

ZAGROŻENIA ZDROWOTNE WYNIKAJĄCE Z NARAŻENIA ZAWODOWEGO NA ENFLURAN – PRZEGLĄD BADAŃ I PRÓBA ANALIZY WARTOŚCI DOPUSZCZALNYCH STĘŻEŃ

HEALTH HAZARDS RESULTING FROM OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ENFLURAN –
OVERVIEW OF TESTS AND ANALYSIS OF ADMISSIBLE CONCENTRATION VALUES

Małgorzata Kupczewska-Dobecka

Institut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego / Department of Chemical Safety

STRESZCZENIE

Ponieważ przeprowadzono niewiele badań dotyczących wpływu zawodowego narażenia na enfluran na stan zdrowia, celem pracy była analiza zagrożeń zdrowotnych wynikających z narażenia na tę substancję oraz analiza jej dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy. Zastosowano metodę zbierania dowodów na podstawie przeglądu internetowych baz danych czasopism naukowych. Enfluran należy do wziewnych środków ogólnie znieczulających. Obserwowano, że u pacjentów powodował on złośliwą hipertermię, napady padaczkowe, zaburzenia rytmu serca, depresję ośrodka oddechowego i niedociśnienie tętnicze. Nieliczne dane wskazują na możliwość uszkodzenia wątroby czy niewydolności nerek na skutek narkozy. Narażenie zawodowe na enfluran może występować u pracowników opieki medycznej. Narządem docelowym dla enfluranu jest ośrodkowy układ nerwowy, a skutkiem krytycznym pogorszenie sprawności psychomotorycznej. W badaniach z udziałem ochotników rekrutowanych spośród personelu medycznego sal operacyjnych narażonego na enfluran wykazano istotne pogorszenie wyników w *Teście czasu reakcji prostej*. Grupy eksperckie na świecie za najniższy poziom działania szkodliwego (*lowest observed adverse effect concentration* – LOAEC) dla pogorszenia wyników testów psychomotorycznych przyjmują stężenie na poziomie 5–10% minimalnego stężenia w powietrzu pęcherzyków płucnych w trakcie znieczulania (*minimal anesthetic concentration* – MAC), tj. 6342–12 684 mg/m³. Ocena potencjalnego działania nefrotoksycznego enfluranu wykazała, że jest ono mało prawdopodobne, gdyż biotransformacja enfluranu u ludzi skutkuje niskim szczytowym stężeniem fluorku w surowicy, średnio 15 μmol/l. Wczesne doniesienia przypisujące uszkodzenie wątroby u pacjentów nie zostały potwierdzone. Badania epidemiologiczne dotyczące narażenia zawodowego wzbudziły obawy co do wpływu mieszanin gazów znieczulających na częstość poronień, rozwój płodu i wady wrodzone u dzieci, jednak w żadnym z tych badań nie określono szczegółowo rodzaju i stężenia stosowanych gazów znieczulających. W badaniu rakotwórczości i mutagenności uzyskano wyniki negatywne. W Polsce nie monitoruje się narażenia zawodowego na enfluran, ponieważ nie ustalono dla niego wartości normatywnej w powietrzu środowiska pracy. Konieczne jest szybkie wprowadzenie tego anestetyku wraz z obowiązującą wartością dopuszczalną do wykazu NDS (najwyższe dopuszczalne stężenie). Med. Pr. 2022;73(1):51–69

Słowa kluczowe: narażenie zawodowe, NDS, zagrożenia zdrowotne, enfluran, anestetyki wziewne, pogorszenie sprawności psychomotorycznej

ABSTRACT

The aim of this work is to analyze the health hazards of enflurane exposure and to analyze the occupational exposure limits (OEL). The method of obtaining evidence based on a review of online databases of scientific journals was used. Enflurane is an inhalation anesthetic. Malignant hyperthermia, seizures, arrhythmias, respiratory depression and hypotension have been observed in patients. Occupational exposure to enflurane may occur in healthcare professionals. The target organ for enflurane is the central nervous system with a critical consequence of deterioration in psychomotor performance. In studies on volunteers recruited from the medical staff of operating rooms exposed to enflurane, a significant deterioration in the results of the *Simple Reaction Time Test* was shown. World experts' groups assume that the LOAEC (*lowest observed adverse effect concentration*) value for the deterioration of psychomotor test results is 5–10% of the MAC value (*minimal anesthetic concentration*), i.e., 6342–12 684 mg/m³. Assessment of the nephrotoxic potential of enflurane has shown that it is unlikely to occur because biotransformation of enflurane in humans results in a low peak serum fluoride concentration of 15 μmol/l. Early reports about

liver damage in patients were not be supported. Occupational exposure epidemiological studies have raised concerns about the effects of anesthetic gas mixtures on the abortion rate or on fetal development and birth defects in children, but none of these studies specifically determined the type and concentration of anesthetic gases used. The carcinogenicity and mutagenicity studies were negative. Occupational exposure to enflurane is not monitored in Poland, as no standard value has been established for it in the air of the working environment. It is necessary to quickly introduce this anesthetic along with the applicable limit value to the OEL list. Med Pr. 2022;73(1):51–69

Key words: occupational exposure, OEL, health hazards, enflurane, inhalation anesthetics, deterioration in psychomotor performance

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: dobecka@imp.lodz.pl
Nadesłano: 11 sierpnia 2021, zatwierdzono: 22 listopada 2021

WSTĘP

Enfluran (2-chloro-1-(difluorometoksy)-1,1,2-trifluoroetan) należy do wziewnych środków ogólnie znieczulających. Jest to lotna ciecz łatwo przechodząca w stan pary lub gazu i stosowana przy użyciu specjalnej aparatury do znieczulania, która umożliwia dokładne dawkowanie środka znieczulającego w mieszaninie z tlenem lub tlenkiem diazotu (N_2O).

Z każdym rokiem w Europie rośnie liczba wykonywanych operacji, co istotnie wpływa na rynek anestetyków. W trakcie rozwoju techniki znieczulenia wziewnego spektrum środków znieczulających ulegało stopniowym zmianom. Obecnie na całym świecie do anestezji stosuje się głównie N_2O oraz halogenowane etery, tj. sewofluran, izofluran, desfluran, enfluran i – coraz mniej popularny – halotan. Ich szerokie zastosowanie można tłumaczyć korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi. Starsze anestetyki – cyklopropan, trichloroetylen, metoksyfluran i eter etylowy – nie są stosowane w praktyce klinicznej większości krajów.

Wydajność enfluranu przy znieczuleniu stanowi połowę wydajności halotanu. Minimalne stężenie enfluranu w powietrzu pęcherzyków płucnych w trakcie znieczulania (*minimal anesthetic concentration* – MAC), wyrażone jako procentowa zawartość przy ciśnieniu 1 atm, wynosi dla osób dorosłych ok. 1,68 (w czystym tlenie) i jest ok. 2-krotnie większe od wartości MAC dla halotanu (0,74) czy izofluranu (1,15), a mniejsze od wartości MAC dla sevofluranu (1,71), dezfluranu (6) i N_2O (104). Zgodnie z definicją MAC jest to minimalne stężenie związku w stanie równowagi powodujące znieśnienie odpowiedzi na bodźce bólowe u 50% osób. Siła działania narkotycznego anestetyków zależy od powinowactwa do tłuszczów, a iloczyn wartości współczynnika podziału tkanka tłuszczowa / gaz i miary działania narkotycznego (wartości MAC) jest stały [1,2].

Enfluran wchłaniania się z płuc. Szybkość jego wchłaniania u człowieka, wdychającego go w stężeniu 2%, oszacowano na ok. $700 \mu\text{g}/\text{min}\times\text{m}^2$ [3]. Stężenie enfluranu we krwi podczas zabiegów zależy od stężenia w płucach, a współczynniki podziału w 37°C wynoszą: krew/powietrze – 1,9, tkanka tłuszczowa/gaz – 105, mózg/powietrze – 2,6 i woda/gaz – 0,8 [2,4]. Enfluran jest rozmieszczany w całym organizmie i jako lipofilny gromadzi się głównie w tkance tłuszczowej.

Dane dotyczące skutków toksycznego działania enfluranu pochodzą głównie z obserwacji osób poddawanych narkozie. U pacjentów stwierdzano złośliwą hipertermię manifestującą się sztywnością mięśni, tachykardię, duszność, sinicę, arytmie i niestabilne ciśnienie tętnicze. Przy głębokim znieczuleniu obserwowano aktywność ruchową różnych grup mięśni i napady padaczkowe. Opisano także przypadki zaburzeń rytmu serca, dreszczy, nudności i wymiotów oraz leukocytozy, niedotlenienia, depresji ośrodka oddechowego i niedociśnienia. Podobnie jak w przypadku innych związków chlorowcowanych przy wdychaniu enfluranu zwykle następuje spadek ciśnienia tętniczego, a stopień niedociśnienia jest proporcjonalny do stężenia wdychanych par. Nieliczne dane wskazują na możliwość uszkodzenia wątroby czy rozwoju niewydolności nerek na skutek narkozy [5–7].

Z uwagi na to, że niewiele jest badań dotyczących wpływu zawodowego narażenia na enfluran na stan zdrowia, celem pracy była analiza zagrożeń zdrowotnych wynikających z narażenia na enfluran i analiza dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy.

METODY PRZEGLĄDU

Zastosowano metodę zbierania dowodów na podstawie przeglądu internetowych baz danych czasopism naukowych: PubMed, Google Scholar, Scopus, EBSCO Discovery Service i European Chemical Agency, używając

następujących słów kluczowych: odnoszących się do ekspozycji – „środki znieczulające wziewne”, „zastosowanie anestetyków”, „enfluran”, „toksyczność”, „toksykogenność”, „anestetyków”, „narażenie zawodowe”, „dopuszczalne wielkości narażenia zawodowego”; odnoszących się do efektu zdrowotnego – „uszkodzenie wątroby i nerek”, „zaburzenia reprodukcji”. Odpowiednie badania zidentyfikowano również przez przegląd piśmiennictwa w każdej z publikacji. Uwzględniono tylko oryginalne artykuły, z wyjątkiem danych z sympozjum Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego.

Z każdego badania wyodrębniono następujące informacje: rodzaj efektu zdrowotnego, narażenie, najniższy poziom działania szkodliwego (*lowest observed adverse effect level* – LOAEL) lub najwyższy poziom bez obserwowanego działania szkodliwego (*no observed adverse effect level* – NOAEL). Zatem przegląd opierał się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach lub w populacji osób pracujących w narażeniu na enfluran opublikowanych w językach polskim i angielskim w latach 1974–2021. W pracy uwzględniono 59 badań.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Narażenie zawodowe na enfluran

Narażenie zawodowe na enfluran może występować u pracowników opieki medycznej – personelu bloku operacyjnego, lekarzy anestezjologów, chirurgów, techników, pielęgniarek anestezjologicznych, położnych, instrumentariuszek, personelu pogotowia ratunkowego, dentystów, chirurgów dentystycznych, asystentów dentystycznych, lekarzy weterynarii i pracowników gabinetów weterynaryjnych. Stężenie środków znieczulających na salach operacyjnych waha się od niewykrywalnych do tysięcy mikrogramów w metrze sześciennym. Tę dużą zmienność stężenia gazów anestetycznych można wytłumaczyć różnicami w parametrach sal operacyjnych: kubaturze, rodzaju sprzętu anestezjologicznego, wieku aparatów do znieczulenia, systemie pochłaniającym, działaniu wentylacji mechanicznej, procedurze znieczulenia stosowanej podczas pobierania próbek i czasie od poprzedniego znieczulenia [8,9].

W Niemczech oceniano narażenie personelu sali operacyjnej w warunkach pracy określonych jako nowoczesne z zastosowaniem znormalizowanej procedury znieczulenia. Średnie stężenia enfluranu ważone czasem i zmierzone w strefie oddychania personelu sali operacyjnej wynosiły 1,9–2,6 mg/m³ (0,25–0,34 ppm) w przypadku chirurga i anestezjologa oraz do 4,37 mg/m³ (0,57 ppm) w przypadku pielęgniarki pomocniczej. Anestetyki wziewne

mogą też przedostawać się do atmosfery sali operacyjnej w wyniku dyfuzji z rany operacyjnej. Chociaż nie jest to szczególnie istotne miejsce emisji, to warto wspomnieć, że w polu operacyjnym notowano kilkakrotnie większe stężenia niż w sali operacyjnej. Z kolei pomiar w okolicy wycieku z ust pacjenta wykazał stężenie enfluranu rzędu 29,03 mg/m³ (3,79 ppm) [9–11].

W Polsce nie monitoruje się narażenia zawodowego na enfluran, ponieważ nie ustalono dla niego wartości normatywnej w powietrzu środowiska pracy. W 2 badaniach stężeń anestetyków wziewnych w atmosferze sal operacyjnych przeprowadzonych w różnych makroregionach Polski [8,12] monitorowano stężenia N₂O, halotanu, izofluranu i sewofluranu, tj. anestetyków, dla których obowiązują wartości NDS (najwyższe dopuszczalne stężenie), odpowiednio, 90 mg/m³, 40 mg/m³, 32 mg/m³ i 55 mg/m³. W powietrzu sal operacyjnych w 2 województwach (łącznie 79 sal) odsetek przekroczeń całkowitej liczby pomiarów wynosił dla N₂O, halotanu, izofluranu i sewofluranu, odpowiednio, 37,6%, 0,06%, 0,28% i 2,7% w woj. lubelskim oraz 45,28%, 0%, 1,45% i 3,46% w woj. wielkopolskim [8].

Z kolei w drugim badaniu przeprowadzonym w 31 szpitalach całego kraju pomiarami objęto 146 lekarzy anestezjologów i 154 pielęgniarki, głównie anestezjologiczne, oraz kilka instrumentariuszek i położnych [12]. Wykazano, że średnie stężenia ważone czasem badanych anestetyków są bardzo zróżnicowane, przy czym największy rozrzut odnotowano w wynikach pomiarów N₂O – stężenia wahały się od 0,1 mg/m³ do 1438,5 mg/m³, z czego 40% wyników przekraczało wartość dopuszczalną. Przekroczenia wartości NDS obserwowano także dla halotanu (w 3% przypadków) i sewofluranu (w 2%), choć zdarzały się stężenia 6-krotnie większe od wartości NDS w przypadku sewofluranu i prawie 3-krotnie w przypadku halotanu. Współczynnik łącznego narażenia wyliczony na podstawie pomiarów stężeń anestetyków przekraczał dopuszczalną wartość w 130 przypadkach, co stanowi ponad 40% ogółu.

W badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2009 r. w 270 szpitalach w Polsce (1280 sal operacyjnych) 30–50% ankietowanych potwierdziło przekroczenia dopuszczalnych limitów narażenia zawodowego mierzonych anestetyków [9].

Skutki zdrowotne narażenia zawodowego na enfluran

Informacje na temat efektów zdrowotnych narażenia na enfluran w warunkach zawodowych są nieliczne i dotyczą głównie skutków narażenia na mieszaninę

anestetyków stosowanych w salach operacyjnych. Długotrwałe narażenie personelu medycznego na różne gazy znieczulające, zwłaszcza na środki fluorowane (np. izofluran, sewofluran, enfluran i metoksyfluran), może skutkować podrażnieniem oczu, depresją ośrodkowego układu nerwowego, zniesieniem odczuwania bólu, drgawkami i depresją oddechową, genotoksycznością, samoistnymi poronieniami oraz wadami wrodzonymi u potomstwa, a także uszkodzeniem wątroby i nerek [13–15].

Badania prowadzone pod koniec ubiegłego stulecia w Stanach Zjednoczonych i Europie wśród pracowników sal operacyjnych ujawniły większą liczbę poronień u lekarek anestezjologów w porównaniu z lekarkami pracującymi poza blokiem operacyjnym. Sugerowano także, że używane do znieczulenia ogólnego różne anestetyki fluorowane mogą powodować zakłócenia funkcji psychofizycznych u personelu sal operacyjnych. Widocznym efektem takiego działania są zmiany w zachowaniu, a także zmniejszona zdolność poprawnego wykonywania testów psychometrycznych [8]. W 2 pracach sygnalizowano zwiększoną zapadalność na chłoniaki, białaczkę [16] i guzy siateczkowo-śródbłonkowe [17] personelu operującego narażonego na różne anestetyki. Nie odnotowano jednak, na jakie środki znieczulające były narażone badane osoby.

Działanie hepatotoksyczne enfluranu

W badaniu Zotti i wsp. [18], które stało się podstawą oszacowania wartości dopuszczalnego poziomu narażenia na enfluran m.in. w Niemczech, nie stwierdzono żadnych zaburzeń czynności wątroby ani parametrów hematologicznych u personelu operującego w 7 salach operacyjnych, który był narażony na enfluran w zakresie stężeń od 27,58–168,52 mg/m³ (3,6–22 ppm) i N₂O w stężeniu 900–2295 mg/m³ (500–1275 ppm). Standardowe badania biochemiczne i czynnościowe wątroby oraz układu krwiotwórczego przeprowadzono u 61 osób personelu operacyjnego, 87 pielęgniarek oddziałowych oraz 69 radiologów i techników radiologii.

Nie wykazano istotnej różnicy między osobami narażonymi na gazy anestezjologiczne a grupą kontrolną. Niewielka niedokrwistość hipochromiczna występowała u ok. 14% pielęgniarek chirurgicznych i oddziałowych, ale uznano, że wyniki te nie mają znaczenia dla niniejszej analizy, ponieważ niewielka niedokrwistość hipochromiczna nie jest związana z żadnym innym objawem zaburzeń hematologicznych. Stężenie bilirubiny było podwyższone w 1 przypadku, średni czas protrombinowy mieścił się w górnym limicie normy, aktywności

aminotransferaz asparaginianowej (GOT) i alaninowej (GPT), fosfatazy zasadowej oraz stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w osoczu nie różniły się istotnie od wartości kontrolnych. Również elektroforeza białek oraz stężenia immunoglobulin IgG, IgA, IgM i IgD w osoczu nie wykazywały różnic w porównaniu z wartościami kontrolnymi.

W kilku współczesnych badaniach oceniano mieszaninę starszych i nowoczesnych halogenowych środków znieczulających, z N₂O lub bez niego, pod względem działania hepatotoksycznego, monitorując aktywność enzymów wątrobowych u personelu sal operacyjnych. U kobiet zawodowo narażonych na halogenowy środek znieczulający wykazano wyższe aktywności GOT i GPT w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej [19]. Stwierdzono także, że zapalenia wątroby wywołane środkiem znieczulającym nie były częste, a hepatotoksyczność była powiązana z narażeniem głównie na halotan, ale też na enfluran [20].

Przeprowadzono badanie kwestionariuszowe i laboratoryjne w grupie 235 pracowników: anestezjologów, chirurgów, pielęgniarek i personelu pomocniczego sal operacyjnych, narażonych na działanie gazów znieczulających, takich jak halotan, enfluran, izofluran i N₂O dłużej niż 20 godz. tygodniowo, średnio 14 lat [21]. W badaniach laboratoryjnych oceniano aktywność enzymów: transaminaz, fosfatazy zasadowej i g-glutamylotranspeptydazy (GGT), stężenia bilirubiny całkowitej, albumin, mocznika i azotu we krwi oraz kreatyniny, cholesterolu, trójglicerydów w surowicy, a także elektroforezę białek w surowicy i OB. W teście χ^2 ($p < 0,05$) u osób narażonych wykazano statystycznie istotną częstość wzrostu zakresu markerów wątrobowych: GOT, GPT i GGT. Ponadto liczba granulocytów obojętnochłonnych i neutrofilii we krwi była u nich istotnie niższa ($p < 0,05$). W badaniu kliniczno-podmiotowym u badanych wykazano zwiększoną częstość występowania bólów głowy (38,6%), osłabienia (15,1%), arytmii (15,1%), reakcji alergicznych (7,6%), nieżyty żołądka (32,8%), nieżyty nosa i krtani (29,4%), opryszczki jamy ustnej (14,3%) i zaburzeń miesiączkowania (7,6%).

Z kolei w badaniach w udziale 106 lekarzy anestezjologów i chirurgów obu płci, którzy pracowali na salach operacyjnych przez co najmniej 3 kolejne lata, narażonych na mieszaninę nowoczesnych anestetyków nie wykazano istotnych różnic w markerach wątrobowych ani stężeniach hormonów ($p > 0,05$). Oceniano aktywność enzymów wątrobowych (GOT, GPT i GGT) w osoczu, fosfatazę alkaliczną oraz białko C-reaktywne (hs-CRP), hormon pierwotnej nadczynności

kory nadnerczy (adrenokortykotropina – ACTH), kortyzol i prolaktynę. Wykazano wyższe, ale nieistotnie statystycznie ($p = 0,06$), stężenie prolaktyny w grupie eksponowanej w porównaniu z grupą nieeksponowaną. Oznaczono sumę stężeń anestetyków fluorowanych w powietrzu jako średnią ważoną na poziomie 6–15 ppm [22].

Szkodliwe wpływ enfluranu na rozrodczość

W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród ciężarnych operowanych ze znieczuleniem enfluranem nie stwierdzono związku między odsetkiem poronień a znieczuleniem. Biorąc jednak pod uwagę rodzaj znieczulenia (ogólne, miejscowe, podpajęczynówkowe/blokowe), stwierdzono istotny wzrost odsetka poronień u kobiet poddanych znieczuleniu ogólnemu w ciąży – ryzyko względne (*relative risk* – RR) wynosiło 1,58 przy 95% przedziale ufności (*confidence interval* – CI): 1,19–2,09 [23].

Podjęto także próbę oceny możliwego wpływu środków znieczulających na liczbę poronień u kobiet zawodowo narażonych na enfluran i powstawanie wad wrodzonych u ich dzieci.

W 1974 r. Cohen i wsp. [24] opublikowali wyniki największego badania epidemiologicznego z tego zakresu. Porównano 49 585 osób z personelu sal operacyjnych i 23 911 osób z grupy kontrolnej. U kobiet narażonych na działanie związków z grupy anestetyków fluorowanych stwierdzono istotną statystycznie większą liczbę spontanicznych poronień w stosunku do grupy kontrolnej, odpowiednio, 17–19,5% i 8,9–15,1%. Nie podano jednak danych dotyczących czasu pracy w narażeniu, wielkości ekspozycji i wentylacji sal.

Guirguis i wsp. [25] przeprowadzili badanie ankietowe, na podstawie którego stwierdzili istotne statystycznie zwiększenie liczby poronień i wad wrodzonych u dzieci kobiet spośród personelu medycznego narażonego zawodowo na pary środków ogólnie znieczulających, w tym enfluranu ($p < 0,05$).

Matte i wsp. [26] stwierdzili wzrost ryzyka wystąpienia co najmniej 1 wady wrodzonej (RR = 1,42, 95% CI: 1,06–1,88) oraz wzrost ryzyka bezmózgowia lub rozszerzenia kręgosłupa (RR = 2,00, 95% CI: 1,01–4,30), zwężenia cieśni aorty (RR = 2,06, 95% CI: 1,10–3,82), wady narządów płciowych (RR = 1,61, 95% CI: 1,03–2,53) i wady układu moczowego (RR = 3,43, 95% CI: 1,41–8,34) u dzieci pielęgniarek pracujących podczas ciąży na salach operacyjnych.

Corbett i wsp. [27] wykazali istotne statystycznie zwiększenie liczby wad wrodzonych u dzieci

pielęgniarek anestezjologicznych (N = 621) narażonych zawodowo podczas ciąży na pary środków ogólnie znieczulających ($p < 0,005$).

Pharoah i wsp. [28] w badaniu ankietowym 5700 lekarek pracujących z anestetykami stwierdzili istotnie wyższy wskaźnik martwych urodzeń oraz niższą masę urodzeniową u dzieci i więcej wrodzonych wad rozwojowych układu krążenia u ich dzieci w porównaniu z lekarkami niemającymi kontaktu ze środkami znieczulającymi. Nie wykazano znaczącej różnicy w odsetku samoistnych poronień między obiema grupami.

W innych badaniach epidemiologicznych dotyczących narażenia zawodowego na środki znieczulające nie wykazano ich wpływu na reprodukcję u kobiet [29–32].

Działanie mutagenne i genotoksyczne enfluranu

U personelu operacyjnego, który był eksponowany na enfluran, nie wykryto w moczu mutagennych produktów wydalania. Badania mutagenności u *Salmonella* TA1535, TA1538 i TA100, z aktywacją metaboliczną S9 lub bez aktywacji [33], lub *Salmonella* TA98, TA100 lub TA1535 z aktywacją metaboliczną S9 i β -glukuronidazą [34], które obejmowały 64 osoby narażone na enfluran w stężeniu ok. 13,02 mg/m³ (1,7 ppm) na salach operacyjnych z układami wentylacyjnymi lub bez nich, a także personel operacyjny eksponowany na enfluran w stężeniu 10,72–199,16 mg/m³ (1,4–26 ppm) nie wykazały działania mutagennego produktów wydalania. W innych badaniach cytogenetycznych nie zaobserwowano wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) ani aberracji chromosomowych w limfocytach krwi żyłnej u pracowników sal operacyjnych narażonych na enfluran [35,36].

Chandrasekhar i wsp. [37] zbadali możliwe skutki działania genotoksycznego gazów znieczulających (halotanu, izofluranu, sewofluranu, pentotalu, N₂O, dezfluranu i enfluranu) przy użyciu testów aberracji chromosomowych i kometowego w limfocytach krwi obwodowej 90 osób zatrudnionych w salach operacyjnych w Indiach. Ponadto u tych samych osób przeprowadzono test mikrojądrowy na złuszczonej komórce nabłonka policzka. Wykazano statystycznie istotny ($p < 0,05$) wzrost uszkodzeń DNA, aberracji chromosomowych i częstości mikrojąder w porównaniu z grupą kontrolną.

Oslabienie zdolności neurobehawioralnych u narażonych na enfluran

Oslabienie zdolności neurobehawioralnych stwierdzono w badaniach z udziałem ochotników narażanych

na enfluran i u osób rekrutowanych spośród personelu medycznego narażonego na anestetyki.

Wpływ na uczenie się nie jest swoisty dla enfluranu, ale jest ogólnym efektem działania leków znieczulających na mózg. Wolniejsze tempo uczenia się mierzone za pomocą testów werbalnych i obrazkowych zaobserwowano w wyniku narażenia na zarówno enfluran, jak i inne wziewne środki znieczulające. Ponieważ badania zarówno z udziałem ludzi, jak i na szczurach wskazują na dysfunkcję układu limbicznego mózgu w zaburzeniach uczenia się, można przypuszczać, że limbiczne i pokrewne struktury korowe są szczególnie wrażliwe na środki znieczulające [38].

Oceniono, że narażenie na mieszaniny środków znieczulających, np. N_2O i halotanu lub N_2O i enfluranu, osłabia zdolności neurobehawioralne [39–41]. Trzydziestu ochotników poddawano przez 4 godz. ekspozycji na mieszaninę N_2O w stężeniu 900 mg/m^3 (500 ppm) i enfluranu w stężeniu $114,9 \text{ mg/m}^3$ (15 ppm), a następnie po 5 min przeprowadzano 35-minutowy zestaw testów psychologicznych. Wyniki zadania audiowizualnego, badającego pamięć słuchową i polegającego na podzielności uwagi, oraz *Testu powtarzania cyfr* były znacznie gorsze w porównaniu z danymi kontrolnymi po ekspozycji tylko na powietrze (odpowiednio, $p < 0,005$ i $p < 0,05$). W zadaniu tachistoskopowym (opisanie i interpretacja tego, co się widzi) oraz w 4 *Testach skali pamięci Wechslera* (*Wechsler Memory Scale*), reprezentujących tradycyjne testy neuropsychologiczne i 6 innych *Testach skali inteligencji Wechslera* wyniki pozostały niezmienione [41]. Autorzy stwierdzili, że enfluran wpłynął na wyniki testów psychologicznych w sposób podobny jakościowo, ale różny ilościowo w porównaniu z halotanem, który był badany podobnym zestawem testów [17,41].

Podjęto badania w celu ustalenia granicy narażenia, przy której zmniejszenie wydajności w testach psychologicznych byłoby niewykrywalne [38]. Oceniano wpływ enfluranu w stężeniach subanestetycznych na zachowania związane z uczeniem się i zdolność do zmiany wcześniej opracowanych strategii decyzyjnych u 10 ochotników płci męskiej (studentów), stosując zadanie uczenia się prawdopodobieństwa. Każdy badany służył jako własna kontrola, uczestnicząc w 2 sesjach „kontrolnej” i „postanestetycznej” po 4 dniach. Badani wdychali enfluran w stężeniu $18\ 875 \text{ mg/m}^3$ ($0,25\% \pm 0,04\%$). Następnie przeprowadzono zadanie uczenia się prawdopodobieństwa wystąpienia danej cechy (*probability learning task*), tj. zadanie zawierające probabilistyczne informacje, które są ujawniane uczestnikowi w trakcie

prób. W tym badaniu zadanie uczenia się prawdopodobieństwa składało się z 2 zielonych świateł umieszczonych w odległości 34 cm od siebie i czerwonego światła ostrzegawczego w połowie odległości. W każdej próbie badany najpierw widział czerwone światło przez 500 ms, a następnie musiał przewidzieć, czy zielone światło pojawi się po prawej czy lewej stronie.

Stwierdzono, że enfluran spowolnił tempo uczenia się i zwiększył liczbę prób wymaganych do ponownego dostosowania strategii prognozowania do zmienionej sytuacji. Negatywnego wpływu enfluranu na tempo uczenia się nie można wytłumaczyć jedynie upośledzeniem mechanizmów uwagi. Enfluran zmniejsza tempo przetwarzania informacji, co może częściowo tłumaczyć wolniejsze uczenie się. Trudność w zmianie strategii reagowania może wskazywać na uogólnioną sztywność psychiczną i behawioralną (perseweracja) lub wyniki można wyjaśnić opóźnieniem w uchwyceniu zmian sytuacyjnych spowodowanym utratą informacji przetwarzania.

W badaniach amerykańskich wykazano, że próg wpływu N_2O , enfluranu i halotanu na sprawność psychomotoryczną wynosi 5–10% wartości MAC dla każdego środka znieczulającego, tj. $6342\text{--}12\ 684 \text{ mg/m}^3$ dla enfluranu [42]. Dziesięciu studentów płci męskiej (zakres wieku: 21–25 lat) poddano działaniu enfluranu w stężeniu w powietrzu wdychanym 0,2%, 0,42% lub 0,53% (odpowiednio, 9%, 18% i 24% MAC oraz $16\ 086 \text{ mg/m}^3$, $32\ 172 \text{ mg/m}^3$ i $42\ 896 \text{ mg/m}^3$) przez 30 min. Testy wydajności obejmowały *Test czasu reakcji prostej* (*simple reaction time* – SRT), gdzie osobie badanej są prezentowane bodźce wizualne w zmieniających się odstępach czasowych, *Test powtarzania cyfr* i *Test Purdue Pegboard* oceniający sprawność manualną i koordynację dwuręczną.

Nie obserwowano zmian w funkcjach poznawczych w najniższym stosowanym stężeniu. Enfluran upośledził badane funkcje psychomotoryczne w zależności od stężenia we wszystkich 3 testach: wydłużał czas reakcji, zmniejszał umiejętność percepcyjną i powtarzania wprost lub wstecz odpowiedniej serii cyfr oraz złożenia tablicy strukturalnej, polegającego na umieszczeniu szpilek w otworach tak szybko jak to możliwe. Istotne upośledzenie badanych funkcji stwierdzono przy stężeniu $\geq 18\%$ MAC. Amnezję w teście par słów stwierdzono przy stężeniu enfluranu 18% MAC ($32\ 172 \text{ mg/m}^3$) – 4/10 w porównaniu z 10/10 w grupie kontrolnej.

W badaniach na 10 ochotnikach płci męskiej stwierdzono za pomocą *Testu wykrywania sygnału dźwiękowego* zależne od stężenia pogorszenie wydajności psychomotorycznej po ekspozycji na enfluran w stężeniach $6894\text{--}18\ 384 \text{ mg/m}^3$ (900–2400 ppm) [42,43].

Zaobserwowano także zwiększoną skłonność do przyjmowania bardziej ryzykownych strategii w sytuacjach decyzyjnych. Sytuacje ryzyka zostały zmanipulowane poprzez zmianę nagrody pieniężnej i kary związanych z poprawną lub błędną odpowiedzią. Tendencja do podejmowania większego ryzyka znalazła odzwierciedlenie w niezdolności badanego będącego pod wpływem znieczulenia enfluranem do podwyższenia kryterium decyzyjnego (bądź ostrożniejszy) w stanie wyższego ryzyka w stosunku do stanu niższego ryzyka. Niższe wartości kryteriów oznaczają zarówno, że badany był skłonniejszy do wyboru odpowiedzi „tak”, gdy była ona niepewna, mimo ryzyka utraty pieniędzy, jak i mniejszą odpowiedzialność za wynik zachowania [44].

Cook i wsp. [43] badali 10 studentów płci męskiej narażonych na enfluran w stężeniu 11 490 mg/m³ (1500 ppm), 22 980 mg/m³ (3000 ppm) i 30 640 mg/m³ (4000 ppm) przez 300 min. Badani wykonali 3 zadania przed podaniem enfluranu i po nim. Obejmowały one test SRT z wyborem, *Test powtarzania cyfr* i *Test Purdue Pegboard*. Ochotnicy zostali również przetestowani pod względem zapamiętywania par słów i obrazków. Przy najniższym stosowanym stężeniu enfluranu nie obserwowano zmian w funkcjach poznawczych, natomiast w stężeniach 22 980 mg/m³ i 30 640 mg/m³ upośledzał on badane funkcje psychomotoryczne, co przejawiało się wydłużeniem czasu reakcji, zmniejszoną zdolnością zapamiętywania liczb i zmniejszoną zdolność tworzenia prostego układu. Autorzy doszli do wniosku, że enfluran upośledza sprawność umysłową i manualną oraz powoduje amnezję.

Lucchini i wsp. [45] badali czynności neurobehawioralne u 62 pielęgniarzy i pielęgniarek (40 mężczyzn i 22 kobiety) wybranych na ochotnika spośród 161 osób personelu bloku operacyjnego zatrudnionych w 32 salach operacyjnych narażonych na mieszaninę enfluranu i N₂O. Średnie stężenia obu związków wynosiły:

- enfluran: pierwszego dnia średnio 6,1±14,4 mg/m³ (0,8±1,9 ppm) i ostatniego dnia 9,9±30,4 mg/m³ (1,3±4 ppm),
- N₂O: pierwszego dnia średnio 81±121 mg/m³ (45±67,2 ppm) i ostatniego dnia 112,7±233,3 mg/m³ (62,6±129,6 ppm).

Grupę kontrolną stanowiło 46 nienarażonych pracowników szpitala (18 mężczyzn i 28 kobiet). Do oceny skutków narażenia wykorzystano test SRT wybrany z baterii testów MANS (*Milan Automated Neurobehavioural System*) rekomendowanych przez Światową Organizację Zdrowia. Badania wykonywano przed zmianą roboczą i po niej na początku i na końcu tygodnia

pracy. Pod koniec tygodnia pracy zaobserwowano istotne pogorszenie wyników SRT u osób narażonych na działanie gazów anestetycznych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono zaburzeń w grupie nienarażonej. Nie zaobserwowano zależności dawka-skutek między wynikami oceny szybkości reakcji i jej stabilności a wskaźnikami narażenia. Autorzy stwierdzili, że na wyniki mogły wpłynąć również inne czynniki, np. stres. W przypadku innych wykonanych dodatkowo 6 testów psychometrycznych z baterii MANS, tj. *Testu profilu nastrojów (Profile of Mood State)*, *Testu rozpiętości cyfr pamięci mechanicznej (Visual Digit Span)*, *Testu pamięci wizualnej (Benton Visual Retention)*, *Testu zdolności wizualnego uczenia (Digit Serial)*, *Testu prędkości kodowania (Digit Symbol)*, *Testu prędkości motorycznej i stabilności (Aiming Pursuit)*, nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic.

Grupę wybranych 30 pracowników sali operacyjnej narażonych na anestetyki w stężeniach >900 mg/m³ N₂O i >114 mg/m³ enfluranu lub >120 mg/m³ halotanu zbadano za pomocą testów neurobehawioralnych. Zmierzono stężenie kortyzol w surowicy jako dodatkowy „biologiczny wskaźnik stresu”. Zbadano wydzielanie prolaktyny w celu zbadania możliwej interferencji gazów anestetycznych z układem dopaminergicznym. Wyniki porównano z wynikami grupy kontrolnej, którą stanowiło 20 pracowników szpitala z innych oddziałów, o podobnych cechach pod względem wieku, płci i wykształcenia. Pracownicy sali operacyjnej wykazywali wolniejszy czas reakcji pod koniec tygodnia pracy przy znieczuleniu gazowym w porównaniu z pracownikami stosującymi znieczulenie niegazowe i z grupą kontrolną. Jednocześnie wykazywali również zwiększone wydzielanie prolaktyny, podczas gdy stężenie kortyzolu pozostało bez zmian. Według autorów niższe poziomy narażenia na gazy anestetyczne powodują upośledzenie sprawności neurobehawioralnej, przy czym działanie stresu jest mniej istotne. Wydaje się, że mechanizm neurotoksycznego działania anestetyków ma związek z zaburzeniami układu dopaminergicznego [39].

Skutki narażenia na enfluran u zwierząt eksperymentalnych

Enfluran nie został zaklasyfikowany pod względem toksyczności ostrej do żadnej kategorii niebezpieczeństwa niezależnie od drogi podania. W licznych badaniach toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej na zwierzętach nie wykazano niekorzystnych działań, w tym toksyczności narządowej, enfluranu przy powtarzanej ekspozycji w zakresie stężeń 153,2–22 980 mg/m³

Tabela 1. Wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla halogenowanych eterów i N₂O (tlenku diazotu) [4,13,51,58,59]
Table 1. Occupational exposure limits (OEL) values for halogenated ethers and N₂O (dinitrogen oxide) [4,13,51,58,59]

Kraj Country	Dopuszczalne poziomy narazenia zawodowego Occupational exposure limits [mg/m ³ (ppm)]						
	tlenek diazotu dinitrogen oxide (CAS: 10024-97-2)	halotan halothane (CAS: 68916-39-2)	enfluran enflurane (CAS: 13838-16-9)	izofluran isoflurane (CAS: 26675-46-7)	sewofluran sevoflurane (CAS: 28523-86-6)	dezfluran desflurane (CAS: 57041-67-5)	
Australia / Australia	45 (25)	-	3,8 (0,5)	-	-	-	
Austria / Austria	180 (100) TWA(8h) 720 (400) STEL	40 (5) TWA(8h) 160 (20) STEL	150 (20) TWA(8h) 600 (80) STEL	80 (10) TWA(8h) 160 (20) STEL	-	-	
Belgia / Belgium	91 (50)	410 (50)	574 (75)	-	-	-	
Dania / Denmark	90 (50) TWA(8h) 180 (100) STEL	40 (5) TWA(8h) 80 (10) STEL	15,2 (2) TWA(8h) 30 (4) STEL	38 (5) TWA(8h) 76 (10) TWA(15 min)	35 (5) TWA(8h) 70 (10) TWA(15 min)		
Finlandia / Finland	180 (100)	8,2 (1) TWA(8h) 25 (3) TWA(15 min)	77 (10) TWA(8h) 150 (20) TWA(15 min)	77 (10) TWA(8h) 150 (20) TWA(15 min)	83 (10) TWA(8h) 170 (20) TWA(15 min)	70 (10) TWA(8h) 140 (20) TWA(15 min)	
Niemcy / Germany							
AGS	180 (100) TWA(8h) 360 (200) TWA(15 min)	41 (5) TWA(8h) 328 (40) TWA(15 min)	150 (20) TWA(8h) 1200 (160) TWA(15 min)	-	-	-	
DFG	180 (100) TWA(8h) 360 (200) TWA(15 min)	41 (5) TWA(8h) 328 (40) TWA(15 min)	150 (20) TWA(8h) 1200 (160) TWA(15 min)	-	-	-	
Irlandia / Ireland	90 (50)	(50)	380 (50)	-	-	-	
Hiszpania / Spain	92 (50)	410 (50)	575 (75)	383 (50)	-	-	
Wielka Brytania / United Kingdom	100 (183)	80,6 (10)	381 (50)	383 (50)	-	-	
Polska / Poland	90 (50) NDS	40 (5) NDS 100 (12,5) NDSch	-	32 (4,3) NDS	55 (6,7) NDS	125 (18) NDS	
Szwecja / Sweden	180 (100) TWA(8h) 900 (500) TWA(15 min)	40 (5) TWA(8h) 80 (10) TWA(15 min)	80 (10) TWA(8h) 150 (20) TWA(15 min)	80 (10) TWA(8h) 150 (20) TWA(15 min)	80 (10) TWA(8h) 170 (20) TWA(15 min)	70 (10) TWA(8h) 140 (20) TWA(15 min)	
Szwajcaria / Switzerland	180 (100) TWA(8h) 364 (200) STEL	40 (5) TWA(8h) 320 (40) STEL	77 (10) TWA(8h) 616 (80) STEL	77 (10) TWA(8h) 616 (80) STEL	-	-	

grupa ryzyka w ciąży /
/ pregnancy risk group C

USA									
NIOSH	45 (25)	16,2 (2)	16 (2) TWA(1h)	16 (2) TWA(1h)	17 (2) TWA(1h)	14 (2) TWA(1h)			
ACGIH	90 (50)	403 (50) (1980 r.) – ostatnia weryfikacja w 1996 r. / last verification in 1996	566 (75) (1980 r.) – ostatnia weryfikacja w 2001 r. / last verification in 2001 A4	400 (50) (2021 r.)	-	-			

ACGIH – Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych / American Conference of Governmental Industrial Hygienists, AGS – Komitet ds. Substancji Niebezpiecznych / Dangerous Substances Committee / org. Ausschuss für Gefahrstoffe, DFG – Komisja ds. Badania Zagrożeń Chemicznymi na Stanowisku Pracy / Commission for Health Hazard Testing with Chemical Substances at the Workplace / org. Deutsche Forschungsgemeinschaft, NIOSH – Narodowy Instytut Zdrowia i Bezpieczeństwa w USA / National Institute of Occupational Safety and Health in the USA.
A4 – nieklasyfikowany jako kancerogen dla człowieka / not classified as a human carcinogen, NDS – najwyższe dopuszczalne stężenie – wartość średnia ważona czasem zmiany roboczej / MAC-TWA – maximum admissible concentration – time weighted average value, NDSCh – najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe / MAC-STEL – maximum admissible concentration – short term exposure limit value, STEL – wartość stężenia krótkoterminowa / short term exposure limit value, TWA – średnie stężenie ważone czasem (w nawiasie podano czas) / threshold weighted average (time is given in parentheses).
Grupa ryzyka w ciąży / Pregnancy risk group C: Uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy dotrzymana jest wartość MAK lub BAT (DSB) / Damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value or the BAT value is observed.

(20–3000 ppm). Najwrażliwszym gatunkiem okazały się myszy – u narażonych przez 35 dni na enfluran stwierdzono śmiertelność 5/40 po 5 dniach przy stężeniu enfluranu 15 320 mg/m³ (2000 ppm) i 15/48 po 17 dniach – 5362 mg/m³ (700 ppm). U myszy stwierdzono ogniskowe zwyrodnienie komórek wątroby i martwicę. Nie obserwowano zmian związanych z narażeniem na enfluran w badanych stężeniach w wątrobie u świnek morskich ani szczurów [46]. Ekspozycja przewlekła myszy na enfluran w stężeniu 22 800 mg/m³ (3000 ppm) nie wpływała na układ krwiotwórczy [47].

Po ekspozycji ciężarnych myszy na enfluran w stężeniach 766–76 600 mg/m³ (100–10 000 ppm), przez okres ciąży (ok. 21 dni), a następnie 68 dni po porodzie (łącznie 12 tygodni), nie zaobserwowano zmian patologicznych w wątrobie, nerkach ani jądrach oraz w masie narządów u samic lub ich potomstwa. Przy narażeniu na największe stężenie stwierdzono zmniejszenie masy ciała potomstwa [48].

Nie wykazano działania mutagennego, rakotwórczego ani szkodliwego na rozrodczość enfluranu u zwierząt. W eksperymentach na samicach szczurów narażonych na enfluran w stężeniu 1532 mg/m³ (200 ppm) nie wykazano wpływu na liczbę żywych płodów, resorpcję, masę płodu, wady układu kostnego ani stosunek liczby samców do samic w miocie [49]. Podobne wyniki uzyskano, gdy samice myszy były narażone na enfluran w stężeniu 766–7660 mg/m³ (100–1000 ppm) codziennie przez 3 tygodnie przed kryciem, w czasie ciąży lub tylko między 6–15 dniem ciąży [50].

Badania reprodukcji przeprowadzono na szczurach i myszach z zastosowaniem stężeń enfluranu niejednokrotnie większych niż stosowane u ludzi podczas znieczulenia. Praktycznie nie stwierdzono dowodów na zaburzenia płodności lub uszkodzenie płodu przez enfluran, z wyjątkiem badań Whartona i wsp. [50], którzy stwierdzili zwiększoną częstość poważnych wad rozwojowych (głównie rozszczepów podniebienia), drobnych anomalii szkieletowych (zgięte i zrosnięte żebra, zrosnięte kręgi), obecności szczątkowego żebra lędźwiowego i anomalii trzewnych.

Najwyższe dopuszczalne stężenie enfluranu w środowisku pracy

Dotychczas nie ustalono wartości dopuszczalnych poziomów narażenia w powietrzu środowiska pracy lub w materiale biologicznym enfluranu w Polsce. Na świecie określono wartości normatywne dla enfluranu w powietrzu środowiska pracy w zakresie 3,8–566 mg/m³ (0,5–75 ppm) (tabela 1).

Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (National Institute for Occupational Safety & Health – NIOSH) ustalił zalecaną wartość graniczną ekspozycji (*recommended exposure limit* – REL) dla halotanu, enfluranu, izofluranu, sewofluranu i dezfluranu na poziomie 2 ppm w okresie pomiarowym 60 min [13]. Sugierowane limity opierają się w dużej mierze na wynikach testów sprawności psychomotorycznej przeprowadzonych przez Bruce'a i Bacha [17,41]. W 1980 r. Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) ustaliła dopuszczalną wartość (*threshold limit value* – TLV) enfluranu na poziomie 566 mg/m³ (75 ppm) [4]. W Polsce ustalono wartości NDS dla N₂O i 4 fluorowanych anestetyków, tj. izofluranu, sewofluranu, dezfluranu i halotanu [51].

Do monitorowania biologicznego narażenia zawodowego na enfluran można stosować pomiar stężenia nieorganicznych fluorków w krwi i moczu lub enfluranu w powietrzu wydychanym i krwi. Dobrym wskaźnikiem okazał się także pomiar stężenia enfluranu w moczu. Enfluran oznaczano w powietrzu 18 sal operacyjnych 8 szpitali we Włoszech i w moczu pracowników zatrudnionych w tych salach [52]. Stężenia w powietrzu przekraczały średnie ważone stężenia rzędu 7,6 mg/m³ (1 ppm) (mediana: 10 mg/m³ lub 1,31 ppm); średnia geometryczna (GSD): 19,3 mg/m³ (2,54 ppm); zakres 2,3–60,8 mg/m³ (0,3 – 8 ppm), ale 40% zmierzonych stężeń było mniejsze od 7,6 mg/m³ (1 ppm). Enfluran wykryto w moczu 159 narażonych osób (anestezjologów, chirurgów i pielęgniarek). Stwierdzono istotną korelację między stężeniem enfluranu w moczu zmierzonym podczas zmiany roboczej a stężeniem w powietrzu strefy oddychania ($r = 0,77$, $p = 0,0001$):

$$UC = 2,196 \times IC + 2,048 \quad (1)$$

gdzie:

UC – stężenie enfluranu w moczu (μg/l),

IC – stężenie enfluranu w powietrzu (ppm).

Biorąc pod uwagę 95% CI, równanie skorygowano:

$$UC = 2,02 \times IC + 1,52 \quad (2)$$

Średnie stężenie enfluranu w moczu wynosiło 4,52 μg/l (GSD = 2,52, zakres: 0,1–24,9 μg/l). Stężeniom enfluranu w powietrzu 75 ppm, 10 ppm lub 1 ppm mierzonym jako średnia ważona czasem 4 godz. odpowiadają stężenia w moczu wynoszące 153 μg/l, 22 μg/l lub 3,5 μg/l.

DYSKUSJA

Badania eksperymentalne na zwierzętach obejmowały głównie narażenie na stężenia subanestetyczne enfluranu i nie jest możliwe uzyskanie zależności dawka–odpowiedź w zakresie małych stężeń występujących w środowisku pracy. W badaniach na szczurach wykazano, że ekspozycja na enfluran w stężeniu 1527,6 mg/m³ (20 ppm) przez 99 tygodni nie wywoływała żadnych objawów ani zmian patologicznych w wątrobach, nerkach, płucach, sercach, śledzionach i jądrach zwierząt [49]. Wartość najwyższego stężenia bez obserwowanego działania szkodliwego (*no observed adverse effect concentration* – NOAEC) u myszy na poziomie 38 300 mg/m³ (5000 ppm) w badaniu 70-dniowym wyznaczono dla zmian patologicznych w wątrobie, nerkach i jądrach [48].

Badania reprodukcji przeprowadzono na szczurach i myszach niejednokrotnie z zastosowaniem stężeń enfluranu większych niż stosowane u ludzi podczas znieczulenia. Praktycznie nie stwierdzono zaburzeń płodności ani uszkodzenia płodu przez enfluran u zwierząt [11], z wyjątkiem jednego badania [50], w którym obserwowano zwiększoną częstość występowania poważnych wad rozwojowych (głównie rozszczepów podniebienia), drobnych anomalii szkieletowych (zgięte i zrośnięte żebra, zrośnięte kręgi) i anomalii trzewnych.

Ocena potencjalnego działania nefrotoksycznego enfluranu wykazała, że jest ono mało prawdopodobne. Fluorowane etery są rozkładane w wątrobie z wytworzeniem nietłochnych produktów końcowych, które są wydalane z moczem. Enfluran jest metabolizowany przez enzym CYP2E1 w wątrobie do kwasu difluorometoksydifluorooctowego i nieorganicznych jonów fluorkowych, głównego metabolitu enfluranu. Jony fluorkowe wykazują działanie nefrotoksyczne u ludzi, stąd ilościowa ocena metabolizmu enfluranu do fluorków ma największe znaczenie w ocenie jego potencjału nefrotoksycznego.

Uważa się, że minimalne uszkodzenie nerek u zdrowych osób może występować w stężeniu fluorków w surowicy na poziomie 50 μmol/l [6]. Biotransformacja enfluranu u ludzi skutkuje niskim szczytowym stężeniem fluorku w surowicy, średnio 15 μmol/l. Stężenia te są znacznie poniżej progu nefrotoksycznego działania fluorków. Wdychanie enfluranu w stężeniu ok. 98 150 mg/m³ (1,3%) przez 1 godz. powoduje, że stężenie fluorków w surowicy wzrasta średnio do maks. 7 μmol/l, co oznacza, że niebezpieczeństwo uszkodzenia nerek jest znikome [53].

W grupie 10 pacjentów chirurgicznych średnie szczytowe stężenie nieorganicznego fluoru w surowicy wynosiło 22,2 $\mu\text{mol/l}$ w 4 godz. po znieczuleniu enfluranem. W innym badaniu klinicznym maks. stężenie fluorków w surowicy wynosiło 16 $\mu\text{mol/l}$ 4 godz. po znieczuleniu i powróciło do normy 4 dnia po operacji [54]. U personelu sali operacyjnej, który był narażony na enfluran z układem wydechowym, ale bez wentylacji, stężenia fluorków w surowicy na początku tygodnia pracy nie różniły się od poziomu stężenia fluorków pod koniec tygodnia pracy [55]. W jednym badaniu opisano odwracalne pogorszenie czynności nerek manifestujące się zmniejszeniem osmolarności moczu do 74% wartości kontrolnej w wyniku znieczulenia 12 pacjentów enfluranem w stężeniu 91 200 mg/m^3 (12 000 ppm) przez 8 godz. Średnie stężenie jonów fluorkowych w moczu wynosiło 33,6 $\mu\text{mol/l}$ [7].

Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej enfluranu sugerowano, że może powodować on działania niepożądane porównywalne z halotanem. Wczesne doniesienia przypisujące wystąpienie uszkodzenia wątroby u pacjentów po znieczuleniu enfluranem nie zostały jednak potwierdzone. W analizie wszystkich przypadków zapalenia wątroby, które wystąpiło u pacjentów znieczulanych enfluranem, zgłoszonych do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków w latach 1972–1983 wykazano brak związku przyczynowego między ekspozycją na enfluran a uszkodzeniem komórek wątroby. Obserwacje w kierunku występowania zapalenia wątroby wykazały słabszą rozpuszczalność enfluranu niż halotanu w tłuszczach, co powoduje, że enfluran jest szybciej usuwany z organizmu, nie działając hepatotoksycznie [54].

Brak działania hepatotoksycznego stwierdzono u personelu medycznego narażonego na działanie anestetyków w stężeniu $\leq 152 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm). U anestezjologów narażonych na enfluran w stężeniach 27,36–167,2 mg/m^3 (3,6–22 ppm) nie wykazano nieprawidłowej czynności wątroby i zmian w parametrach krwi [18]. Z kolei w badaniu laboratoryjnym z udziałem pracowników sal operacyjnych, którzy byli narażeni na działanie różnych gazów znieczulających, w tym na enfluranu, średnio 14 lat, stwierdzono statystycznie istotną częstość wzrostu zakresu markerów wątrobowych [21]. Safari i wsp. [20] dokonali przeglądu 52 publikacji z lat 1966–2013 pod względem uszkodzenia wątroby przez lotne środki znieczulające i ocenili, że te halogenowe anestetyki, które metabolizują do związków trifluoroacetylowych z udziałem cytochromu CYP2E1, tj. halotan, enfluran, izofluran i desfluran, uszkadzają wątrobę, a siła działania hepatotoksycznego zależy od stopnia ich metabolizmu.

Halotan ulega biotransformacji w 15–20%, sewofluran – 2–5%, enfluran – ok. 2,4%, izofluran – 0,2%, a desfluran – $<0,02\%$ [11].

W przeprowadzonym w Japonii badaniu dotyczącym wpływu enfluranu na płodność kobiet (N = 45) znieczulanych enfluranem w stężeniu 1–3% wykazało spadek stężenia hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH) w osoczu do 84% wartości kontrolnej po 30 min od zakończenia znieczulenia i utrzymywanie na poziomie 75% wartości kontrolnej 1 dzień po narkozie. Chociaż zmienność rozpoznanych stężeń zależała od fazy folikularnej, lutealnej lub pomenopauzalnej, podobny wzór spadku stężenia LH w osoczu obserwowano u pacjentek niezależnie od fazy cyklu miesięczkowego podczas znieczulenia. Enfluran różnił się od halotanu, który powodował wzrost stężenia LH w osoczu. Stwierdzono również zmniejszenie stężenia testosteronu w osoczu do 86% i 87% wartości kontrolnej po, odpowiednio, 30 min i 1 godz. po zabiegu. Dalsza znacząca redukcja do 49% utrzymywała się do 1. dnia po operacji [56].

W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród kobiet ciężarnych (N = 2565), które przeszły operację ze znieczuleniem enfluranem, nie stwierdzono związku między odsetkiem poronień a znieczuleniem. Biorąc jednak pod uwagę rodzaj znieczulenia (ogólne, miejscowe, podpajęczynówkowe/blokowe), stwierdzono istotny wzrost odsetka poronień u kobiet poddanych znieczuleniu ogólnemu podczas ciąży (RR = 1,58, 95% CI: 1,19–2,09). W tym badaniu nie skorygowano jednak czynników społeczno-ekonomicznych i związanych ze stylem życia [23]. W badaniu epidemiologicznym dotyczącym możliwego wpływu środków znieczulających na liczbę poronień u kobiet narażonych zawodowo na enfluran wykazano istotną statystycznie większą liczbę spontanicznych poronień w stosunku do grupy kontrolnej, jednak nie podano danych dotyczących czasu pracy w narażeniu, wielkości ekspozycji ani wentylacji sal operacyjnych [24]. Inne badania epidemiologiczne dotyczące narażenia zawodowego [25–28] wzbudziły obawy co do wpływu mieszanin gazów znieczulających na częstość poronień, rozwój płodu, poród przedwczesny i wady wrodzone u dzieci, jednak w żadnym z tych badań nie określono szczegółowo rodzaju ani stężenia stosowanych gazów znieczulających i nie jest jasne, czy opisane skutki były spowodowane przez enfluran czy łącznym działaniem używanych anestetyków.

W badaniu rakotwórczości i mutagenności enfluranu uzyskano wyniki negatywne. Tylko w 1 badaniu [37] wykazano statystycznie istotny ($p < 0,05$) wzrost uszkodzeń DNA, aberracji chromosomowych

Tabela 2. Ocena występowania skutków zdrowotnych u ludzi narażonych zawodowo na enfluran wraz z innymi anestetykami halogenowanymi
Table 2. Assessment of the occurrence of health effects in human occupationally exposed to enflurane together with other halogenated anesthetics

Zmienna Variable	Badana populacja Studied population	Narażenie na anestetyki Exposure on anesthetics	Badany efekt zdrowotny Health effect studied	Wynik Result	Piśmiennictwo Reference
Działanie hepatotoksyczne / Hepatotoxicity					
Niemcy / Germany	personel operacyjny / operational personel (N = 61) pielęgniarki oddziałowe / ward nurses (N = 81) technicy i radiolodzy / technicians and radiologists (N = 69)	enfluran / enflurane (27,58–168,52 mg/m ³) w mieszaninie z N ₂ O / in mixture with N ₂ O	czynność wątroby, parametry hematologiczne / liver function, hematological parameters	-	18
Włochy / Italy	pracownicy sal operacyjnych: anestezjodrzy, chirurdzy, pielęgniarki, personel pomocniczy / operational personel: anesthesiologists, surgeons, support staff (N = 235)	enfluran, halotan, izofluran / enflurane, halothane, isoflurane w mieszaninie z N ₂ O / in mixture with N ₂ O >20 godz. / tyg., średnio 14 lat / >20 h / week, on average 14 years	czynność wątroby, parametry hematologiczne, badanie ankietowe, badanie kliniczno-podmiotowe / liver functions, hematological parameters, survey study, case- clinical examination	+	21
Brazylia / Brasil	lekarze anestezjodrzy i chirurdzy / anesthesiologists and surgeons (N = 106)	mieszana anestetyków fluorowanych (suma stężeń w powietrzu: 6–15 ppm jako TWA), narażenie przez co najmniej 3 kolejne lata / mixture of fluorinated anesthetics (sum of concentrations in the air 6–15 ppm as TWA), exposure for at least 3 consecutive years	czynność wątroby / liver functions	-	22
Działanie szkodliwe na rozrodczość / Reprotoxicity					
USA	personel sal operacyjnych / operating room staff (N = 49 585)	mieszana anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	odsetek samoistnych poronień na podstawie badania kwestionariuszowego / the percentage of spontaneous abortions based on the questionnaire survey	+	24
Kanada / Canada	personel medyczny narażony na działanie gazów anestetycznych / operational personnel (N = 8032)	mieszana anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	odsetek wad wrodzonych u dzieci i liczby samoistnych poronień na podstawie badania kwestionariuszowego / the percentage of birth defects in children and the number of spontaneous abortions based on the questionnaire survey	+	25

USA	pielęgniarki zatrudnione w okresie ciąży na salach operacyjnych / nurses employed in operating theaters during pregnancy (dzieci z wadami wrodzonymi / children with birth defects, N = 4915)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	+	odsetek wad wrodzonych / the percentage of birth defects	26
USA	pielęgniarki anesteziologiczne zatrudnione w okresie ciąży na salach operacyjnych (N = 621) / nurses employed in operating theaters during pregnancy (N = 621)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	+	odsetek wad wrodzonych / the percentage of birth defects	27
Wielka Brytania / United Kingdom	lekarzki / female doctors (N = 5700)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	-	odsetek samoistnych poronień na podstawie badania kwestionariuszowego / the percentage of spontaneous abortions based on the questionnaire survey	28
Szwecja / Sweden	żeński personel sal operacyjnych, zatrudniony: / female operating room staff, employed by: przez cały okres ciąży / throughout pregnancy (N = 494) ponad połowę ciąży / more than half of pregnancy (N = 37) mniej niż połowę ciąży / less than half of pregnancy (N = 10)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	-	odsetek samoistnych poronień na podstawie danych z rejestru krajowego / the percentage of spontaneous abortion based on data from the national registry	29
Belgia / Belgium	pielęgniarki i lekarzki sal operacyjnych / nurses and doctors in operating rooms (N = 1027) (liczba przebadanych cięż / number of pregnancies tested, N = 1910)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	-	odsetek samoistnych poronień na podstawie danych z rejestru krajowego / the percentage of spontaneous abortion based on data from the national registry	30
Finlandia / Finland	pielęgniarki z poronieniem samoistnym / nurses with spontaneous abortions (N = 217) pielęgniarki posiadające dziecko z wadami rozwojowymi / nurses having a child with developmental defects (N = 46)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	-	odsetek samoistnych poronień, wzrost częstości występowania wad wrodzonych na podstawie danych z rejestru krajowego / spontaneous abortions rate, increase in birth defect rate based on data from the national registry	31
USA	lekarze weterynarii – kobiety (N = 210)	mieszanina anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	-	odsetek samoistnych poronień / spontaneous abortions rate	32

Tabela 2. Ocena występowania skutków zdrowotnych u ludzi narażonych zawodowo na enfluran wraz z innymi anestetykami halogenowanymi – cd.
Table 2. Assessment of the occurrence of health effects in human occupationally exposed to enflurane together with other halogenated anesthetics – cont.

Zmienna Variable	Badana populacja Studied population	Narażenie na anestetyki Exposure on anesthetics	Badany efekt zdrowotny Health effect studied	Wynik Result	Piśmiennictwo Reference
Działanie mutagenne i genotoksyczne / Mutagenicity and genotoxicity					
USA	lekarze anestezjologów / anesthesiologists	enfluran / enflurane	działanie mutagenne produktów wydalania z moczem / mutagenic effect of excretion products in urine	-	33
Włochy / Italy	personel 5 sal operacyjnych / staff of 5 operating rooms N = 64 (30 chirurgów, 27 pielęgniarek anestezjologicznych, 7 anestezjologów) / (30 surgeons, 27 anesthesiology nurses, 7 anaesthesiologists)	enfluran w stężeniach / enflurane in concentrations 1,4–26 ppm	działanie mutagenne produktów wydalania z moczem / mutagenic effect of excretion products in urine	-	34
Włochy / Italy	30 lekarzy narażonych na gazy znieczulające / 30 anaesthesiologists exposed on anaesthetics	enfluran	działanie genotoksyczne (test częstotliwości wymiany chromatyd siostrzanych – SCE) lub aberracji chromosomowych w limfocytach / genotoxic effects [sister chromatid exchange rate (SCE) test] or chromosomal aberrations in lymphocytes	-	35
Dania / Denmark	personel sal operacyjnych (pielęgniarki) / staff of operating rooms (nurses) (N = 19) próbek krwi żyłnej / venous blood samples)	mieszanka anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	działanie genotoksyczne (test częstotliwości wymiany chromatyd siostrzanych – SCE) lub aberracji chromosomowych w limfocytach / genotoxic effects [sister chromatid exchange rate (SCE) test] or chromosomal aberrations in lymphocytes	-	36
Indie / India	personel sal operacyjnych (pielęgniarki) / staff of operating rooms (nurses) (N = 90)	mieszanka anestetyków fluorowanych + N ₂ O / mixture of fluorinated anesthetics + N ₂ O	działanie genotoksyczne (test aberracji chromosomowych i test kometyowy na limfocytach krwi obwodowej) / genotoxic effect (chromosomal aberration test and comet test on peripheral blood lymphocytes)	+	37

Działanie na OUN manifestujące się pogorszeniem sprawności psychomotorycznej / Effects on the CNS as manifested by deterioration of psychomotor performance

USA

ochotnicy / volunteers (N = 30)

mieszanka enfluranu (114,9 mg/m³) i N₂O (900 mg/m³), przez 4 godz. / mixture of enflurane (114.9 mg/m³) and N₂O (900 mg/m³) for 4 h

+

41

pogorszenie sprawności psychomotorycznej w badaniu zestawem testów psychologicznych / deterioration of psychomotor performance in the examination with a set of psychological tests

USA

ochotnicy / volunteers (N = 30)

mieszanka enfluranu (114,9 mg/m³) i N₂O (900 mg/m³), przez 4 godz. / mixture of enflurane (114.9 mg/m³) and N₂O (900 mg/m³) for 4 h

-

41

pogorszenie sprawności psychomotorycznej w badaniu zestawem testów psychologicznych (zadanie tachistoskopowe, oraz 4 Testy skali pamięci i 6 Testów skali inteligencji Wechslera) / deterioration of psychomotor performance in the study with a set of psychological tests (tachistoscopic task, and 4 tests on the Memory Scale and 6 on the Wechsler Intelligence Scale)

USA

pielęgniarki i pielęgniarki bloku operacyjnego / nurses (operating theater staff) (N = 62)

enfluran w mieszaninie / enflurane in mixture: 0,8–1,3 ppm

+

45

czynności neurobehawioralne w Testie czasu reakcji / neurobehavioral activities in the Simple Reaction Time Test

USA

pielęgniarki i pielęgniarki bloku operacyjnego / nurses (operating theater staff) (N = 62)

enfluran w mieszaninie / enflurane in mixture: 0,8–1,3 ppm

-

45

czynności neurobehawioralne w testach z baterii MANS / neurobehavioral activities in MANS battery tests

USA

personel bloku operacyjnego / operating theater staff (N = 30)

mieszanka enfluranu / mixture of enflurane (114 mg/m³), halotanu / halothane, i N₂O / and N₂O

+

39

czynności neurobehawioralne / neurobehavioral activities in battery tests

MANS – Bateria Testów Psychologicznych MANS / Milan Automated Neurobehavioural System, OUN – ośrodkowy układ nerwowy / CNS – central nervous system, TWA – średnie ważone / threshold weighted average concentration.

+ Istnienie zależności / the existence of a dependency, – brak zależności / no dependency.

i częstości mikrojąder w porównaniu z grupą kontrolną u pielęgniarek sal operacyjnych.

U pacjentów przy głębokim znieczuleniu występowały zaburzenia rytmu serca i niedociśnienie tętnicze. W literaturze nie opisano natomiast skutków działania enfluranu na układ krążenia u personelu sal operacyjnych.

Oceniono, że narażenie ochotników na mieszaninę N_2O w stężeniu 900 mg/m^3 i enfluranu w stężeniu $114,9 \text{ mg/m}^3$ powoduje osłabienie zdolności neurobehawioralnych w zadaniach audiowizualnych, pamięci słuchowej, podzielności uwagi i w *Teście powtarzania cyfr* [39–41]. Z kolei w badaniach z udziałem ochotników narażanych na sam enfluran, ale w dużych stężeniach, rzędu $6894\text{--}42\ 896 \text{ mg/m}^3$, przekraczających znacznie stężenia ekspozycji zawodowej, obserwowano pogorszenie sprawności psychomotorycznej w zadaniu uczenia się prawdopodobieństwa, *Teście czasu reakcji i powtarzania cyfr* i *Teście wykrywania sygnału dźwiękowego* [38,42–44]. W badaniach na ochotnikach rekrutowanych spośród personelu medycznego sal operacyjnych, narażonego przez cały tydzień na enfluran w mieszaninie z N_2O [średnie stężenie enfluranu wynosiło $6,1\text{--}9,9 \text{ mg/m}^3$ ($0,8\text{--}1,3 \text{ ppm}$), a N_2O – $81\text{--}112,7 \text{ mg/m}^3$ ($45\text{--}62,6 \text{ ppm}$)] i niewykluczone, że także na inne anestetyki, wykazano istotne pogorszenie wyników w teście SRT [45]. U ochotników narażanych na mieszaninę N_2O w stężeniu 900 mg/m^3 i enfluranu w stężeniu $114,9 \text{ mg/m}^3$ stwierdzono znacznie gorsze wyniki zadania audiowizualnego i *Testu powtarzania cyfr* w porównaniu z danymi kontrolnymi po ekspozycji tylko na powietrze [39].

Należy podkreślić, że w przypadku gdy badani byli narażeni na działanie wyłącznie N_2O w stężeniu 900 mg/m^3 w *Teście powtarzania cyfr* również uzyskano istotnie gorsze wyniki ($p < 0,05$). Zgodnie z danymi pochodzącymi z dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia na N_2O [57] w grupie 100 ochotników, mężczyzn, narażonych na N_2O o stężeniu 90 mg/m^3 lub 900 mg/m^3 przez 2 godz., oceniono czynność ośrodkowego układu nerwowego testami psychologicznymi. Przy większym stężeniu (900 mg/m^3) tego gazu obserwowano upośledzenie percepcji bodźców wzrokowych, pamięci bezpośredniej oraz równoczesnej percepcji bodźców słuchowych i wzrokowych. Przy mniejszym stężeniu N_2O (90 mg/m^3) nie obserwowano żadnych zmian behawioralnych.

U 112 osób zatrudnionych na salach operacyjnych w narażeniu na N_2O w zakresie stężeń $45\text{--}180 \text{ mg/m}^3$ ($25\text{--}100 \text{ ppm}$) nie wykazano zaburzeń neurologicznych ani neurobehawioralnych w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiło 135 osób nienarażonych na

ten związek w okresie pracy zawodowej, a stężenie N_2O wynoszące 180 mg/m^3 przyjęto za wartość NOAEL. Można zatem sądzić, że osłabienie czynności neurobehawioralnych w badanych stężeniach wynika z łącznego działania obu anestetyków. Należy podkreślić, że grupy eksperckie na świecie jak np. American Society of Anesthesiologists czy Safe Work Australia za najniższy poziom działania toksycznego (*lowest observed adverse effect concentration* – LOAEC) dla pogorszenia wyników testów psychomotorycznych przez enfluran przyjmują znacznie większe stężenie, a mianowicie na poziomie 5–10% wartości MAC, tj. $6342\text{--}12\ 684 \text{ mg/m}^3$ ($840\text{--}1680 \text{ ppm}$) [42,58].

W tabeli 2 przedstawiono ocenę występowania skutków zdrowotnych u ludzi narażonych na enfluran wraz z innymi anestetykami halogenowanymi.

WNIOSKI

Obecnie do anestezji stosuje się głównie N_2O i halogenowane etery, tj. sewofluran, izofluran, desfluran, enfluran i coraz mniej popularny halotan. U ludzi narządem docelowym działania toksycznego całej grupy fluorowanych eterów jest ośrodkowy układ nerwowy, a skutkiem krytycznym pogorszenie sprawności psychomotorycznej.

Istotą znieczulenia jest zapewnienie z jednej strony pacjentowi bezpiecznego i bezbolesnego przeżycia operacji, a z drugiej bezpiecznych warunków pracy personelowi sal operacyjnych. Ocena skutków szkodliwego działania enfluranu u pracowników jest trudna ze względu na duży rozrzut stężeń enfluranu występujących w powietrzu na stanowiskach pracy i stosowanych w warunkach doświadczalnych, a także dlatego, że anestetyk ten występuje w powietrzu sal operacyjnych łącznie z innymi środkami używanymi do narkozy. Znalazło to odzwierciedlenie w wielkości wartości dopuszczalnych stężeń narażenia zawodowego na enfluran ustalonych w różnych państwach, tj. $3,8\text{--}566 \text{ mg/m}^3$.

Tylko dla jednego z ww. anestetyków – enfluranu – nie ustalono w Polsce dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego w powietrzu środowiska pracy. Brak NDS dla enfluranu znacznie ogranicza możliwość oceny warunków pracy i narażenia w jednostkach ochrony zdrowia na tę substancję. Konieczne jest jak najszybsze wprowadzenie tego anestetyku wraz z obowiązującą wartością dopuszczalną do wykazu NDS.

Konieczne jest także podjęcie wszelkich dostępnych środków w celu zminimalizowania narażenia zawodowego na ten anestetyk.

PIŚMIENNICTWO

1. Bowdle TA, Williams M. Therapeutic areas I: Central Nervous system, pain, metabolic syndrome, urology, gastrointestinal and cardiovascular. Enfluran. In: Taylor JB, Triggler DJ. *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Elsevier Ltd. 2007;II(6):351–367
2. Black GW. Enflurane. *Br J Anaesthesia*. 1979;51:627–40. <https://doi.org/10.1093/bja/51.7.627>.
3. Huse von K, Kohler H. Kreislaufveränderungen. In: *Ethrane-narkose bei neurochirurgischen Patienten*. Proc. European Symposium on Modern Anaesthetic Agents, Hamburg, 1973. Berlin: Springer-Verlag; 1974.
4. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) [on CD]. 7th Edition of Chemical Substances Documentation of Threshold Limit Value Documentation. Enflurane (2001). Cincinnati Ohio: The Governmental Organisation; 2018.
5. Khankhanian P, Himmelstein D. Rephetio: Repurposing drugs on a hetnet. Prediction in epilepsy 2016 [Internet]. Thinklab: The Project; 2015 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://think-lab.github.io/d/224>.
6. RxList information on medications [Internet]. WebMD Consumer Network: The Internet Drug Index; 2016 [cited 2016 Mar 1]. Ethrane (Enflurane) Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning. Available from: <https://www.rxlist.com/ethrane>.
7. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1977;46:265.
8. Szulc R, Nestorowicz A, Sobczyński P, Fijałkowska A, Stachecki I. Anestetyki wziewne w atmosferze sal operacyjnych. Badania w dwóch makroregionach Polski. *Anest Inten Terap*. 2004;2:113–118.
9. Pałaszkiwicz P. Analiza ryzyka skażenia anestetykami wziewnymi środowiska sal operacyjnych w Polsce. Badanie ankietowe [Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych]. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii; 2009. Available from: <https://www.wbc.poznan.pl/dlibra/publication/107645/edition/118740/content>.
10. Hoerauf K, Mayer T, Hobbhahn J. Occupational exposure to enflurane and laughing gas in operating rooms. *Zentralbl Hyg Umweltmed*. 1996;198(3):265–74.
11. Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K. Occupational Exposure to Volatile Anaesthetics. *Mol Diag Ther*. 2001;15:197–215. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115030-00004>.
12. Kucharska M, Wesołowski W. Ocena narażenia zawodowego personelu medycznego na anestetyki wziewne w Polsce. *Med Pr*. 2014;65(1):43–54. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.2014.010>.
13. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Cincinnati: The National Institute; 2016 [cited 2021 Mar 1]. CDC – NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards – Enflurane. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0253.html>.
14. Zhu Y. Isoflurane anesthesia induces liver injury by regulating the expression of insulin-like growth factor 1. *Exp Ther Med*. 2017;13(4):1608–1613.
15. Aragonés M, Ayora A, Ribalta B, Aparici AG. Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occup Med*. 2016;66:202–207. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv193>.
16. American Society of Anesthesiologists Ad Hoc Committee (ASA). Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology*. 1974;41:321–340.
17. Bruce DL, Bach MJ, Arbit J. Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive and motor skills. *Anesthesiology*. 1974;40:453–458.
18. De Zotti R, Negro C, Gobbato F. Results of hepatic and hemopoietic controls in hospital personnel exposed to waste anesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health*. 1983;52:33–41.
19. Bakhshaei MH, Bahrami A, Mirzakhani A, Mahjub H, Assari MJ. Exposure assessment, biological monitoring, and liver function tests of operating room personnel exposed to halothane in hamedan hospitals West of Iran. *J Res Health Sci*. 2017;17:e00397.
20. Safari S, Motavaf M, Siamdoust SAS, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16:e20153. <https://doi.org/10.5812/ircmj.20153>.
21. Casale T, Caciari T, Rosati MV, Gioffrè PA, Schifano MP, Capozzella A, et al. Anesthetic gases and occupationally exposed workers. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(1):267–274. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.12.003>.
22. Aun AG, Souza KM, Guedes JL, Figueiredo D, Lara JR, Silva M, et al. Hepatotoxic and neuroendocrine effects in physicians occupationally exposed to most modern halogenated anesthetics and nitrous oxide. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021;81:103515. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103515>.
23. Duncan PG, Pope WDB, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*. 1986;64:790–794.
24. Cohen EN, Brown BW, Bruce DL. Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology*. 1974;41:321–340.

25. Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med.* 1990;47:490–497.
26. Matte TD, Mulinare J, Erickson JD. Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Ind Med.* 1993;24:11–23.
27. Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K. Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology.* 1974;41:341–344.
28. Pharoah POD, Alberman E, Doyle P. Outcome of pregnancy among women in anesthetic practice. *Lancet* 1977; 1:34–36.
29. Ericson A, Källén B. Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth Analg.* 1979;58:302–305.
30. Lauwerys R, Siddons M, Misson CB, Borlee I, Bouckaert A, Lechat MF, et al. Anaesthetic health hazards among Belgian nurses and physicians. *Int Arch Occup Environ Health.* 1981;48:195–203.
31. Hemminki K, Kyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985;39:141–147.
32. Johnson JA, Buchan RM, Reif JS. Effect of waste anesthetic gas and vapor exposure on reproductive outcome in veterinary personnel. *Am Ind Hyg Ass J.* 1987;48:62–66.
33. Baden JM, Kelley M, Cheung A, Mortelmans K. Lack of mutagens in urines of operating room personnel. *Anesthesiology.* 1980;53:195–198.
34. Pasquini R, Monarca S, Scassellati Sforzolini G, Bauleo FA, Angeli G, Cerami F. Thio-ethers, mutagens, and D-glucaric acid in urine of operating room personnel exposed to anesthetics. *Teratogen Carcinogen Mutagen.* 1989;9:359–368.
35. Lamberti L, Bigatti P, Ardito G, Armellino F. Chromosome analysis in operating room personnel. *Mutagenesis.* 1989;4:95–97.
36. Husum B, Wulf HC, Niebuhr E. Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse-anesthetists. *Anesthesiology.* 1985;62:475–479.
37. Chandrasekhar M, Rekhadevi P, Sailaja N, Rahman MF, Reddy J, Mahboob M, Grover P. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis.* 2006;21(4):249–54. <https://doi.org/10.1093/mutage/gel029>.
38. Bentin S, Collins GI, Adam N. Effects of low concentrations of enflurane on probability learning. *Br J Anaesthesia.* 1978;50:1179.
39. Lucchini R, Placidi D, Toffoletto F, Alessio L. Neurotoxicity in operating room personnel working with gaseous and nongaseous anesthesia. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996;68:188–192. <https://doi.org/10.1007/bf00381630>.
40. Lucchini R, Belotti L, Cassitto MG, Failace A, Margonari M, Micheloni G, et al. Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study. *Med Lav.* 1997;88(5):396–405.
41. Bruce DL, Bach MJ. Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology.* 1975;42(2):194–205. <https://doi.org/10.1097/0000542-197502000-00013>.
42. Cook TL, Smith M, Starkweather JA, Winter PM, Starkweather J, Eger EI. Effect of subanesthetic enflurane and halothane on human behavior. Abstracts from Annual Meeting of ASA. 1977.
43. Cook TL, Smith M, Winter PM, Starkweather JA, Eger EI. Effect of subanesthetic enflurane and halothane on human behavior. *Anesth Analg.* 1978;57:434–440.
44. Bentin S, Collins GI, Adam N. Decision-making behavior during inhalation of subanaesthetic concentrations of enflurane. *Br J Anaesthesia.* 1978;50:1173.
45. Lucchini R, Toffoletto F, Camerino D, Fazioli R, Ghittori S, Gilioli R, et al. Neurobehavioral functions in operating theatre personnel exposed to anaesthetic gases. *Med Lav.* 1995;86:27–33.
46. Stevens WC, Eger EI, White A, Biava CG, Gibbons RD, Shargel R. Comparative toxicities of enflurane, fluroxene and nitrous oxide at subanaesthetic concentrations in laboratory animals. *Canad Anaesth Soc.* 1977;3(24):479.
47. Baden JM, Egbert B, Rice SA. Enflurane has no effect on haemopoiesis in mice. *Br J Anaesthesia.* 1980;52:471–474.
48. Baden JM, Rice SA, Wharton RS, Laughlin NK. Metabolic and toxicologic studies with enflurane in Swiss/ICR-mice. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980;4:293–303.
49. Halsey MJ, Green CJ, Monk SJ, Doré C, Knight JF, Luff NP. Maternal and paternal chronic exposure to enflurane and halothane: fetal and histological changes in the rat. *Br J Anaesthesia.* 1981;53:203–215.
50. Wharton RS, Mazze RI, Wilson AI. Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to enflurane. *Anesthesiology.* 1981;54:505–510.
51. Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* z 2018 r., poz. 1286 ze zm. z 9 stycznia 2020 r., ze zm. 18 lutego 2021 r.
52. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E. Biological monitoring of occupational exposure to enflurane (ethrane) in operating room personnel. *Arch Environ*

- Health. 1994;49(2):135–40. <https://doi.org/10.1080/00039896.1994.9937467>.
53. Sakai T, Takaori M. Biodegradation of halothane, enflurane and methoxyflurane. *Br J Anaesthesia*. 1978;50(8): 785–91. <https://doi.org/10.1093/bja/50.8.785>.
54. Corall IM, Knights K, Strunin L. Enflurane (Ethrane) anaesthesia in man. Metabolism and effects on biochemical and haematological variables. *Br J Anaesthesia*. 1977;49:881.
55. Carlsson P, Ekstrand J, Hallén B. Plasma fluoride and bromide concentrations during occupational exposure to enflurane or halothane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985; 29:669–673.
56. Oyama T, Taniguchi K, Ishihara H, Matsuki A, Maeda A, Murakawa T, et al. Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *Br J Anaesthesia*. 1979;51:141–147.
57. Starek A. Tlenek diazotu. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*. 2005;3(45):135–152.
58. Safe Work Australia (SWA) [Internet]. Australia: The Government Institution; 2019 [cited 2021 Mar 1]. Recommendation and basis for workplace exposure standard. Enflurane. Available from: <https://engage.swa.gov.au/51138/widgets/268374/documents/121739>.
59. GESTIS International Limit Values [Internet]. Sankt Augustin near Bonn/Germany: The Data Base; 2021 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://limitvalue.ifa.dguv.de>.