

# Evaluación genotóxica en individuos expuestos al formaldehído en los departamentos médico legales de la Policía Judicial del Ecuador

Luis Guaico-Pazmiño <sup>(1)</sup>, Laura Villavicencio-Cedeño <sup>(2)</sup>, Santiago Araujo <sup>(3)</sup>,  
María Eugenia Sánchez <sup>(3)</sup>, Washington Paz <sup>(4)</sup>, Marlon Oviedo <sup>(1,4)</sup>, César Paz-y-Miño <sup>(3)</sup>

## Resumen

**Contexto:** El formaldehído es un importante químico con muchos derivados y usos comerciales. Estudios epidemiológicos en poblaciones ocupacionalmente expuestas a formaldehído lo asocian con un número de efectos biológicos en humanos.

**Objetivo:** Determinar los posibles daños cromosómicos ocasionados en población expuesta a formaldehído.

**Diseño:** Transversal.

**Lugar y sujetos:** 40 médicos legistas y disectores de los Departamentos Médicos Legales de Quito, Guayaquil y Cuenca expuestos a formaldehído (grupo expuesto) y 40 empleados administrativos de la misma institución (grupo control).

**Mediciones principales:** Análisis de 100 metafases en cultivo estándar y 100 en cultivo con afidicolina por cada individuo.

**Resultados:** En el cultivo estándar del grupo ocupacionalmente expuesto a formaldehído no se observó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control. En el cultivo con afidicolina se observó un mayor número de metafases alteradas en el grupo expuesto que en el control (1.6% vs. 0.35%;  $p=0.027$ ). En general no se registró aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales estadísticamente significativas.

**Conclusión:** Los resultados demuestran que la exposición a formaldehído induce alteraciones en metafases de linfocitos de sangre periférica del personal que labora en las morgues de los Departamentos Médico Legales, aunque las diferencias no fueron significativas.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2013; 38: 43-48

1 Unidad de Delitos Flagrantes. Fiscalía General del Estado. Quito- Ecuador.  
2 Servicio de Atención Integral. Fiscalía General del Estado. Manabí-Ecuador.  
3 Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de las Américas. Quito-Ecuador.  
4 Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

**Correspondencia:**  
Dr. Luis Guaico Pazmiño.  
**Email:**  
www.luisgerardo@hotmail.com

Dr. César Paz-y-Miño.  
**Email:**  
iib-udla@udla.edu.ec

**Palabras clave**  
Cromosoma, Aberraciones cromosómicas, Linfocitos, Exposición ocupacional, Formaldehído.

**Recibido:**  
25 – Septiembre – 2013  
**Aceptado:**  
14 – Octubre – 2013

## Genotoxic evaluation in individuals exposed to formaldehyde in forensic departments of the Judicial Police of Ecuador

### Abstract

**Background:** Formaldehyde is an important chemical with many commercial uses and derivatives. Epidemiological studies in occupationally exposed populations showed an association of formaldehyde with some biological effects in humans.

**Objective:** To determine the possible chromosomal damage in people exposed to formaldehyde.

**Design:** Cross-sectional study.

**Subjects and setting:** 40 forensic pathologists and dissectors from Legal Medicine Departments of Quito, Guayaquil and Cuenca exposed to formaldehyde (exposed group) and 40 administrative employees of the same institution (control group).

**Main measurements:** We analyzed 100 metaphases in standard culture and 100 in aphidicolin culture per individual.

**Results:** In the standard culture we did not observe any statistically significant differences in the formaldehyde exposed group to as compared to the control group. In the aphidicolin culture we observed an increased number of altered metaphases compared to control group (1.6% vs. 0.35%;  $p=0.027$ ). In general, we did not register statistically significant chromosomal numerical and structural chromosomal aberrations.

**Conclusion:** The results demonstrate that exposure to formaldehyde induces altered metaphases in peripheral blood lymphocytes of people working on murder investigations in legal medicine departments; however these are not statistically significant.

**Key words**  
Chromosome, Chromosomal aberrations, Lymphocytes, Occupational exposure, Formaldehyde.



Artículo con licencia  
Creative Commons 4.0  
Internacional  
para Reconocimiento  
– No comercial  
– Sin obras Derivadas

## Introducción

El formaldehído es un importante químico con muchos derivados y usos comerciales. Estudios epidemiológicos en poblaciones ocupacionalmente expuestas a formaldehído lo asocian con un número de efectos biológicos en humanos semejantes a sensibilización de la piel <sup>[1]</sup>, conjuntivitis e inflamación de la vía aérea superior <sup>[2]</sup>. En modelos de experimentación animal como roedores se observó que de 6 a 15 partes por millón (p.p.m) de formaldehído causa el desarrollo de carcinoma nasal <sup>[3]</sup>. La exposición a formaldehído está asociada con cáncer nasal <sup>[4]</sup>, cáncer bucal y faríngeo <sup>[5]</sup> y leucemia <sup>[6, 7]</sup>. La Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer <sup>[8]</sup> reclasificó recientemente al formaldehído del grupo 2A (probablemente carcinógeno en humanos) a grupo 1 (carcinógeno en humanos) y concluyó que hay una fuerte pero no suficiente evidencia para una asociación causal entre leucemia y una exposición ocupacional a formaldehído. La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de Estados Unidos (OSHA), estableció desde 1992 que el límite de exposición permisible (PEL) para el formaldehído es de 0.75 p.p.m, calculado como un límite de exposición en ambiente de 8 horas <sup>[9]</sup>.

El daño cromosómico en humanos expuestos a carcinógenos conocidos o sospechosos es estudiado a través de varios marcadores biológicos. La exposición a algún genotóxico, puede producir, dependiendo del tipo de lesión inducido sobre el ADN, anomalías cromosómicas que pueden ser detectadas mediante técnicas citogenéticas <sup>[10, 11]</sup>. Los linfocitos de sangre periférica se emplean como células centinela ideales para la evaluación de aberraciones cromosómicas provocadas por agentes con potencial genotóxico <sup>[10]</sup>. El monitoreo de daños cromosómicos es un mecanismo muy útil para dar seguimiento a poblaciones expuestas a genotóxicos ya que permite la evaluación total del genoma celular <sup>[12]</sup>, muchos estudios reportan resultados positivos que indican que el formaldehído es capaz de inducir una serie de daños genotóxicos, afectando el ADN de los linfocitos y posiblemente otras células derivadas de la médula ósea <sup>[13]</sup>.

Los hallazgos de estudios de linfocitos en sangre de personas expuestas a formaldehído son contradictorios. En trabajadores expuestos a formaldehído de una fábrica manufacturera y procesadora <sup>[14]</sup>, como también en trabajadores de laboratorio de Patología <sup>[15]</sup> no hubo

un incremento significativo en la incidencia de aberraciones cromosómicas cuando se comparó con individuos no expuestos. En contraste, algunos autores han observado un incremento del nivel de aberraciones cromosómicas en trabajadores de la industria maderera expuestos a formaldehído <sup>[16]</sup>. Un análisis de fragilidad cromosómica en linfocitos humanos expuestos a formaldehído *in vitro* reveló aberraciones cromosómicas <sup>[17]</sup>. Levy demostró que la exposición de fibroblastos humanos a 2 mM de formaldehído por 15 minutos provocó, cuantitativa y cualitativamente, efectos citogenéticos comparables a aquellos producidos por una dosis de rayos X de 100 rad <sup>[18]</sup>.

En vista que la exposición a formaldehído *in vivo* posee resultados contradictorios se realizó un estudio detallado de aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales en trabajadores médicos legistas y disectores que trabajan en los Departamentos Médico Legales de Quito, Guayaquil y Cuenca.

## Sujetos y métodos

### Población de estudio

Se seleccionó a trabajadores de departamentos Médico Legales de Quito, Guayaquil y Cuenca, pertenecientes a la Policía Judicial del Ecuador, donde el formaldehído es usado como preservante de cadáveres (embalsamamiento) y piezas anatómicas. Fueron estudiados un grupo de 40 (24 hombres y 16 mujeres) médicos legistas y disectores (grupo expuesto) y un igual número de personal administrativo de la misma institución, con similares características (en edad y sexo) y cuyo ambiente laboral no tenía presencia de formaldehído (grupo control). En ambos grupos la participación fue voluntaria, firmaron un consentimiento informado y respondieron un cuestionario impreso sobre información personal, datos de salud, consumo de medicamentos, exposición a radiaciones ionizantes, hábitos (como café, té, cigarrillo) e historia de exposición laboral. Las 80 personas incluidas en el estudio fueron saludables, ninguna consumía alcohol, ni fumaba; y se confirmó que ninguna recibió radiaciones ionizantes o terapia con citostáticos previamente.

### Monitoreo de la exposición

La exposición a formaldehído fue valorada tanto en el área de Tanatología como en la administrativa donde laboraba el personal expuesto y no expuesto respectivamente, con un equipo Formaldehydemeter marca Hal-

tech, HAL-HFX 205 previamente calibrado, el cual absorbe las moléculas de formaldehído (HCOH) dispersas en el aire, dando un valor en p.p.m. o mg/m<sup>3</sup> con una lectura en tiempo real de los niveles de contaminación de formaldehído.

En cada uno de los Departamentos Médicos Legales de Quito, Guayaquil y Cuenca se midieron los niveles de concentración de formaldehído en morgue, bodega, sala de espera, secretaria, archivo, residencia médica y consultorios; así como durante una autopsia médico legal, formolización, cierre y entrega de un cuerpo. Los límites de exposición ocupacional a formaldehído se compararon con los estándares de la Organización Internacional Laboral (ILO) y también con el límite ambiental para exposiciones cortas del Instituto de Seguridad e Higiene en el trabajo <sup>[19]</sup>.

#### Pruebas citogenéticas

Por cada sujeto de estudio se realizó dos cultivos de linfocitos de sangre periférica. Un cultivo estándar para observar la fragilidad cromosómica espontánea y un cultivo con afidicolina para observar la fragilidad cromosómica inducida durante 48 horas a 37°C. Se utilizó 1 ml de sangre heparinizada en cada cultivo, el cual se preparó con RMPI 1640 (GIBCO, Grand Island NY) suplementado con suero fetal bovino (GIBCO, Grand Island NY), fitohemaglutinina como agente estimulante de linfocitos. En uno de los cultivos se añadió afidicolina 0.3 mM 24 horas después de realizada la siembra.

Para el sacrificio celular se empleó 200 ul de colcemid (Gibco® KaryoMAX®) 10 ug/ml por una hora a 37°C antes de completar el tiempo de cultivo. Las muestras fueron centrifugadas y tratadas con solución hipotónica KCl (0.54 M), fijadas una vez y lavadas por tres ocasiones con solución Carnoy (3 metanol- 1 ácido acético). Posteriormente se realizó el extendi-

do celular y la tinción con giemsa (GIBCO).

#### Análisis citogenético

Se analizaron 200 metafases por sujeto de estudio (tanto en el grupo expuestos como controles): 100 metafases de cultivo estándar y 100 metafases de cultivo con afidicolina. Se tomó en cuenta metafases con un buen extendido celular y buena morfología cromosómica. Se trabajó con un microscopio marca Olympus serie EX51TF y las aberraciones cromosómicas se evaluaron con el software Cytovision (Cyto-Vision 3.93.2 Applied Imaging).

#### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se trabajó con el programa SPSS versión 18. Las variables que se manejaron fueron tiempo de exposición al formaldehído y tipo de aberraciones cromosómicas registradas en los individuos analizados. Se aplicó la prueba paramétrica *t* de student para medir el nivel de heterogeneidad de los dos grupos de estudio con cada una de las variables.

#### Resultados

En el análisis de la población estudiada, los 40 médicos legistas y disectores expuestos a formaldehído se encontraban trabajando por tres o más años en el área de Tanatología de los departamentos Médico Legales. El grupo control estuvo constituido por personas de similar condición étnica y no existió diferencias estadísticamente significativas en edad, género y años de trabajo; **tabla 1**.

La exposición ocupacional a formaldehído de los 40 médicos legistas y disectores tuvo un promedio de 6.2 años (rango de 3 a 20 años); los cuales trabajaban cinco días a la semana 8 horas al día, con una media de exposición laboral de 2.88 ± 1.18 horas. Ninguno estuvo

Tabla 1. Características generales de los grupos de estudio.

Variable	Expuestos (n=40)	Controles (n=40)	p
Edad (media ± DS)	38.55 ± 8.32	38.43 ± 8.12	>0.05
Sexo masculino (%)	24 (60)	24 (60)	>0.05
Concentración (p.p.m)			
Formolización	4.17	NA	
Bodega	1.41	NA	
Morgue	0.66	NA	
Tiempo de exposición (media ± DS)	2.88 ± 1.18	NA	

NA: no aplica. p.p.m: partes por millón. DS: desvío estándar.

**Tabla 2. Frecuencia de aberraciones cromosómica en expuestos y controles. Medio de cultivo estándar.**

	Expuestos	Controles	p
Total de metafases analizadas (%)	4000 (100)	4000 (100)	
Metafases Alteradas (%)	36 (0.9)	6 (0.15)	0.606
Aberración cromosómica (media ± D.S)			
Gap cromatídico (chtg)	0.61 ± 0.75	0.56 ± 0.71	0.832
Gap cromosómico (chrg)	0.24 ± 0.41	0.12 ± 0.42	0.996
Rotura cromatídica (chrb)	0.26 ± 0.66	0.15 ± 0.42	0.672
Hiperploidía (n+)	0.31 ± 0.6	0.17 ± 0.38	0.717

p= significancia estadística mediante U de Mann-Whitney

**Tabla 3. Frecuencia de aberraciones cromosómica en expuestos y controles. Medio de cultivo con afidicolina.**

	Expuestos	Controles	p
Total de metafases analizadas (%)	4000 (100)	4000 (100)	
Metafases Alteradas (%)	64 (1.6)	14 (0.35)	0.027
Aberración cromosómica (media ± D.S)			
Gap cromatídico (chtg)	0.65 ± 0.75	0.69 ± 0.69	0.893
Gap cromosómico (chrg)	0.23 ± 0.48	0.16 ± 0.46	0.854
Rotura cromatídica (chrb)	0.6 ± 0.9	0.67 ± 0.42	0.876
Hiperploidía (n+)	0.15 ± 0.49	0.13 ± 0.42	0.965

p= significancia estadística

expuesto a otro genotóxico. Igualmente el grupo control. El valor más alto de contaminación por formaldehído registrado fue de 4.17 p.p.m. durante el cierre del cuerpo. Los niveles de contaminación que se registraron en bodega fueron de 1.41 ± 0.133 p.p.m, seguido por la morgue con un nivel de contaminación continua de 0.66 ± 0.67 p.p.m.

En el cultivo estándar, el total de metafases alteradas fue de 36 (0.9%) en el grupo de expuestos y 6 (0.15%) en los controles (p=0.606). Se reportaron otro tipo de alteraciones cromosómicas pero estadísticamente no demostrables; **tabla 2**.

En el cultivo con afidicolina, el total de metafases alteradas fue 64 (1.6%) en el grupo expuesto y 14 (0.35%) en los controles (p=0.027). Al igual que en el cultivo estándar se registraron otros tipos de alteraciones cromosómicas estadísticamente no demostrables; **tabla 3**.

## Discusión

En nuestro estudio se evaluó la capacidad genotóxica del formaldehído en médicos legistas del Ecuador. Para prevenir la exposición es necesario reducir al mínimo posible su presencia en el puesto de trabajo y optar por medidas de protección frente a contactos directos con la piel y otros órganos. En cuanto a las mediciones de la exposición en el personal médico, el valor más alto fue durante la formolización y cierre del cuerpo (4.17 p.p.m.) e igualmente hubo niveles superiores a lo recomendable en bodega (1.41 p.p.m.). Según el IARC la concentración de este químico en el aire durante el embalsamamiento es variable, con un nivel promedio permisible de aproximadamente una p.p.m. [20]. Las concentraciones medidas en los hospitales van de 0.083 a 0.83 p.p.m. con un corto tiempo de aplicación durante la desinfección y específicamente en los laboratorios de histopatología el nivel promedio de exposición a formaldehído es aproximadamente 0.5 ppm. Nuestros resultados demuestran los altos niveles de contaminación a los que se encuentran expuestos los médicos en su ambiente laboral.

En estudios realizados tanto en animales como en personas, se ha reportado que el formal-

dehído es débilmente genotóxico, pero con pruebas claras de efectos por ejemplo a nivel de mucosa bucal o nasal en donde se ha visto la presencia de micronúcleos [21]. Otros hallazgos en personal expuesto a formaldehído que labora en laboratorios de Patología, han demostrado incremento estadísticamente significativo en la incidencia de aberraciones cromosómicas en comparación con los individuos no expuestos [22], así como con otros resultados han mostrado una fuerte relación entre la exposición al formaldehído y aberraciones cromosómicas estructurales tipo rotura cromosómica y rotura cromatídica en estudiantes de medicina expuestos a esta sustancia [23]. En el presente estudio, en el cultivo con afidicolina se evidenció un incremento de metafases alteradas en el grupo expuesto en relación al grupo control (p=0.027), sin embargo la frecuencia de aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas no representan resultados estadísticamente significativos. Estos resultados podrían relacionarse con los hallazgos en trabajadores expuestos a este químico y a otros de tipo industrial, en los cuales se ha descrito niveles incrementados de aberraciones cromosómicas estructurales [24, 25].

Las hiperploidías fueron las alteraciones numéricas más frecuentes en ambos grupos analizados, pero no estadísticamente demostrables. Esta alteración numérica muestra cambios en el número de cromosomas que ocurren debido a una división celular anormal. El mecanismo por el cual ocurren no es claro, pero existe una evidencia experimental y epidemiológica significativa que asocian las aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas con carcinogénesis; como también una elevada frecuencia de aberraciones cromosómicas estructurales en linfocitos de sangre periférica asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer. No hay disponible ninguna información sobre la posible asociación de una elevada frecuencia de aneuploidías en linfocitos con un incremento en el riesgo de cáncer<sup>[26]</sup>.

El incremento de aberraciones cromosómicas en general en los cultivos con afidicolina, se debe a la inhibición de la polimerasa alfa en el mecanismo de reparación del ADN. En este estudio se preparó afidicolina con etanol al 100% en cantidades de 1 mg/ml (solución de trabajo 0.3 mM), según especificación de la Casa Comercial SIGMA. El etanol en particular no ha mostrado evidencia clara de tener un efecto carcinogénico<sup>[20]</sup>, tampoco se ha encontrado algún efecto mutagénico en estudios con *Salmonella*, pero se han encontrado algunos cambios mutagénicos transitorios en ratas tratadas con grandes dosis de este producto<sup>[20]</sup>. En este estudio se aplicó afidicolina con una concentración de 0.3 uM usando etanol al 100% en una concentración final por cultivo de 0.05 mM. Esto aclara que el etanol y la afidicolina no tuvieron influencia en la generación de aberraciones cromosómicas.

El formaldehído es conocido por ser carcinogénico para animales y humanos. La mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica no indica el mecanismo directo de carcinogénesis pero sí que tipo de alteraciones ocurren a nivel del ADN. Se sabe que si existe una exposición continúa podría devenir en riesgo de carcinogénesis<sup>[27]</sup>. Los cambios observados indican que los efectos citotóxicos pueden ser detectados en sitios distantes del área corporal expuesta. El biomonitorio genético se convierte en una herramienta útil para evaluar posibles efectos ocasionados por diversos agentes mutágenos y las pruebas citogenéticas son de gran importancia ya que nos permiten asociar con procesos de carcinogénesis en poblaciones expuestas.

### Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

### Financiamiento

Fondos propios de los investigadores y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de las Américas.

### Referencias

1. Storrs FJ, Rosenthal LE, Adams RM, Clendenning W, Emmett EA, Fisher AA, et al. Prevalence and relevance of allergic reactions in patients patch tested in North America—1984 to 1985. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1038-1045.
2. Witek TJ, Schachter EN, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP. An evaluation of the respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms and airway reactive. *Arch Environ Health* 1987; 42: 230-37.
3. Albert RE, Sellakumar AR, Laskin S, Kuschner M, Nelson N, Snayder CA. Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 597-603.
4. Olsen JH, Asnaes S. Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br J Ind Med* 1986; 43: 769-74.
5. Stayner LT, Elliot L, Blade L, Keenlyside R, Halperin W. A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am J Ind Med* 1988; 13: 667-81.
6. Walrath J, Freumeni JF Jr. Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res* 1984; 44: 4638-41.
7. Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res* 2009; 681 (2-3): 150-68.
8. Occupational Safety and Health Administration. Occupational exposure to formaldehyde – OSHA. Response to Court remand; final rule. *Fed Regist* 1992; 57: 22290-338.
9. International Association on Cancer Research. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans: International Overall Evaluations of Carcinogenicity. Vol 1. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.



10. Speit G, Dschütz P. The effect of inhibited replication on ADN migration in the comet assay in relation to toxicity and clastogenicity. *Mutat Res* 2002; 655: 22-27.
11. Paz-y-Miño C, Creus A, Cabre O, Leone P. *Genética toxicológica y carcinogénesis*. Quito: Pontificia Universidad Católica de Ecuador; 2001.
12. Rochette P, Therrien JP, Drouin R, Perdiz D, Bastien N. UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers form predominantly at thymine-thymine dipyrimidines and correlate with the mutation spectrum in rodent cells. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 2786-94.
13. Vozenilkova H, Tmejová M, Srb V, Kubzová E, Rössner P, Pohlová H, et al. [Environmental monitoring and biological monitoring of young people exposed to non-occupational levels of formaldehyde, toluene and other hydrocarbons]. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove Suppl* 1991; 34 (4): 407-76. [Article in Czech].
14. Fleig I, Petri N, Stocker WG, Thies AM. Cytogenetic analyses of blood lymphocytes of worker exposed to formaldehyde in manufacturing and processing. *J Occup Med* 1982; 24: 1009-12.
15. Thomson EJ, Shackleton S, Harrington JM. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1984; 141: 89-93.
16. Chevotarev AN, Tikenko NV, Selezneva TG. Comparative assessment of chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in blood lymphocytes of the workers exposed to formaldehyde. In: XIV Annu. Meet. of the EEMS, Moscow 1984; 43: 11-14.
17. Miretsaya L, Shavartsman P. Studies of chromosomal aberrations in human lymphocytes under influence of formaldehyde. I. Formaldehyde treatment of lymphocytes in vitro. *Tsitologija* 1982; 24: 1056-1060.
18. Levy S, Nocentini S, Billardon C. Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat Res* 1983; 119: 309-17.
19. International Association on Cancer Research. *Monographs on the evaluation on the carcinogenic risk to humans: International Overall Evaluations of Carcinogenicity*. Vol 42. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
20. International Agency for Research on Cancer. *Wood dust and formaldehyde*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995; 62: 217-375.
21. WHO. *Concise International Chemical Assessment*. Document 40. Formaldehyde. Geneva: World Health Organization; 2002: 72.
22. Jakab MG, Klupp T, Besenyeyi K, Biró A, Major J, Tompa A. Formaldehyde-induced chromosomal aberrations and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of personnel working in pathology departments. *Mutat Res* 2010; 698: 11 - 17.
23. He JL, Jin LF, Jin HY. Detection of cytogenetic effects in peripheral blood lymphocytes of students exposed to formaldehyde with cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Biomed Environ Sci* 1998; 11: 87-92.
24. Suskov II, Sazanova LA. Cytogenetic effects of epoxy, phenolformaldehyde and polyvinylchloride resins in man. *Mutat Res* 1982; 104: 137-40.
25. Mierauskiene J, Lekevicius R. Cytogenetic studies of workers occupationally exposed to phenol, styrene and formaldehyde. In: XIV Annu. Meet. of the EEMS, Moscow 1984; 43: 11-14.
26. Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *International Programme on Chemical Safety*. *Mutat Res* 2000; 463: 111 - 72.
27. Hagmar L, Bonassi S, Strömberg U, Brogger A, Knudsen LE, Norppa H, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 1998; 58: 4117-21.