

## ANESTEZİSTLERİN MESLEKİ RİSKLERİ, I. BÖLÜM : TERATOJENİTE

Melek Tulunay\*

Çiğdem Tezcan\*\*

Ameliyathane atmosferi, anestezi aygıtlarının kaçak valvlerinden, vaporizatörlerin kilitleme mekanizmalarının kapatılmamasından ve hatta hastaların ekspiryum havalarından çıkan anestezi gazları ile sürekli olarak kontamine olur. Bu atmosferde çalışan personel ise kronik olarak bu gazlara maruz kalır. Bu kirli ortamda çalışmanın olası tehlikeleri hakkındaki endişeler, ilk kez 1967 de Waisman'ın çalışmasının yayınlanması sonucu tetiklenmiş ve o zamandan bu yana da yaklaşık 25 yıldır, kronik maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik pek çok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmaların çoğu fütotoksik, teratojenik, mutajenik ve karsinojenik tehlikeler üzerinde dururken, diğer bazıları hepatik ve renal hastalıklar, psikomotor performansta bozulma, ilaç alışkanlığı ve süsüid üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Bu seçimlerde kısmen anestezi gazlarının trase düzeylerinin ölçülebilmesini mümkün kılan yöntem ve aygıtların geliştirilmesinin, kısmen anestezi gazlarının metabolizması sonucu toksik metabolitlerin açığa çıktığının saptanabilmesinin ve kısmen de karsinojenik, mutajenik ve teratojenik potansiyellerin araştırılabilmesinin rolü vardır. Bu makaleler topluca gözden geçirildiğinde atık anestetik gazlara kronik olarak maruz kalmanın sağlığı gerçekten tehdit ettiğine dair direkt kanıtlara hâlâ rastlanmamaktadır. Buna karşın indirekt bazı kanıtların mevcudiyeti kontaminasyonu azaltmaya ilişkin çabaların hâlâ sürdürülmesine yol açmaktadır.

Anesteziklere uzun süre maruz kalma kronik toksisiteye bağlı sağlık sorunları doğuruyorsa, ameliyathanelerde çalışan anestezi uzmanı, anestezi hemşiresi, ameliyathane hemşire ve teknisyenini de içeren personelin sağlığı tehlikede demektir. Bunların dışında, cerrahlar, diş

\* İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

\*\* İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doçenti

hekimliği personeli, veterinerler ve bunların teknisyenleri de değişik derecelerde atık gazlara maruz kalırlar. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde atık anestezi gazlarına maruz kalma tehlikesi olan personelin ortalama yıllık sayısının ise 250.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (39).

### TERATOJENİTE

Anestezistlerin sağlık sorunları ile ilgili ilk çalışma olan Waisman'ın çalışmasında, 345 Rus anestezi arasında en çok rastlanılan sağlık sorunlarının başağrısı, yorgunluk, iritabilite ve bulantı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kontrol grubu kullanılmamasına karşın, anketle cevap verenler arasında bulunan 110 hanım anestezi 31 hamileliğinin % 58 inin spontan abortusla sonuçlandığı ve bir bebğin de konjenital anomali ile doğduğu saptanmıştır (alıntı, 41).

Waisman'ın bu makalesini takiben anestezi ve diğer ameliyathane personeline kronik maruz kalmanın reproduktif ve teratojenik etkilerini araştıran çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ile deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. İnhalasyon anestezi klerinin teratojenik ve reproduktif etkilerini araştıran, yüksek dozlarda anestezi klerinin kullanıldığı eski hayvan çalışmaları şüpheli ve çelişkili sonuçlar verirken (6,36,45,46), subanestezi konsantrasyonlara maruz kalmanın etkilerini araştıran nispeten yeni çalışmalar daha tatminkar ve güvenilir sonuçlar vermektedir (23,26,29,31,47).

Teratoloji, anormal gelişimin biyolojik, biokimyasal, kimyasal ve genetik görünümü ile ilgili nispeten yeni bir bilim dalıdır. Teratojenler ise, prenatal periyotta maruz kalındığında yavruya fonksiyonel veya morfolojik değişikliklere yol açan maddelerdir. Radyasyonun, virus enfeksiyonlarının ve insan embriyonik gelişmesini etkileyebilen bazı ilaçların keşfi, teratoloji hakkındaki ilginin artmasına yol açmıştır. İnsanlarda güçlü bir teratojen olan talidomidin kullanılmasının doğurduğu felaket sonucu 10.000 e yakın malformasyonlu bebek doğmuştur. Bu nedenle gelecekte insanlığın aynı felaketi yaşamamasını önlemek için, günümüzde ilaçların teratojenik etkilerinin agresif bir şekilde araştırılmasının zorunlu olduğu görüşü benimsenmiştir (4).

Anormal gelişime yol açan mekanizmalar kesin olarak anlaşılamamış olmakla beraber, özellikle spesifik biokimyasal anomalite ve kromozomların oğul hücreler hücreler arasında eşit olmayan bölüşümüne (nondisjunction) yol açan mutasyonların, insanlarda konjeni-

tal anomali gelişiminde önemli rol oynadığı kabul edilir. Bunun yanı sıra hücre membranlarında değişiklik oluşturulması ve hücre bölünmesini etkileme gibi hücresel etkilerin de daha az olmakla beraber teratojenite oluşmasına katkıda bulunduğu düşünülür (3). Klinik konsantrasyonlarda inhalasyon anesteziğinin hücresel değişiklikler yaptığı, bölünen hücreye inhibitör etki ile anormal hücre oluşumu, bazı kromozom aberasyonları ve fertilitede azalmaya yol açtıklarını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (6,8,27,45,46).

Hamile fare, sıçan ve tavşanların kullanıldığı çeşitli hayvan çalışmaları ile değişik inhalasyon anesteziğinin reproduktif sisteme etkileri incelenmiş, anesteziğ dozlarında veya oldukça yüksek konsantrasyonlarda, ajanların çoğunun toksik etki yaparak fertilitede azalma, fütusta gelişme geriliği ve düşük fütal ağırlık, iskelet-kas anomalileri, fütusta davranış bozuklukları ve fütal ölüme yol açtıkları saptanmıştır (6,27,28,36,45,46,47,48).

Coate ve ark. (8), 1 ppm halotan + 50 ppm nitroz oksit veya 10 ppm halotan + 500 ppm nitroz oksite uzun süre maruz bırakılan sıçanlarda (bir haftada 5 gün, günde 7 saat olacak şekilde, bu uygulama 52 hafta devam ettirilmiş) spermatogonial hücrelerde ve kemik iliğinde doza bağlı kromozom hasarı meydana geldiğini saptamıştır. Wharton ve ark. (45,46) ise gebelikleri sırasında tekrarlanan halotan anestesisine maruz bırakılan farelerin yavrularında fütal ölüm, gelişme geriliği ve malformasyon insidansının arttığını, ancak böyle bir uygulamanın anne ölümüne de yol açtığını bildirmektedir. Mazze ve ark. (28), tekrarlanan hafif izofluran anestesisinin, hamile farelerin yavrularında yarı damak, iskelet anomalileri ve gelişme geriliği insidansında artışa yol açtığını saptamışlardır. Wharton ve ark. (48) ise gebelik sırasında tekrarlanan enfluran anestesisinin aynı etkilere yol açtığını bildirmektedir.

Subanesteziğ dozlarında inhalasyon anesteziğlerinin kullanıldığı veya ameliyathane atmosferindeki konsantrasyonların üstündeki konsantrasyonlarda nitroz oksit, enfluran, izofluran ve halotanın kullanıldığı hayvan çalışmalarının bazılarında ise fütotoksik etkiye rastlanmadığı bildirilmektedir (20,23,26,31,42,47).

Pope ve ark. (31), Lansdown ve ark. (23), ameliyathanelerde mevcut konsantrasyondan yaklaşık olarak 500 kat yüksek konsantrasyonda halotan, metoksifluran ve nitroz oksite maruz bırakılan hamile sıçanlarda teratojenik etkiye rastlamamışlardır. Benzer şekilde, Vie-

ria ve ark. (42), değişik konsantrasyonlarda nitroz oksitin, Kenedy ve ark. (20) ise anesteziik konsantrasyonlarda halotanın hamile sıçanlarda teratojenik etkiye yol açmadığını saptamışlardır.

Çelişkili sonuçlar veren deneysel hayvan çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde henüz kanıtlanmamış olmakla ve son çalışmalar negatif bulunmakla beraber teratojenitesi hakkında şüpheler olan tek inhalasyon anesteziği nitroz oksittir.

Mazze ve ark. (27), anesteziik dozlarda nitroz okside maruz bırakılan hamile sıçanların yavrularında, gelişme geriliği, fötüs rezorbsiyonu ve malformasyon insidansının beklenenden yüksek olduğunu bildirmektedir. Santral sinir sistemi, oküler ve iskelet sistemi anomalileri en sık rastlanan anomaliler olmuştur. Bussard ve ark.da (6) halotan ve nitroz oksit uygulanan hamile farelerin yavruları arasında fötüs rezorbsiyonu ve gelişme geriliğinin sık olduğunu bildirmektedir. Bununla beraber Mazze ve ark.nın (26) bir diğer çalışmalarında hamilelikleri sırasında anesteziik dozlarda nitroz oksit uygulanan farelerde teratojeniteye rastlanmadığı bildirilmektedir.

Nitroz oksit teratojenikse, bu etkiyi B12 vitaminini irrezerzibl olarak okside ederek oluşturması olasıdır. Deneysel çalışmalarda nitroz oksidin, B12 vitamininin koenzim olarak rol oynadığı methionin sentetaz aktivitesini progressif olarak azalttığı saptanmıştır (17,34). Methionin sentetaz homosistein ve metiltetrafolattan, methionin ve tetrahidrofolat oluşumunu sağlayan bir enzimdir. Tetrahidrofolat, DNA sentezi için gerekli pürin ve timidin bazlarının sentezi için gereklidir. Kusurlu DNA sentezi, nitroz oksidin teratojenik etkisinden sorumlu olabilir. Nitroz okside kronik olarak maruz kalanlarda pernisiyöz anemili hastalarda görülene benzer subakut kombine spinal kord dejenerasyonu görüldüğü ve bu durumun muhtemelen metionin eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (3). Nitroz oksit nöropati dışında, anesteziik dozlarda 24 saat uygulandığında bazı hastalarda kemik iliğinde megaloblastik değişikliklere de yol açmaktadır (35). Nitroz oksit alışkanlığı olan, 14 ü diş hekimi olmak üzere 15 hastane personeline subakut kombine kord dejenerasyonuna benzeyen bir tabloya rastlandığı bildirilmiştir (25).

Deneysel hayvan çalışmalarında, çeşitli deneysel koşullar altında, inhalasyon anesteziiklerinin teratojenik etkileri bakımından çelişkili sonuçlar alınmasının pekçok nedeni olabilir. Deneysel koşullar altında hayvanlarda ortaya çıkan hipoksi, yetersiz beslenme, stres, hipo-

tansiyon gibi herbiri tek başına teratojenik etkiye sahip faktörlerin kontrol altına alınması oldukça güçtür. Bu nedenle ortaya çıkan teratojenik etkilerin anesteziklere veya sayılan bu faktörlere bağlı olup olmadığının saptanması güçtür (4,14,40,44). Bunların yanısıra, araştırılan ilaçların embriyotoksik etkileri bir türden diğerine değişiklik gösterebilir. Örneğin, insanlarda teratojenik etki oluşturmayan aspirinin bazı hayvan türlerinde teratojenik olduğu saptanmıştır. Aksine çok kuvvetli insan teratojeni olan talidomidin günümüzde rutin olarak kullanılan hayvan test sistemlerinde embriyotoksik olmadığı anlaşılmıştır (4). Bu durum elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde önemli karışıklıklara yol açar. Bu faktörler göz önüne alındığında inhalasyon anestezikleri ile elde edilen pozitif sonuçların tek başına anesteziklere bağlanması hatalı olabilir. Öte yandan, hamile hayvanlarda anestezik veya subanestezik konsantrasyonlarda inhalasyon anesteziklerinin kullanıldığı deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbiri ile kısmen tutarlı gibi görünmektedir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar, pozitif sonuçların bir veya birden fazla predispozan faktörle beraber genel anesteziklerin etkilerinin kombinasyonundan kaynaklanabileceğini bildirmektedir (40). Yukarıda sözü edilen nedenler, deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak, anestezik maddelerin teratojenitesinin insanlarda ne olacağını tahmin etmeyi olanaksız kılmaktadır.

İnsanlarda inhalasyon anesteziklerinin reproduktif etkilerini araştıran pekçok epidemiyolojik çalışmaya rastlanmaktadır. Bunların çoğu, kişilere yollanan anket sorularının değerlendirilmesini içerir.

Epidemiyolojik çalışmalar gözden geçirilecek olursa (Tablo 1), Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen ilk epidemiyolojik çalışmanın, 1971 de yayınlandığı dikkati çekmektedir (9). Bu çalışmada, ameliyathanede çalışan iki grup hanım personel ile, gebelik sayıları, düşükleri, kontraseptif yöntemleri ve doğum defektleri hakkında bilgi edinmek için anket yapılmıştır. Çalışmanın ilk bölümünde, yaşları 25 - 50 arasında 67 ameliyathane hemşiresi ve 92 genel hizmetlerden sorumlu hemşire olmak üzere toplam 159 evli hemşire ile kişisel görüşme yapılmıştır. Ameliyathane hemşirelerinde, spontan abortus insidansının (% 29.7), genel hizmetlerden sorumlu hemşirelere oranla (% 8.8) önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın ikinci bölümünde, yaşları 25 - 50 arasında 50 hanım anestezist ile kontrol grubunu oluşturmak üzere 81 hanım doktora anket formları yollanmıştır. Bu bölümde, anestezistlerde abortus insidansının (% 37,8),

diğer hanım doktorlardan (% 10.3) önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Ameliyathane hemşireleri ve hanım anesteziistlerde spontan abortuslar, kendi kontrol gruplarına oranla hamileliğin daha erken dönemlerinde (sırası ile 7. gestasyon haftasında ve 10. gestasyon haftasında) ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada anesteziistler dışındaki doktorların çocuklarında konjenital anomalilerin, anesteziistlerin çocuklarına oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışma, grup sayısının düşük olması, metodolojisindeki eksiklikler ve sınırlamalar ve konjenital anomali bakımından bir tartışma içermemesi gibi nedenler ile önemli eleştiriler almakta ve ancak bir pilot çalışma olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (14,37,38,40).

1972 de Knill-Jones ve ark. (21) tarafından İngiltere'den bildirilen bir çalışmada, hamilelikleri sırasında çalışan anesteziistlerde çalışmayanlara oranla spontan abortus insidansı ve konjenital malformasyon riski yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada İngiltere'de yaşayan 1.241 hanım anesteziist ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 1.678 hanım doktora anket formları gönderilmiştir. Anesteziistlerin % 82.1 i, kontrol grubunun ise % 80.0 i ankete iştirak etmiştir. Ankete cevap verenler arasında evli olan 563 anesteziist ile kontrol grubundan evli 828 hanım doktor çalışmanın kapsamına alınmıştır. Gebelikleri sırasında çalışan anesteziistlerin bebeklerinde konjenital malformasyon insidansının (% 6.5), çalışmayanlara oranla (% 2.5) önemli derecede yüksek olduğu, fakat konjenital malformasyon insidansı bakımından çalışan anesteziist ile kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı (% 4.9) saptanmıştır. Aynı çalışmada, gebelikleri sırasında çalışan anesteziistlerde kontrol grubuna oranla önemli derecede yüksek spontan abortus insidansı (% 18.2) olduğu, spontan abortus insidansı bakımından çalışan anesteziist ile çalışmayanlar arasında herhangi bir farka rastlanmadığı da saptanmıştır. Ayrıca, anesteziistler arasında istem dışı infertilite oranı (% 12), kontrol grubundan yaklaşık olarak iki kat yüksek (% 6) bulunmuştur. Bu çalışmada, gebeliği sırasında çalışan anesteziist, çalışmayan anesteziist ve kontrol grubu olmak üzere üç grup kullanılmıştır. Gruplar birbirine uygun değildir. Bunun yanı sıra bu çalışmanın protokolüne göre aynı anne bir gebeliği sırasında çalışıyorsa bir gruba, diğer gebeliği sırasında çalışmıyorsa diğer gruba girebilmektedir. Bunların yanı sıra çalışan anne stres, düzensiz beslenme, yoğun çalışma saatleri nedeni ile çalışmayan anneden çok farklı koşullara sahip olduğundan bu iki grubun karşılaştırılması uygun değildir. Aynı çalışmada anesteziistler arasında infertilitenin



iki kat yüksek olduğu bildirilmekle beraber bunun neye göre saptandığı konusunda herhangi bir bilgi verilmemektedir. Bu gibi nedenler ile bu çalışma da önemli eleştiriler almaktadır (14,38,40).

Aynı araştırmacıların (Knill-Jones ve ark.) daha sonra yayınlanan bir diğer çalışmalarında annenin atık gazlara maruz kalmasının abortus riskini arttırdığı, ancak konjenital malformasyon insidansında herhangi bir artışa yol açmadığı bildirilmektedir (22). Bu çalışmada ayrıca anesteziyelere maruz kalan erkek anestezi ve cerrahların hanımlarındaki obstetrik hikaye de araştırılmış ve babanın atık gazlara maruz kalmasının spontan abortus insidansını arttırmadığı saptanmıştır.

1973 te Rosenberg ve Kirves (32) tarafından Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada ise, anestezi hemşireleri, yoğun bakım hemşireleri, acil servis hemşireleri ve diğer görevlerde çalışan dört grup hemşire incelenmiş ve ameliyathanelerde çalışan hemşirelerde spontan abortus insidansının (% 15) acil serviste çalışan hemşirelerden (% 8.3) yüksek fakat yoğun bakım hemşirelerinden (% 16.7) ve diğer görevlerde çalışan hemşirelerden (% 21.5) düşük olduğu saptanmıştır. 1974 de Corbett ve ark. (12), Michigan'da yaşayan anestezi hemşirelerini incelemiştir. Bu çalışmada, hamilelikleri sırasında çalışan annelerin bebeklerinde konjenital anomali insidansı (% 16.4), hamilelikleri sırasında çalışmayan annelerden (% 5.7) ve anestezi dışındaki kontrol grubundan (% 8.4) önemli derecede yüksek bulunmuştur. 1974 de yayınlanan ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen ülke çapında yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma ise, Amerika Anesteziyolojistler Cemiyeti (ASA) tarafından organize edilmiştir (1). Bu çalışmada, dört meslek cemiyetine üye, 49.585 ameliyathane personeline ve kontrol grubunu oluşturmak üzere, iki farklı cemiyete üye, anesteziyelere maruz kalmayan 23.911 kişiye anket formları yollanmıştır. Çalışma grubuna (maruz kalan grup), ASA üyesi anestezi, Amerikan Anestezi Hemşireleri Derneği üyesi hemşireler, Ameliyathane Hemşireleri Derneği üyesi hemşireler, Ameliyathane Teknisyenleri Derneği üyesi teknisyenler alınmış, kontrol grubunu ise (maruz kalmayanlar) Amerika Pediatristler Akademisi üyeleri ile Amerika Hemşireler Cemiyeti üyesi hemşireler oluşturmuştur.

Bu çalışmada ,ameliyathanelerde çalışan hanım personelde spontan abortus ve bebeklerinde ise konjenital malformasyon insidansının yüksek olduğu, bunun yanısıra bu grupta, kanser, hepatik ve renal hastalık insidansının da kontrol grubundan önemli derecede yüksek

olduğu saptanmıştır. Ayrıca, ameliyathanelerde çalışan erkek personelinin atık anestezi gazlara maruz kalmayan hanımlarının çocuklarında da konjenital malformasyon riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşın, ameliyathanelerdeki erkek personelde kanser veya renal hastalık insidansında artışa rastlanmazken, hepatik hastalık insidansının yüksek olduğu saptanmıştır. ASA'nın bu çalışması da oldukça fazla eleştirilmektedir (14,37,40,44). Bu eleştirilerin bazıları şunlardır : 1) Bu çalışmada, anestezi hemşirelerinin çocuklarında konjenital anomali insidansının hanım anestezi uzmanlarının çocuklarından yaklaşık olarak iki kat yüksek olduğu bildirilmektedir ki bu durumu açıklamak güçtür. 2) Anesteziklere en az maruz kalan ameliyathane personelinde, spontan abortus insidansının en yüksek olduğu bildirilmektedir ki bu bulgunun açıklanması da güçtür. 3) Bu çalışmaya göre anesteziklere maruz kalan ve kalmayan hanım anestezi uzmanları arasında spontan abortus insidansı bakımından fark yokken, anestezi ve ameliyathane hemşirelerinde, anesteziklere maruz kalma spontan abortus insidansını önemli ölçüde arttırmaktadır. 4) Kontrol grubu olarak pediatri uzmanları seçilmiştir. Pediatri uzmanları mortaliteleri diğer hekimlerden çok düşük bir topluluğu oluşturmaktadır. Bu nedenle uygun kontrol grubu oldukları söylenemez. 5) Bu çalışmada neden-etki ilişkisi araştırılmamıştır. 6) Çalışma, verilerin toplanma metodu, istatistiksel analiz yöntemleri ve tartışma bölümü bakımından da oldukça fazla eleştiri almaktadır. Anket formunun başlığı «Atık Anesteziklerin Sağlığı Etkileri» cümlesini taşımaktadır. Bu durum anketi dolduranların anketin amacını açık olarak anlamasına yol açtığı için sakıncalıdır (14,40,44).

Yukarıda bildirilen çalışmaları takiben, Amerika Birleşik Devletleri'nde diş hekimleri üzerinde yapılan bir çalışma yayınlanmıştır. Cohen ve ark. (10), 4.797 diş hekimi ve 2.642 oral cerraha anket formları yollanmıştır. Ankete katılan diş hekimlerinin % 20.2 si ve oral cerrahların % 74.8 i, haftada 3 saatten fazla anesteziklere maruz kalmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada yalnızca erkek diş hekimleri ve oral cerrahlar çalışmanın kapsamına alınmıştır. Cohen ve ark.'nın (10), bu çalışmalarında anesteziklere kronik olarak maruz kalan erkek diş hekimlerinin eşlerinde spontan abortus insidansının, anesteziklere maruz kalmayan diş hekimlerinin eşlerinden önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra anesteziklere maruz kalanlarda karaciğer hastalığı insidansı da yüksek bulunmuştur. Aynı araştırmacıların 1980 de yayınlanan bir diğer çalışmalarında ise, başlan-



gıçta 138.278 Amerika Dış Hekimleri Cemiyeti üyesine, rutin uygulamaları sırasında inhalasyon anestezikleri, sedatif veya ikisini birden kullanıp kullanmadıklarını saptamak amacı ile mektup gönderilmiş ve daha sonra cevap verenler arasında inhalasyon anestezisi kullanan 15.000 kişi ile kullanmayan 15.000 kişi seçilmiştir (11). Hanım dış hekimlerinin sayısı az olduğundan, bunların hepsi çalışmanın kapsamına alınmıştır. Bunların dışında, dış hekimliği hanım asistanlarına da anket formları yollanmıştır. Total olarak 30.650 erkek dış hekim ve 30.547 hanım asistan üzerinde araştırılma yapılmıştır. Bu çalışmada atık anesteziklere maruz kalan hanım dış hekimliği asistanları ile maruz kalan erkek dış hekimlerinin eşlerinde spontan abortus insidansı, inhalasyon anestezisi kullanmayan kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek bulunmuştur (11). Aynı çalışmada, anesteziklere maruz kalan hanım asistanlarda serviks kanseri insidansı da yüksek bulunmuştur. Bunların yanısıra, maruz kalanlarda karaciğer ve böbrek hastalıkları ile genel nörolojik bozukluklara daha sık rastlandığı dikkati çekmiştir.

İlk bakışta Cohen ve ark.nın (11) bu son çalışmasında uygun kontrol grupları kullanılmış gibi görülmektedir. Ancak, anestezi kullanan grupta bulunanların, kullanmayanlardan daha genç olmaları nedeni ile bu çalışmada da uygun karşılaştırma grupları kullanılmadığı bildirilmektedir (40,44).

1977 de Phroah ve ark. (30) tarafından İngiltere'den bildirilen bir çalışmada ise, İngiltere'de yaşayan hanım doktorların obstetrik hikayeleri incelenmiş ve spontan abortus insidansı ve çocuklarda konjenital malformasyon bakımından anestezistler ile diğer doktorlar arasında önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

1978 de Rosenberg ve Vanttinen (33) tarafından Finlandiya'dan bildirilen çalışmada, mesleki risk olarak reproduktif, teratojenik etkiler ve sağlık sorunlarını incelemek üzere Finlandiyalı anestezist ve pediatriklerle anket yapılmıştır. Bu araştırmacılar, spontan abortus, konjenital malformasyon ve kanser insidansı bakımından iki grup arasında herhangi bir farka rastlanmadığını ve ameliyathanelerde artık anestezik gazlara maruz kalmanın sağlık sorunu doğurmadığını bildirmektedirler.

Batı İngiltere'den, 1979 da Tomlin (41) tarafından bildirilen bir çalışmada, anestezist ailelerinde, özellikle de anne anestezistse spontan abortus insidansının yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışma-

da, anestezi uzmanlarının 10 çocuklarından birinde konjenital malformasyon veya edinsel-olmayan anomali bulunduğu, en sık rastlanan anomalinin ise santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemine ait olduğu saptanmıştır. Tomlin (41), bu makalesinde anestezi uzmanlarının ve ailelerinin en önemli sağlık sorunlarının, spontan abortus, çeşitli konjenital malformasyonlar, edinsel-olmayan anomaliler, düşük doğum ağırlığı, infertilite, erişkinlerde ve çocuklarda kanser ve çocuklarda entellektüel gelişim bozukluğu olduğunu bildirmektedir. Bununla beraber, Tomlin'in verilerinin dikkatle analiz edilmesi halinde yalnızca anestezi uzmanlarına maruz kalan hanımlarda spontan abortus insidansının yüksek olduğu ve makalenin provokatif olmakla beraber mevcut literatüre çok az katkıda bulunduğu bildirilmektedir (44).

Tomlin'in (41) makalesi ile aynı yılda yayınlanan, bir diğer makalede, Ericson ve Kallen (13), İsveçte 1973 - 1975 yılları arasında gebelikleri sırasında ameliyathanelerde çalışan kadınların doğum öyküleri ve çocuklarındaki patolojik durumları araştırmıştır. Bu çalışmada, kontrol grubunu diğer sağlık hizmetlerinde çalışan hanımlar oluşturmaktadır. İki grup arasında, düşük tehdi, doğum ağırlığı, doğum sırasında bebek ölüm oranı ve bebekte konjenital malformasyon insidansı bakımından herhangi bir farka rastlanmamıştır.

1981 de Lauwers ve ark. (24) tarafından Belçika'dan bildirilen bir çalışmada ise, Belçika Anestezi Cemiyeti üyesi doktorları dahil edilmiş, anestezi uzmanlarının kontrol grubunu oluşturmak üzere, dermatolojistler ve belli bir cemiyete üye doktorlar, hemşirelerin kontrol grubunu oluşturmak üzere ise, koğuş hemşireleri ve yoğun bakım hemşireleri alınmıştır. Bu araştırmacılar, ameliyathanelerde çalışmanın abortus insidansını arttırmadığını, ayrıca çocuklardaki konjenital malformasyon ve prematür doğum oranında da bir farklılığa yol açmadığını saptamışlardır.

Epidemiyolojik çalışmalar arasında en önemli ve güvenilir olanı 1982 de İsveçten bildirilen bir çalışma olup Axelsson ve Rylander (2) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da diğerlerinde olduğu gibi, anket çalışması yapılmış ve geniş bir hastanede çalışan hanımlar incelenmiştir. Ancak bu çalışmada ,anket sonuçlarının doğruluğu diğer çalışmalardan farklı olarak tıbbi kayıtlar gözden geçirilerek araştırılmıştır. Bu çalışmada, ameliyathane personeline abortus insidansının kontrol grubundan farksız olduğu ve kontrol grubuna alınanların epidemiyolojik değerlendirmede başlarından geçen abortusların 1/3 ini bildirmedikleri, ameliyathanede çalışanların ise hemen tümü-

nü bildirdikleri saptanmıştır. Ayrıca dikkati çeken bir diğer hususta kontrol grubunun ankete cevap verme oranının daha düşük bulunmasıdır.

1985 de yayınlanan Hemminki ve ark.'nın (19) çalışmalarında ise, gebelikleri sırasında atık anestezi gazlarına maruz kalan hemşirelerde spontan abortus ve bebeklerinde de konjenital malformasyon insidansında artışa rastlanmamıştır.

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları topluca gözden geçirildiğinde atık anesteziyelere kronik olarak maruz kalan anesteziist hanımlarda abortus insidansı ortalama kontrol grubundan 2 kat fazla, anesteziistler dışında maruz kalan hanımlarda (anestezi ve ameliyathane hemşiresi, hanım ameliyathane teknisyeni ve personeli, diş hekimliği hanım asistanı gibi) 1.1 - 2.5 kat fazla olduğu görülmektedir. Anesteziyelere maruz kalan erkeklerin hanımlarında ise 9 çalışmadan, ikisi aynı araştırmacıya ait yalnızca 3 çalışmada pozitif riskin olduğu dikkati çekmektedir (3,40).

Bütün çalışmalar birarada değerlendirildiğinde ise, maruz kalan personelin çocuklarında konjenital anomali riskine ait çok az pozitif sonuç olduğu anlaşılmaktadır (3,40).

Maalesef epidemiyolojik çalışmalarda pek çok ciddi metodolojik kusur ve eksiklik mevcuttur. Bu nedenle de bu çalışmalara bakılarak kesin sonuçlar çıkarılması oldukça güçtür (5,14,15,16,18,37,38,40,43,44). Bu konudaki eleştiriler hakkında daha geniş bilgi edinmek isteyenler 5,14,15,16,37,38,40,43 ve 44 numaralı kaynaklara başvurabilirler. Epidemiyolojik çalışmalar ile ilgili eleştirilerden bazıları şunlardır (5,14,15,16,38,40,43,44).

1. Çalışmaların hemen çoğu retrospektif çalışmalar olup, çoğu yalnızca anket sonuçlarının değerlendirilmesini içermektedir. Çalışmalardan biri (2) dışında elde edilen verilerin doğruluğu tıbbi kayıtlar gözden geçirilerek araştırılmamıştır.

2. Çalışmaların çoğunda sürpriz bir biçimde düşük ve konjenital anomali insidansı kontrol grubunda daha düşük bulunmaktadır. Bu durumun olası nedenleri şunlar olabilir. Bu tip çalışmalar büyük ölçüde geçmişteki olayları anımsamaya dayanan çalışmalardır. Mesleki olarak anesteziyelere maruz kalanlar, bu tip maruz kalmanın reproduktif etkileri hakkında bazı bilgilere sahip olduklarından, başlarından geçen rastlantısal reproduktif yan etkileri olduğundan daha

kötü biçimde anımsamakta ve bu nedenle de anket sorularını daha tam bir biçimde yanıtlama eğilimi göstermektedirler. Nitekim bu durum Axelsson ve Rylander'in (2) çalışmasında açıkça ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada atık gazlara maruz kalan personelin başlarından geçen abortusları tam olarak bildirdikleri, buna karşın kontrol grubunun abortusların 1/3 ini bildirmedikleri saptanmıştır.

3. Bir diğer önemli sorun da özellikle kontrol gruplarının ankete yanıt verme oranının düşük olmasıdır. Bu durum ise sonuçların sağlıklı olmasına yol açmaktadır. Axelsson ve Rylander'in (2) çalışmasında, yanıt vermeyen kontrol grubunda abortus insidansının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.

4. Epidemiyolojik çalışmaların hiçbirinde sebep-etki ilişkisi ortaya konulmamıştır.

5. Gruplar maruz kalanlar ve kalmayanlar olarak ayrılmakta ancak maruz kalmanın derecesi, süresi ve maruz kalınan ajanların cinsi belirtilmemektedir. Kaldı ki maruz kalma derecesi bir hastaneden diğerine değişebildiği gibi aynı ameliyathanede çalışan bir bireyden diğerine de değişebilir. Bunların yanı sıra ameliyathanelerde çalışan personelin maruz kaldığı tek madde inhalasyon anesteziği değildir. Kontamine kan ile temas veya aerosol spreylerle temas da sözkonusudur. Bu nedenlerle tek başına anesteziğin sorumlu tutulması hatalı olacaktır. Ameliyathane standartları ve maruz kalma kriterlerinin belirlenmesi için gerekli epidemiyolojik veriler yetersizdir. Daha ötesi, son yıllarda ameliyathanelerin atık gazlar ile kontaminasyonu son derece azalmıştır. Bu nedenle, epidemiyolojik çalışmaların çoğundan elde edilen veriler genellikle eski yıllara ait olup günümüz koşullarına uyarlanması sağlıklı olamaz.

6. Çalışmaların çoğunda kontrol grubu olarak ameliyathane dışında çalışan personel alınmaktadır. Oysa ameliyathane personeli bu tip kontrol grubundan stres, düzensiz beslenme, radyasyon ve ameliyathanedeki dezenfektan spreyler gibi diğer maddelere maruz kalma bakımından oldukça farklıdır. Bunların dışında bu çalışmaların çoğunda sonuçları değiştirebileceği kesin olarak bilinen, annenin yaşı, sigara ve ilaç alışkanlığı, daha önceki medikal ve obstetrik hikayesi, radyasyona maruz kalıp kalmadığı gibi faktörlere değinilmediği görülmektedir.

Bu çalışmalardaki en önemli metodolojik sorunlardan biri de, anket sorularının, anketi hazırlayanlar tarafından istenildiği gibi yön-

lendirilmesi ve anketi yanıtlayanların anketin amacını bilmesidir. Bunun en güzel örneğini ASA'nın anket formunda görmekteyiz. Bu anket formu «Atık Anestezik Gazların Sağlığa Etkileri» başlığını taşımaktadır. Bu çalışmadan sonra yapılan çalışmaların çoğunda da benzer anket formları kullanıldığından, pekçok çalışmada aynı metodolojik hatalara rastlanmaktadır. Bu nedenle de elde edilen sonuçlar birbirleri ile tutarlı gibi görünmektedir.

Embriyotoksisite, yalnızca maruz kalınan ilacın dozu ve verilmiş yoluna bağlı olarak ortaya çıkmaz. İlacın uygulandığı peryottaki gelişim durumu ile ilişkilidir. Örneğin insanlarda gestasyonun 3 ve 8. haftaları arasındaki peryot, konjenital malformasyon gelişmesi bakımından en kritik peryottur. Bütün organ sistemlerinin gelişimi bu periyoda rastlandığından bu peryotta embriyotoksik ajanlara maruz kalınması dismorfogenezise neden olur. Embriyogenezisten gestasyonun sonuna kadar devam eden uzun fetal peryotta, toksik ajana maruz kalınması ise spesifik bir malformasyondan ziyade gelişme geriliğine neden olur. Organogenezis sırasında pekçok organ sistemi özellikle de santral sinir sistemi kimyasal teratojenlere son derece hassastır (4). Bu peryot, insanlarda dördüncü intrauterin aydan, postnatal ikinci yıla kadar sürmektedir. Bu nedenle de gestasyonun geç evrelerinde ve hatta doğumdan sonra kimyasal maddeye maruz kalınması, davranışsal teratojenize neden olabilir (3). Davranışsal teratoloji deyimi, fetal peryotta maruz kalınan ilaçlara veya diğer ajanlara bağlı olarak yavruda gözle görülür morfolojik değişiklik olmaksızın, uzun süren davranış bozukluğu ve psikolojik bozukluk ortaya çıkmasını ifade etmek için kullanılmaktadır. İn utero halotan veya enflurana maruz bırakılan farelerde doğumdan sonra öğrenme yeteneğinin azaldığı saptanmıştır (7). Bu fenomen miyelin formasyonunun değişmesine bağlı olarak gelişmiş olabilir. Ancak günümüzde, anesteziklere kronik olarak maruz kalan personelin çocuklarında, öğrenme yeteneği veya psikolojik bozuklukları araştıran bir epidemiyolojik çalışmaya rastlanılmadığından bu konuda yorum yapmak güçtür (3).

İnhalasyon anesteziklerine kronik olarak maruz kalmanın teratojenik etkileri hakkında, sağlıklı bilgiler elde etmek için kapsamlı prospektif çalışmalara gereksinim olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır. Maruz kalınan anestezik maddeler, maruz kalma derecesi ve süresini de içeren prospektif çalışmalarda da aynı sonuçlar elde edilecek olursa, gerekli önlemler için araştırmaların yapılması gerekir ve ancak bunlardan sonra hamile personel için öneriler geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. American Society of Anesthesiologists Ad Hoc Committee : Occupational disease among operating room personel. *Anesthesiology* 41 : 321-340, 1974.
2. Axelsson G Rylander R : Exposure to anesthetic gases and spontaneous abortion. Response bias in postal questionnaire study. *Int. J. Epidemiol.* 11 : 250-256, 1982.
3. Baden JM Rice SA : Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In : Miller RD (ed). *Anesthesia*. New York, Churchill Livingstone, pp. 701-744, 1986.
4. Brendel K Duhamel RC Shepard TH : Embryotoxic drugs. *Biol. Resea. Pregn.* 6 : 1-54, 1985.
5. Burning JE Hennekens CH Mayrent SL Rosner B Greenberg ER Colton T : Health experiences of operating room personel. *Anesthesiology* 62 : 325-330, 1985.
6. Bussard DA Stoelting RK Peterson C Ishaq M : Fetal changes in hamsters anesthetized with nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 41 : 275-278,
7. Chalon J Tang CK Ramanathan S : Exposure to halothane and enflurane affects learning function of murine progeny. *Anesth. Analg.* 60 : 794-797, 1981.
8. Coate WB Kaap RW Lewis TR : Chronic exposure to low concentration of halothane-nitrous oxide. *Anesthesiology* 50 : 310-318, 1979.
9. Cohen EN Belville JW Brown BW : Anesthesia, pregnancy and miscarriage : A study of operating room nurses and anesthetists. *Anesthesiology* 35 : 343-347, 1971.
10. Cohen EN Brown BW Bruce DL Cascorbi HF Corbet TH Jones TW Whitcher CE : A survey of anesthetic health hazards among dentists. *J. Am. Dent. Assoc.* 90 : 1291-1296, 1975.
11. Cohen EN Brown BW WuML Whitcher 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.
12. Corbett TH Cornell RG Endres JL Lielding K : Birth defects among children of nurse-anesthetist. *Anesthesiology* 41 : 341-344, 1974.
13. Ericson A Kallen B : Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anest. Analg.* 58 : 302-305, 1979.
14. Ferstanding LL : Trace concentration of anesthetic gases : A critical review of their disease potential. *Anesth. Analg.* 57 : 328-345, 1978.
15. Fink BR Cullen BF : Anesthetic pollution : What is happening to us. *Anesthesiology* 45 : 79-83, 1976.
16. Friedman JM : Teratogen update : Anesthetic agents. *Teratology* 37 : 69-77, 1988.
17. Gandolphy AJ Hubbard AK Nunn JF : Hepatic and renal toxicity of inhalational anaesthetics : Metabolic effects of nitrous oxide. In : Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds). *General Anaesthesia*. London, Butterwords, pp. 86-95, 1989.
18. Harrington JM : Editorial. The health of anaesthetists. *Anaesthesia* 42 : 131-132, 1978.
19. Hemminki K Kyyronea P Lindbohm MR : 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* 39 : 141-147, 1985.



20. Kennedy GL Smith SH Keplinger ML Calandra JC : Reproductive and teratogenic studies with halothane. *Toxicol. App. Pharmacol.* 35 : 467-474, 1976.
21. Knill-Jones RP Rodrigues LV Moir DD Spence AA : Anaesthetic practice and pregnancy. *Lancet* 1 : 1326-1328, 1972.
22. Knill Jones RP Newman BJ Spence AA : Anaesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of male anaesthetist in the United Kingdom. *Lancet* 2 : 807-809, 1975.
23. Lansdown ABG Pope WDB Halsey MJ Bateman PE : Analysis of fetal development in rats following maternal exposure to subanesthetic concentration of halothane. *Teratology* 13 : 299-304, 1976.
24. Lauwers R Siddons M Misson CB Bouckaert A Lechat MF De Temmerman P : Anaesthetic health hazards among Belgian nurses and physicians. In. *Arch. Occup. Environ. Health.* 48 : 195-203, 1981.
25. Layzer RB : Myeloneuropaty after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 2 : 339-342, 1978.
26. Mazze RI Wilson AI Rice SA Baden JM : Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to nitrous oxide. *Teratology* 26 : 11-16, 1982.
27. Mazze RI Wilson AI Rice SA Baden JM : Reproduction and fetal development in rats exposed to nitrous oxide. *Teratology* 30 : 259-265, 1984.
28. Mazze RI Wilson AI Rice SA Baden JM : Fetal development in mice exposed to isoflurane. *Teratology* 32 : 339-345, 1985.
29. Mazze RI Fujinaga M Rice SA Harris SB Baden JM : Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 64 : 339-344, 1986.
30. Pharoah POD Alberman E Doyle P : Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1 : 34-36, 1977.
31. Pope WDB Halsey MJ Lansdown ABG Simmonds A Bateman PE : Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. *Anesthesiology* 48 : 11-16, 1978.
32. Rosenberg P Kirves A : Miscariages among operating theatre staff. *Acta. Anaesthesiol. Scand. (Suppl)* 53 : 37-42, 1973.
33. Rosenberg PH Vanttinen H : Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and pediatricians, *Acta. Anaest. Scand.* 22 : 202-207, 1978.
34. Royston B Nunn JF Weinbren K Royston DB : Rate of inactivation of methionine synthase by nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 68 : 213-216, 1988.
35. Scacel PO Hewlett AM Lewis JD Lumb M Nunn JF Chanarin I : Studies on the haemopoetic toxicity of nitrous oxide in man. *Br. J. Haematol.* 53 : 189-200, 1983.
36. Smith RF Bowman RE Katz J Behavioral effects of exposure to halothane during early development in the rat. : Sensitive period during pregnancy. *Anesthesiology* 49 : 319-323, 1978.
37. Spence AA Cohen EN Brown BW Knill-Jones RP Himmelberger DU : Occupational hazards for operating room-based physicians. Analysis of data from the United States and the United Kingdom. *JAMA* 236 : 955-959, 1977.
38. Spence AA Knill-Jones RP : Is there a health hazard in anesthetic practice. *Br. J. Anaest.* 50 : 713-719, 1978.
39. Spence AA Wall RA Nunn JF : Environmental safety of anaesthetist. In : Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds). *General Anaesthesia*, London, Butterworths, 1989.

40. Tannenbaum TN Goldber RJ : Exposure to anesthetic gases and reproductive outcome. A review of epidemiologic literature. *J. Occup. Med.* 42 : 659-668, 1985.
41. Tomlin PJ : Health problems of anaesthetists and their families in the West Midlands. *Br. Med. J.* 1 : 779-784, 1979.
42. Vieira E Cleaton-Jones P Austin JC Moyes DG Dhaw R : Effects of low concentration of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth. Analg.* 59 : 175-77, 1980.
43. Wessey MP : Epidemiological studies of the occupational hazards of anaesthesia-a review. *Anaesthesia* 33 : 430-438. 1978.
44. Wessey MP Nunn JF : Occupational hazard of anaesthesia. *Br. Med. J.* 281 : 696 - 698, 1980.
45. Wharton RS Mazze RI Baden JM Hitt BA Dooley JR : Fertility, reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to enflurane. *Anesthesiology* 48 : 167-174, 1978.
46. Wharton RS Wilson AI Mazze RI Baden JM Rice SA : Fetal morphology in mice exposed to halothane. *Anesthesiology* 49 : 532-537, 1979.
47. Wharton RS Sievenpipar TS Mazze RI : Developmental toxicity of metoxyflurane in mice. *Anest. Analg.* 59 : 339-345, 1985.
48. Wharton RS Mazze RI Wilson AI : Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to halothane. *Anesthesiology* 54 : 505-510, 1981.