

AZOT PROTOKSİTİN AMELİYATHANE PERSONELİNE TOKSİK ETKİSİ

Abem Boyacı*, Ömer Akbeyaz**, Özcan Ersoy*, Aliye Esmaoğlu***, Halit Madenoğlu***
Dem Günel***

Özet: Çalışmamızda folat metabolizmasının işlevsel durumunu gösteren idrarda formiminoglutamik asit (FIGLU) atılım miktarını tesbit ederek azot protoksitin vitamin B₁₂ ve folik asit metabolizması ile ilgili toksik etkilerini araştırdık. Azot protoksitle hiç teması olmayan 20 kişilik kontrol grubunda idrarda atılan formiminoglutamik asit miktarının üç günlük ortalaması normal miktarda bulundu. Üç yıldan fazla süredir ameliyathanede çalışmakta olan 20 personelin üç günlük idrarlarında atılan formiminoglutamik asit normal seviyede idi. Cerrahi işlem için beş saatten fazla azot protoksitle maruz kalan 20 kişilik hasta grubunda ise postoperatif ikinci günde idrarda atılan FIGLU miktarı ilk iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Sonuç olarak azot protoksitin rutin olarak anesteziye kullanılmasının ameliyathane personeli için korkulacak bir durum olmadığına karar verdik.

Toxicity of nitrous oxide on the operating room personnel

Summary: We have investigated the possible toxicity of nitrous oxide on the metabolism of vitamin B₁₂ and folic acid using the urinary formiminoglutamic acid (FIGLU) excretion test which shows the functional state of folate metabolism. Twenty control subjects who had never been exposed to nitrous oxide excreted normal amounts of FIGLU in urine for 3 days. Twenty operating room personnel, who were exposed to nitrous oxide for more than 3 years exhibited normal excretion of FIGLU in urine for 3 days. Twenty patients who received nitrous oxide anaesthesia for surgery for more than 5 hours had significantly increased levels of urinary FIGLU on the second postoperative day, compared to the first two groups. We conclude that fear of nitrous oxide toxicity should not deter the operating room personnel from using this agent during routine anaesthesia.

Anahtar kelimeler: Azot protoksit, folik asit, vitamin B₁₂

Key words: Folic acid, nitrous oxide, vitamin B₁₂

* Erçiyas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ABD Öğretim Üyesi

** Erçiyas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya ABD Uzmanı

*** Erçiyas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ABD Araştırma Görevlisi

Azot protoksit inhalasyon yolu ile kullanılan inorganik bir inhalasyon ajanıdır. Akut veya kronik olarak azot protoksite maruz kalınması halinde folik asit ile vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı komplikasyonlar (periferik nöropati ve megaloblastik anemi) oluşabileceği bildirilmektedir (1,2,3,4,5,6). Azot protoksit metionin sentetaz enzimini inaktive ederek folik asit ve vitamin B12 nin oluşmasını engellemektedir (2,3,7,8,9,). Metionin sentetaz aktivitesinin bozulması ve azot protoksite bağlı oluşan kemik iliği depresyonunu anlamak için invaziv olarak kemik iliği aspirasyonu ve karaciğer biopsisi gerekmektedir. Halbuki azot protoksite bağlı olarak bozulan folat metabolizmasını non invaziv olarak ölçmek için idrarda formiminoglutamik asit (FIGLU) miktarına bakılarak bir sonuç alınabilir (1). Çünkü folat metabolizmasının, bozulması, metiltetrahidrofolatı (MTHF) artırmakta, tetrahidrofolatı (THF) ise azaltmaktadır (2).

FIGLU nun metabolize edilebilmesi için ise THF 'ta ihtiyaç vardır.

Böylece metabolize edilemeyen ve serumda biriken FIGLU 'nun suda çözünürlüğü fazla olduğu için idrarda atılımı artmaktadır(10).

Kliniğimizde iki yıldır anestezi olarak çalışmakta olan bir kişide folik asit ve vitamin B12 eksikliğine bağlı duysal nöropati gelişmesi azot protoksitin ameliyathane çalışanları için potansiyel bir tehlike olup olmayacağı konusunu yeniden gözden geçirmeye yönelik bu araştırmayı yapmamıza neden oldu.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma ASA sınıflaması I yaş ortalaması $36,10 \pm 6,50$, $35,70 \pm 5,50$ ve $45,02 \pm 5,40$ olan 20'şer kişilik 3 grup üzerinde gerçekleştirildi. Birinci grup kontrol grubu 20 kişiden oluşuyordu. Bu grup azot protoksit ile ilgili ortamda bulunmayan hiçbir nedenle azot

protoksite maruz kalmayan gruptu. İkinci grup üç yıldan fazla bir süredir ameliyathane ortamında çalışan ve azot protoksite indirek olarak maruz kalan anestezi veya ameliyathane personelinden oluşuyordu. Üçüncü grup beş saatten fazla süre ile direkt olarak %65 azot protoksit alan ve cerrahi işlem uygulanan hastalardı. Tüm gruplar folat metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç almıyordu. Birinci ve ikinci gruplar sadece erkeklerden üçüncü grup ise erkek kadın karışıktı. Tüm grupların biyokimyasal, hematolojik ve idrar tahlilleri normal sınırlar içerisinde idi. Üçüncü grupta genel anestezi alan hastaların idrarları postoperatif ikinci günde 8 saatlik birikimden alındı. Bir ve ikinci grupta üçer gün ard arda 8'er saatlik idrarlar toplanarak incelemeye alındı. İdrar toplanması için tüm gruplarda temiz deiyonize edilmiş şişeler kullanıldı. Bu şişelere koruyucu olarak 5 ml. konsantre HCl konuldu. Numunelerden analiz için süzülerek 5 ml. idrar alınıp - 20 derecede saklandı. Formiminoglutamik asit (FIGLU) ölçülmesi spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi (1). 0.3 ml. idrar üzerine 0,2 ml distile su kondu. 2 ml. doygun sodyum borat ilave edildi, üzerine 0,5 ml. ferrisiyanür ve sodyumnitropurissid ayırıcısından ilave edildi. Oda ısında 30 dakika bekletilen numuneler 485 nm'de köre karşı spektrofotometrede okundu. Kör tüpünü hazırlanması ise 0,3 ml. idrar üzerine 0,1 ml 2,5 N KOH konulup 2 saat beklendi, üzerine 0,1 ml. 2,5 N HCl ilave edilip nötralle edildi ve yukarıda tarif edilen şekilde çalışıldı. Bulunan değerler, gruplararası önemlilik için Student t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Grupların yaş, cins ve ağırlık dağılımları Tablo I de görüldüğü gibi olup kontrol grubu ve ameliyathane gruplarında yaş, cins ve ağırlık dağılımları arasındaki fark önemli

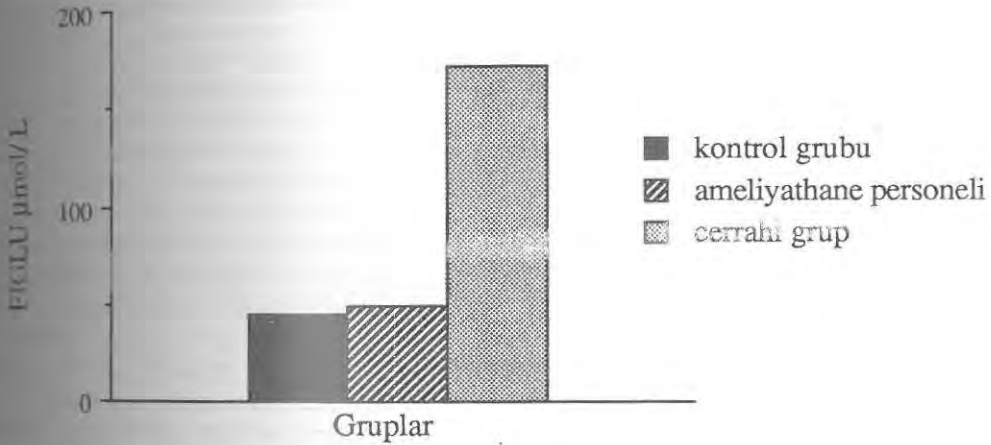
değişirdi $p>0.01$)

grubunun idrarlarındaki FIGLU miktarı postoperatif 5 ve 6 cı günlerde kontrol grubu

Tablo I: Grupların yaş cins ve ağırlık dağılımı

Gruplar	Yaş	Ağırlık	Cins
Kontrol Grubu	36.10±6.50	69.50±8.70	Erkek
Ameliyathane personeli	35.70±5.50	70.50±1.80	Erkek
Hasta Grubu	45.02±5.40	74.00±8.70	12/8 EK

Grafik 1



Tablo II: Her üç gruptaki 8 saatlik FIGLU atılım ortalamaları

	FIGLU $\mu\text{mol/L}$	
Kontrol Grubu	45.10±21.65*	n=20
Ameliyathane personeli	48.90±26.00	n=20
Cerrahi hasta Grubu	168.85±35.92**	n=20

* $t=0.56$ $p>0.01$

** $t=13.6$ $p<0.01$

Ameliyathane personeli ile kontrol grubunun idrarlarındaki FIGLU atılımı arasındaki fark istatistik olarak önemsizdi ($p>0.01$). Ancak Azol protoksite maruz kalan hasta grubu ilk iki gruba karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak önemli idi ($p<0.01$) (grafik-1). Azot protoksite akut olarak maruz kalan hasta

seviyesine inmektedir. Yine hasta grubunun azot protoksite maruz kalma süreleri 300-360 dk arasında ve %65 oranında azot protoksite uygulandı.

TARTIŞMA

Rölatif olarak uzun süre azot protoksite

maruz kalmak geçici olarak aktif tetrahidrofolat miktarını insanlarda azaltarak formiminoglutamik asit (FIGLU) yıkılmasını engellemektedir (2). Yıkılmayan FIGLU ise idrarla atılmaktadır. Genel anestezi sırasında yüksek konsantrasyonda azot protoksite maruz kalınması halinde postoperatif ikinci günde hastaların idrarlarında FIGLU miktarının arttığı bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda da 5 saatten fazla azot protoksite maruz kalan hastaların postoperatif ikinci gündeki idrarlarındaki FIGLU miktarı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$). Ancak 3 yıldan fazla bir süredir ameliyathane ortamında çalışan (günde ortalama 5 saat bizzat ameliyat odasında bulunan) kişilerin idrarlarındaki FIGLU miktarı kontrol grubu ile önemli fark göstermiyordu ($p > 0.01$). Böylece azot protoksiti akut olarak alan şahıslarda alış süresi ile orantılı olarak idrardaki FIGLU miktarında artmakta olduğu söylenebilir. Hawkins ve arkadaşları (11) yaptıkları bir çalışmada sağlıklı genç adütlere azot protoksite akut olarak maruz kalmaları halinde idrarlarındaki FIGLU miktarının iki kat arttığını tesbit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise insanların üç saatten fazla akut olarak azot protoksite maruz kalmaları durumunda geçici fonksiyonel folik asit eksikliği geliştiği bildirilmektedir (2). Bu da bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Ameliyathane çalışanları için kronik olarak çok yüksek konsantrasyonda azot protoksite ile temas edilmesinin tehlikeli olabileceği kanısındayız. Azot protoksitin 1000 p.p.m konsantrasyonunda kronik olarak maruz kalan gebelerde fetal teratojenik etkiye neden olabileceği bildirilmektedir (12). Yapılan bir çalışmada ratlar kronik olarak 450p.p.m nin altında azot protoksite konsantrasyonuna maruz bırakılmaları sonunda metionin sentetaz 'ın etkilenmediği görülmüştür. Azot protoksite

kronik maruz kalınması halinde emniyetli konsantrasyonunun 200p.p.m olması gerektiği ileri sürülmüştür (13). Bizim ameliyathane şartlarımızda azot protoksite konsantrasyonunu ölçen cihazımız yoktur. Ancak tüm ameliyat odalarımızda anestezi Gas Scavenging sistem (AGSS) ekspirasyonla atılan gazları binanın dışına atmaktadır. Bizim odalarımızdaki azot protoksite konsantrasyonunu emniyet sınırlarının üzerinde olduğunu sanmıyoruz. Yine ameliyathane çalışanlarında yapılan araştırmalarda periferik kan bulgularının (14) ve metionin sentetaz konsantrasyonlarının (15) normal olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda azot protoksitin folat metabolizmasına toksisitesini non invaziv bir yöntem olan idrarda FIGLU seviyesine bakarak yaptık. İdrardaki FIGLU miktarının günlük varyasyonunu çok geniş olması (0.3-74µmol/ml) (3) nedeni ile 3 gün arka arkasına 8 saatlik idrarlardan alınan sonuçların ortalamalarını değerlendirdik. Çalışmamızda FIGLU atılım testini daha hassas hale getiren oral histidin çok pahalı olduğu için kullanamadık. Kontrol ve ameliyathane personelini erkeklerden seçmemizin nedeni idrar numunelerinin daha kolay toplanması idi. Hasta grubunun yaş ortalamasının ilk iki gruba göre yüksek oluşunun sonuçları etkilemeyeceği düşüncesindeyiz. Çünkü yaşlılarda FIGLU miktarının önemsiz derecede yüksek olabileceği biliniyor (4). Azot protoksite aynı şartlarda maruz kalan kişilerde kişisel özelliklerinden dolayı farklı sonuçlar olabilmektedir. Ancak azot protoksitin neden bazı kişileri daha çok etkilediği tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (3). Bizim bu araştırmayı yapmamızda önemli rolü olan olay iki yıldan fazla bir süredir anestezi olarak çalışan arkadaşımızda duysal nöropati gelişmesi ve yapılan tahlillerde folik asit ve vitamin B12 seviyesinin normal değerlerinin altında bulunması (16) ve bu olaylardan azot protoksitin sorumlu tutulmasıdır. Bu şahıstan çok daha uzun süredir

Ameliyathane ortamında bulunan kişilerin plazmamızdaki sonuçları kontrol grubu ile benzerlik göstermedi. Bizce bu tip olaylarda plazmada başka faktörler aranmalıdır. Yani bu plazmalarda başka bir nedenden dolayı azot protoksite uzun süre maruz kaldıklarında folat metabolizması bozulmaktadır. Bu nedenin ne olduğu konusundaki araştırmalarımızdan bir sonuç çıkaramadık ancak bizim vakamızda kanıta parankim hücrelerini etkileyen Gilbert hastalığı tesbit edildi. Literatürdeki araştırmalarımızda Gilbert hastalığı, azot protoksite, folik asit ve vitamin B12 arasında ilgiliyi araştırılan bir çalışmaya rastlayamadık.

Sonuç olarak ameliyathanelerde ve de özellikle Gas Scavenging sistemi (AGSS) olan ameliyathanelerde çalışan sağlıklı kişiler için azot protoksite riskinin korkulacak bir durum olmadığı kanısındayız. Bu görüşümüz diğer bazı olguların görüşleri ile uyumaktadır (3,17). Yine de anestezi uzmanları ve ameliyathane personeli işe başlarken ve yılda bir kez olsun folik asit ve vitamin B12 yönünden araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1- Tabor H, Wyngarden L. A method for the determination of formiminoglutamic acid in urine. **Journal of Clinical Investigations** 37: 824-828, 1958

2- Koblin DD, Tomerson BW, Waldman FM, Lampe GH, Wauk LZ, Eger II EG: Effect of Nitrous Oxide on Folate and Vitamin B12 Metabolism in Patients. **Anesth Analg** 71: 610-617, 1990

3- Armstrong P, Rae PWH, Gray MW, Spence AA: Nitrous oxide and formiminoglutamic acid extracion in surgical patients and Anaesthetists. **Br. J. Anaesth** 66: 163-169, 1991

4- Koblin DD, Tomerson BW: N2O- induced

elevations in urinary formiminoglutamic acid (FIGLU) in aged rats. **Anesth Analg** 70: S1-S450, 1990

5- Schilling RF :Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12 deficient subjects?. **JAMA** 225:1605, 1986

6- Koblin DD, Tomerson BW, Waldman FM : Disruption of folate and vitamin B12 metabolism in aged rats following exposure to Nitrous Oxide **Anesthesiology** 73 :506-512, 1990

7- Royston BD, Nunn F, Weinbren HK, Royston D, Cormack RS :Rate of inactivation of human and rat methionine synthase by nitrous oxide **Anesthesiology** 68:213-216, 1988

8- Nunn JF : Clinical relevance of the B12/ N2O interaction. **Anaesthesia** 43: 587 - 589, 1988

9- Berge JJ, Modell JH, Sybert GW: Megaloblastic anemia and brief exposure to nitrous oxide-a causal relationship ? **Anesth Analg** 67: 197-198, 1988

10- Chanarin I: Urocanic acid and formiminoglutamic acid excretion in megaloblastic anemia and other conditions the effect of specific therapy. **Br. J. Haematology** 9: 141-157, 1963

11- Hawkins RA, Snider MT, Russell GB, Davis DW, Biebuyck JF: Does nitrous oxide inactivation of methionine synthase decrease folic acid activity in man? **Anesthesiology** 67: A292, 1987

12- Vierra E, Cleaton-Jones P, Austin JC, Moyes OG, Show R: Effect of low concentration of nitrous oxide on fetuses. **Anest Analg** 59:175-177, 1980

13- Sharer NM, Nunn JF, Royston JP, Chanarin I: Effects of chronic exposure of nitrous oxide on methionine synthase

activity. **Br J Anaesth** 55:693-700,1983

14- Salo M, Rajamaki A, Nikoskeloinen J.: Absence of signs of vitamin B12-nitrous oxide interaction in operating theatre personnel. **Acta AnaesthesiolScand** 28: 106-108,1984

15- Nunn JF, Sharer N, Royston D, Wats RWE, Purkiss P, Worth HG Serum methionine and hepatic enzyme activity in anaesthetists exposed to nitrous oxide. **Br J Anaesth.** 54:593-597,1982

16- Ersoy Ö, Ersoy AÖ, Soyuer A, Boyacı A, Tin Z, Aydın ON. Nitroz oksite bağlı duysal nöropati. XXV. **Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi Özetler Kitabı** ,p 22.

17- Tyson G, Bashein G , Cullen BF. Prolonged Anezthesia With Nitrous Oxide: Is It Hazardous? **Anesth Analg** 66: S1-S 191 , 1987