden valmistuksessa, formaldehydiä sisältävien lakkojen käytössä sekä formaliinin desinfiointikäytössä.



Kuva 2. Työterveyslaitoksen tekemät työilman formaldehydimittaukset eri pitoisuustasoilla vuosina 2008-2016. Mittausten lukumäärä 1928 kpl. Formaldehydin ehdotettu HTP_{8h} -arvo 0,3 ppm.

Toksikokinetiikka

Formaldehydi on yksihiilimetabolian välituote ja sitä syntyy mitattavia pitoisuuksia kaikissa metabolisesti aktiivisissa soluissa (IARC 2012). Elimistön yksihiilimetabolialla on tärkeässä roolissa mm. puriineiden ja tymiinin, sekä joidenkin aminohappojen biosynteesissä ja useiden biologisten yhdisteiden demetylaatioissa. Veren ja muiden kudosten endogeenisen formaldehydin pitoisuus voi olla 0,1-0,2 mM (Heck 1985, viitattu Andersen ym. 2008), joidenkin kudosten jopa 0,5 mM (Tong ym. 2013).

Reaktiivisuutensa ja vesiliukoisuutensa vuoksi suurin osa (>90 %) hengitysteihin tulevasta formaldehydistä imeytyy jo ylähengitysteissä ja metaboloituu nopeasti formiaattiksi (Nielsen ym. 2013). Toisaalta on arvioitu, että jopa 22-42 % hengitysteihin tulevasta formaldehydistä poistuu erittymällä limakalvoista (Schlosser 1999). Absorboitumisessa on lajikohtaisia eroja. Rotilla lähes kaikki hengitetty formaldehydi absorboituu nenäontelossa, mutta kädellisillä absorboitumista tapahtuu vielä henkitorvessa ja keuhkoputkissa (Monticello ym. 1989). Alveolitasolle hengitetty formaldehydi ei pääse (Asgharian ym. 2012). Schroeter ym. (2014) mallinsivat CFD (computational fluid dynamics) -menetelmällä formaldehydin absorptiota nenäepiteelissä rotalla, apinalla ja ihmisellä. 1 ppm formaldehydipitoisuudella arvioitu imeytyminen nenäepiteelissä oli

rotalla 99,4 %, apinalla 86,5 % ja ihmisellä 85,3 %. Alhaisilla hengitysilman formaldehydipitoisuuksilla nenäepiteelin soluihin arvioitiin absorboituvan suhteellisesti pienempi määrä formaldehydiä. Radioaktiivisesti leimatun formaldehydin hengittämisen jälkeen rotilla 40 % formaldehydistä poistui uloshengityksen mukana hiilidioksidina, 17 % erittyi virtsaan ja 35-39 % jakautui kudoksiin niin että korkeimmat pitoisuudet havaittiin ruokatorvessa, ja sen jälkeen munuaisissa, maksassa, suolistossa ja keuhkoissa (ECHA 2011).

Työperäisessä altistumisessa myös ihoaltistuminen formaldehydille on mahdollista. Vesiliukoisena yhdisteenä sen ihoimeytyminen on kuitenkin vähäistä. Ihmisen iholla tehdyissä *ex vivo*-kokeissa kyllästetyn formaliniiliuoksen ihoimeytymisen on arvioitu olevan noin 319 µg/cm² (Lodèn 1986, viitattu ECHA 2018b). Kokeessa käytettiin korkeita formaldehydipitoisuuksia, joilla oli myös ihoa syövyttäviä vaikutuksia.

Vaikka formaldehydi on huoneenlämmössä kaasu, pelkistyy se helposti ja muodostaa vesiliuoksessa tasapainotilan pelkistetyn muodon, metaanidiolin kanssa (ECHA 2011). Pienenä yhdisteenä metaanidioli penetroituu helposti kudoksiin (IARC 2012). Vapaata formaldehydiä ei kudoksissa esiinny, vaan formaldehydi reagoi veden kanssa muodostaen formaldehydiasetaalia. Formaldehydiasetaali on eletrofiili, joka reagoi DNA:n, RNA:n ja proteiinien kanssa. Se on kudosten reaktiivinen formaldehydyhdiste, joka osallistuu DNA-DNA-, DNA-proteiini- ja proteiini-proteiini-ristisidosten muodostumiseen.

Koska formaldehydiä syntyy solujen normaalissa metaboliassa, on soluissa toimivat formaldehydin inaktivoitimekanismit. Näistä tärkein on formaldehydidehydrogenasiin (FDH) katalysoima formaldehydin hapettaminen muurahaishapoksi, joka voidaan edelleen hapettaa hiilidioksidiksi. Hiilidioksidi poistuu uloshengityksessä. Entsymaattisissa reaktioissa formaldehydistä muodostuu myös S-formyyli glutationia, joka edelleen reagoi S-formyyli glutationihydrolaasin kanssa vapauttaen formiaattia ja glutationia (Andersen ym. 2010, IARC 2012). Myös formiaatti voidaan edelleen hapettaa hiilidioksidiksi, joka poistuu uloshengityksessä. Lisäksi formiaattia erittyy myös virtsaan (Nielsen ym. 2013).

Mallintamalla (PK) on arvioitu, että puolet formaldehydin metaboliaentsyymien saturaatiosta saavutetaan, kun hengitetyn ilman formaldehydipitoisuus nenäontelossa on

noin 2,6 ppm (Nielsen ym. 2013). Yli 2 ppm pitoisuuksilla epiteelisolujen solunsisäinen suhteellinen formaldehydipitoisuus nousee ei-lineaarisesti ja yli 3 ppm pitoisuuksilla solunsisäinen pitoisuus nousee vielä nopeammin (Andersen ym. 2010). Alle 1 tai 2 ppm pitoisuuden ei puolestaan oleteta häiritsevän hengitystie-epiteelin formaldehyditasapainoa (Andersen ym. 2010). Ihmisen veren endogeenisen formaldehydin pitoisuus on noin 2-3 mg/l ja formaldehydin keskimääräinen puoliintumisaika veressä on noin 1-1,5 minuuttia (Nielsen ym. 2013). Ihmisillä, apinoilla ja rotilla hengitystiealtistumisen ei ole havaittu lisäävän veren formaldehydipitoisuutta. Ihmisillä virtsan formaldehydipitoisuus vaihtelee yksilötasolla. Sellaisilla henkilöillä, joilla ei ole työperäistä altistumista, keskimääräinen pitoisuus on 12,5 mg/l (SCOEL 2016). Korkean endogeenisen taustapitoisuuden vuoksi työperäisen hengitystiealtistumisen ei oleteta vaikuttavan havaittavasti virtsan formaldehydipitoisuuteen. Esimerkiksi vapaaehtoisilla henkilöillä 3 viikon 0.4 ppm formaldehydialtistus ei vaikuttanut virtsaan erittyvän formiaatin määrään (IARC 2006). Peteffi ym. (2016) puolestaan raportoivat huonekaluteollisuuden työntekijöillä lisääntyntä muurahaishapon eritystä virtsaan jo pienillä formaldehydialtistuspitoisuuksilla. Tehtaan sisäilmasta mitatut formaldehydipitoisuudet vaihtelivat 0,03-0,09 ppm (8 h keskiarvopitoisuus) ja kontrolliryhmän altistuspitoisuus oli 0,012 ppm. Virtsan muurahaishappopitoisuudet korreloivat arvioitujen altistumistasojen kanssa. Eksogeenisen formaldehydin toksikokinetiikasta ihmisellä tarvitaankin vielä lisätietoa. Työperäisessä altistumisessa pitoisuuksien oletetaan kuitenkin olevan tasolla, jolla virtsaan erittyminen ei lisäännä (SCOEL 2016).

Koska FDH on formaldehydin metabolian kannalta keskeinen entsyymi, on sen mahdollista geenipolymorfiaa ja polymorfian vaikutuksia formaldehydiherkkyyteen analysoitu useissa tutkimuksissa. Hedberg ym. (2001) havaitsivat 80 ruotsalaisen DNA-näytteen perusteella, että FDH-geenissä esiintyi polymorfiaa, jonka pääteltiin mahdollisesti vaikuttavan yksilöiden kykyyn metaboloida formaldehydiä. Just ym. (2011) eivät puolestaan havainneet biologisesti merkittäviä polymorfioita FDH-geenissä. Tutkimuksessa analysoitiin kolmen tunnetun FDH-geenin polymorfian esiintymistä enimmillään 150 vapaaehtoisen henkilön verinäytteestä. Näistä yhdessä havaittiin varianttialleelin esiintymistä. Polymorfia ei kuitenkaan vaikuttanut FDH-geenin ilmentymiseen tai formaldehydin adduktien esiintymiseen leukosyyteissä. Zeller ym. (2012) eivät havainneet yksilöiden välistä vaihtelua formaldehydiherkkyydessä 30 tupakoivan miehen, 30 tupakoimattoman naisen ja 30 koululaisen välillä. Tutkimuksessa altistettiin koehenkilöiden leukosyyttejä formaldehydille *in vitro* ja analysoitiin FDH-geenin

ilmentymistä, DNA-proteiiniristisidoksia, sisarkromosomivaihdoksia ja GSTM1- sekä GSST1-polymorfiaa. Costa ym. (2015) puolestaan raportoivat, että tietyt FDH-geenin polymorfiat altistivat patologian tehtävissä työskenteleviä henkilöitä formaldehydialtistumiseen liittyville genotoksisille vaurioille perifeerisissä leukosyyteissä. SCOEL-raportin (2016) mukaan laaja tutkimusaineisto osoittaa, että eurooppalaisessa väestössä ei esiinny polymorfioita, jotka heikentäisivät formaldehydin metabolointia.

Terveysvaikutukset

Vaikutukset ihmisissä

Formaldehydin toksiset vaikutukset ovat sen vesiliukoisuudesta ja reaktiivisuudesta johtuen pääasiassa paikallisia ja työperäisissä altistumisolosuhteissa systeemisiä vaikutuksia pidetään epätodennäköisinä (Nielsen ja Wolkoff 2010, WHO 2010, SCOEL 2016). Työterveyslaitoksen tilastojen mukaan formaldehydi aiheutti vuosina 2008-2014 yhteensä 74 ammattitautia (TTL 2018b). Näistä suurin osa, 69 tapausta, oli ihotauteja (pääasiassa allergista kosketushottumaa) ja lisäksi aikavälillä tilastoitiin muutamia hengitystieallergioita (allerginen nuha ja astma). 2000-luvulla tapahtuneen formaldehydin käytön ja altistuneiden työntekijöiden määrän vähenemisen seurauksena väheni vuosien 2008-2014 välisenä aikana myös tilastoitujen ammattitautien määrä (2008-2011 11-15 tapausta/vuosi ja 2012-2014 6-8 tapausta/vuosi). 2008-2014 formaldehydin aiheuttamia ammattitauteja todettiin eniten metallin työstössä ja koneistajilla, terveystalveissa/hoitotyössä (mm. hoitajat, fysioterapeutit, lääkärit) sekä siivoustyössä. Puun, sahatavaran, vanerin, paperin ja kartongin käsittelyssä todettiin puolestaan fenoliformaldehydiliimojen-, hartsien ja muovien aiheuttamia ammattitauteja.

Syövyttävyyden ja ärsyttävyyden

Formaldehydin akuutti toksisuus liittyy sen syövyttävyyteen ja ärsyttävyyteen.

Formaldehydin hajukynnys on ihmisellä keskimäärin 0,1 ppm (vaihteluväli 0,02-0,5 ppm) (Berglund ym. 2012). Alhainen hajukynnys voi joissain tapauksissa lisätä haittavaikutuksista raportointia (SCOEL 2016). Sensorinen ärsytys (nenä-, kurkku- ja silmä-ärsytys), joka välittyy trigeminaalihermon kautta, on formaldehydin akuutin altistumisen kriittinen haittavaikutus ihmisellä (Nielsen ym. 2013). Formaldehydin aiheuttama sensorinen ärsytys riippuu formaldehydin konsentraatiosta hengitysilmassa,

mutta altistuksen kesto ei näytä lisäävän ärsytystä enää muutamien tuntien altistumisen jälkeen (Nielsen ym. 2013). Useiden epidemiologisten ja kontrolloitujen, vapaaehtoisten ihmisten altistamiseen perustuvien, tutkimusten mukaan 0,3 ppm tai pienemmällä formaldehydipitoisuudella ei havaita sensorista ärsytystä, kun altistumisen kesto on korkeintaan 8 tuntia ja että 0,5 ppm pitoisuudella 80 % työntekijöistä välttyy silmä-ärsytykseltä (Paustenbach ym. 1997). Muita kuin lieviä ärsytysoireita arvioitiin alkavan esiintyä, kun hengitysilman formaldehydipitoisuus ylittää 2-3 ppm. Nielsen ym. (2013) mukaan formaldehydin ärsyttävyyden kynnyspitoisuuden epidemiologinen näyttö on kuitenkin puutteellista ja osin ristiriitaista, mutta etenkin subjektiivisia ärsytysoireita on kuvattu myös huomattavasti 0,5 ppm alhaisemmilla pitoisuuksilla.

Keskeinen tutkimus formaldehydin sensorista ärsyttävyyttä arvioitaessa oli 21 vapaaehtoisen altistukseen perustuva kontrolloitu kaksoissokkokoe (Lang ym. 2008). Yhteensä 10 viikkoa kestäneessä kokeessa mitattiin subjektiivisten ärsytysparametrien lisäksi silmän sidekalvon punoitusta, silmän räpätysfrekvenssiä, nenän vuotamista ja tukkoisuutta, keuhkojen toimintaa ja reaktionopeuksia. Formaldehydin hajuvaikutusten naamioimiseksi osalla altistetuista käytettiin etyyliasettaattia, joka aiheuttaa ärsytysvaikutuksia vasta koeolosuhteita huomattavasti korkeammilla pitoisuuksilla. Tutkimuksessa silmä-ärsytys oli formaldehydin kriittinen vaikutus. 0,5 ppm altistus (4 h) johon sisältyi 4 kertaa 15 minuutin altistuspiikki 1 ppm pitoisuudelle, lisäsi silmäpunoitus- ja räpätysoireita (LOAEL). Muita objektiivisia vaikutuksia ei raportoitu. Objektiivisen silmä-ärsytyksen NOAEL oli tasaisella altistuspitoisuudella 0,5 ppm ja 0,3 ppm kun altistumiseen sisältyi 0,6 ppm altistuspiikkejä. Subjektiivista silmä- ja hengitystieärsytystä ja hajuun liittyviä vaikutuksia raportoitiin jo 0,3 ppm formaldehydipitoisuudella. Subjektiivisissa oireissa oli kuitenkin paljon yksilökohtaista vaihtelua ja sekoittavia tekijöitä, eikä johdonmukaisia ärsytysvaikutuksia havaittu. Myös Mueller ym. (2013) tutkivat formaldehydin sensorista ärsyttävyyttä 42 vapaaehtoisen mieshenkilön joukossa. Koehenkilöt jaettiin subjektiivisen nasaalisen hiilidioksiidiärsytyksen perusteella ryhmiin ”hyposensitiiviset” ja ”hypersensitiiviset”. Viitenä peräkkäisenä vuorokautena suoritettussa kokeessa formaldehydi ei aiheuttanut ärsytysvaikutuksia. Korkeimmat tutkimuksessa käytetyt pitoisuudet olivat 0,7 ppm (4 h/vrk) tai 0,4 ppm (4 h/vrk) + 0,8 ppm altistuspiikit (4 x 15 min) (NOAEL). Tutkituissa silmän ja hengitysteiden ärsytysparametreissa ei myöskään havaittu eroa eri ryhmien välillä.

Herkistävyys, allergiat ja astma

Formaldehydi on ihmisellä ihoherkistävä aine (SCOEL 2016). Työterveyslaitoksen tilastojen mukaan suurin osa (69/74 tapausta) formaldehydin aiheuttamista ammattitaudeista suomalaisilla työntekijöillä vuosina 2008-2014 oli erilaisia ihotauteja, kuten allergista kosketusihottumaa. Paikallisten allergisten vaikutusten lisäksi on raportoitu myös joitakin systeemitason allergisia vaikutuksia, kuten anafylaktisen shokin oireita, formaldehydiä sisältävien kodintavaroiden ja henkilökohtaisten hygieniatarvikkeiden käytön jälkeen (SCOEL 2016).

Vaikka formaldehydiä käytetään paljon, on sen raportoitu aiheuttaneen astmaoireita vain muutamissa tapauksissa. Kun formaldehydin keuhkovaikutuksia tutkittiin vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka olivat allergisia heinän siitepölyille tai pölypunkkeille, havaittiin että allergeeni-inhalaatiota edeltänyt formaldehydialtistus (0,5 mg/m³) ei pahentanut allergeenin vaikutuksiin heinäallergisilla henkilöillä (Ezratty ym. 2007). Pölypunkki-allergiaa sairastavilla henkilöillä formaldehydialtistus sen sijaan pahensi keuhkorakkuloiden allergeenivastetta (Casset ym. 2006). Lisäksi astmaa on raportoitu lähinnä formaldehydille altistuneilla lapsilla (McGwin ym. 2010), mikä ei ole työperäisen altistumisen vaikutuksia arvioitaessa relevantti havainto, eikä näitä havaintoja ole otettu huomioon esimerkiksi SCOEL-raportissa (2016).

Formaldehydin astmavaikutusten epidemiologisissa tutkimuksissa altistustietojen epätarkkuus ja monialtistuminen on usein ollut tutkimuksia yhdistävä tekijä. Kun lisääntyneitä riskisuhteita on tarkasteltu, on kohonneen astmariskin monessa tapauksessa lopulta havaittu liittyvän johonkin sekoittavaan tekijään kuten mikrobi-, pöly- tai muuhun kemikaalialtistukseen formaldehydialtistumisen sijaan. Paustenbach ym. (1997) mukaan formaldehydin astmaa pahentavista tai aiheuttavista ominaisuuksista ei ole näyttöä. Samaan arvioon ovat alle 1 ppm formaldehydipitoisuuden osalta päätyneet myös Wolkoff ja Nielsen (2010) ja Nielsen ym. (2013). WHO:n arvion (2010), DFG:n (2014) ja SCOEL-raportin (2016) mukaan formaldehydin astmavaikutuksista ei myöskään ole riittävää näyttöä. Korkeiden formaldehydipitoisuuksien haittavaikutuksia allergisessa työväestössä ei kuitenkaan voida tämän perusteella poissulkea (SCOEL 2016).

Genotoksisuus

Formaldehydi on elektrofiili, joka reagoi DNA:n, RNA:n ja proteiinien kanssa muodostaen reversiibeilejä addukteja tai irreversiibeilejä ristosidoksia. *In vitro*-kokeissa formaldehydin on havaittu olevan genotoksinen ja mutageeninen proliferaatiovaiheen soluviljelmissä (ECHA 2011).

In vivo-kokeiden tuloksia arvioitaessa yksi keskeinen kysymys on aiheuttaako formaldehydi paikallisen, reaktiivisuuteen perustuvan genotoksisuuden lisäksi systeemitason vaikutuksia (SCOEL 2016). Jotta formaldehydi voisi aiheuttaa systeemistä genotoksisuutta, tulee sen päästä hengitysteistä verenkiertoon. Eläinkokeiden perusteella hengitetty formaldehydi ei pääse keuhkoista verenkiertoon (Klennijenhuis ym. 2013), eikä aiheuta systeemistä genotoksisuutta (SCE, Comet assay, CBMN) veressä tai muissa kudoksissa, jotka eivät ole suorassa kontaktissa yhdisteen kanssa (Kappale *Genotoksisuus*) (Lu ym. 2010, 2011; Moeller ym. 2011).

Shaham ym. (2003) raportoivat formaldehydin aiheuttamasta systeemisestä genotoksisuudesta, kun patologian työtehtävissä altistuneiden työntekijöiden leukosyyteissä mitattiin kohonnut määrä DNA-proteiini-ristisidoksia. Ladeira ym. (2011) tutkivat histopatologian laboratorioiden työntekijöiden formaldehydialtistumisen genotoksisia vaikutuksia perifeeraalisissa lymfosyyteissä ja suuontelon epiteelisoluisissa. Formaldehydipitoisuudet altistuneilla olivat keskimäärin 0.16 ± 0.11 ppm (TWA 8 h) ja korkeimmat lyhytaikaiset pitoisuudet keskimäärin 1.14 ± 0.74 ppm (kattoarvo). Formaldehydialtistuneilla työntekijöillä havaittiin kontrolleja korkeampi genotoksisten vaurioiden (CBMT) määrä perifeeraalisissa lymfosyyteissä ja mikrotumien määrä suuontelon epiteelissä. Viegas ym. (2010) raportoivat sekä Ladeiran ym. julkaiseman aineiston (2011) työntekijöiden että tehdastyöntekijöiden formaldehydialtistumisen genotoksisia vaikutuksia. Keskimääräiset formaldehydipitoisuudet (TWA) molemmissa altistumisryhmissä olivat alle raja-arvojen, mutta lyhytaikaisissa korkeimmissa pitoisuuksissa (kattoarvoissa) havaittiin raja-arvojen ylityksiä. Sekä suuontelon epiteelisoluisissa ja perifeeraalisissa lymfosyyteissä havaittiin altistuneilla kontrolleja korkeampi määrä mikrotumia. Myös Speit ym. (2012) analysoivat Ladeiran ym. värjättyjä näytteitä uudelleen. Vaikka sokkona analysoiduissa näytteissä havaittiin edelleen altistuneiden lymfosyyteissä korkeampi mikrotumafrekvenssi, vaihtelivat tulokset suuresti analysoijasta riippuen. Mikrotumafrekvenssit olivat uudelleen analysoituna lisäksi huomattavasti korkeammalla tasolla kuin alkuperäisessä tutkimuksessa raportoitiin. Costa ym. (2015) tutkivat

anatomian ja patologian tehtävissä työskentelevien työntekijöiden formaldehydialtistumista ja sen vaikutusta perifeeristen leukosyyttien genotoksiin parametreihin. Tutkimuksessa havaittiin, että työntekijät altistuvat säännöllisesti kansainvälisiä ja kansallisia raja-arvoja korkeammille formaldehydipitoisuuksille (keskimäärin 0,38 ppm) ja että työntekijöiden formaldehydialtistumisen seurauksena havaittiin genotoksisia vaurioita perifeerisissä leukosyyteissä.

Balsamointi- ja patologian työntekijöiden lisäksi mm. vaneriteollisuudessa formaldehydille altistuneiden työntekijöiden perifeeraalisissa lymfosyyteissa on havaittu DNA- ja kromosomaalisia vaurioita (Jiang ym. 2010). Työntekijöiden (151 henkilöä) keskimääräinen altistumispuitoisuus oli 0,83 ppm (TWA 8 h) ja vaikutusten intensiteetti korreloi altistumistasojen kanssa. Lisäksi havaittiin altistuneilla työntekijöillä mm. lisääntynyt pantrooppisen p53-proteiinin määrä. Peteffi ym. (2016) raportoivat huonekaluteollisuuden työntekijöillä virtsan muurahaishappopitoisuuden kanssa korreloivia DNA-vaurioita verisoluissa, vaikka kromatografisesti mitatut tehtaan hengitysilman formaldehydipitoisuudet olivat vain 0.03-0.09 ppm.

Kontrolloiduissa vapaaehtoisten altistamiseen perustuneissa tutkimuksissa ei ole raportoitu formaldehydin aiheuttamaa genotoksisuutta. Speit ym. (2007) tutkivat suun limakalvojen genotoksisia vaurioita 21 vapaaehtoisella henkilöllä. 10 vuorokautta kestäneissä altistuksissa (4 h/päivä) altistuspuitoisuudet vaihtelivat välillä 0,15 ppm (tasainen altistumispuitoisuus)- 0,5 ppm 1 ppm altistuspuikeilla (4 x 15 min). Altistuneiden soluekstrakteissa ei havaittu lisääntynyttä mikrotumien määrää. Zeller ym. (2011) altistivat 41 vapaaehtoista miestä formaldehydille 5 päivän aikana (4 h/päivä) pitoisuuksilla 0-0,7 ppm ja 15 min 0,6 tai 0,8 ppm altistuspuikeilla. Formaldehydialtistus ei aiheuttanut genotoksisia vaurioita (SCE, Comet assay, CBMN) tai FDH-geenin ilmentymismuutoksia perifeerisissä verisoluissa tai nenän limakalvon soluissa.

Nielsen ym. (2013) mukaan epidemiologinen näyttö formaldehydin systemaattisesta genotoksisuudesta koskee tilanteita, joissa keskimääräinen pitoisuus on saattanut ylittää 1 ppm ja lyhytaikaiset pitoisuudet ovat olleet huomattavasti korkeampia. Tällöin on mahdollista, että havainnot liittyvät puolustusmekanismien kapasiteetin ylittymiseen. Tutkimuksia, joissa on raportoitu formaldehydin aiheuttamasta systeemisestä genotoksisuudesta, on ylipäätään kritisoitu mm. niissä käytettyjen menetelmien soveltuvuuden ja sekoittavien tekijöiden vuoksi (SCOEL 2016). On myös mahdollista, että

endogeenisiä ja eksogeenisiä ristisidoksia ei ole osassa tutkimuksista pystytty käytetyillä menetelmillä erottamaan toisistaan (Yu ym. 2015).

Koska formaldehydin ei ole eläinkokeissa osoitettu pääsevän verenkiertoon tai aiheuttavan genotoksisuutta paikallisia vaikutuksia lukuun ottamatta ja formaldehydin systeemistä genotoksisuutta raportoineissa tutkimuksissa on ollut puutteita mm. käytettyjen menetelmien ja tutkimusten laajuuden osalta, SCOEL (2016) ei katso näiden tutkimusten riittävän selkeästi osoittavan, että formaldehydialtistuminen on systeemisesti genotoksista ihmiselle. Epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu formaldehydin aiheuttavan mm. mikrotumia altistuneiden ihmisten hengitystie-epiteelin soluissa. Toisaalta, vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa paikallisia genotoksisia vaikutuksia ei ole havaittu. Epäjohdonmukaiset havainnot ja tutkimuksissa käytettyjen menetelmien puutteet huomioiden myöskään formaldehydin paikallista genotoksisuutta ei voi ihmisellä luotettavasti arvioida. (SCOEL 2016)

Karsinogeenisuus

Formaldehydin karsinogeenisuutta on ihmisellä tutkittu yli 25 kohortin ja lukuisten tapaus-verrokkitutkimusten avulla. Kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen (IARC) arviossa keskeisiä ovat olleet etenkin kolme suurta kohorttia (IARC 2006). NCI:n (US. National Cancer Institute) kohortti koostui 10 tehtaan yli 25 000 työntekijästä, joita seurattiin vuodesta 1966 vuoteen 1994 saakka. Tänä aikana 179 kuolemantapauksessa syynä oli imukudos- tai verisyöpä ja 69 kuolemantapauksessa kuolinsyynä oli leukemia (joista 30 tapauksessa myeloinen leukemia). Tutkimuksen mukaan suhteellinen leukemiariski lisääntyi formaldehydialtistuksen seurauksena ja samassa kohortissa raportoitiin yhteys myös nenänielun syöpien ja formaldehydialtistuksen välillä (Hauptmann ym. 2003, 2004). Jatkotutkimuksissa kuitenkin havaittiin, että tämä tulos liittyi yhden tehtaan korkeisiin nenänielusyöpien frekvenssiin, joka puolestaan näytti liittyvän työn ulkopuolisiin tekijöihin (Marsh ym. 2002, Marsh ja Youk 2004, Marsh ym. 2007). Beane Freeman ym. (2009, 2013) puolestaan jatkoivat kohortin seuraamista vuoteen 2004 saakka ja raportoivat edelleen, että formaldehydialtistumiseen liittyi kohonnut nenänielun ja veri- sekä imukudossyöpien riski. Marshin ym. (2016) analysoissa samassa päivitetystä kohortista ei edelleenkään havaittu yhteyttä nenänielun syöpien ja formaldehydialtistumisen välillä. NIOHSin (National Institute of Occupational Health and Safety) kohortissa oli noin 11 000 vaateteollisuuden työntekijää kol-

melta eri tehtaalta. Formaldehydialtistuminen oli kohortin työntekijöillä kestänyt vähintään 3 kuukautta. TWA oli näillä tehtailla 1980-luvun alkupuolella noin 0,15 ppm, mutta aiemmin pitoisuudet ovat oletetusti olleet korkeampia. Nenä- tai nenänielusyöpiä ei havaittu eikä myöskään henkitorven, keuhkoputkien tai keuhkosyövän kuolleisuus ollut kohortissa lisääntynyt. Kohortissa raportoitiin kuitenkin viitteitä leukemiariskin lisääntymisestä formaldehydialtistumisen seurauksena (Pinkerton ym. 2004, Meyers ym. 2013, SCOEL 2016). Iso-Britannialaisessa 14 000 työntekijän kohortti koostui ennen vuotta 1937 palkatuista miehistä, jotka työskentelivät kuudella eri formaldehydiä käyttävällä tai tuottavalla tehtaalla. 11 vuoden jatkoseurannan jälkeen kuolleisuustiedot analysoitiin vuonna 2000. Kohortissa ei havaittu lisääntynyttä nenänielusyöpien riskiä, mutta kohonnut keuhkosyövän riski etenkin niillä työntekijöillä, joilla altistumistason arvioitiin olevan korkein. (Coggon ym. 2003, 2014, SCOEL 2016)

Suomalaisilla formaldehydille altistuneilla työntekijöillä ei havaittu kohonnutta riskiä sairastua nenänielun syöpiin (Siew 2012). Sen sijaan aineistossa havaittiin hieman kohonnut keuhkosyövän riski (RR 1,18; 95 % CI 1,12-1,25). Tutkijat kuitenkin päättelivät sen mahdollisesti liittyvän tupakointiin sekoittavana tekijänä.

Muun muassa balsamoijien joukossa on myös raportoitu lisääntynyttä leukemiariskiä (Hauptmann ym. 2003, 2009). Leukemiaspesifisten kromosomaalisten aberraatioiden on esitetty olevan mahdollinen mekanismi, jolla formaldehydi aiheuttaisi leukemiaa (Zhang ym. 2009, 2010a, 2010b). Kuehner ym. (2012) eivät havainneet formaldehydin aiheuttavan leukemiaspesifisiä kromaalisia aberraatioita viiden vapaaehtoisen verinäytteistä peräisin olevissa soluissa. Checkoway ym. (2012) puolestaan arvioivat formaldehydialtistumiseen liittyvää leukemiariskiä vuosina 1966-2012 tehtyjen tutkimusten perusteella ja päättelivät, että näyttö leukemiariskin lisääntymisestä on hyvin epäjohdonmukaista ja puutteellista. Checkoway ym. (2015) analysoivat NCI:n tehdaskohorttia uudelleen, eivätkä havainneet formaldehydialtistukseen liittyvän akuutin myelooisen leukemian riskiä. Sen sijaan alkuperäisten analyysien mukaisesti formaldehydialtistumiseen liittyi kohonnut riski sairastua Non Hodginin lymfoomaan. Kun Mundt ym. (2017) puolestaan analysoivat lineaarisella regressiolla Zhang ym. (2010a) alkuperäistä dataa, jonka perusteella työperäiseen formaldehydialtistumiseen liittyi verisolujen aneuploidiaa, ei yhteyttä enää havaittu. Mundt ym. (2017) arvioivat altistumistietoja tarkemmin kuin Zhang ym. (2010a). Myöskään Albertini ja Kaden

(2017) eivät havainneet verisoluissa raportoiduissa geneettisissä muutoksissa selaista yhteneväistä tekijää, joka puoltaisi formaldehydin luokittelua ihmiselle leukemiamia aiheuttavaksi aineeksi.

WHO:n (2010) arvion mukaan formaldehydi ei aiheuta keuhkosyöpää ja mikäli formaldehydiin liittyisi kohonnut veri- tai imukudossyöpien riski, koskisi se vain hyvin korkeita altistumispitoisuuksia. Kun rotilla ei ole havaittu histopatologisia muutoksia nenäepiteelissä alle 1 ppm pitoisuudella, WHO:n (2010) arvion mukaan alle 1 ppm raja-arvo (ja alle 4 ppm lyhytaikainen raja-arvo) suojaa myös ihmistä formaldehydin karsinogeenisiltä vaikutuksilta.

IARC on arvioinut formaldehydin syöpäriskiä vuonna 2006 ja luokitellut formaldehydin karsinogeenisuuluokkaan 1 eli ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi. Perusteena luokitukselle olivat rotilla havaittujen levyepiteelikarsinoomien (SCC) lisäksi ihmisellä havaitut nenänielusyövät. Arviointia päivitettiin vuonna 2012 ja siihen lisäti, että myös formaldehydin ihmiselle aiheuttamasta leukemiariskistä on riittävää näyttöä (IARC 2012).

CLH-raportin mukaan formaldehydi on luokan 1A karsinogeeni (ECHA 2011). EU:n riskinarviointikomitean (RAC, ECHA 2012) syöpäriskin luokittelussa keskeiseksi arviointiin jyrksijöillä havaitut ylähengitysteiden levyepiteelikarsinoomat ja hyvänlaatuiset kasvaimet sekä epidemiologisissa tutkimuksissa havaitut formaldehydin aiheuttamat nenänielun syövät. Kokonaisarvioinnissa formaldehydi luokiteltiin CLH-ehdotuksesta poiketen luokkaan Car. 1B (Limited evidence of carcinogenicity in humans). Myös NRC (National Research Council of the National Academies, 2014) on arvioinut formaldehydin karsinogeenisuutta vuonna 2014. NRC arvioi, että formaldehydin karsinogeenisuudesta ihmisellä on riittävää ja luotettavaa näyttöä leukemian, sekä nenänielun ja sinonasaalisyöpien osalta. Arviossa painotettiin, että mekanistista dataa tai systeemistä biosaatavuutta ei edellytetä syöpäriskiä arvioitaessa. Toisaalta raportissa ei arvioitu keskeisten epidemiologisten tutkimusten puutteita, joita on useissa muissa arvioinneissa nostettu esiin.

SCOEL (2016) on luokitellut formaldehydin karsinogeenisuusluokkaan C (genotoksiset karsinogeenit, joilla on vaikutustapaan liittyvä kynnysarvo). Kynnysarvo on sisälly-

tetty luokitukseen sillä perusteella, että DNA- adduktidata (Lu 2011) osoittaa, että pienillä formaldehydipitoisuuksilla eksogeenisten adduktien määrä ei lisääny vaan valtaosa formaldehydin DNA-addukteista on endogeenista alkuperää.

Erot formaldehydin karsinogeenisuusluokituksessa johtuvat pääasiassa epidemiologisen näytön riittävyyden erilaisesta arvioinnista ja itse arviointiprosessien eroavaisuuksista.

Lisääntymistoksisuus

Duongin ym. (2011) 8 tutkimuksen meta-analyysissä raportoitiin työperäisen formaldehydialtistumisen liittyvän muun muassa lisääntyneeseen spontaanien aborttien määrään (RR 1,76; 95 % CI 1,20–2,59). Tutkijat kuitenkin painottivat, että tulos voi johtua esimerkiksi sellaisista sekoittavista tekijöistä, joita ei voitu analyysissä huomioida. Amiri ja Turner-Henson (2017) raportoivat formaldehydialtistumisen (>0,03 ppm) vaikuttavan terveillä vapaaehtoisilla naisilla sikiön kokoon (Biparietal diameter) raskauden toisella kolmanneksella. Äitien formaldehydialtistumista mitattiin henkilökohtaisilla mittareilla ja keskimääräinen altistutumistaso oli 0,04 ppm (SD 0,06 ppm).

Formaldehydin ei ole osoitettu pääsevän keuhkoista verenkiertoon, joten on epätoimennäköistä, että työntekijöiden formaldehydialtistuminen voisi aiheuttaa lisääntymistoksisia vaikutuksia. (ATSDR, 1999). Useiden yhteenvetojen mukaan kirjallisuudessa ei ole näyttöä siitä, että formaldehydi voisi työperäisessä altistumisessa olla lisääntymisterveydelle haitallinen aine (Collins ym. 2001, Nielsen ym. 2013, SCOEL 2016).

Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitean luokitus formaldehydille on Muta. 2 ("suspected human germ cell mutagen"). Perusteena luokittelussa on ollut CLP-ohjeistus, jonka mukaan yhdisteitä luokiteltaessa painoarvoa tulee antaa myös paikalliselle genotoksisuudelle (formaldehydin aiheuttamat nenäepiteelin DNA-proteiini-ristisidokset), vaikka yhdiste ei olisikaan sukusoluille biosaatava. (ECHA 2012)

Karsinogeenisuus- ja mutageenisuusluokituksen mukaisesti formaldehydi on Valtioneuvoston asetuksen 603/2015 perusteella lisääntymisterveydelle haitallinen aine, jolle raskaana olevien ei tule altistua.

Eläinkokeiden havainnot

Akuutti toksisuus

Rottien hengitystiealtistuksissa havaittiin 15 ppm pitoisuudella sierainten limakalvoilla eritystoiminnan estymistä sekä limakalvon paksuuntumista. Pienemmillä pitoisuuksilla vaikutukset olivat lievempiä ja 0.5 ppm pitoisuudella vaikutuksia ei enää havaittu. (Morgan ym. 1986, viitattu SCOEL 2016)

Formaldehydin $LD50_{iho}$ -arvo on kanilla 292 mg/kg ja $LD50_{suun\ kautta}$ -arvo rotalla on 100 mg/kg bw (IFA 2018a).

OECD:n arviointiraportin (SIDS assessment report, 2002) mukaan formaldehydin $LD50_{suun\ kautta}$ -arvo on rotalla 600 – 800 mg/kg bw ja $LC50_{hengitettynä, 4\ h}$ -arvo on rotalla 480 ppm.

Formaldehydin NOEL-arvo sensoriselle ärsyttävyydelle oli Balb/c-hiirillä 0.3 ppm (Nielsen ym. 1999). Tutkimuksessa havaittiin formaldehydin aiheuttavan 4 ppm pitoisuuteen saakka sensorista ärsyttävyyttä, joka havaittiin alentuneena hengitystiheytenä. Hiirten on havaittu olevan rottia huomattavasti herkempiä formaldehydin ärsyttävyydelle. Hiirillä $RD50$ -pitoisuuden (lyhytaikaisen altistuksen pitoisuus, jossa hengitystiheys alenee puoleen normaalista) on raportoitu olevan 3-5 ppm, kun vastaava pitoisuus rotilla on 10-30 ppm (Brúning ym. 2014). Formaldehydin sensorisen ärsyttävyyden NOAEC-arvoa määritettäessä arviointikertoimen käyttö ei ole tarpeellista, kun ekstrapoloidaan akuuteista tutkimuksista, sillä eläinkokeissa ei ole havaittu NOAEC-arvon laskua altistumisajan pidentyessä.

Herkistävyys

Li ym. (2017) tutkivat formaldehydin vasteita BALB/c and C57BL/6 hiirien hengitysteissä yhdessä allergeenialtistuksen (ip. ovalbumiini) kanssa. Molemmat hiirilinjat jaettiin ei-herkistettyihin ja ovalbumiini-herkistettyihin. Altistus pitoisuudet olivat 0; 0,5 tai 3 mg/m³ ja altistukset (6 h/vrk) kestivät 25 vuorokautta. 24 h altistusten päättymisestä hiiriltä analysoitiin keuhkoputkien vasteita, ovalbumiini-spesifisiä antibodeja, hengitysteiden tulehdusta ja keuhkojen sytokiini tuotantoa. Ei-herkistettyjen hiirien keuhkoissa formaldehydi aiheutti Th2-tyyppisen allergisen reaktion. Herkistetyillä hiirillä formaldehydi näytti puolestaan vähentävän tulehdusvasteita. Ei-herkistetyillä hiirillä formaldehydialtistus lisäsi myös keuhkoputkien supistumisvasteita metakoliinille.

Genotoksisuus

Formaldehydin on useissa tutkimuksissa raportoitu aiheuttavan inhalaatioaltistuksella rottien nenä- ja henkitorviepiteelin soluissa DNA-proteiini-ristisidoksia (Casanova ja Heck 1987, Casanova ym. 1989, 1991, 1994, Cosma ym. 1988, Lam ym. 1985). F344- rottien nenäepiteelin soluissa havaittiin DNA-proteiini-ristisidoksia jo 0,3 ppm formaldehydipitoisuudella ja *Rhesus*-apinoilla 0,7 ppm pitoisuudella (Casanova ym. 1988, 1991, 1994). Apinoiden hengitysteiden epiteelissä DNA-proteiini-ristisidoksten pitoisuus korreloi formaldehydin arvioidun hengitystielaskeutumisen kanssa (Casanova ym. 1991, 1994, Hubal ym. 1997). Formaldehydin ei sen sijaan ole havaittu aiheuttavan tiettyjen syöpään liittyvien geenien pistemutaatioita rotan nenäepiteelissä (Meng ym. 2010).

Ye ym. (2013) raportoivat hengitysteiden kautta formaldehydille (0,5-3 mg/m³) altistettujen rottien kudoksissa, muun muassa imukudoksessa ja verisoluissa, DNA-proteiini-ristisidoksia. Maksa oli herkin kudos GSH-tason alenemiselle, DNA-proteiini-ristisidoksille ja reaktiivisten happiradikaalien (ROS) muodostumiselle (LOAEC 0,5 mg/m³). NOAEC oli luuytimelle 0,5 mg/m³. Toisaalta, kun formaldehydin DNA-addukteja on rotissa tutkittu menetelmällä, jolla endogeenista perää olevat adduktit voidaan erottaa eksogeenisen formaldehydin aiheuttamista addukteista, havaittiin eksogeenisen formaldehydin aiheuttavan addukteja vain hengitysteiden epiteelisoluihin. Korkeimmallakaan, 10 ppm, pitoisuudella keuhkoissa, maksassa, pernassa, luuytimessä, kateenkorvassa tai leukosyyteissä addukteja ei havaittu (Lu ym. 2010). Jatkokutkimuksissa Lu ym. (2011) altistivat rottia 6 h 0,7-15,2 ppm formaldehydille ja analysoivat herkällä nano-UPLC-ESI-MS/MS-SRM- menetelmällä nenäepiteelin endo- ja eksogeenisiä DNA-addukteja. Eksogeenisten DNA-adduktien määrä lisääntyi altistuskonsentraation kasvaessa, ollen korkeimmalla altistumispitoisuudella yli 12-kertainen alhaisimpaan pitoisuuteen verrattaessa. Endogeenisissä addukteissa tätä konsentraatiosta riippuvaa lisääntymistä ei havaittu. Kun eksogeenisten adduktien määrää verrattiin endogeenisten adduktien määrään, havaittiin että annos-vastekäyrä ei ollut lineaarinen vaan pienillä formaldehydipitoisuuksilla endogeeniset adduktit dominoivat ja suhteellinen annosvastekäyrä taipui voimakkaasti ylöspäin vasta 10-15 ppm pitoisuudella. Luuytimen soluista ei myöskään havaittu eksogeenisiä addukteja edes 15,2 ppm formaldehydipitoisuudella. Andersenin (2010) mukaan hengitysilman formaldehydipitoisuuden noustessa yli 2-3 ppm, nousee rotilla myös nasaaliepiteelin DNA-

adduktien määrä eksponentiaalisesti. Tämä liittyy mahdollisesti osittaiseen entsyymisaturaatioon, jolloin myös solunsisäinen formaldehydipitoisuus nousee eksponentiaalisesti. Myöskään Speit ym. (2009, 2011) eivät havainneet, useilla eri menetelmillä mitattuna, genotoksisia vaikutuksia 4 viikkoa 0-15 ppm formaldehydille altistettujen F344-rottien perifeeraalisissa verisoluissa tai nenäepiteelissä. Yu ym. (2015) puolestaan havaitsivat rotilla 28 vuorokautta kestäneiden 2 ppm altistusten jälkeen (6 h/vrk) ja apinoilla 2 vuorokautta kestäneiden altistusten jälkeen (6 h/vrk) formaldehydin eksogeenisiä DNA-addukteja vain nenäontelon epiteelissä, mutta eivät enää syvemmillä hengitysteissä tai muissa kudoksissa. Myös muut rotilla ja apinoilla tehdyt inhalatiotutkimukset ovat osoittaneet, että formaldehydi ei pääse verenkiertoon tai muualle elimiin (Moeller ym. 2011, Swenberg ym. 2011) eikä siis hengitettynä aiheuta muuta kuin paikallista genotoksisuutta hengitysteissä. Moellerin ym. (2011) tutkimuksissa eksogeenisiä formaldehydin DNA-addukteja havaittiin Jaavanmakakilla annosvasteisesti nenäontelon epiteelissä, mutta ei luuytimessä.

Vaikka on arvioitu (Monticello 1989, EPA 2010), että anatomisista ja fysiologisista eroista johtuen samasta formaldehydipitoisuudesta absorboituu ihmisen nenäepiteelissä suurempi osuus kuin rotilla (1/0,46), on toisaalta osoitettu, että rotilla DNA-addukteja muodostuu enemmän kuin kädellisillä (Lu ym. 2011, Moeller ym. 2011, Swenberg ym. 2011).

Karsinogeenisuus

Vuonna 1978 kaksivuotisessa F344-rottien ja B6C3F1-hiirten inhalaatioaltistuskokeessa havaittiin, että formaldehydi aiheuttaa mahdollisesti syöpää (Kerns 1983). Kokeen lopussa raportoitiin kaikkiaan 103 nenäontelon levyepiteelikarsinoomaa 14,3 ppm altistetuilla rotilla ja kaksi hiirillä. Myös 5,6 ppm altistetuilla rotilla havaittiin kaksi levyepiteelikarsinoomaa, jota esiintyy rotilla erittäin harvoin. Kaikille 5,6 ppm tai 14,3 ppm altistetuille eläimille kehittyi myös nenäepiteelin dys- ja metaplasiaa. Monticello ym. (1990, 1996) altistivat F344-rottia formaldehydille 0,7-15 ppm pitoisuudella ja analysoivat myös nenäepiteelisolujen proliferaatiota altistuksen kestätyä 6, 12 tai 18 kk. Monticellon ja Kernsin tulokset osoittivat selkeästi, että pysyvä ja pitoisuusriippuvainen proliferaation kiihtyminen on formaldehydin karsinogeenisuuden keskeinen mekanismi (Swenberg ym. 2013). Sekä soluproliferaatio että kasvainten esiintyminen lisääntyivät huomattavasti, kun formaldehydikonsentraatio oli ≥ 6 ppm. Myös muut tutkimukset ovat osoittaneet, että yli 6 ppm pitoisuudella nenäontelon pahanlaatuisten

kasvainten määrä lisääntyy huomattavasti. (Feron ym. 1988, Woutersen ym. 1989, Kamata ym. 1997). Koe-eläimistä herkimpiä formaldehydin aiheuttamalle nenäontelon levyepiteelikarsinoomalle ovat F344- ja Sprague-Dawley-rotat, kun taas Wistar-rotat eivät ole niin herkkiä (Nielsen ym. 2013). Rotat puolestaan ovat hiiriä ja hamstereita (Syrian Golden) herkempiä. Levyepiteelikarsinooman annos-vaste on rotilla ei-lineaarinen ja NOAEL-arvo on 2 ppm (Nielsen ja Wolkoff 2010).

Andersen ym. (2010) havaitsivat, että kun hengitysilman formaldehydipitoisuus nousi ≥ 2 ppm, kehittyi F344- rotille nasaalileesioita (tulehdus, levyepiteelin metaplasia, epiteelisolujen dysaplasia). Useiden tutkimusten tulosten perusteella Gelbke ym. (2014) määrittivät nenäontelon histopatologisten löydösten NOAEC-arvoksi 1 ppm.

Kuper ym. (2011) tutkivat formaldehydin aiheuttamia solumuutoksia Fischer-344 rottien ja B6C3F1- hiirien veri- ja imukudoksessa. Neljän viikkoa kestäneissä altistuksissa pitoisuudet vaihtelivat välillä 0,5 ppm-15 ppm. Tutkimuksessa analysoitiin histopatologisia ja immunohistokemiallisia parametrejä (proliferaatio) ylähengitysteiden imusolmukkeista ja nenä-nielun imukudoksesta. Kokeissa havaittiin ainoastaan yksinkertaista hyperplasiaa 15 ppm altistettujen rottien nenänielun imukudosepiteelin soluissa. Imusolmukkeissa ei havaittu vaikutuksia, eikä hiirillä havaittu muitakaan formaldehydin aiheuttamia vaikutuksia. Näin ollen tulokset eivät viitanneet siihen, että formaldehydi aiheuttaisi systeemitason neoplasioita, kuten leukemiaa, reagoimalla paikallisesti imusolmukkeiden kanssa.

Eläinkokeissa ei ole saatu riittävää näyttöä formaldehydin syöpävaarallisuudesta ihon tai ruoansulatuskanavan kautta tapahtuneen altistuksen seurauksena (ECHA 2011). Myöskään hengitetyn formaldehydin aiheuttamasta veri- tai imukudossyövän lisääntyneestä riskistä tai muiden kudosten kuin ylähengitysteiden syövästä ei ole eläinkokeissa riittävää näyttöä (Nielsen ja Wolkoff 2010, WHO 2010, Golden 2011, Rhomborg ym. 2011). Formaldehydin ihmiselle aiheuttamaa syöpäriskiä arvioitaessa keskeistä onkin hengitystiealtistumisen seurauksena hiirillä ja rotilla toistuvasti havaitut hyvälaatuiset kasvaimet (papilloomat, adenoomat) sekä nenäontelon levyepiteelikarsinoomat (WHO 2010, ECHA 2012). Levyepiteelikarsinoomien kehittämisessä proliferaation kiihtyminen yli 2 ppm formaldehydipitoisuudella on keskeinen syntymekanismi (Nielsen ym. 2013). Myös formaldehydialtistukseen liittyviä histonimodifikaatioita ja syöpään liittyvien geenien ilmentymismuutoksia on esitetty transformaatiomekanisminä *in vitro*- kokeissa (Chen 2017).

Lisääntymistoksisuus

Formaldehydin ei ole osoitettu pääsevän keuhkoista verenkiertoon, joten lisääntymis- tai kehitystoksiset vaikutukset ovat hengitystiealtistumisen seurauksena epätodennäköisiä (Collins ym. 2001, SCOEL 2016). Muutamissa eläinkokeissa on kuitenkin raportoitu formaldehydille hengitysteiden kautta altistetuissa rotissa lisääntymistoksisia vaikutuksia, kuten sukusolujen määrän laskua, sikiökehityksen muutoksia, tai kelta-ruhasen ja istukan koon pienenemistä (Trasher ja Kilburn 2001 viitattu Duong ym. 2011, Tang 2006 viitattu Duong 2011). Kanien altistaminen koko tiineyden ajan 12 ppm formaldehydipitoisuudelle johti häiriöihin sikiönkehityksessä (Al-Saraj 2009 viitattu Duong 2011).

Hiirillä formaldehydin lisääntymistoksisia vaikutuksia inhalaatioaltistuksen jälkeen ei tiettävästi ole tutkittu. Kun hiirille sen sijaan annettiin ip-injektiolla liuoksena 35 % formaldehydialtistus (annos 50 mg/kg bw), ei metafaasi1-vaiheen spermatoosyiteissä havaittu kromosomimuutoksia, kun taas dominanttiletaalitestissä pre- ja postimplantaatio häviämä oli kaksinkertainen kontroleihin verrattuna (Fontignie-Houbrechst 1981). Ip-injektiolla annettu formaldehydi (1/4-1/16 letaaliannoksesta) aiheutti albiinorotilla alentunutta hedelmällisyyttä, sperman laadun huononemista ja annos-vasteisia vaikutuksia dominanttiletaalitestissa (Odeigah 1997). Ip-injektiolla sukusolut voivat altistua suoraan ja vaikutukset johtuvat mahdollisesti siitä. (SCOEL 2016)

Formaldehydin raja-arvot ja riskiarviointi

WHO (2010) on asettanut formaldehydin sisäilman raja-arvopitoisuudeksi 0,1 mg/m³, mikä ei saa ylittyä minkään tahansa 30 minuutin aikana mitattuna. Raja-arvolla pyritään ehkäisemään sekä formaldehydin akuutteja, että pitkäaikaisvaikutuksia; ärsytysvaikutuksia silmissä ja hengitysteissä sekä syöpää. WHO:n raja-arvon perusteena on Langin ym. (2008) tutkimuksen NOAEL-arvo 0,5 ppm ja riskinarvioinnissa on käytetty annos-vaste- ja hajukynnysperusteista arviointikerrointa 5.

Formaldehydin REACH-rekisteröinnin yhteydessä on ilmoitettu inhalaatioaltistumisen paikallisten vaikutusten DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) 0,375 mg/m³ ja systeemisten vaikutusten DNEL- arvoksi 9 mg/m³. (ECHA 2018b)

Työpaikoille asetetuissa hengitysilman formaldehydin raja-arvopitoisuuksissa on maakohtaista vaihtelua (taulukko 3).

Formaldehydin silmä-ärsyttävyys on ihmisillä herkkä altistumisen mittari ja siitä löytyy luotettavaa tutkimustietoa (DECOS 2003, NEG, 2003). Silmä- ja ylähengitystieärsytystä välttämällä oletetaan, että välttyään myös formaldehydin sytotoksisilta vaikutuksilta, joita on havaittu sensorista ärsytystä korkeammilla pitoisuuksilla (Brüning 2014). Sensoriseen ärsytykseen perustuva OEL-arvo sisältää ihmisellä näin ollen laajan turvamarginaalin formaldehydin paikallisille solutoksisille vaikutuksille, joilla puolestaan on keskeinen merkitys ylähengitysteiden syöpäriskiä arvioitaessa.

SCOEL suosittaa seuraavia formaldehydin raja-arvoja työpaikolle: TWA (8 h) 0,3 ppm; STEL 0,6 ppm. Tässä suosituksessa keskeisiä ovat ärsytysvaikutukset (koe-eläimet, epidemiologiset tutkimukset, vapaaehtoiset) sekä koe-eläimillä havaitut paikalliset syövät, syöpää edistävät mekanismit ja epidemiologinen näyttö. Kahdessa formaldehydin objektiivista sensorista ärsytystä yhteensä 62 vapaaehtoisella mitanteessa tutkimuksessa NOAEC-arvo oli 0,3 ppm + altistuspiikit 0,6 ppm ja tasaisen altistuksen NOAEC oli 0,5 ppm (Lang ym. 2008, Mueller ym. 2013). SCOEL-suositus perustuu lähinnä näissä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa havaittuihin objektiivisiin ärsytysvaikutuksiin, joissa on subjektiivista ärsytystä vähemmän sekoittavia tekijöitä. SCOEL-raportin mukaan turvakertoimia ei tarvita, sillä yksilönväliset vaihtelut formaldehydin ärsytysvasteissa ovat vähäisiä (Paustenbach ym. 1997, Mueller ym. 2013, Brüning ym. 2014). Brüning ym. (2014) esittivät, että lajenvälinen ekstrapolointikerroin on paikallisen ärsyttävyyden osalta 3 tai 2 (formaldehydin käyttäytyminen hengitysteissä ihmisillä verrattuna rottiin). Näin myös eläinkokeiden histopatologisten löydösten NOAEC-arvosta 1 ppm (Gelbke ym. 2014) päästäisiin OEL-arvoon 0,5 ppm tai 0,3 ppm. Näitä ehdotettuja raja-arvoja pienemmillä pitoisuuksilla oletetaan myös, että eksogeenisten DNA-adduktien määrä on hyvin alhainen endogeenisiin addukteihin verrattuna (Lu 2011). Raja-arvot suojaavat työntekijöitä myös hajun ja häiritsevyyden aiheuttamilta oireilta.

SCOEL ei ehdota biologista raja-arvoa (BLV) tai biologista ohjearvoa (BGV). Työympäristössä esiintyvien hengitysilman formaldehydipitoisuuksien ei oleteta vaikuttavan virtsan tai veren eksogeenisen formaldehydin pitoisuuteen.

HTP-arvon perusteet

SCOEL on esittänyt formaldehydin työhygieeniseksi raja-arvoksi (OEL) 0,3 ppm (TWA 8 h) ja 0,6 ppm (STEL).

HTP-arvoa asetettaessa keskeistä on formaldehydin paikallinen ärsyttävyys ja karsinogeenisuus.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että formaldehydin aiheuttamia haittoja voidaan vähentää asettamalla seuraavat työpaikan ilman epäpuhtauksien haitallisiksi tunnetut pitoisuudet (HTP-arvot):

HTP: 0.3 ppm; 0.37 mg/m³ (8 h).

HTP: 0,6 ppm; 0,74 mg/m³ (15 min).

Arvot on asetettu ärsytysvaikutusten perusteella ja ne sisältävät siten turvamarginaalin syöpäriskiin liittyville paikallisille solutoksisille vaikutuksille. Tätä tukee myös DNA-adduktidata (Lu 2011).

Formaldehydin ei ole havaittu pahentavan astmaoireita alle 1 ppm pitoisuuksilla, joten astmaatikot eivät muodosta erityisen altista populaatiota tyypillisillä työpaikkojen ilman formaldehydipitoisuuksilla. (SCOEL 2016)

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on asetettu seuraavia työpaikkojen ilman raja-arvopitoisuuksia formaldehydille:

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Alankomaat	2007		0,15		0,5	
Australia	2011	1	1,2	2	2,5	
Belgia	2014			0,3	0,38	
Espanja	2010			0,3	0,37	
Etelä-Korea		0,5	0,75	1	1,5	
Irlanti	2011	2	2,5	2*	2,5*	*Kattoarvo
Iso-Britannia	2011	2	2,5	2	2,5	
Itävalta	2011	0,5	0,6	*0,5	*0,6	*Kattoarvo
Japani	2015	0,1	0,12			
Kanada (Ontario)	2013			1		Kattoarvo 1,5 ppm
Kanada (Québec)	2010			*2	*3	*Kattoarvo
Kiina					*0,5	*Kattoarvo
Latvia			0,5			
Norja	2011	0,5	0,6	1	1,2	
Puola	2002		0,5		1	
Ranska	2012	0,5		1		
Ruotsi	2011	0,3	0,37	*0,6	*0,74	*Kattoarvo
Saksa (AGS)	2006	0,3	0,37	*0,6	*0,74	*Kattoarvo
Saksa (DFG)	2015	0,3	0,37	*0,6	*0,74	*Kattoarvo
Singapore				0,3	0,37	
Suomi	2012	0,3	0,37	*1	*1,2	*Kattoarvo
Sveitsi	2015	0,3	0,37	0,6	0,74	
Tanska	2011	0,3	0,4	0,3	0,4	
Unkari	2000		0,6		0,6	
USA (NIOSH)	2007	0,016		*0,1		*Kattoarvo
USA (OSHA)	2006	0,75		2		
Uusi-Seelanti	2013	0,5		1*		*Kattoarvo
Suomi, ehdotus	2018	0,3	0,37	0,6	0,74	

(SCOEL 2016, IFA 2018b)

Viitteet

- Albertini RJ, Kaden DA. 2017. Do chromosome changes in blood cells implicate formaldehyde as a leukemogen? *Crit Rev Toxicol.* Feb; 47(2): 145-184.
- Andersen ME, Clewell HJ 3rd, Bermudez E, Willson GA, Thomas RS. 2008. Genomic signatures and dose-dependent transitions in nasal epithelial responses to inhaled formaldehyde in the rat. *Toxicol Sci.* Oct; 105 (2) : 368-83.
- Andersen ME, Clewell HJ, Bermudez E, Dodd DE, Dodd DE, Willson GA, Campbell JL, Thomas RS. 2010. Formaldehyde: integrating dosimetry, cytotoxicity, and genomics to understand dose-dependent transitions for an endogenous compound. *Toxicol Sci.* 118:716–731.
- Amiri A, Turner-Henson A. 2017. The Roles of Formaldehyde Exposure and Oxidative Stress in Fetal Growth in the Second Trimester. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* Jan - Feb; 46 (1):51-62.
- Asgharian B, Price OT, Schroeter JD, Kimbell JS, Singal M. 2012. A lung dosimetry model of vapor uptake and tissue disposition. *Inhal Toxicol.* 24: 182–193.
- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Diseases Registry]. 1999. Toxicological profile for formaldehyde. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. 2009. Mortality From Lymphohematopoietic Malignancies Among Workers in Formaldehyde Industries: The National Cancer Institute Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 101(10):751–761.
- Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. 2013. Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries: an update of the NCI Cohort. *Am J Ind Med.* 56:1015–1026.
- Berglund B, Höglund A, Esfandabad HS. 2012. A bisensory method for odour and irritation detection of formaldehyde and pyridine. *Chem Percept.* 5: 146–157.
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. 2014. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol.* Oct; 88 (10):1855-79.
- Casanova M, Heck Hd'A. 1987. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H] - and [14C] formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol.* Jun 15; 89 (1):105-21.

Casanova M, Heck HD, Everitt JI, Harrington WW Jr, Popp JA. 1988. Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol.* Aug; 26 (8): 715-6.

Casanova M, Deyo DF, Heck HD. 1989. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol.* Apr; 12(3):397-417.

Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA, Heck HD. 1991. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol.* Aug; 17(2):409-28.

Casanova M, Morgan KT, Gross EA, Moss OR, Heck HA. 1994. DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundam Appl Toxicol.* Nov; 23(4):525-36.

Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F. 2006. The bronchial response to inhaled formaldehyde. *Rev Mal Respir.* 23(1 Suppl):3S25–34

Checkoway H, Boffetta P, Mundt DJ, Mundt KA. 2012. Critical review and synthesis of the epidemiologic evidence on formaldehyde exposure and risk of leukemia and other lymphohematopoietic malignancies. *Cancer Causes Control*, 23, 1747-66.

Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PS, Mundt KA. 2015. Formaldehyde Exposure and Mortality Risks From Acute Myeloid Leukemia and Other Lymphohematopoietic Malignancies in the US National Cancer Institute Cohort Study of Workers in Formaldehyde Industries. *J Occup Environ Med.* Jul; 57(7):785-94.

Chen D, Fang L, Mei S, Li H, Xu X, Des Marais TL, Lu K, Liu XS, Jin C. 2017. Regulation of Chromatin Assembly and Cell Transformation by Formaldehyde Exposure in Human Cells. *Environ Health Perspect.* Sep 21; 125(9):097019.

Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. 2003. Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst.* Nov 5; 95(21):1608-15.

Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. 2014. Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *Am J Epidemiol.* Jun 1; 179(11):1301-11.

- Collins JJ, Ness R, Tyl RW, Krivanek N, Esmen NA, Hall TA. 2001. A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* Aug; 34(1):17-34.
- Cosma GN, Wilhite AS, Marchok AC. 1988. The detection of DNA-protein cross-links in rat tracheal implants exposed in vivo to benzo[a]pyrene and formaldehyde. *Cancer Lett.* 1988 Sep-Oct; 42(1-2):13-21.
- Costa S, Carvalho S, Costa C, Coelho P, Silva S, Santos LS, Gaspar JF, Porto B, Laffon B, Teixeira JP. 2015. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis.* Jul; 30(4):463-73.
- DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft]. 2014. Formaldehyde [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–16.
- DECOS [Dutch Expert Committee on Occupational Standards]. 2003. Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands.
- Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP, Zhang L. 2011. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutat Res.* Nov-Dec; 728(3):118-38.
- ECHA [European Chemicals Agency]. 2011. CLH report. Proposal for harmonized classification and labelling, substance name: formaldehyde. Helsinki: Submitted 28 Sep 2011 by ANSES (on behalf of the French MSCA).
- ECHA [European Chemicals Agency]. 2012. RAC (Committee for Risk Assessment) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of formaldehyde. Adopted 30 November 2012. ed. Helsinki: [European Chemicals Agency \(ECHA\)](#).
- [ECHA \[European Chemicals Agency\]. 2018a. Formaldehyde. Substance information.](#)
- [ECHA \[European Chemicals Agency\]. 2018b. Formaldehyde. Registration dossier.](#)
- EPA [U.S. Environmental Protection Agency]. 2010. IRIS Toxicological Review of Formaldehyde (Inhalation) (External Review Draft 2010). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-10/002A.
- Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, Cabanes PA, Lambrozo J, Aubier M. 2007. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspect.* Feb; 115(2):210-4.

- Feron VJ, Bruyntjes JP, Woutersen RA, Immel HR, Appelman LM. 1988. Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett.* Feb; 39(1):101-11.
- Fontignie-Houbrechts N. 1981. Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat Res.* Jan; 88(1):109-14.
- Gelbke HP, Gröters S, Morfeld P. 2014. Lowest adverse effects concentrations (LOAECs) for formaldehyde exposure. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014 Oct; 70(1):340-8.
- Golden R. 2011. Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards. *Crit Rev Toxicol.* 41: 672–721.
- Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2003. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst.* Nov 5; 95(21):1615-23.
- Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2004. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol.* Jun 15; 159(12):1117-30.
- Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, Blair A, Hayes RB. 2009. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst.* Dec 16; 101(24):1696-708.
- Hedberg JJ, Backlund M, Strömberg P, Lönn S, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Höög JO. 2001. Functional polymorphism in the alcohol dehydrogenase 3 (ADH3) promoter. *Pharmacogenetics.* Dec; 11(9):815-24.
- Hubal EA, Schlosser PM, Conolly RB, Kimbell JS. 1997. Comparison of inhaled formaldehyde dosimetry predictions with DNA-protein cross-link measurements in the rat nasal passages. *Toxicol Appl Pharmacol.* Mar; 143(1):47-55.
- IFA [Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance]. 2018a. [GESTIS Substance Database. Formaldehyde.](#)
- IFA [Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance]. 2018b. [GESTIS International Limit Values Database. Formaldehydi.](#)
- IARC [International Agency for Research on Cancer]. 2006. Formaldehyde. 88, 37-326. *Mono-graphs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans.* Lyon: IARC.

- IARC [International Agency for Research on Cancer]. 2012. Formaldehyde. 100F, 401-435. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon: IARC.
- Jiang S, Yu L, Cheng J, Leng S, Dai Y, Zhang Y, Niu Y, Yan H, Qu W, Zhang C, Zhang K, Yang R, Zhou L, Zheng Y. 2010. Genomic damages in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms of three glutathione S-transferases in workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res.* 695:9–15.
- Just W, Zeller J, Riegert C, Speit G. 2011. Genetic polymorphisms in the formaldehyde dehydrogenase gene and their biological significance. *Toxicol Lett.* Nov 30; 207(2):121-7.
- Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Saito M, Kurokawa Y. 1997. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sci.* Aug; 22(3):239-54.
- Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. 1983. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* Sep; 43(9):4382-92.
- Kleinnijenhuis AJ, Staal YC, Duistermaat E, Engel R, Woutersen RA. 2013. The determination of exogenous formaldehyde in blood of rats during and after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol.* Feb; 52:105-12.
- Kuehner S, Schlaier M, Schwarz K, Speit G. 2012. Analysis of leukemia-specific aneuploidies in cultured myeloid progenitor cells in the absence and presence of formaldehyde exposure. *Toxicol Sci.* Jul; 128(1):72-8.
- Kuper CF, Oostrum L, Ma-Hock L, Durrer S., Woutersen RA. 2011. Hyperplasia of the lymphoepithelium of NALT in rats but not in mice upon 28-day exposure to 15 ppm formaldehyde vapor. *Exp Toxicol Pathol* Jan; 63(1-2):25-32.
- Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Prista J, Gomes MC, Brito M. 2011. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde--the case of histopathology laboratories. *Mutat Res.* Mar 18; 721(1):15-20.
- Lam CW, Casanova M, Heck HD. 1985. Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch Toxicol.* Dec; 58(2):67-71.
- Lang I, Bruckner T, Triebig G. 2008. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 50: 23–36.

- Li L, Hua L, He Y, Bao Y. 2017. Differential effects of formaldehyde exposure on airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS One*. 7; 12(6):e0179231.
- Lu K, Collins LB, Ru H, Bermudez E, Swenberg JA. 2010. Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicol Sci*. Aug; 116(2):441-51.
- Lu K, Moeller B, Doyle-Eisele M, McDonald J, Swenberg JA. 2011. Molecular Dosimetry of N2-hydroxymethyl-dG DNA Adducts in Rats Exposed to Formaldehyde. *Chem Res Toxicol*. Feb 18; 24(2): 159–161.
- Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Cassidy LD, Lucas LJ, Esmen NA, Gathuru IM. 2002. Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Toxicol Ind Health*. Jul; 18(6):257-68.
- Marsh GM, Youk AO. 2004. Reevaluation of mortality risks from leukemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul Toxicol Pharmacol*. Oct; 40(2):113-24.
- Marsh GM, Youk AO, Morfeld P. 2007. Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *Regul Toxicol Pharmacol*. Feb; 47(1):59-67.
- Marsh GM, Morfeld P, Zimmerman SD, Liu Y, Balmert LC. 2016. An updated re-analysis of the mortality risk from nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *J Occup Med Toxicol*. Mar 2; 11:8.
- McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. 2010. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ Health Perspect*. Mar; 118(3):313-7.
- Meng F, Bermudez E, McKinzie PB, Andersen ME, Clewell HJ, Parsons BL. 2010. Measurement of tumor-associated mutations in the nasal mucosa of rats exposed to varying doses of formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol*. 57: 274–283.
- Meyers AR, Pinkerton LE, Hein MJ. 2013. Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde: update and internal comparisons. *Am J Ind Med*. Sep; 56(9):1027-39.
- Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, Popp JA. 1989. Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol*. Mar; 134(3):515-27.

Monticello TM, Morgan KT, Hurtt ME. 1990. Unit length as the denominator for quantitation of cell proliferation in nasal epithelia. *Toxicol Pathol.* 18: 24–31.

Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, Starr TB, Gibson JE, Morgan KT. 1996. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res.* 56:1012–1022

Moeller BC, Lu K, Doyle-Eisele M, McDonald J, Gigliotti A, Swenberg JA. 2011. Determination of N2-hydroxymethyl-dG Adducts in Nasal Epithelium and Bone Marrow of Non-human Primates following 13CD2-Formaldehyde Inhalation Exposure. *Chem Res Toxicol.* Feb 18; 24(2): 162–164.

Mueller JU, Bruckner T, Triebig G. 2013. Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males. *Int Arch Occup Environ Health.* Jan; 86(1):107-17.

Mundt KA, Gallagher AE, Dell LD, Natelson EA, Boffetta P, Gentry PR. 2017. Does occupational exposure to formaldehyde cause hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells? *Crit Rev Toxicol.* Aug; 47(7):592-602.

NCBI [National Center for Biotechnology Information]. 2018. PubChem Compound Database; CID=712, (accessed Apr. 9, 2018).

NEG [Nordic Expert Group]. 2003. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 132. Formaldehyde.

Nielsen GD, Hougaard KS, Larsen ST, Hammer M, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Alarie Y. 1999. Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice. *Hum Exp Toxicol.* Jun; 18(6):400-9.

Nielsen GD, Wolkoff P. 2010. Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Arch Toxicol.* Jun;84(6):423-46.

Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. 2013. Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. *Arch Toxicol,* 87, 73–98.

NRC [National Research Council of the National Academies]. 2014. Review of the formaldehyde assessment in the National Toxicology Program, 12th Report on Carcinogens. The National Academies Press, Washington. ISBN-13: 978-0-309-31227-1.

NTP [National Toxicology Program]. 2010. Final report on carcinogens background document for formaldehyde. Rep Carcinog Backgr Doc: i-512.

Odeigah PG. 1997. Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat Res.* Mar 17; 389(2-3):141-8.

OECD [Organisation for Economic Co-operation and Development]. 2002. SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14. Formaldehyde. Paris, France, March 2002.

Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T, Schachter N, Smith R, Swenberg J, Witschi H, Horowitz SBJ. 1997. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *Toxicol Environ Health.* Feb 21; 50(3):217-63.

Petteffi GP, da Silva LB, Antunes MV, Wilhelm C, Valandro ET, Glaeser J, Kaefer D, Linden R. 2016. Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Occup Environ Med.* Oct; 32(10):1763-73.

Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. 2004. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med.* Mar; 61(3):193-200.

Rhomberg LR, Bailey LA, Goodman JE, Hamade AK, Mayfield D. 2011. Is exposure to formaldehyde in air causally associated with leukemia?--A hypothesis-based weight-of-evidence analysis. *Crit Rev Toxicol.* Aug; 41(7):555-621.

Shaham J, Bomstein Y, Gurvich R, Rashkovsky M, Kaufman Z. 2003. DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occup Environ Med.* Jun; 60(6):403-9.

Schlosser PM. 1999. Relative roles of convection and chemical reaction for the disposition of formaldehyde and ozone in nasal mucus. *Inhal Toxicol.* Oct; 11(10):967-80.

Schroeter JD, Campbell J, Kimbell JS, Conolly RB, Clewell HJ, Andersen ME. 2014. Effects of endogenous formaldehyde in nasal tissues on inhaled formaldehyde dosimetry predictions in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicol Sci.* Apr; 138(2):412-24.

SCOEL [Scientific Committee on Occupational Health]. 2016. SCOEL/REC/125. Formaldehyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Bolt HM, Johanson G, Nielsen GD, Papameletiou D, Klein CL. Adopted 30 June 2016. 77 p.

- Siew SS, Kauppinen T, Kyrrönen P, Heikkilä P, Pukkala E. 2012. Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Manag Res.* 4:223-32.
- Speit G, Schmid O, Fröhler-Keller M, Lang I, Triebig G. 2007. Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells. *Mutat Res.* Mar 5; 627(2):129-35.
- Speit G, Zeller J, Schmid O, Elhajouji A, Ma-Hock L, Neuss S. 2009. Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutat Res.* Jun-Jul; 677(1-2):76-85.
- Speit G, Schütz P, Weber I, Ma-Hock L, Kaufmann W, Gelbke HP, Durrer S. 2011. Analysis of micronuclei, histopathological changes and cell proliferation in nasal epithelium cells of rats after exposure to formaldehyde by inhalation. *Mutat Res.* Apr 3; 721(2):127-35.
- Speit G, Ladeira C, Linsenmeyer R, Schütz P, Högel J. 2012. Re-evaluation of a reported increased micronucleus frequency in lymphocytes of workers occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res.* May 15;744(2):161-6.
- STM [Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö]. 2016. HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2016:8.
- Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, Gao L, Upton PB, Nakamura J, Starr TB. 2011. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicol Sci.* Mar; 120 Suppl 1:S130-45.
- Swenberg JA, Moeller BC, Lu K, Rager JE, Fry RC, Starr TB. 2013. Formaldehyde carcinogenicity research: 30 years and counting for mode of action, epidemiology, and cancer risk assessment. *Toxicol Pathol.* Feb; 41(2):181-9.
- Tong Z, Han C, Luo W, Wang X, Li H, Luo H, Zhou J, Qi J, He R. 2013. Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age (Dordr).* Jun;35(3):583-96.
- TTL [Työterveyslaitos]. 2006. Taskinen H, Lindbohm M-L, Frilander H. Ohjeet vaaran arvioimisesta erityisäitiysvapaan tarvetta harkittaessa. Työterveyslaitos, Helsinki. ISBN: 951-802-523-1
- TTL [Työterveyslaitos]. 2018a. Onnettomuuden vaaraa aiheuttavat aineet –turvallisuusohjeet. Formaldehydi. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL [Työterveyslaitos]. 2018b. Kemikaalit ja työ –altistumistietosivusto. Formaldehydi. Työterveyslaitos, Helsinki.

TTL [Työterveyslaitos]. 2018c. Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki.

TTL [Työterveyslaitos]. 2018d. FINJEM (Finnish job-exposure matrix)- altistumistietokannan. Työterveyslaitos, Helsinki.

Ye X, Ji Z, Wei C, McHale CM, Ding S, Thomas R, Yang X, Zhang L. 2013. Inhaled formaldehyde induces DNA-protein crosslinks and oxidative stress in bone marrow and other distant organs of exposed mice. *Environ Molec Mutag*, 54,705-18.

Yu R, Lai Y, Hartwell HJ, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Bodnar WM, Starr TB, Swenberg JA. 2015. Formation, Accumulation, and Hydrolysis of Endogenous and Exogenous Formaldehyde-Induced DNA Damage. *Toxicol Sci*. Jul; 146(1):170-82.

Zeller J, Neuss S, Mueller JU, Kühner S, Holzmann K, Högel J, Klingmann C, Bruckner T, Triebig G, Speit G. 2011. Assessment of genotoxic effects and changes in gene expression in humans exposed to formaldehyde by inhalation under controlled conditions. *Mutagenesis*. 26:555–561.

Zeller J, Högel J, Linsenmeyer R, Teller C, Speit G. 2012. Investigations of potential susceptibility toward formaldehyde-induced genotoxicity. *Arch Toxicol*. Sep; 86(9):1465-73.

Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. 2009. Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res*. Mar-Jun; 681(2-3):150-68.

Zhang L, Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith MT, Sonawane BR. 2010a. Formaldehyde and leukemia: epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. *Environ Mol Mutagen*. Apr; 51(3):181-91.

Zhang L, Tang X, Rothman N, Vermeulen R, Ji Z, Shen M, Qiu C, Guo W, Liu S, Reiss B, Freeman LB, Ge Y, Hubbard AE, Hua M, Blair A, Galvan N, Ruan X, Alter BP, Xin KX, Li S, Moore LE, Kim S, Xie Y, Hayes RB, Azuma M, Hauptmann M, Xiong J, Stewart P, Li L, Rappaport SM, Huang H, Fraumeni JF Jr, Smith MT, Lan Q. 2010b. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Jan; 19(1):80-8.

Valtioneuvoston asetus lisääntymisterveydelle työssä vaaraa aiheuttavista tekijöistä ja vaaran torjunnasta 603/2015. 2015.

Viegas S, Ladeira C, Nunes C, Malta-Vacas J, Gomes M, Brito M, Mendonca P, Prista J. 2010. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: A study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *J Occup Med Toxicol*. Aug 20; 5(1):25.

WHO [World Health Organization]. 2010. Guidelines for indoor air quality. Selected pollutants. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Wolkoff P, Nielsen GD. 2010. Non-cancer effects of formaldehyde and relevance for setting an indoor air guideline. *Environ Int.* Oct; 36(7):788-99.

Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. 1989. Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J Appl Toxicol.* Feb; 9(1):39-46.