

## ANESTEZİSTLERİN MESLEKİ RİSKLERİ; II. BÖLÜM : KARSİNOJENİTE, MUTAJENİTE

Melek Tulunay\*

Çiğdem Tezcan\*\*

### KARSİNOJENİTE

Endüstriyel toksikolojistler, bazı kimyasal maddelere ve gazlara maruz kalan meslek gruplarında ortaya çıkan kimyasal karsinojenize büyük ilgi göstermektedir (1,10). 1775 de İngiltere'de baca temizleyicilerinde skrotal kansere sık rastlandığının bildirilmesinden bu yana pekçok kimyasal ajanın karsinojen, mutajen, teratojen ve embiryotoksik olduğu saptanmış ve çeşitli ajanlar için «Eşik Limit Değeri» belirlenmiştir (1,10).

Ameliyathanede çalışan personel kronik olarak düşük konsantrasyonlarda volatil kimyasal maddelere ve gazlara maruz kalmaktadır. Bu nedenle inhalasyon anesteziplerinin bazılarının karsinojen, teratojen, mutajen ve embiryotoksik olma olasılıkları mevcuttur : Ameliyathane personelinin atık gazlara maruz kalması ile ilgili ilk dökümantasyon 1969 da Linde ve Bruce tarafından bildirilmiştir (21). Kimyasal karsinojenizis için, kimyasal maddenin reaktif ara ürününün yani aktif metabolitinin bazı kritik doku makromoleküllerine kovalant olarak bağlanmasının şart olduğu kabul edilmektedir (5). Anestezi maddelerin metabolitlerinin ise, doku makromoleküllerine kovalant olarak bağlandıkları yıllardan beri bilinmektedir. İnsanlarda halotan, metoksifluran, enfluran ve izofluranın metabolitlerinin dokulara bağlandığı gösterilmiştir. Bu ara ürünlerin bazılarının reaktif olabileceği ve karsinojenik olayı başlatmak üzere deoksiribonükleik asit (DNA) veya diğer doku makromolekülleri ile etkileşime girebileceği düşünülmektedir (5,11,25). Bu duruma göre anestezi maddeler-

\* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Prof.

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Yrd. Doç

den bazıları kimyasal karsinogenezis için en az bir kritere sahiptir. Bunun yanı sıra kimyasal karsinogenler ile anestezipler arasındaki yapısal benzerlikler de şüphelerin artmasına yol açmaktadır (5,11,25).

Halo-eter anesteziplere yapısal olarak benzeyen halojenli eterlerin karsinogen oldukları saptanmıştır. 1968 yılında, klormetilmetiller (CMME) ve bis (klormetil) eterin (BCME), bu volatil ajanlara maruz kalan endüstri işçilerinde kansere yol açabilecekleri düşünülmüş ve daha sonraları da bu ajanların endüstri işçilerinde akciğer kanserine yol açtıkları saptanmıştır (1,10,11).

Trikloretilen, endüstri işçilerinde karaciğer anjiosarkomuna yol açan bir karsinogen olan vinil klorüre yapısal olarak benzemektedir. İlginç olan vinil klorürün bir zamanlar insanlarda anestetik olarak kullanılabileceğinin düşünülmüş olması, ancak miyokardial iritan etkisi nedeni ile kullanılmasından vazgeçilmesidir. Kloroform ise hayvanlarda karsinogen olduğu bilinen metil iyodür, metil bromür ve bütil klorür ile yapısal benzerlik göstermektedir (5,11). Tablo 1 de insanlarda karsinogen oldukları bilinen bazı maddeler ile, bazı anestezipler arasındaki yapısal benzerlik görülmektedir (5,11).

Anestezipler ile karsinogen oldukları bilinen bu maddeler arasındaki yapısal benzerlik ürkütücü ise de anesteziplerin karsinogen olduklarına dair henüz kesin kanıtlar mevcut değildir.

1968 de Bruce ve ark. (6) tarafından yayınlanan retrospektif bir çalışmada, Amerikan Anestezipler Cemiyetinin (ASA) erkek üyelerindeki ölüm nedenleri araştırılmış ve elde edilen veriler bir hayat sigorta şirketinin istatistikleri ile (karşılaştırma grubu) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, Bruce ve ark. (6), iki grup arasında ölüm oranı bakımından önemli bir farklılık olmamasına karşın, erkek anesteziplerde lenfoid doku ve retikuloendotelial tümör insidansının (17 ölümden, 9 u lenfosarkom, 4 ü multipl miyelom olmak üzere) yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak aynı araştırmacıların daha sonra yayınlanan buna benzer bir diğer çalışmaları (7), ilk bulgularını desteklememiştir.

Bruce ve ark.'nın (6,7) bu iki çalışması önemli metodolojik eksiklikleri nedeni ile daha sonraları oldukça fazla eleştiri almıştır (28,29). Ameliyathane personeline kanser riski gerçekten yüksekse, kozatif faktör olarak stres de suçlanmalıdır. Çünkü ameliyathane personeli, uzun ve yorucu saatler boyunca, kritik hastalar ile ilgilenmekte ve aşırı stres çekmektedir (14). Stres sırasında serum kortikosteroid dü-

Tablo 1 : Karsinojenler ve inhalasyon anesteziplerinin kimyasal yapıları

| Insan Karsinojenleri   | Inhalasyon Anestezipleri  |
|--|---|
| $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{Cl} \\   \quad   \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ <p>Bis(klorometil) Eter</p>          | $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} - \text{C} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \end{array}$ <p>İzo-fluran (Foran)</p>       |
| $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ <p>Klorometil Metil Eter</p>          | $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \end{array}$ <p>Metoksifluran (Pentran)</p> |
|  | $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ <p>Enfluran (Etran)</p>         |
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$ <p>Vinil Klorür</p> | $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \quad \quad \text{Cl} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{Cl} \end{array}$ <p>Trikloroetilen</p>   |

zeyi artmaktadır ki steroidlerin, kansere karşı savunmada önemli olan çeşitli immünolojik fenomeni deprese ettiği bilinmektedir (14).

Atık anestezi gazlarına maruz kalmanın kanser insidansına etkilerini araştıran pekçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur ve çalışmalardan çoğunda sonuçlar negatif bulunmuştur.

Corbet ve ark. (10) Michigan'da yaşayan ASA üyesi 525 anestezi hemşiresinde, kanser insidansının Connecticut Tümör kayıtlarından elde edilen insidanstan 3.3 kere daha yüksek olduğunu ve bildirilen tümörlerin çoğunun da malign timoma, hepatosellüler karsinom, leyomyosarkom gibi nadir görülen tümörlerden olduğunu bildirmiştir. Ancak eleştirmenler, bu çalışmanın metodolojisindeki eksiklikler nedeni ile, sonuçlarına dayanarak anestezi hemşirelerinde kanser riskinin arttığını söylemenin yanlış olacağını bildirmişlerdir (28).

ASA'nın ülke çapında yaptığı geniş kapamlı bir çalışmasında ise (1), kadın anestezi uzmanları ile anestezi hemşirelerinde kontrol gruplarına göre kanser insidansının arttığı, erkeklerde ise böyle bir tehlikenin olmadığı bildirilmektedir. Bununla beraber bu çalışmada, kadınlardaki kanserlerden yalnızca, lösemi ve lenfoma insidansının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

1977 de Doll ve Peto'nun (12) 20.540 erkek İngiliz doktordaki mortaliteyi araştırdıkları prospektif çalışmaları yayınlanmıştır. Bu araştırmacılar 1951 yılında 35 yaşın üzerinde olan doktorları çalışma kapsamına almışlar ve 20 yıl izlemişlerdir. Bu doktorların 547 si tam gün çalışan anesteziistlerden ve 704 ü de kısmi statüde olan anesteziistlerden oluşmuştur. Bu çalışmada lenfoid ve retiküloendotelial sistem tümör insidansı bakımından anesteziistler ile diğer doktorlar arasında herhangi bir farka rastlanmamıştır. Bununla beraber kısmi statüde olan 5 anesteziistin pankreas kanserinden öldüğü saptanmıştır ki bu oranın beklenenin biraz üzerinde olduğu bildirilmektedir.

1979 da Lew (19), ASA üyesi erkek ve kadınlardaki mortaliteyi saptamak için, 1954-1976 yılları arasındaki zaman dilimini taramışlardır. Bu çalışmada, ASA üyesi erkek ve kadınlarda kanser, hepatik veya renal hastalık insidansında artışa rastlanmamış, yalnızca 55 yaşın altındaki anesteziistlerde süisidin en önemli sağlık sorunu olduğu saptanmıştır. Aynı yıl yayınlanan Tomlin ve ark.nın (26) çalışmasında ise, Batı İngiltere bölgesinde yaşayan anesteziist ailelerinin önemli sağlık sorunlarından birinin, erişkinler ve çocuklardaki yüksek kanser insidansı olduğu bildirilmektedir. Ancak bu çalışma da, metadolojik hataları nedeni ile oldukça fazla eleştiri almaktadır (29).

1980 de Amerika Birleşik Devletlerinde dış hekimleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, inhalasyon anesteziisi kullanan dış hekimlerinin kadın asistanlarında, lokal anestezi kullananların kadın asistanlarına oranla kanser insidansının 1.5 kat fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel önemi olmadığı bildirilmiştir (9). Bununla beraber, anesteziiklere maruz kalan kadın asistanlarda servikal kanser insidansının kontrol grubundan istatistiksel olarak da yüksek olduğu saptanmıştır ki bu durumun total kanser insidansındaki artıştan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada kadınlarda servikal kanser insidansın da artışa yol açan, daha önceki cinsel öykü ve sigara içimi gibi faktörlere değinilmediği için çalışma önemli eleştiriler almaktadır (8).

1981 de Linde ve ark. (20) bu konuda negatif bulgular bildirmişlerdir.

Anesteziiklerin karsinojeniteleri ile ilgili çeşitli hayvan çalışmalarında da mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda, fare ve sıçanlar kronik olarak anesteziik maddelere maruz bırakılmıştır. Hayvan çalışmaları

rından elde edilen sonuçlar da çelişkili olup, çalışmaların bazılarında inhalasyon anesteziklerinin karsinojenik oldukları saptanırken diğer bazılarında negatif sonuçlar bildirilmektedir.

Corbett (11), gebelikleri sırasında kronik olarak izoflurana maruz bırakılan hamile farelerin yavrularını da kronik olarak izoflurana maruz bırakmış ve yavrularda karaciğer tümör insidansının arttığını saptamıştır. Ancak bu çalışmada, Corbett (11), izofluran uygulanan farelerin karaciğerinde teratojenik olduğu bilinen polibrominli bifenillere rastlamıştır. Bu maddeler hepatik tümör insidansındaki artıştan sorumlu olabilir. Bu gibi nedenler ile Corbett'in çalışması (11), elde edilen verilerin yorumlanmasını güçleştirmekte (2) ve eleştiri almaktadır (24).

Eğer ve ark. (13), hamile fareleri gebeliklerinin son yarısında (ikişer gün arayla günde 2 saat, 4 gün) ve doğan yavruları da günde iki saat olacak şekilde haftada üç gün, total 24 kere enfluran, halotan, izofluran, metoksifluran veya nitröz oksite maruz bırakmışlardır. 1973 fare bu şekilde anesteziklere maruz bırakılmış ve neoplazm bakımından 15 ay sonra incelenmişlerdir. Bu çalışmada anesteziklerin neoplazik lezyon, özellikle de pulmoner adenom, lenfoma, hepatosit lezyonları ve karaciğer vasküler lezyonlar insidansını arttırmadığı saptanmıştır.

Daha sonraları Baden ve ark. (2,4) tarafından bildirilen iki çalışmada hamile farelere yaşam boyunca maksimum tolere edilebilir dozda halotan uygulanmasını takiben, doğan yavrulara tekrarlanan dozda halotan uygulanmasının malign tümör, hepatoma, nodüler hiperplazi ve benign tümör insidansını arttırmadığı, benzer şekilde maksimum tolere edilebilir dozda enfluranın da farelerde akciğer kanser insidansında artışa yol açmadığı saptanmıştır.

Özet olarak, çelişkili sonuçlar veren hayvan çalışmaları ve epidemiolojik çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, elde edilen sonuçlara dayanarak kanserin atık anestezik gazlara maruz kalanlarda önemli bir sağlık sorunu oluşturduğu söylenemez.

## MUTAJENİTE

Ameliyathanelerde çalışan personelde kanser insidansının yüksek olduğunu bildiren bazı epidemiolojik çalışmalara rastlanması (1,6), kullanılan anestezik maddelerin bazılarının veya bunların metabolitlerinin karsinojenik potansiyeli olabileceğinin düşünülmesine

yol açmıştır. Bir birleşimin karsinojenitesini test etmek ise zaman alıcı ve oldukça pahalıya malolan yöntemlerle yapılmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda karsinojenite hakkında fikir edinmek amacı ile kısa sürede sonuçlanan ve pahalıya malolmayan mutajenite testlerinden yararlanılmaktadır. Mutajen olduğu saptanan bir kimyasal madde büyük bir olasılıkla karsinojenite potansiyeline de sahiptir. Mutajenler, insan genomlarının yani gen ve kromozomlarının bütünlüğünü, bir başka deyişle insan jenerasyonunu tehdit eden maddelerdir. Somatik hücreler ve germ hücrelerindeki DNA materyellerinde mutasyon olmasının karsinojenite oluşmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (5).

İnhalasyon anesteziklerinin mutajenitesinin araştırılmasında en çok kullanılan test, bakteriyel bir tarama testi olan Salmonella/memeli mikrozom testi veya Ames testidir (5).

Salmonella/memeli mikrozom testi ile yalnızca divinileter ve flo-roksenin pozitif mutajenik cevap oluşturduğu, trikloretilenin ise zayıf mutajenik olduğu saptanmıştır. Nitrözoksit, halotan, enfluran ve izofluranı da içeren diğer anestezik maddeler anestezik konsantrasyonlarda ve çeşitli deneysel koşullarda test edildiklerinde mutajenik bulunmamışlardır (5). Halotanın metabolitleri olan 1,1 difloro-2 bromo-2 kloroetilen ve 1,1,1-trifloro-2 kloro etan da aynı test yönteminde mutajenik bulunmamıştır (27).

Salmonella testi ve diğer mutajenite testlerinden elde edilen sonuçlar genel olarak birbirleri ile tutarlı ise de, bazı çelişkili sonuçlara da rastlanmaktadır. Örneğin Drosophila melanogastere yüksek doz halotan uygulanması kromozomlarda oğul hücreler arasında eşit olmayan bölüşüme yol açmış bu nedenle zayıf mutajenik özellik göstermiştir. Aynı teste nitröz oksit de zayıf mutajenik etki göstermiştir. Nitröz oksitin ayrıca tradeskantiada da zayıf mutajenik etki oluşturduğu saptanmıştır (5). Ancak şimdiye kadar yapılan invivo testlerden elde edilen sonuçlar, genel olarak günümüzde kullanılan ve daha önce kullanılmış olan anesteziklerin çoğunun mutajenik olmadığı dolayısı ile de muhtemelen karsinojenik olmadıkları yolundadır.

Anesteziğe akut veya kronik olarak maruz kalan insanlarda yapılan mutajenite çalışmaları, bir iki istisna dışında negatif sonuçlar vermiştir. İnsan mutajenite çalışmalarında en sık kullanılan yöntemler idrarda Ames testi yapılması ve periferik kan örneklerinin lenfo-

sitlerinde eş kromatid değişiminin saptanmasını içermektedir. Eş kromatid değişimi, hücre replikasyonu sırasında, kromozomdaki iki eş kromatid arasındaki DNA segmentlerinin değişimini içeren bir test olup bu değişiminin DNA materyelinin onarımı ve/veya hasarını yansıttığı kabul edilmektedir. Eş kromatid değişiminin artması mutajenik veya karsinojenik bileşiklere maruz kalındığını göstermektedir (15).

White ve arkadaşları (30), bu testi kullanarak inhalasyon anesteziklerinin mutajenik etkilerini in-vitro olarak araştırmışlar ve yalnızca vinil içeren birleşikler olan floroksen, etil-vinil eter ve divinil eterin eş kromatid değişimini arttırdığını yani mutajenik olduklarını saptamışlardır. İnsanlarda floroksenin biotransformasyonu sonucu, toksik olduğu kabul edilen trifloroasetikasit olduğu bilinmektedir.

Baden ve ark. (3), Ames testi ile atık anestezik gazları dışarı atılan ve atılmayan ameliyathanelerde çalışan personelin idrarları arasında mutajenik özellik bakımından bir fark bulunmadığını ve anesteziye yeni başlayan asistanların, anesteziye başlamadan önceki idrarları ile anesteziye başladıktan 11-15 ay sonraki idrarları arasında da mutajenik özellik bakımından farka rastlanılmadığını bildirmektedirler.

1989 da Pasquini ve ark. (22), tarafından 5 ameliyathane personeline yapılan bir çalışmada, anesteziistler, cerrahlar ve cerrahi hemşirelerinde ameliyathane dışında çalışan personele göre idrarda Ames testinde bir farklılığa rastlanılmamıştır. Ancak bu çalışmada ameliyathane personeline idrar tiöeter konsantrasyonu önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ticeter konsantrasyonu elektrofilik bileşiklere yani aktif metabolitlere maruz kalmanın bir indeksi olarak kabul edilmekle beraber öneminin ne olduğu henüz kesin olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada çalışmanın kapsamına alınan ameliyathanelerde rutin olarak kullanılan anestezik maddelerin nitroz oksit ve enflüran olduğu ve bunların ameliyathane atmosferinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu bildirilmektedir.

Bunların yanısıra inhalasyon anesteziklerine maruz kalan personelde eş kromatid değişikliğine ve kromozom morfolojisinde anomaliye rastlanılmadığını bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır (23). Husum ve ark. (15), anestezi hemşireleri, erkek anesteziistler, yoğun bakım hemşireleri ve hanım sekreterlerin lenfositlerindeki eş kromatid değişimini inceledikleri çalışmalarında, yalnızca sekreterlerde,

eş kromatid değişiminin arttığını, atık anesteziyelere uzun süre maruz kalmanın ise eş kromatid değişiminde artışa yol açmadığını saptamışlardır. Bu araştırmacılar, sekreterlerdeki bu farklılığın onların daha fazla sigara içmesinden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerse de, sigara içimi ile eş kromatid değişimi arasında korelasyon saptayamamışlardır.

Aynı araştırmacıların daha sonra yayınlanan bir diğer çalışmasında ise (18), anestezi eğitimine başlayan 13 ü kadın biri erkek 14 hemşire incelenmiştir. Bu çalışmada, 14 hemşirenin anestezi eğitimine başlamadan önceki eş kromatid değişimleri ile, anesteziye başladıktan sonra 1-2 haftalık aralar ile ilk 6 aydaki ve daha sonra 1-3 aylık aralar ile total 32 aya kadar olan periyottaki eş kromatid değişimleri incelenmiştir. Hemşireler, halotan, enfluran ve nitroz oksit kullanılan ve atık gazları dışarı atılan ameliyathanelerde çalışmışlardır. Bu araştırmacılar, atık gazlar maruz kalma sırasında eş kromatid değişiminde önemli bir farka rastlamamışlardır. Aynı araştırmacıların daha önce yaptıkları iki çalışmada ise, anesteziye 18-312 ay çalışan (ortalama 8.5 yıl) anesteziyelere maruz kalmayan kontrol grubu arasında eş kromatid değişimi bakımından bir farka rastlanmadığı (17) ve fluroksen + nitroz oksit anestesininin de eş kromatid değişimine yol açmadığı (16) bildirilmiştir.

Sonuç olarak, atık anesteziyelere gazlara kronik olarak maruz kalmanın karsinojenite riskini araştırmaya yönelik mevcut epidemiyolojik çalışmalar birbiri ile tutarsız olup, anesteziyelere hayvanlarda karsinijenite oluşturduğuna ait kesin kanıtlara da rastlanmamaktadır. Bu nedenler ile günümüzde inhalasyon anesteziyelere uzun veya kısa süreli maruz kalmanın karsinojenik ve mutajenik etki oluşturmadığı kabul edilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. American Society of Anesthesiologists Ad Hoc Committee : Occupational disease among operating room personel : A national study. *Anesthesiology* 41 : 321-340, 1974.
2. Baden JF Mazze RI Wharton RS Rice SA Kosek JC : Carcinogenicity of halothane in swiss/ICR mice. *Anesthesiology* 51 : 20-26, 1979.
3. Baden JM Kelley M Cheung A Mortelmans K : Lack of mutagens in urines of operating room personnel. *Anesthesiology* 53 : 195-198, 1980.
4. Baden JM Egbert B Mazze R : Carcinogen bioassay of enflurane in mice. *Anesthesiology* 56 : 9-13, 1982.



5. Baden JM Rice CA : Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In : Miller RD (ed). *Anesthesia*. New York, Churchill Livingstone, pp. 701-744, 1986.
6. Bruce DL Eide KA Linde HW Eckenhoff JE : Causes of death among anesthesiologists : A 20 year survey. *Anesthesiology* 29 : 565-569, 1968.
7. Bruce DL Smith NJ Seltzer F Dykes MHM : A prospective survey of anesthesiologist mortality 1967-1971. *Anesthesiology* 41 : 71-74, 1974.
8. Buring JE Hennekens CH Mayrent SL Rosner B Greenberg ER Colton T : Health experience of operating room personnel. *Anesthesiology* 62 : 325-330, 1985.
9. Cohen EN Brown BW Wu ML Witcher CE Brodsky JB Gift HC Greenfield W Jones TW Driscoll EJ : Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases *J. Am. Dent. Assoc.* 101 : 21-31, 1980.
10. Corbett TH Cornell RG Lieding K Endres JL : Incidence of cancer among Michigan nurse anesthetists. *Anesthesiology* 38 : 260-263, 1973.
11. Corbett TH : Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann. NY. Acad. Sci.* 271 : 58-65, 1976.
12. Doll R Peto R : Mortality among doctors in different occupations. *Br. Med. J.* 1 : 1433-1436, 1977.
13. Eger EI White AE Brown CL Biava CG Corbett TH Stewents WC : A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, metoxyflurane and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg. (Cleve)* 57 : 678-694, 1978.
14. Fink BR Cullen BF : Anesthetic pollution : What is happening to us. *Anesthesiology* 45 : 79-83, 1976.
15. Husum B Wulf HC : Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personnel. *Acta. Anaesth. Scand.* 24 : 22-24, 1980.
16. Husum B Wulf HC Niebuhr E : Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after anaesthesia with fluroxene. *Br. J. Anaesth.* 54 : 987-990, 1982.
17. Husum B Niebuhr E Wulf HC Norgaard I : Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personnel. *Acta. Anesthesiol. Scand.* 27 : 262-265, 1983.
18. Husum B Wulf HC Niebuhr E : Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse anesthetists. *Anesthesiology* 62 : 475-479, 1985.
19. Lew E : Mortality experience among anesthesiologists, 1954 - 1976. *Anesthesiology* 51 : 195-199, 1979.
20. Linde HW Mesnick PS Smith NJ : Causes of death among anesthesiologists. 1930 - 1946.
21. Linde HW Bruce DL : Occupational exposure of anesthetist to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology* 30 : 363-368, 1969.

22. Paswuini R Monarco S Scassellati Sfforzolini G Bauleo FA Angeli G Cerami F : Thioethers, mutagens and d-glucaric acid in urine of operating room personnel exposed to anesthetics. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis* 9 : 359-368, 1989.
23. Rosenberg PH : Operating-theatre gas pollution and chromosomes. *Lancet* 2 : 452-453, 1977.
24. Spence AA Knill-Jones RP : Is there a health hazard in anesthetic practice? *Br. J. Anaesth* 50 : 713-719, 1978.
25. Spence AA Wall RA Nunn JF : Enviromental safety of anesthetist. In : Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds). *General Anaesthesia*. London, Butterworths, pp.595-608, 1989.
26. Tomlin PJ : Health problems of anesthetists and their families in the West Midlands. *Br. J. Med.* 1 : 779-784, 1979.
27. Waskell : Lack of mutagenity of two possible metabolites of halothane. *Anesthesiology* 50 : 9-12, 1979.
28. Wessey MP : Epidemiologic studies of the occupational hazadr of anesthesia-a review. *Anaesthesia* 33 : 430-438, 1978.
29. Wessey MP Nunn JF : Occupational hazards of anaesthesia. *Br. Med. J.* 281 : 696-698, 1980.
30. White AE Takehisa S Eger EI Wolff S Stevens WC : Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 50 : 426-429, 1979.