

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés**

**A MŰTŐSZEMÉLYZET RELATÍV SZEVOFLURÁN EXPOZÍCIÓJÁNAK ÉS A  
SZIVÁRGÁS FORRÁSÁNAK VIZSGÁLATA ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIÁBAN  
VÉGZETT KRANIOTÓMIÁS MŰTÉTEK ALATT**

Dr. Tankó Béla

Témavezető: Dr. Molnár Csilla



DEBRECENI EGYETEM

Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2016

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Bevezetés .....                                                                             | 4  |
| 2. Irodalmi háttér .....                                                                       | 6  |
| 2.1 Az inhalációs anesztetikumok lehetséges egészségkárosító hatásai humán vizsgálatokban..... | 6  |
| 2.2 A műtői légtér szennyeződésének ismert mechanizmusai .....                                 | 11 |
| 2.3 A szevofluránról röviden.....                                                              | 15 |
| 3. Célkitűzések.....                                                                           | 18 |
| 4. Vizsgálati alanyok és módszerek.....                                                        | 19 |
| 4.1 Vizsgálati elrendezés .....                                                                | 19 |
| 4.2 A műtői anesztézia során alkalmazott endotracheális tubus.....                             | 20 |
| 4.3 A műtői személyzet elhelyezkedése .....                                                    | 22 |
| 4.4 A műtői izolálás sajátosságai.....                                                         | 23 |
| 4.5 A kraniotómiai műtét általános anesztéziájának protokollja .....                           | 24 |
| 4.6 Amintagyűjtés .....                                                                        | 24 |
| 4.6.1 A mintagyűjtés eszköze .....                                                             | 24 |
| 4.6.2 Vizsgálati protokollok .....                                                             | 25 |
| 4.7 Kromatográfiai mérések elve és protokollja .....                                           | 27 |
| 4.8 In vitro modellezés .....                                                                  | 30 |
| 4.9 Statisztikai analízis .....                                                                | 33 |
| 5. Eredmények.....                                                                             | 34 |
| 5.1 In vivo vizsgálatok .....                                                                  | 34 |
| 5.2 In vitro vizsgálatok.....                                                                  | 42 |
| 6. Megbeszélés.....                                                                            | 44 |
| 7. Új megállapítások .....                                                                     | 51 |
| 8. Összefoglalás .....                                                                         | 52 |
| 9. Irodalomjegyzék .....                                                                       | 54 |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 10. Tárgyszavak-Keywords ..... | 68 |
| 11. Köszönetnyilvánítás.....   | 69 |

### **Rövidítések jegyzéke**

|       |                                                               |
|-------|---------------------------------------------------------------|
| SD    | standard deviáció                                             |
| ppm   | parts per million                                             |
| Pplat | plateau airway pressure                                       |
| VT    | tidal volume                                                  |
| RR    | respiratory rate                                              |
| PEEP  | positive end expiratory pressure                              |
| SevEX | end tidal sevoflurane concentration                           |
| MAC   | minimal alveolar concentration                                |
| LPHV  | low pressure high volume                                      |
| ACGIH | American Conference of Governmental and Industrial Hygienists |
| NIOSH | National Institute for Occupational Safety and Health         |

# 1. Bevezetés

Míg az utóbbi évtizedekben az anesztézia eszköztára sokat fejlődött és az inhalációs anesztetikumok is biztonságosabbá váltak, a munkahelyi expozíció és annak lehetséges egészségkárosító következményei a mai napig vizsgálatok tárgyát képezik. Az ok-okozati viszony nehezen feltérképezhető. A krónikus expozíció potenciális egészségkárosító hatására irányuló humán vizsgálatok többsége epidemiológiai retrospektív megfigyeléseken alapul. A párhuzamosan fennálló egyéb lehetséges egészségkárosító tényezők (pl. ionizáló sugárzás, fertőtlenítőszer, stressz stb.) közül nem izolálható csak az inhalációs anesztetikum hatása. A prospektív vizsgálatokat etikai megfontolások is korlátozzák (lehetséges káros hatásokról való célzott kitétel). A szubklinikai expozíció káros következményeit vizsgáló tanulmányokkal párhuzamosan megjelentek azok a törekvések is, melyek az expozíció maximálisan megengedhető mértékének definiálását célozták meg. Mértékének a 8 órás időszakokra átlagolt munkalégtéri koncentrációt fogadták el, tradicionálisan ppm-ben (parts per million) kifejezve. A küszöbértékek kijelölésénél az Egyesült Államokban a NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) minden inhalációs anesztetikum elfogadható munkakérgöri koncentrációját 2 ppm-ben szabta meg. Az Európai Unióban azonban a mai napig nem születtek meg az egységes konszenzuson alapuló standardok. Ezt jól szemlélteti az alábbi táblázat, mely szerint a jelenleg használatban lévő inhalációs anesztetikumok jelentős hányadánál nem állapítottak meg határértékeket (1. táblázat). Megjegyzendő, hogy a felsorolt határok a mai napig csak ajánlás szintjén maradtak. Ennek egyik lehetséges magyarázata a célzott vizsgálatok relatív hiánya és a már korábban említett metodikai korlátok.

1. **táblázat** Az inhalációs anesztetikumok általi expozíciós küszöbértékei országok szerint ppm-ben. ND=nem definiált

|                      | <b>Halotán</b> | <b>Izoflurán</b> | <b>Szevoflurán</b> | <b>Deszflurán</b> |
|----------------------|----------------|------------------|--------------------|-------------------|
| <b>AUSZTRIA</b>      | 5              | 10               | ND                 | ND                |
| <b>DÁNIA</b>         | 5              | 2                | ND                 | ND                |
| <b>FRANCIAORSZÁG</b> | 2              | ND               | ND                 | ND                |
| <b>NÉMETORSZÁG</b>   | 5              | 20               | ND                 | ND                |
| <b>ANGLIA</b>        | 10             | 50               | ND                 | ND                |
| <b>NORVÉGIA</b>      | 5              | 2                | 20                 | 20                |
| <b>SVÉDORSZÁG</b>    | 5              | 10               | 10                 | 10                |
| <b>SVÁJC</b>         | 5              | 10               | ND                 | ND                |
| <b>USA (NIOSH)</b>   | 2              | 2                | 2                  | 2                 |
| <b>USA (ACGIH)</b>   | 50             | 75               | ND                 | ND                |

Magyarországon jelenleg nincsenek elfogadott expozíciós határértékek

## **2. Irodalmi háttér**

### **2.1 Az inhalációs anesztetikumok lehetséges egészségkárosító hatásai humán vizsgálatokban.**

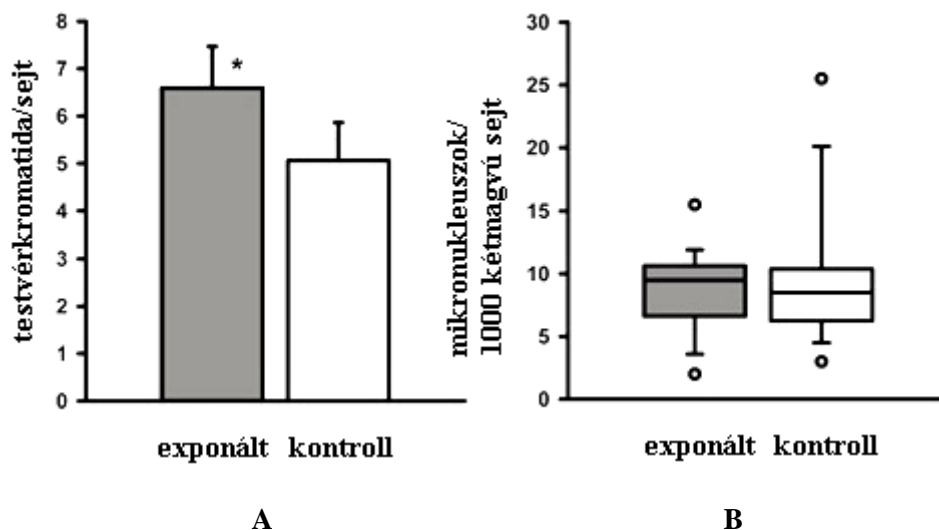
Az inhalációs anesztetikumok műtőszemélyzetre gyakorolt lehetséges egészségkárosító hatásaival 1967 óta (Vaisman, 1967) számos tanulmány foglalkozott. A korai beszámolók gyakran jelentették a fejfájás, fáradtság, szívritmuszavarok, szájherpesz, menstruációs zavarok, valamint az infertilitás emelkedett prevalenciáját a huzamosabb időn át exponáltak között (Cohen et al., 1974; Knill-Jones et al., 1972, Kugel et al., 1986, Tannenbaum et al., 1985). Bár a rákövetkező évtizedekben jelentős javulás történt a műtői légtér szennyeződésének szabályozásában, a munkahelyi expozíció továbbra is vizsgálatok tárgyát képezi.

Az alábbiakban kizárólag a humán klinikai tanulmányokban felvetődött egészségkárosító hatásokat foglaljuk össze.

#### **Genotoxicitás**

A halotán és nitrogén-oxidul kombinációjával exponált műtői személyzet fehérvérsejtjeiben először a kilencvenes években figyelték meg a testvérkromatidák kicserélődésének gyakoribbá válását (Karelová et al., 1992, Sardas et al., 1992). Hoerauf és munkatársai emelkedett prevalenciát találtak izoflurán/nitrogénoxidul kombináció mellett azokban az esetekben is, amikor az expozíció mértéke a küszöbérték alatt maradt (0,5 illetve 11,8 ppm) (Hoerauf et al 1999a). Wiesner és mtsai a küszöbértéket meghaladó expozíciónál a műtő dolgozóinak limfocitáiban a mikronukleuszok frekvenciájának magasabb jelenlétét állapította meg

(Wiesner et al 2001). Egy későbbi tanulmány az alacsony koncentrációjú (0,2 ppm) szevofluránnal exponált aneszteziológusok limfocitáiban a testvérkromatida kicserélődésének arányát 30%-kal magasabbnak találta, mint a kontroll csoportban, ugyanakkor a mikronukleuszokban számában nem volt különbség (1. ábra).



**1. ábra A)** A testvérkromatida sejten belüli aránya alacsony szevoflurán koncentrációnak kitett és a kontroll csoport esetén (\* $p < 0.001$ ). **B)** Mikronukleuszok aránya 1000 kétmagvú sejtben az exponált és kontroll csoportban (Wiesner et al 2008).

A mikronukleuszok frekvenciájának emelkedését a humán limfocitákban összefüggésbe hozták a daganatos betegségek emelkedett rizikójával (Bonassi, Carcinogenesis 2007). A testvérkromatidák kicserélődése ezzel szemben nem társult emelkedett rizikóval (Norppa et al 2006). Ugyanakkor a testvérkromatida kicserélődés rátája magasabb volt olyan szülőkben, akiknek újszülötteiben malformációk jelentkeztek, illetve azokban, akiknek ismételt abortuszuk volt (Hamamy et al., 1992). A fenti genotoxikus elváltozások reverzibilisek, és ha az aneszteziológus távol marad a műtőtől, 2 hónap elteltével már nem mutathatóak ki (Eroglu et al., 2006).

## **Reproduktív rendszerre gyakorolt hatások**

A 80-as évekig számos epidemiológiai tanulmány vetette fel annak lehetőségét, hogy az inhalációs anesztetikumokkal történő expozíció növeli a spontán abortuszok és a veleszületett rendellenességek arányát (Corbett et al., 1974; Cohen et al., 1974). A beszámolók következtetései azonban metodológiai hiányosságok miatt megkérdőjelezhetőek voltak, ugyanis nem szolgáltatott adatokat az expozíció időtartamáról, a műtő légcseréjéről, az inhalációs anesztetikumok típusáról és koncentrációjáról (Walts et al., 1975, Ferstanding et al., 1978). Később egy 1997-ben végzett meta-analízis megerősítette, hogy a magas koncentrációjú inhalációs anesztetikumokkal való expozíció valóban emelni látszik az abortuszok rizikóját (Boivin et al., 1997). Az utóbbi leginkább a gyermeksebészetben, valamint állatorvosi praxisokban volt megfigyelhető, ahol az anesztéziát mandzsetta nélküli tubusokkal végezték, ami lehetővé teszi az inhalációs anesztetikum nagymértékű szivárgását. A biztonsági intézkedések bevezetésével jelentősen csökkentek az expozícióval kapcsolatba hozható malformációk, halvaszületések és infertilitás körüli félelmek. Bár néhány felmérés alacsonyabb születési súlyról, gyakoribb koraszüléstről számolt be, egyik sem támogatta a születési rendellenességek magasabb prevalenciáját (Thulstrup et al., 2006). Ugyanakkor nemrégiben egy tanulmány, mely 10 éven át gyűjtött információt az egészségügyi dolgozók szüléséről és gyermekeik veleszületett rendellenességeiről, bizonyos fejlődési rendellenességek - főleg a szív és a hámszövet rendellenességeinek - gyakoribbá válását mutatta ki az inhalációs anesztetikumnak kitett női dolgozók újszülötteiben (Dimich-Ward et al., 2011).

## **A pszichomotoros funkciókra gyakorolt hatások**

Az ezen a területen végzett tanulmányok többségét a halogénezett anesztetikumok nitrogén-oxidullal kombinált alkalmazása mellett végezték, így jelenleg igen kevés adat áll rendelkezésünkre az egyedüli alkalmazásuk során létrejövő expozíció mellékhatásairól. A korai retrospektív vizsgálatok a rosszul ventillált műtők dolgozóinál gyakrabban jelentették olyan tünetek előfordulását, mint a fejfájás, a szédülés, a memóriazavarok és fáradtság (Vaisman, 1967). Bruce és munkatársai vizsgálatában azok az önkéntes alanyok, akiket 500 ppm nitrogén-oxidul és 15 ppm halotán kombinációjával (Bruce et al., *Anesthesiology* 1974) vagy 15 ppm enfluránnal (Bruce et al., *Anesthesiology* 1975) exponáltak néhány órán át, teljesítménycsökkenést mutattak a pszichomotoros teszteken. Ugyanakkor, akiket kizárólag nitrogén oxidul expozíció ért, csak egy tesztben mutattak rosszabb eredményeket.

Alacsony koncentrációjú expozíció mellett is történtek vizsgálatok. 1995-ben Lucchini és munkatársai megnyúlt reakció időt regisztráltak a munkahét végén azoknál, akik enflurán (1.3 ppm) és nitrogén oxidul (62.6 ppm) keverékének voltak kitéve. A műtői személyzet rosszabban teljesített a munkahét végén, amikor az anesztéziát gázokkal tartották fenn, szemben a teljes intravénás anesztéziával (Lucchini et al., 1996). Az ezeket követő multicentrikus vizsgálatban (Luccini et al., 1997), viszont nem találtak semmilyen kognitív illetve pszicho-motoros funkcióromlást, amikor az átlagos expozíciót a megfelelő védőintézkedések bevezetésével a megengedett szint alatt tartották. Egyes tanulmányok a mozgáskoordinációt és egyensúlyozó képességeket vizsgálták. Vouriot statikus és dinamikus poszturográfias tesztek során e funkciók lényeges romlását regisztrálta a krónikus expozíció mellett dolgozó műtőszemélyzetnél (Vouriot et al., 2005).

## Hepatotoxicitás

Az izoflurán, enflurán, deszflurán és szevoflurán indukálta hepatitiszeket mindössze néhány esettanulmány vetette fel. Ezek lefolyása enyhébb volt, mint a halotán okozta hepatitisz, melyben az antigén-antitest reakció masszív májnekrózishoz is vezethet (Gut et al 1993, Singhal et al., 2010). Egy nemrégiben megjelent közleményben az inhalációs anesztetikumokkal érintkező egészségügyi dolgozóknál konzekvensen emelkedett májenzim és bilirubin szinteket mértek a nem exponált kontroll csoporttal szemben (Casale et al 2014; 2. táblázat)

**2. táblázat:** Májenzim emelkedések incidenciájaz exponált egészségügyi dolgozók és nem exponált kontrollok között

| Exponált egészségügyi dolgozók                            | Emelkedett májenzimek |             |            |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|------------|
|                                                           | Összes                | Férfi       | Nő         |
| GOT                                                       | 6 (15.7%)             | 6 (20.6%)   | 0          |
| GPT                                                       | 23 (60.5%)*           | 19 (65.5%)* | 4 (44.4%)* |
| $\gamma$ GT                                               | 23 (60.5%)*           | 20 (68.9%)* | 3 (33.3%)* |
| Total bilirubin                                           | 6 (21.5%)*            | 6 (20.6%)*  | 2 (22.2%)* |
| Nem exponált kontrollcsoport                              | Emelkedett májenzimek |             |            |
|                                                           | Összes                | Férfi       | Nő         |
| GOT                                                       | 5 (16.1%)             | 5 (19.2%)   | 0          |
| GPT                                                       | 10 (32.2%)            | 10 (38.4%)  | 0          |
| $\gamma$ GT                                               | 11 (35.4%)            | 14 (53.8%)  | 4 (80%)    |
| Total bilirubin                                           | 2 (6.4%)              | 2 (7.6%)    | 0          |
| Statistikailag szignifikáns ( $\chi^2$ próba $p < 0,05$ ) |                       |             |            |

Az exponált csoportnál szignifikánsan magasabb GPT,  $\gamma$ GT és bilirubinszinteket mértek (Casale et al., 2014).

Összességében elmondható, hogy jelenleg nincs olyan epidemiológiai tanulmány, amely megbízható metodikával egyértelműen alá tudja támasztani, hogy a krónikus expozíció és az

egészségkárosodás között ok-okozati összefüggést van, ugyanakkor annak gyanúja továbbra is felvetődik.

## **2.2 A műtői légtér szennyeződésének ismert mechanizmusai**

### **Maszkos inhalációs anesztézia**

Amikor az általános anesztézia indukcióját inhalációs anesztetikummal végzik, a levegő-gáz keverék magas koncentrációja, a maszk tökéletlen zárása, valamint a nagymértékű friss gáz áramlás miatt jelentős kiáramlás történhet a műtő légtérébe. Ez különösen jelentős mértékű lehet rosszul megválasztott maszkméretnél, kifejezett arcszörzetenél, a nehéz légúttal rendelkező, illetve túlsúlyos betegeknél. A fokozott expozíció kivédésére néhány nyugat-európai országban az indukcióhoz ún. „kettős maszkot” alkalmaznak, ami lehetővé teszi a kiszivárgott anesztetikum elszívását. A konstrukció lényege, hogy a maszk két rétege között állandó vákuum távolítja el a belső maszk alól kilépő anesztetikumot (2. ábra), így a külső légtérben már nem történhet szennyeződés (Reiz et al 1986). Hasonlóképpen, a laryngeális maszkkal történő anesztézia szintén magasabb anesztetikum szennyezettséget eredményez a műtő légtérben (Hoerauf et al., 1999b).



**2. ábra** A hagyományos lélegeztető maszk egy kemény anyagú külső maszkon belül helyezkedik el. A két maszk között térben vákumszívás van, mely megakadályozza az inhalációs anesztetikum légtérbe kerülését.

### **Gyermeksebészeti anesztézia**

A gyermeksebészeti aneszteziológiában gyakran használnak mandzsetta nélküli tubusokat a 8-10 év alatti gyermekek anesztéziáka, mindenekelőtt azért, hogy elkerüljék a mandzsetta okozta kompressziós trachea nyálkahártya sérüléseket. A műtő légtérébe történő szivárgás ez esetben magasabb, mint a mandzsettás tubusokkal végzett anesztéziák esetében (Chang et al 1997). Megfelelő légcirkulációval a személyzet expozícióját azonban a küszöbérték alatt lehet tartani (Byhahn et al. 2001, Hoerauf et al 1997).

### A párologtató feltöltése

Szobahőmérsékleten 1 ml folyékony halmazállapotú anesztetikum kb. 200 ml gőzzé párolog el. Ezért jelentős mértékű légtéri szennyeződés keletkezhet a régebbi rendszerű párologtatók nyílt feltöltésekor, de előfordulhat a modern, túltöltést kivédő adapterek, pl. Quik-Fil™, Dräger Fill™ és Easy-Fil™ használatakor is (Heijbel H et al., 2010). Az inhalációs anesztetikumoknak jelenleg már van olyan kiszerezési formája is, melynél az adapter gyárilag csatlakoztatva van a tartállyal, így annak megbontása nélkül is elvégezhető az utántöltés (3. ábra).



**3. ábra** A párologtató feltöltése. A szevoflurán tartály szelepes adapterrel rendelkezik, mely a párologtató feltöltésekor megakadályozza, hogy nagyobb mennyiségű anesztetikum kerüljön a légtérbe.

## **Az endotracheális tubusok elégtelen tömítése**

*Ép mandzsetta mellett fellépő szivárgás:*

A mandzsetta nem kellő mértékű felfújása

A tubus kifelé történő csúszása (mandzsetta a hangrésben)

A tubus befelé történő csúszása (mandzsetta a bifurkációban)

Nasogastrikus szonda tracheába történő hibás bevezetése

Nagymértékű méretbeli különbség a mandzsetta és a trachea átmérője között

Magas légúti nyomás

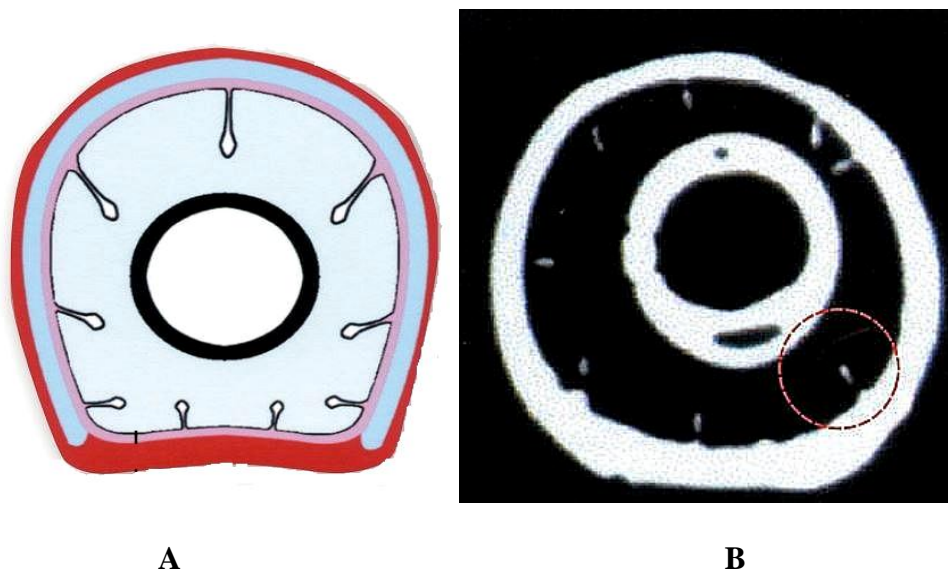
*Sérült/meghibásodott mandzsetta vagy inflációs rendszer mellett fellépő tömítési elégtelenségek:*

Nem működő kontroll ballon szelep

Perforált mandzsetta

Herniálódott mandzsetta

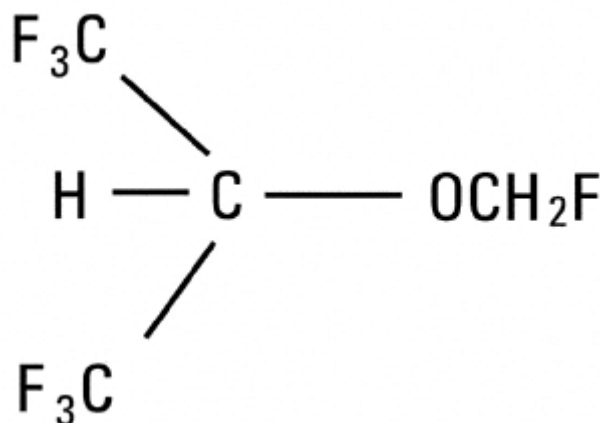
Ezekben az esetekben az elégtelen tömítés rendszerint jelentős térfogatvesztéssel jár a lélegeztetés során, így nem marad észrevétlenül; a tubus pozicionálásával vagy cseréjével gyorsan megszüntethető. A nagy térfogatú, alacsony nyomású mandzsettás tubusok a fenti mechanizmusok kizárása esetén sem képesek tökéletes tömítés biztosítására. A mandzsetta mentén létrejöhet a garatváladék vagy gyomortartalom tüdő felé irányuló szivárgása, ami az intenzív osztályon tartósan lélegeztetett betegeknél kialakuló mikro-aspirációs pneumóniák kialakulásához vezethet. A mechanizmus háttérben álló, a mandzsetta falában keletkező hosszanti redők kialakulása számos vizsgálat tárgyát képezte (Young et al 1997, Oikkonen et al 1997). A mandzsetta tökéletes zárásának mechanizmusát a 4. ábrán szemléltetjük.



**4. ábra A)** A felfújott mandzsetta a tracheában csak redők képződésével tud elrendeződni.  
**B)** Kontrasztos CT vizsgálatnál a kontrasztanyag láthatóvá teszi a redők által képzett mikrosatornákat a mandzsetta és a tracheafal között.

### 2.3 A szevofluránról röviden

A szevoflurán (2,2,2,-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl-éter) egyike a jelenleg leggyakrabban alkalmazott inhalációs anesztetikumoknak, mely alacsony vér/gáz parciális koefficiens 0,65 (vér és levegő közegekben, a parciális nyomás kiegyenlítődésekor kialakuló szevoflurán koncentrációk hányadosa az egyensúly beálltakor; Miller Anesthesiology 2009) köszönhetően gyors elalvást és gyors ébredést tesz lehetővé (5 ábra).



5. ábra A szevoflurán kémiai szerkezete.

A szevoflurán MAC értéke 1,7-2,3 vol% között van. Az idegsebészeti anesztéziában széles körben használatos, mivel MAC 1,5 értékig az agyi autoregulációt nem befolyásolja és a CO<sub>2</sub> reaktivitás is megtartott marad. A metabolikus ráta csökkentése révén, cerebroprotektív hatással rendelkezik. 1,5 MAC fölött azonban cerebrális vazodilatációt okoz, ezért ennél nagyobb koncentrációban való használata az intrakraniális nyomásfokozódással járó kórképek esetében nem ajánlott. Hátránya az intravénás anesztéziával szemben, hogy jelentős mértékben csökkenti a kiváltott válaszok potenciálját, azonban az elektrofiziológias monitorozást az idegsebészeti műtéteknek csak egy szűk spektrumában szükséges alkalmazni. Teljes mennyisége változatlan formában a tüdön keresztül ürül ki és kevesebb, mint 5%-ban metabolizálódik. Ez utóbbi a cytochrom p450-en keresztül (CYP2E1) defluorizálódik, ezzel hexafluoro-izopropanol (HFIP) termelését eredményezve, anorganikus fluorid és szén-dioxid képződése közben. Ezt követően a HFIP gyorsan egyesül a glükuronsavval és kiválasztódik a vizeletbe.

#### *Munkahelyi szevoflurán expozíció hatása*

Bár egy tanulmány felvetette a testvérkromatida kicserélődés frekvenciáltabb jelenlétét (Wiesner 2008) a műtő dolgozóinál, egy nemréggi vizsgálat pedig az exponált női dolgozók

gyemekeinél születési rendellenességek megsaporodását jelentette (Teschke 2011), jelenleg nincs olyan tanulmány, amely bizonyította vagy meggyőzően elvetette volna a krónikus munkahelyi szevoflurán expozíció egészségkárosító hatásait.

### 3. Célkitűzések

Elsődleges célunk az volt, felmérjük és összehasonlítsuk az idegsebész és az aneszteziológus relatív szevoflurán terhelését kraniotómiás műtétek alatt.

Kiinduló hipotézisünk szerint, a kraniotómiát végző operatőr fokozott expozíciós kockázatnak van kitéve. Feltételezésünket arra alapoztuk, hogy a szevoflurán rossz véroldékonysága, az agyszövet magas perfúziója, és intracerebrális műtétekre jellemző folyamatosan szivárgó vérzés jelentős anesztetikum kipárolgást eredményez a műtéti területről, melyhez az operatőr légzőzónája közel és fix távolságra helyezkedik el. A hipotézisünk igazolására összehasonlítottuk az operatőr és az aneszteziológus expozícióját.

Második vizsgálatsorozatunk hipotézise szerint, a beteg légútjainak tökéletlen tömítése (az endotracheális tubus mandzsettája által) szerepet játszhat a műtőszemélyzet anesztetikum expozíciójában. Ennek igazolására összehasonlítottuk az intubált beteg szája közelében mérhető anesztetikum szennyeződést az operatőr és az aneszteziológus expozíciójával.

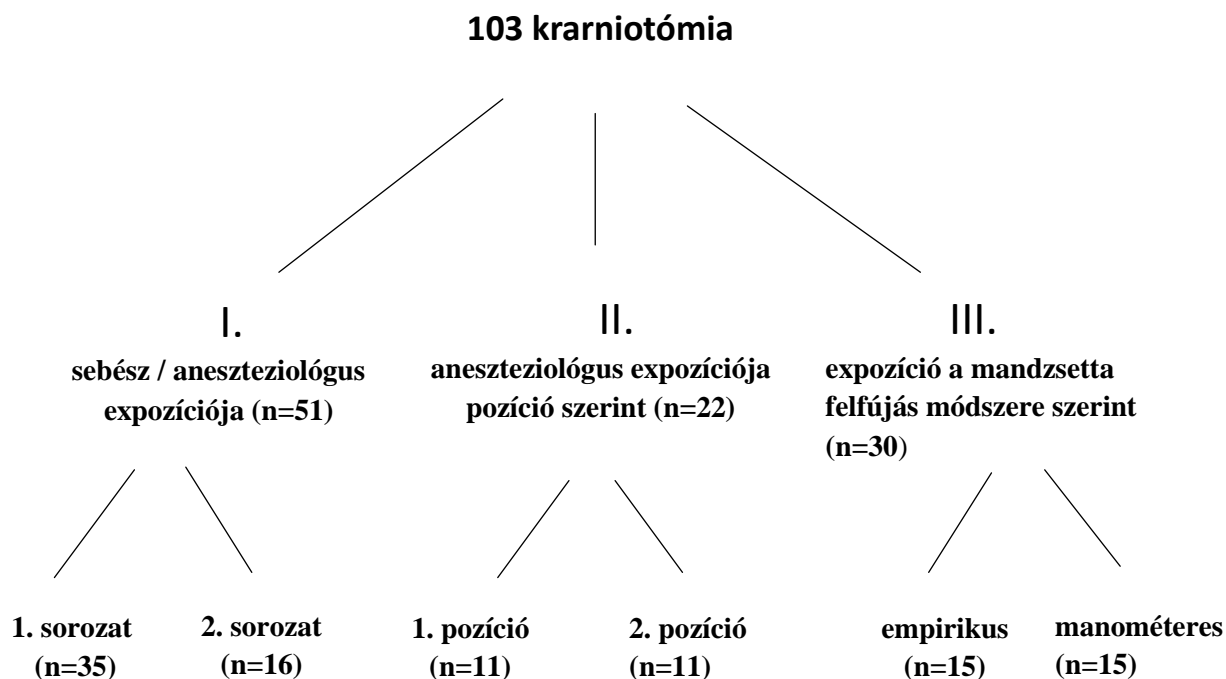
Harmadik vizsgálatsorozatunk hipotézise szerint, az aneszteziológus személyi expozíciója befolyásolható a munkaterülete térbeli megváltoztatásával. Ennek igazolására megmértük az aneszteziológus szevoflurán expozíciója közötti különbséget két különböző műtői elrendezkedésben mértük meg.

Negyedik vizsgálatsorunkban feltételeztük, hogy az endotracheális tubus mandzsettájának felfújási módja befolyásolja a műtői légtér anesztetikum szennyeződésére. Hipotézisünk tesztelésére összehasonlítottuk a légtéri szennyeződést a mandzsetta felfújásának két módszere esetén.

## 4. Vizsgálati alanyok és módszerek

### 4.1 Vizsgálati elrendezés

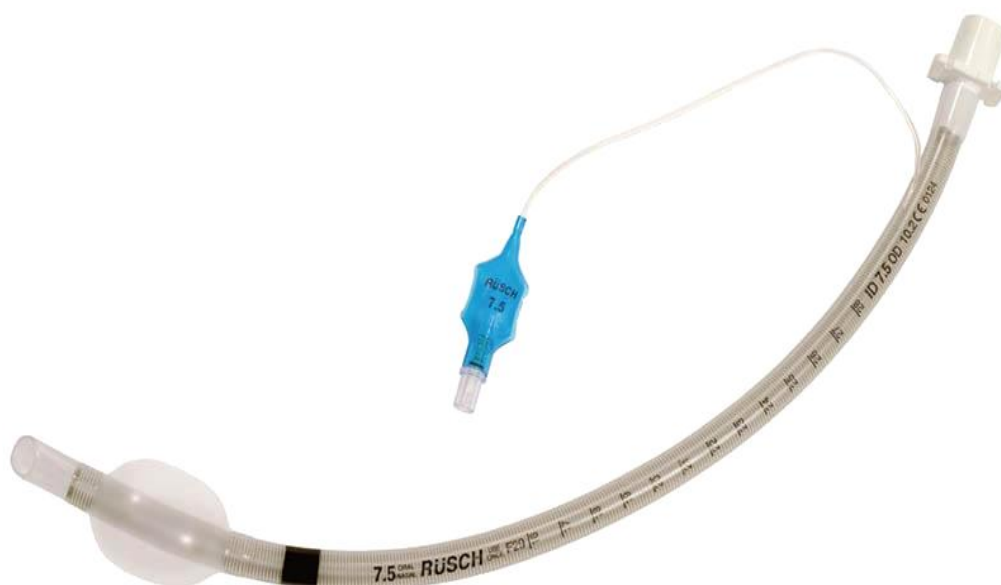
A vizsgálainkba összesen 103, I-III ASA kockázati besorolású beteget vontunk be, akik supratentoriális térfoglalás miatt elektív tumorrezekciós műtéten estek át 2008 és 2011 között. A betegek átlagéletkora  $53 \pm 14$  év volt, megoszlásuk nemek szerint 42 nő és 61 férfi. A vizsgálatba csak azokat a betegeket vottuk be, akik írásbeli hozzájárulásukat adták. Egyéb kizáró kritériumokat nem alkalmaztunk. Vizsgálataink protokollját a DEOEC Etikai Bizottsága áttekintette és kivitelezését jóváhagyta (RKET/IKET 2483-2006). Első vizsgálatunkban a sebész és az aneszteziológus személyi expozícióját hasonlítottuk össze, 51 mérést végeztünk. Második vizsgálatunkban az aneszteziológus expozícióját mértük fel két különböző elhelyezkedésben a műtőasztalhoz viszonyítva, összesen 22 mérés alapján. Harmadik vizsgálatunkban a beteg légútjaiból származó szivárgást hasonlítottuk össze a tubus mandzsetta két különböző felfújási technikája mellett, összesen 30 mérés alapján. A vizsgálatok alanyainak egyes alvizsgálatok szerinti megoszlását a 6. ábrán szemléltetjük.



6. ábra A mérések megoszlása az egyes részvizsgálatok szerint

## 4.2 A műtéti anesztézia során alkalmazott endotracheális tubus

Az endotracheális intubációhoz polivinil-kloridból (PVC) készült Rüscht Flex tubust használtunk, melynek nagy térfogatú mandzsettája atraumatikus tömítést hivatott biztosítani alacsony felfújási nyomásokon. A nagy térfogatú kontroll ballon pontosabbá teszi a mandzsetta nyomásának beállítását. Az intubációnál a tubus megfelelő pozicionálását a mandzsetta fölötti marker segíti, melynek a hangrés szintjében kell elhelyezkedni. Vizsgálataink során nők esetében 7,0-7,5, férfiak esetében 8,0-8,5 méretű tubust használtuk.(7. ábra).



7. ábra Rüsch Flex endotracheális spiráltubus felfújó mandzsettával

## Az endotracheális tubus felfújásának módszerei

### a) A mandzsetta rutinszerű felfújása (empirikus módszer)

A tubus mandzsetta felfújása ebben az esetben 20 ml-s fecskendővel történik. Az optimálisnak ítélt nyomást a kontroll ballon feszességének tapintásával, valamint a beteg szájánál hallható szivárgás megszüntetésével érjük el.

### b) A mandzsetta kontrollált felfújása (manométeres módszer)

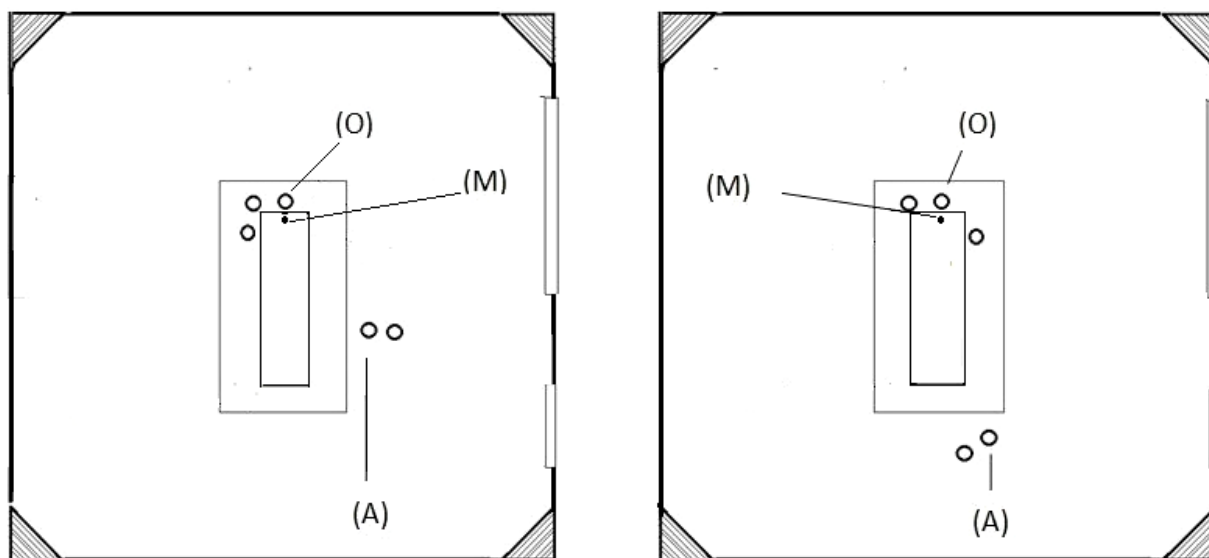
A mandzsetta felfújása ez esetben a Rüschi Endotest eszközzel történik, mely segítségével a nyomást finoman lehet beállítani, a műtét alatt fenntartani és monitorozni. A mandzsetta nyomását a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 25-30 vízcim-re állítottuk be (8. ábra).



**8. ábra** A Rüschi Endotest eszköz nyomás beállítás alatt

### 4.3 A műtői személyzet elhelyezkedése

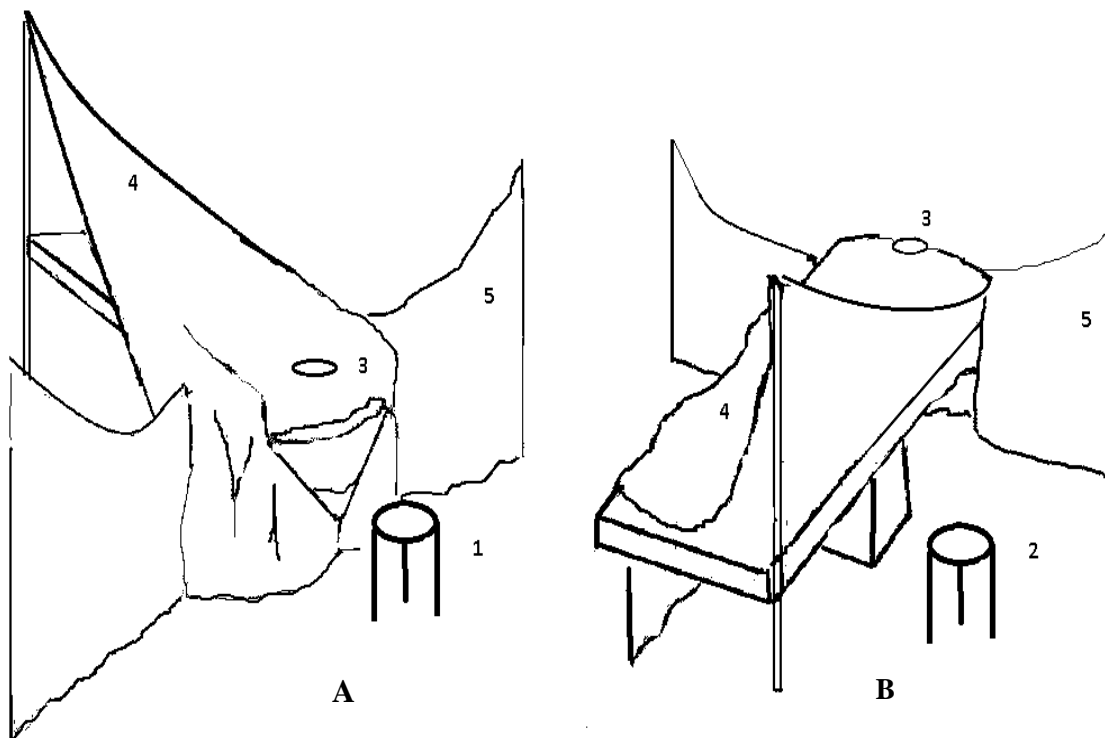
A kraniotómiai műtéteknél a műtői személyzet elhelyezkedésének sajátossága, hogy más műtétek túlnyomó többségétől eltérően a sebészeti team a műtőasztal fejkéjénél helyezkedik el. Az aneszteziológus munkaterülete esetünkben a műtőasztal oldalánál van, de egyes országokban az műtőasztal végénél történő elhelyezkedést részesítik előnyben (9. ábra). Fontos kiemelni, hogy a műtő légcirkulációs rendszere a friss levegőt közvetlenül a műtőasztal fölött fújja be, ezért a fejkéjénél dolgozó sebész légzőzónája a lamináris áramlás zónájában helyezkedik el, míg az aneszteziológus - mindkét elrendezés esetében - a turbulens áramlatok zónájában dolgozik.



**9. ábra** A műtő alaprajza. Az aneszteziológus két különböző elhelyezkedésben – oldalt illetve az operatőrrel szemben asztalvégnél. O - operatőr, A - aneszteziológus M - műtői terület

## 4.4 A műtéti izolálás sajátosságai

A műtétek során az izoláláshoz előre gyártott izoláló szettet használtunk (Barrier craniotomy set-Möllnicke Health Care REF 88142), ami a folyadékok és a levegő számára nem permeábilis szintetikus anyagból van. A legnagyobb elemének (230 x 300 cm) felhelyezéskor, az a padlózatig leérve, a beteget a műtőasztal teljes hosszában és szélességében borítja be. A beteghez való hozzáférés érdekében, illetve a gyógyszerelés biztosítása az aneszteziológus felé eső oldalon az izolálást megemeljük (10. ábra).



**10. ábra** Az izolálás elrendezése a sebész (A) és az aneszteziológus munkaterülete felől (B). 1-a sebész pozíciója, 2-az aneszteziológus pozíciója, 3-kraniotómiai nyílás 4- izolálás, 5- a sebész és aneszteziológust elválasztó válaszfal

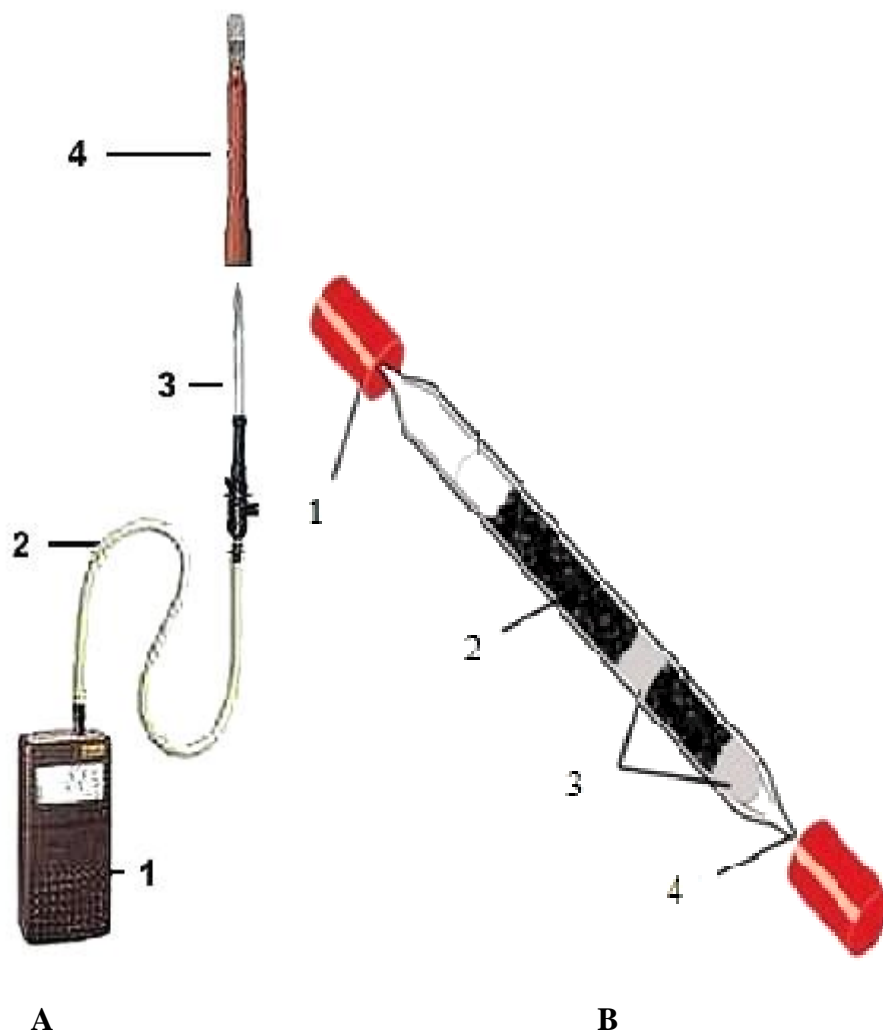
## **4.5 A kraniotómiás műtét általános anesztéziájának protokollja**

Vizsgálatunk során az anesztézia bevezetésére 1,0-2,5 mg/kg propofolt, 1,5-2 ug/kg fentanylt, 0,6 mg/tskg rocuroniumot használtunk, a fenntartására alacsony áramláson (2 liter/perc) levegő+ szevoflurán keveréket használtuk (0,6-1,2 MAC), melyet Zeus Draeger altatógéppel biztosítottunk. Az izomrelaxációt 0,3-0,4 mg/kg/h rocuroniummal, az analgéziát 0,5-2 ug/tskg/h fentanyllal, perfúzorral végeztük. A műtét alatt standard monitorozást alkalmaztunk (artériás vérnyomás, EKG, pulzoximetria, kilégzési széndioxid, ki- és belégzési szevoflurán koncentráció).

## **4.6 A mintagyűjtés**

### **4.6.1 A mintagyűjtés eszköze**

A levegőminták gyűjtését egy hordozható vákuumpumpával végeztük (224-51MTX Air Sampling Pump, SKC, Dorset, England), mely képes előre meghatározott, alacsony mértékű, állandó áramlást biztosítani (300 ml/perc). A vákuumpumpához egy 70 cm hosszú szilikon anyagú rugalmas vezeték csatlakoztatható, melynek disztális végén egy adszorbenssel töltött, mindkét végén nyitott ampullát helyeztünk el (11. ábra). Mintavétel alatt a mintagyűjtő ampullát tartalmazó disztális végét a vizsgálatnak alávetett helyen pozícionáltuk. Az adszorbenszt tartalmazó ampullát a vizsgálat befejezésekor lezártuk és kromatográfiai elemzésre küldtük, melyet független analitikus végzett el.



**11. ábra A)** vákuumpumpás levegő mintavételi eszköz részei: 1. motoros vákuumpumpa, 2. szilikon vezeték, 3. mintavételi ampulla adszorbenssel 4. rögzítőcsipesz **B)** mintavételi ampulla: 1. zárókupak 2. adszorbens 3. nyomásmoduláló, 4. letörhető ampullavég

## 4.6.2 Vizsgálati protokollok

### I. vizsgálat: A műtőszemélyzet relatív expozíciója

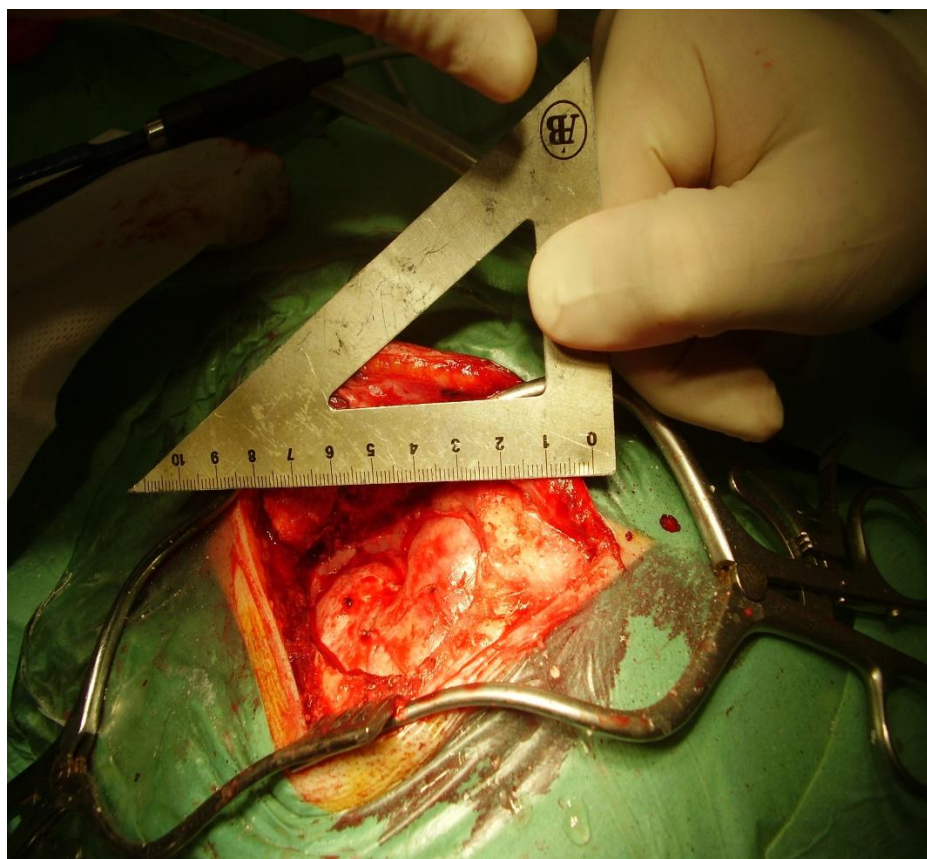
Első méréssorozatunkban (n=35) a mintagyűjtőket az alábbi három helyen pozicionáltuk:

- 1.- az operátor légzési zónájában a mintagyűjtő ampullát a munkaruha nyaki szegélyéhez rögzítve.
- 2.- az aneszteziológus légzési zónájában a mintagyűjtő ampullát a munkaruha nyaki szegélyéhez rögzítve.

3.-a műtő távoli sarkában a mintavevőt egy műtőszékre helyezve (9. ábra szerint az alaprajz jobb alsó sarka)

A vizsgálat második méréssorozatában (n=16) a harmadik mintagyűjtőt a beteg szája közelében helyeztük el 5 cm távolságban

A mintagyűjtés idejét a dura nyitásától a zárásáig tartó időszakra korlátoztuk. A kraniotómiai nyílás átmérőjét milliméterskálán mértük meg (12. ábra). Öt percenként jegyeztük a lélegeztetési paramétereket (VT,  $P_{\text{plateau}}$ , RR,) a szevoflurán alveoláris koncentrációját (SevEx). A lélegeztetés során pozitív kilégzés végi nyomást (PEEP) nem alkalmaztunk.



**12. ábra** A kraniotómia átmérőjének mérése milliméterskálával.

## **II. vizsgálat: az aneszteziológus expozíciója két különböző elhelyezkedésben**

Ebben a tanulmányban méréseinket (n=22) az aneszteziológus légzési zónájában végeztük. Az egyik mérési sorozatnál az aneszteziológus a műtőasztal oldalánál, a másik mérési sorozatnál az a műtőasztal végénél (az operatőrrel szemben) helyezkedett el. A mintagyűjtést szisztematikusan az izolálás kialakításától a dura zárásáig végeztük.

## **III. vizsgálat: A mandzsetta felfújási módszerének szerepe az expozícióban**

Ezen vizsgálatainkban az endotracheális tubus mandzsettáját az első csoport (n=15) betegekben manométer asszisztálása mellett fújtuk fel az ajánlott 25-30 vízcm közötti nyomásra, míg a második csoport (n=15) betegekben a mandzsettát tapasztalati úton fújtuk fel. kontroll ballon belső nyomását tapintással, a feszessége alapján ítéltük meg. A nyomást ebben az esetben a vizsgálat befejezésekor manométerrel ellenőriztük.

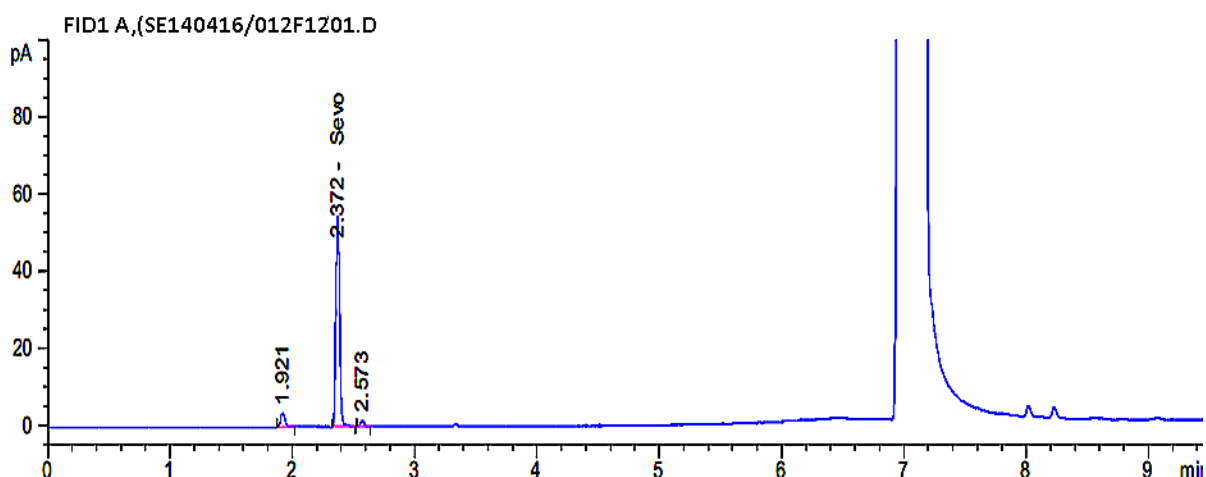
A mintagyűjtő ampullát ez esetben a betegek szája közelében (=5 cm) helyeztük el és a mintavételt az equilibrium elérésétől a bőrvarrat elkezdéséig tartó időtartamra korlátoztuk.

## **4.7 Kromatográfias mérések elve és protokolja**

### **Gázkromatográfias analízis**

A minták analízise Aglient 6890 gázkromatográfias rendszerrel, a minták adagolása Agilent 1888 gőztér-mintaadagolóval történt. A komponensek szétválasztására 30 m hosszú 0,53 mm belső átmérőjű, 1 µm filmvastagságú kolonnát alkalmaztunk, melyben hélium szolgált vivőgázként ~4 ml/perc áramlással.

A szevoflurán koncentrációja és a detektált szevoflurán csúcsterület (13. ábra) közötti kapcsolatot előzetesen kalibráció segítségével határoztuk meg.



**13. ábra** A mintaoldat kromatogramja. A szevofluráncsúcs jól elkülönül a 1,921 és 2,573 percnél eluálódó rendszerűcsúcsoktól ( $R_s > 1,5$ )

A mérési módszer teszteléséhez 80  $\mu\text{g/ml}$  koncentrációjú standard szevoflurán oldatot és további nyolc különböző koncentrációjú -a standard 2-150% töménységében- összehasonlító oldatot készítettünk. A standard és összehasonlító oldatokkal az ICHQ2(R2)\* dokumentumban foglalt irányelvek alapján mérés-sorozatokat végeztünk.

A minták szevoflurán mennyiségét az alábbi képlet alapján számoltuk ki:

$$\text{Szevoflurán koncentráció } [\mu\text{g/ml}] = \frac{A_{\text{minta}} \cdot C_{\text{std}}}{A_{\text{std}}}, \text{ ahol}$$

$A_{\text{minta}}$  a szevoflurán területe a minta kromatogramján

$A_{\text{std}}$  a szevoflurán területe a standard oldat kromatogramján

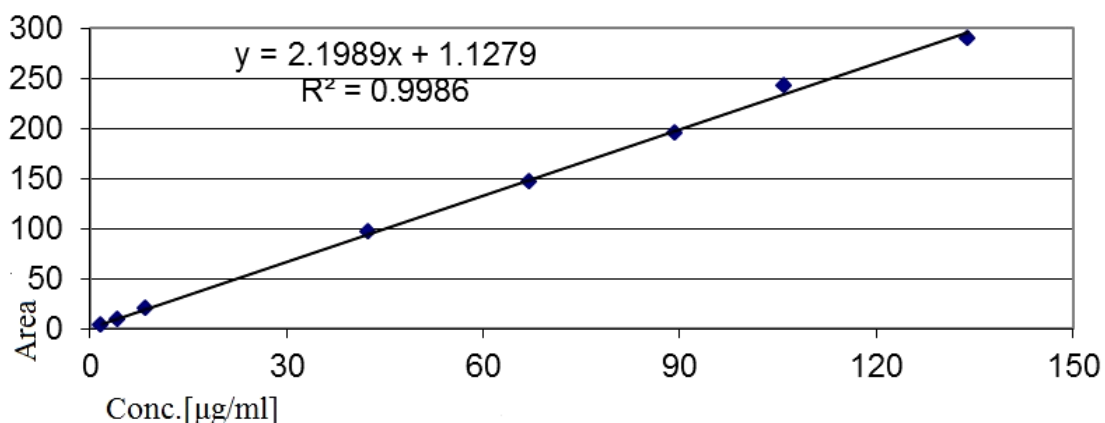
$C_{\text{std}}$  a szevoflurán koncentrációja a standard oldatban

A validálási méréssorozatok legfontosabb eredményeit a 3. táblázat foglalja össze.

**3. táblázat** A kromatográfiás eljárás alkalmasságát leíró paraméterek

|                                                                                     |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Specifitás: csúcsfelbontás (Rs)</b><br>n=3                                       | 3,6            |
| <b>Precizitás: retenció idő ismételhetősége</b><br>n=9 (3x3 különböző koncentráció) | RSD=0,0-0,2%   |
| <b>Precizitás: area ismételhetősége</b><br>n=9 (3x3 különböző koncentráció)         | RSD: 0,2-1,7 % |
| <b>Linearitás tartománya</b>                                                        | 1,7-134 µg/ml  |

A mérések linearitását a munkatartományban a 14. ábra illusztrálja.



**14. ábra** A mérési módszer linearitása 1,7-134 µg/ml koncentráció tartományában

Összefoglalás: megállapítható, hogy a módszerrel szemben állított követelmények - specifikusság, precizitás, torzítatlanság, linearitás- kielégítően teljesültek.

A műtőben gyűjtött levegőminták szevoflurán koncentrációjának meghatározása a mintagyűjtő pumpa perctérfogatának és a mintavétel időtartamának figyelembevételével történt, az alábbi képlet alapján:

$$\text{Cszev [ppm]} = \frac{V_0 * m * 10^6}{M * Q * t}, \text{ ahol}$$

**V<sub>0</sub>** 1 mol gázhalmazállapotú szevoflurán térfogata szobahőmérsékleten (24 liter)

**m** a szevoflurán tömege a mintában

**M** 1 mol szevoflurán tömege (200,055 gram)

**Q** a mintagyűjtő pumpa perctérfogata (300 ml/perc)

**t** a mintagyűjtés időtartama (perc).

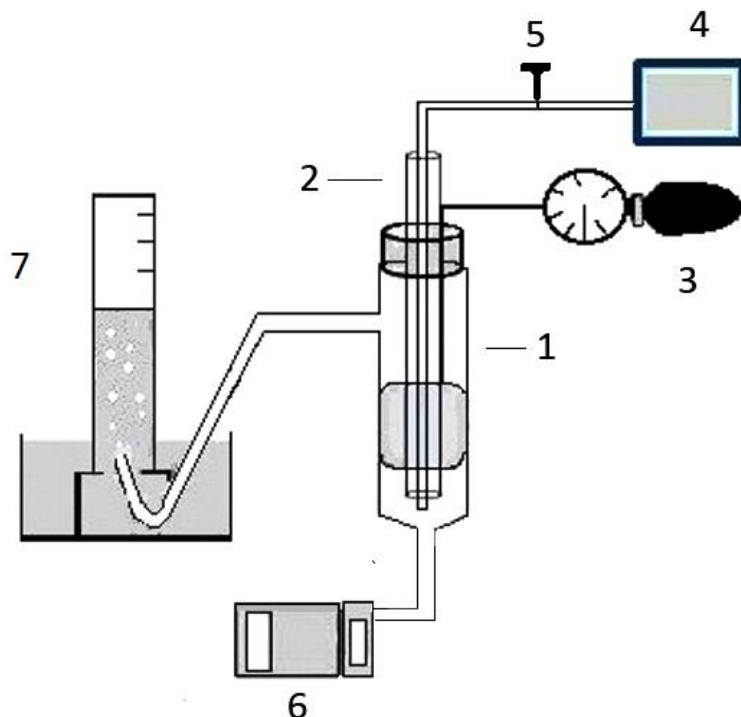
\* ICH Q2(R1) International Conference On Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Validation of analytical procedures: Text and Methodology (1994)

## 4.8 In vitro modellezés

### In vitro statikus modell

Az in vitro modellezésünk alapvető célja az volt, hogy megvizsgáljuk, hogyan befolyásolható a levegő szivárgásának mértéke a mandzsetta nyomásának, valamint a tubus méretének változtatásával. Méréseink során a tracheát egy merev falú polivinilklorid (PVC) csővel modelleztük, melynek belső átmérője 2 cm volt (Breatnach et al 1984). A tracheát modellező csövet 7,5-es vagy 8,5-es méretű Rüsflex tubussal intubáltuk. A mandzsettát 20 és 120 vízcmm közötti nyomásra fűjtük Rüsflex Endotest manométerrel kontrollálva. A mandzsetta alatti térben egy áramlásszabályozó szeleppel ellátott kisteljesítményű légkompresszorral

túlnyomást hoztunk létre, ezzel imitálva a légúti nyomást, amit egy Graigar TH-1980 típusú digitális differenciál manométerrel ellenőriztünk. A mandzsetta fölötti térbe átszivárgott levegőt egy, a szájával lefordított és a vízszint alatt tartott, vízzel teli mérőhenger alá vezettük. A szivárgás során a kiszorított víz térfogata megegyezett a mérőhengerbe áramlott levegő térfogatával (15. ábra).

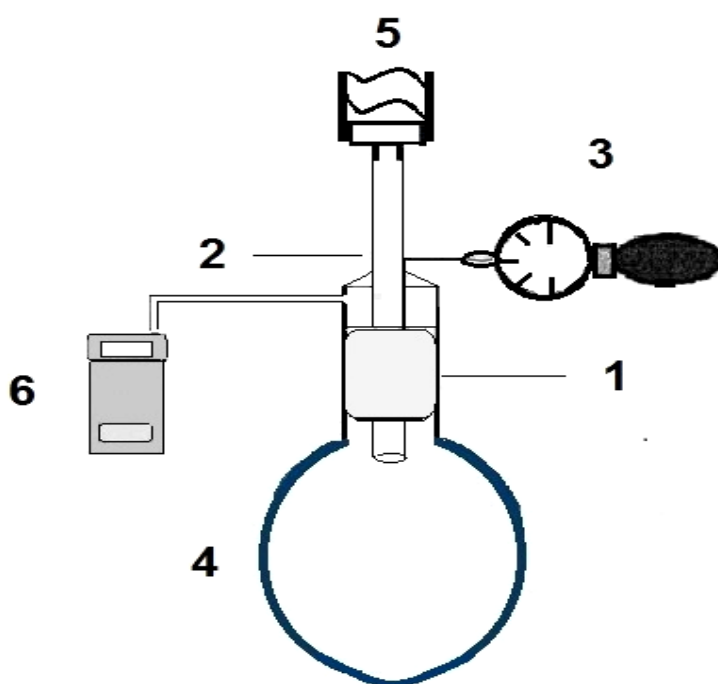


**15. ábra** 1. 2 cm-es belső átmérőjű PVC alapú cső a trachea modellezésére 2. Rüsflex endotracheális tubus 3. Rüschi Endotest manométer a mandzsetta kontrolált felfújásához és kívánt nyomáson tartásához 4. membrános légkompresszor 5. nyomásszabályozó szelep 6. Graigar TH-1980 típusú digitális differenciál manométer 7. mérőhenger (1000 ml)

### In vitro dinamikus modell

Dinamikus kísérleti modellünkkel azt vizsgáltuk, hogy milyen összefüggések vannak a szivárgás/tömítés, a mandzsetta nyomása, a tubus mérete és a lélegeztetési nyomások között. A légcsővet modellező 2 cm belső átmérőjű PVC cső disztális végére egy műtűdőt csatlakoztattunk. A tracheamodellt 7,5, illetve 8,5 méretű tubussal intubáltuk, majd a proximális végét a tubus körül gyűrűsen tömítettük. Ezt követően a tubust az altatógép

légzőköréhez csatlakoztattuk. A mandzsettát 25-30 vízcm nyomásra állítottuk be. A mandzsetta fölé kevés folyadékot helyeztünk úgy, hogy a leszivárgó vízcseppek megjelenjenek az alatta lévő térben is, azaz a folyadék töltse ki a mikrosatornákat. A klinikai gyakorlatban is alkalmazott 10-15/perc frekvenciával folytattuk a műtűdő lélegeztetését miközben a lélegeztetési nyomást a kiinduló 10 vízcm-től 5 vízcm-ként emeltük. Amikor mandzsetta fölötti térben tartós nyomásemelkedést detektáltunk, ezt a szivárgás tényeként azonosítottuk (16. ábra).



**16. ábra** 1. 2 cm belső átmérőjű PVC cső (trachea modell) 2. Rüsflex endotracheális tubus 3. Rüschi Endotest manométer 4. Műtűdő, 5. Y-szár/lélegeztetőkör 6. Digitális differenciál manométer

## 4.9 Statisztikai analízis

Az adatokat átlag  $\pm$  standard deviáció formájában adtuk meg. Az adatok vizsgálatakor kizártunk a további analízisből egy magasan kiugró szevoflurán koncentrációértéket, mely az átlagérték 165 szerese volt és az anesztetikum párologtató intraoperatív feltöltésével magyaráztunk (2. méréssorozat, aneszteziológus légző zónájában). Tekintettel arra, hogy a szevoflurán koncentráció egyedi adatai nem mutattak normális eloszlást, az átlagok összehasonlításához szisztematikusan nem parametrikus eljárást alkalmaztunk. A három különböző mérési zónában detektált szevoflurán koncentrációk összehasonlításához Kruskal-Wallis próbát alkalmaztunk. Amennyiben ez szignifikánsnak bizonyult az egyes csoportokat páronként Mann-Whitney U próbájával hasonlítottuk össze. Amikor az átlagos szevoflurán koncentrációkat két csoport között hasonlítottuk össze a különbségek szignifikanciáját megint csak Mann-Whitney U próbájával vizsgáltuk. Amikor az összehasonlítandó adatok normál eloszlást mutattak az összehasonlítást Student t próbájával végeztük el. A kraniotómiás ablak mérete és a sebész légzési zónájában mérhető szevoflurán koncentrációja között valamint a beteg szájánál mérhető szevoflurán koncentráció és a különböző lélegeztetési paraméterek között feltételezett összefüggéseket Spearman rank korrelációs teszttel vizsgáltuk, mely szintén nem normál eloszlású adatokat feltételez.

A statisztikai számításokat a Statistica for Windows (StatSoft, Tulsa, OK) szoftverrel végeztük. Az adatok feldolgozása során a  $p < 0,05$  értéket jelöltük meg a szignifikancia szintjének.

## 5. Eredmények

### 5.1 In vivo vizsgálatok

#### Különbségek a műtői személyzet szevoflurán expozíciójában

A betegek és műtétek legfontosabb adatait az 4. táblázat foglalja össze. Amint látható nem volt jelentős különbség a két sorozatban résztvevő betegek adataiban, kivéve a nemek megoszlását. A műtétek átlagosan 1,5-2 óráig tartottak; a legrövidebb fél, a leghosszabb majdnem 5 órát vett igénybe. A legkisebb kraniotómiás nyílás 3, a legnagyobb 70 cm<sup>2</sup>-es volt (átlag ~21,5 cm<sup>2</sup>).

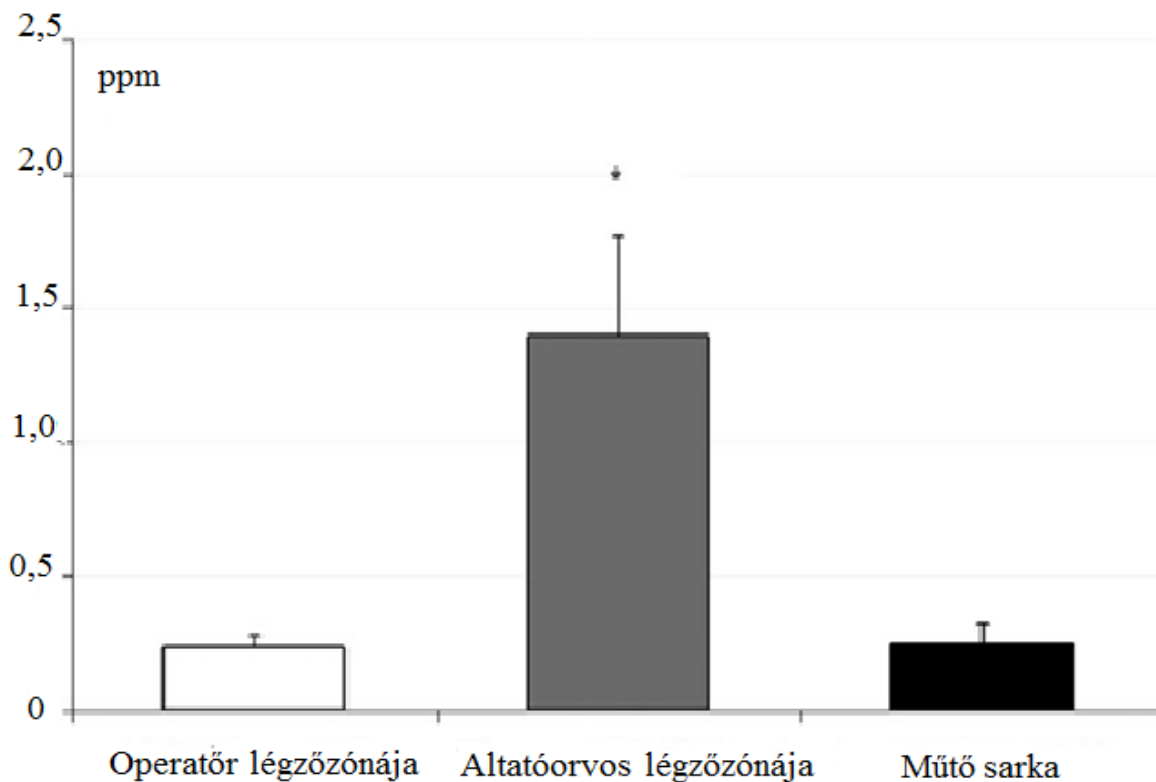
#### 4. táblázat

A betegek demográfiai adatai és az anesztéziás néhány specifikus paramétere. Az adatok átlag  $\pm$  SD-ben vannak megadva

|                                              | 1. Sorozat                     | 2. Sorozat                    |
|----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Betegek (n)                                  | 35                             | 16                            |
| Kor (év)                                     | 50,9 $\pm$ 17,3                | 52,8 $\pm$ 11,2               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                     | 26,9 $\pm$ 6,4                 | 25,4 $\pm$ 4,9                |
| Nemek eloszlása (Férfi / Nő)                 | 16/9                           | 8/8                           |
| Kraniotómiás ablak mérete (cm <sup>2</sup> ) | 21,8 $\pm$ 16,4<br>(3 - 70)    | 21,3 $\pm$ 11,6<br>(7 - 48)   |
| Műtét ideje (perc)                           | 109,6 $\pm$ 62,0<br>(31 - 298) | 94,4 $\pm$ 45,7<br>(50 - 215) |
| ET CO <sub>2</sub> (Hgmm)                    | 30,3 $\pm$ 1,7                 | 30,1 $\pm$ 1,9                |
| ET szevoflurán (vol%)                        | 1,4 $\pm$ 0,41                 | 1,4 $\pm$ 0,37                |

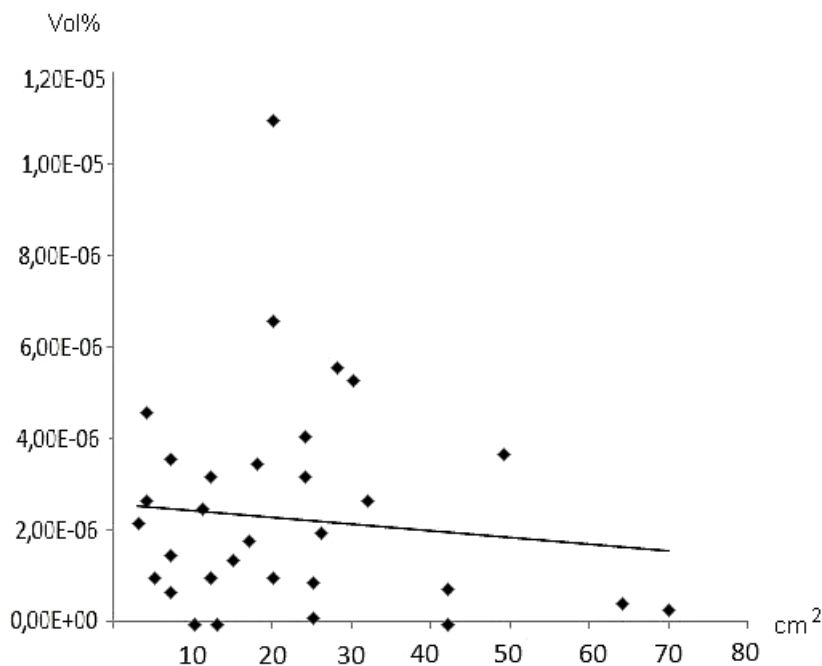
A mérési eredményeink szerint a sebész légzési zónájában gyűjtött levegőminták a mintagyűjtés idejére súlyozott szevoflurán koncentrációja megegyezett a műtő egyik távoli

sarkában mért koncentrációval. Ezzel szemben az aneszteziológus légzőzónájában detektált átlagos koncentráció ennek a hatszorosa volt, de így is a 2 ppm határérték alatt maradt. Az eredményeket a 17. ábra foglalja össze.



**17. ábra** A három különböző helyszínen detektált szevoflurán átlagos koncentrációja

Bár a fentiekben összefoglalt megfigyelések nem valószínűsítettek jelentős mértékű szevoflurán kipárolgást a kraniotómiás nyílásból, a végleges válasz megadásához azt is megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a kraniotómia mérete és a sebész légzőzónájában mérhető átlagos szevoflurán koncentráció között (18. ábra).

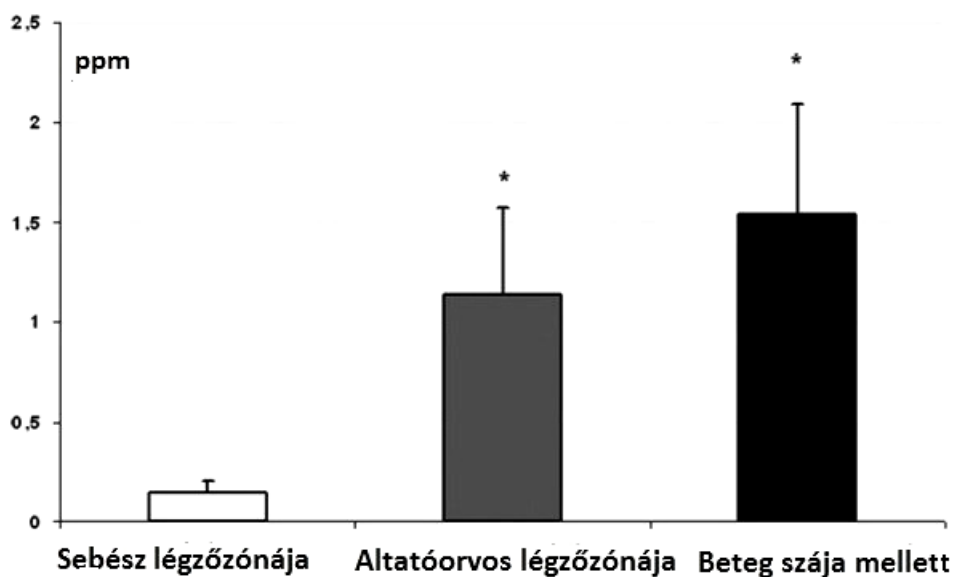


**18. ábra** Korrelációs analízis a sebész légzőzónájában mérhető szevoflurán koncentráció (vol%) és a kraniotómiai nyílás mérete között (Spearman's rank  $r = -0,10$ ,  $p=0,55$ ).

A korrelációs analízis nem talált szignifikáns összefüggést, így a kraniotómiai ablakból történő kipárolgás jelentősége nagy valószínűséggel kizárhatónak tűnt.

### Szevoflurán koncentráció a beteg szája közelében

Miután kizártuk az operatőr fokozott veszélyeztetettséget kraniotómiai műtétek során, figyelmünket az aneszteziológus emelkedett expozíciójára fókuszáltuk. Az aneszteziológus légzési zónájában mért emelkedett szevoflurán egyik lehetséges forrásaként az intubált beteg légútja merült fel. E hipotézis megerősítése céljából a második méréssorozatban a mintagyűjtést a beteg szájának közelében (=5 cm) végeztük a további műtétek alatt. Fontos kiemelni, hogy a szájnál mérhető szevoflurán koncentráció számszerűen meghaladta az aneszteziológus légzőzónájában mérhető értékeket, noha a viszonylag kisebb esetszám, valamint az egyes betegek között megfigyelhető variabilitás miatt statisztikai szignifikancia nem volt bizonyítható (19 ábra).



**19. ábra** A három különböző helyszínen detektált szevoflurán koncentráció (ppm V/v) a vizsgálat második mérésorozatában. Az értékek átlag  $\pm$ SD formában vannak megadva.\*P <0.001

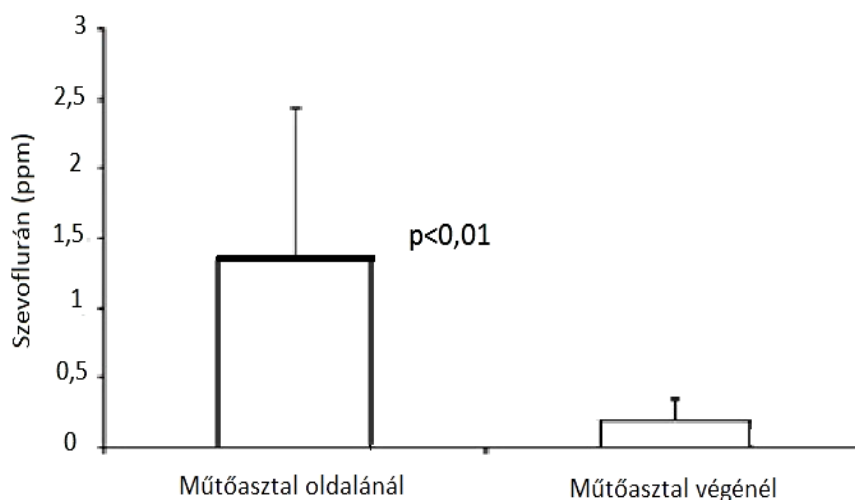
### **Az aneszteziológus elhelyezkedésének szerepe az expozícióban**

A következő kísérleti sorozatban arra kerestünk választ, hogy az aneszteziológus relatív expozíciója változik-e a beteg szájától való távolság függvényében. A méréseinkhez 22 kraniotómián átesett beteget vettünk be a tanulmányba (5. táblázat).

**5. táblázat:** A két különböző műtői elhelyezkedés során mért szevoflurán koncentráció, a mintagyűjtés időtartama a beteg jellemző adataival.

|                                            | <b>1. csoport<br/>(oldalt)</b> | <b>2. csoport<br/>(műtőasztal végénél)</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Betegszám</b>                           | 11                             | 11                                         |
| <b>Férfi/nő</b>                            | 7/4                            | 6/5                                        |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>              | 25.4±3.4                       | 25.9±4.2                                   |
| <b>Alveoláris szevoflurán (térfogat %)</b> | 1.37±0.47                      | 1.31±4.1                                   |
| <b>Mintagyűjtés időtartama (perc)</b>      | 221.8±21.7                     | 215±25.2                                   |

Amikor az aneszteziológus expozícióját hasonlítottuk össze a két elhelyezkedésben, jelentős különbségek mutatkoztak. A beteg lábánál elhelyezkedő aneszteziológus expozíciója alacsonyabbnak bizonyult a műtőasztal oldalánál történő elhelyezkedéssel szemben (lábánál:  $0,19 \pm 0,15$  ppm, oldalt:  $1,34 \pm 1,09$  ppm). Az eredményeket az 20. ábra foglalja össze.



**20. ábra** Az aneszteziológus légzőzónájában mért átlagos szevoflurán koncentráció a műtőasztal oldala és annak végénél történő elhelyezkedésnél. Az értékek átlag ±SD formában vannak megadva.  $p < 0,01$

### Az endotracheális tubus mandzsetta felfújási módjának szerepe

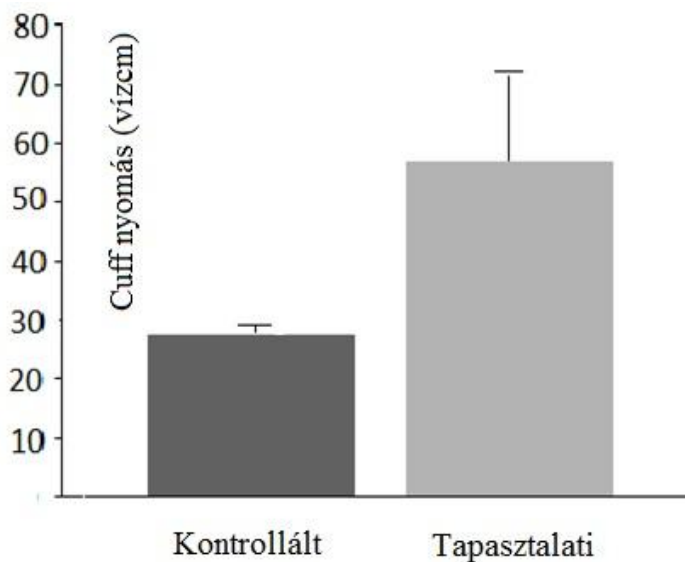
Ebben a mérésorozatban résztvevő betegek demográfiai adatait és a lélegeztetés néhány alapparaméterét az 6 táblázat foglalja össze. A két csoport között nem voltak jelentős különbségek a paraméterekben.

#### 6. táblázat

Betegek demográfiai adatai és legfontosabb lélegeztetési paraméterei a két vizsgálati csoportban

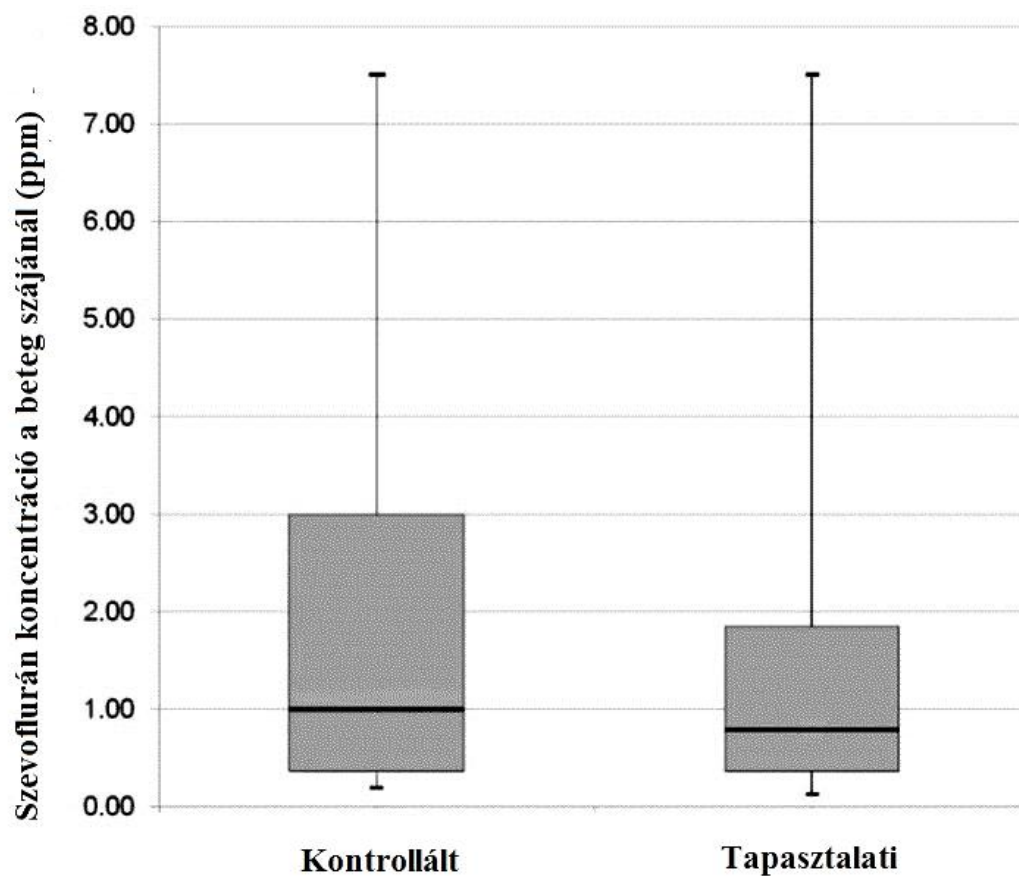
|                                           | 1.Csoport<br>(Empirikus) | 2. Csoport<br>(Manométer) |
|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Betegek száma                             | 15                       | 15                        |
| Férfi/nő (n)                              | 8/7                      | 9/6                       |
| Életkor (év)                              | 50.9±9.5                 | 51.3±8,6                  |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )      | 25.6 ± 4.8               | 26.4 ± 6.2                |
| P <sub>plateau</sub> (cmH <sub>2</sub> O) | 18.0 ± 3.2               | 19.0 ± 2.7                |
| SevEX (vol%)                              | 1.56 ± 0.36              | 1.38 ± 0.37               |
| Percvolumen (ml)                          | 7155 (750)               | 7015 (970)                |

Abban a csoportban, amelyikben a tubus mandzsettáját tapasztalati úton fújtuk fel, a nyomás jelentősen meghaladta a nemzetközileg ajánlott 25-30 víz cm-t ( $53 \pm 17$  víz cm), míg a manométerrel kontrollált körülmények között a nyomás  $27,7 \pm 1,8$  víz cm volt ( $p < 0,001$ ) (21. ábra).



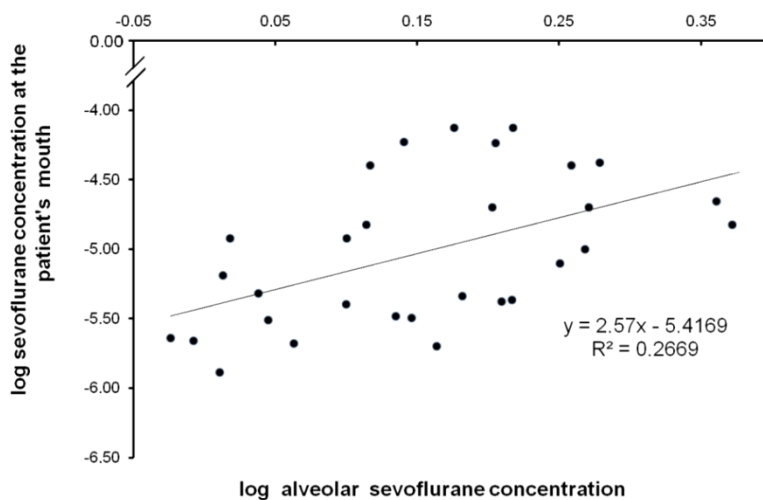
**21. ábra** A mandzsetta nyomása tapasztalati és manométerrel kontrollált felfújás esetén (átlag $\pm$ SD)

A mandzsetta nyomások jelentős különbsége ellenére a szájnál detektált szevoflurán koncentrációk között nem volt szignifikáns különbség. Az itt mért levegő szevoflurán szennyezettsége a mandzsetta empirikus felfújása esetében 0,79 (0,5-1,9) ppm (medián; kvartilis terjedelem) volt, míg a manométerrel kontrollált felfújás esetében 1.00; (0,5-3,0) ppm (medián; kvartilis terjedelem) volt (22. ábra).



**22. ábra** A beteg szája közelében detektált szevoflurán koncentráció a mandzsetta kétféle felfújása esetén (medián; interkvartilis tartomány).

A szevoflurán koncentráció értékei nem mutattak összefüggést a lélegeztetési plateau nyomással ( $r=-0,08$ ,  $p=0,63$ ). Ezzel szemben statisztikailag szignifikáns összefüggés mutatkozott az alveoláris szevoflurán koncentrációval ( $r=0,52$ ;  $p=0,003$ ) (23. ábra).



**23. ábra** Összefüggés az alveoláris szevoflurán koncentráció és a szájnál detektált szevoflurán koncentrációk között logaritmikusan transzformált adathalmazon.

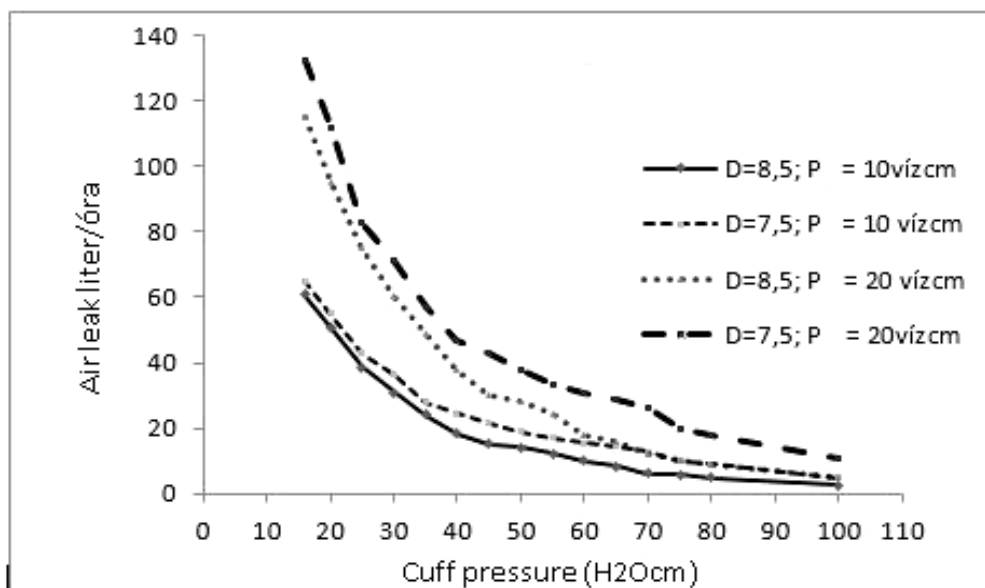
Ez utóbbi megfigyelés is támogatni látszik azt a felvetést, hogy a beteg szájánál mérhető szevoflurán valóban az altatott beteg száján keresztül távozik el.

## 5.2 In vitro vizsgálatok

### A tömítés hatékonysága a statikus modellben

A statikus modellünkön végzett szivárgás vizsgálat eredményeit a 24. ábrán szemléltetjük. A gyakorlatban ajánlott 25 és 30 vízcm közötti mandzsettanyomás mellett a mandzsetta és a trachea modell fala közötti tömítetlenség 10 vízcm túlnyomásnál (in vivo légúti nyomás) a 8,5 méretű tubus esetében 500-660 ml/perc, míg a 7,5 méretű tubus esetén 620-750 ml/perc volt. 20 vízcm túlnyomás a 8,5 méretű tubus esetében 1000-1250 ml/perc, míg a 7,5 méretű tubusnál 1250-1350 ml/perc szökést hozott létre.

A mandzsetta nyomásának az ajánlott tartomány fölé emelésével a szivárgás mértéke csökkenthető volt, de megszüntetni az általunk vizsgált nyomások tartományában (100 vízcm-ig) nem lehetett, a szivárgás ekkor is mérhető volt (30-150 ml/h.)



**24. ábra** A szivárgás 7,5 és 8,5 méretű tubus alkalmazásánál mandzsetta nyomás függvényében 10 és 20 vízcm konstans túlnyomás esetén. Az adatok 3 mérés átlagolásából származnak.

### A tömítés hatékonysága a dinamikus modellben

Dinamikus modellen végzett méréseink során az ajánlott 25-30 vízcm mandzsetta nyomáson 10-15/perc lélegeztetés mellett  $P_{\text{plateau}}$  22 ( $\pm 2$ ) vízcm elérésénél szűnt meg a tömítés. A mandzsetta nyomás ajánlott értékek fölé emelése a továbbiakban nem szüntette meg a szivárgást. 30-70 vízcm mandzsetta nyomás mellett már 23 ( $\pm 2$ ) vízcm nyomású lélegeztetésnél nyilvánvaló szivárgás lépett fel.

## 6. Megbeszélés

A modern anesztéziában mindinkább hangsúlyos szerepet kapnak a betegbiztonsággal és a műtői személyzet biztonságával kapcsolatos szempontok. A korábbi évtizedekben végzett experimentális és klinikai vizsgálatok mind-mind felvetették a műtőben dolgozók krónikus inhalációs anesztetikumokkal történő expozíciójának egészségkárosító hatásait. Amint az irodalmi összefoglaló fejezetben említettük, az expozíció megengedhető határértékének meghúzóása, valamint a hosszú távú következmények vizsgálata még számos nyitott kérdést tartalmaz. Az azonban kétségtelen, hogy az aneszteziológia világszerte hiányszakma, és ehhez minden bizonnyal hozzájárul ez a szempont is. Hazánkban Uray Éva és munkatársai már harminc évvel ezelőtt igazolták, hogy az aneszteziológus orvosok és asszisztensek vérében mérhető anesztetikum koncentráció értékei az expozíciót követő 24 órában magasabbak voltak, mint az akkor elfogadott technikai határértékek. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy az anesztetikumokkal történő expozíció a műtői személyzet figyelemét hátrányosan befolyásolja. (Dr. Uray Éva:1984.). Hazánkban 1987 óta jogszabály kötelezi a munkáltatókat a műtőben dolgozók rendszeres foglalkozás-egészségügyi szűrésére és a fokozott veszély miatt veszélyességi pótlék is jár az expozíciónak kitett személyzet részére.

A műtői expozíció csökkentésére az utóbbi évtizedekben egyre fejlettebb technikájú műtői elszívó és legcserélő rendszerek állnak rendelkezésre, melyek mellett indokoltnak éreztük újra áttekinteni a kérdést egy speciális területen, a kraniotómiás műtétek anesztéziájában, ahol az operatőr, a más típusú műtétek többségétől eltérően, a műtőasztal fejevégnél helyezkedik el. Nyilvánvaló, hogy az alkalmazott aneszteziológiai eljárások és a műtéti beavatkozások különbözősége miatt a műtéti területből az inhalációs anesztetikumok kipárolgásának mértéke rendkívül változatos lehet. Ilyen vonatkozásban a kraniotómiás műtétek viszonylag homogénnek tekinthetők, hiszen az aneszteziológiai ellátásuk nagyjából standard, és a műtéti

terület, amelyből esetlegesen kipárolog az inhalációs anesztetikum szintén jól definiálható. E tényezők indokolták, hogy vizsgálatainkat kraniotómias műtétek alatt végeztük. Ráadásul a DEKK Augusztai Központ 2007-ben átadott műtőiben már olyan korszerű és a nemzetközi standardoknak megfelelő elszívó és légcserélő rendszer állt rendelkezésünkre, amellyel a műtői személyzetet ért expozíció a mindennapos rutin tevékenységnek megfelelően volt tanulmányozható.

Az első vizsgálatunk során azt tanulmányoztuk, hogy milyen mértékű az operatőr és az aneszteziológus expozíciója inhalációs anesztetikum expozíciója a kraniotómias műtéteknél. Ennek során megállapítottuk, hogy 1. A kraniotómias műtét alatt az operatőr expozíciója nagyságrendileg megegyezik a műtő sarkában mérhető értékekkel. 2. Az operatőr expozíciója független a kraniotómias nyílás méretétől. 3. Az aneszteziológus expozíciós terhelése mintegy hatszorosa volt az operatőrének. 4. Az aneszteziológus lényegesen nagyobb expozíciója valószínűleg az endotracheális tubus melletti szivárgásból származik.

Kiinduló hipotézisünk szerint az inhalációs anesztéziában végzett kraniotómias műtét expozíciós kockázatot jelenthet az operáló sebész számára. Feltételezésünket arra alapoztuk, hogy a kraniotómia során megnyíló, gazdagon vaszkularizált agyszövet a vérben rosszul oldódó szevoflurán számára expozíciós forrássá válhat, melyhez legközelebb az operatőr légzőzónája helyezkedik el. Az inhalációs anesztetikumok szövetekből történő evaporációjával korábban néhány tanulmány már foglalkozott, amelyek elsősorban a folyamat farmakokinetikájának leírására irányultak (Fassoulaki et al.,1991, Laster et al., 1991). A jelenség munkahelyi expozícióban betöltött lehetséges szerepére mindeztidáig kevés felmérés készült: Mierdl a szívsebészeti műtéteknél az extrakorporális keringés közelében dolgozó kardiotechnikus magasabb expozícióját állapította meg, aminek háttérében az extrakorporális vérből történő anesztetikum párolgását valószínűsítette (Mierdl et al 2003).

Jelen vizsgálatunk eredményei nem támasztották alá a fenti hipotézisünket: a sebész légzőzónájában nem detektáltunk emelkedett szevoflurán szennyezettséget a műtő többi mérési pontjához képest. Az expozíció mértéke nagyságrendileg megegyezett a műtő egyik távoli pontjában mért átlagos szevoflurán koncentrációval. A kraniotómiás nyílás nagyságának igen jelentős variációja (7-70 cm<sup>2</sup>) ellenére nem mutattunk ki korrelációt a nyílás nagysága és az egyes detektálási pontokban (mindenekelőtt az operátor légzőzónájában) mért szevoflurán koncentrációja között. Mindezekből valószínűsíthető, hogy az expozíció szempontjából az intracerebrális műtétek nem jelentenek fokozott kockázatot az operátor számára. A relatíve alacsony expozíció magyarázata egyrészt az lehet, hogy a szöveti párolgás intenzitása nem elegendő az expozíciós terhelés növeléséhez, ugyanakkor szerepet játszhat az a tény is, hogy az operátor a közvetlenül a légcserélő rendszer lamináris áramlási zónájában helyezkedik el. A lamináris áramlási zóna eredeti rendeltetése a műtési terület védelme a külső kontaminációtól (Dharan et al., 2002), de a disztribúció és dilúció által a légtéri anesztetikum koncentrációjának a csökkenését is eredményezi.

Némileg váratlan és lényeges eredményünk az volt, hogy az aneszteziológus expozíciója szignifikánsan magasabb volt (mintegy hatszorosa) az operátor expozíciójánál. Más típusú műtéteknél a sebész és az aneszteziológus hasonló mértékű expozícióját dokumentálták (Byhahn et al., 2001, Hoerauf et al., 1996). Esetünkben a magasabb expozíció okát keresve felvetettük, hogy a magyarázat az erre a műtési típusra specifikus elhelyezkedésben keresendő. Eltérően más típusú műtétek túlnyomó többségétől, amikor az aneszteziológus munkaterülete a műtőasztal fejkvégénél van, a kraniotómiás műtétek alatt az a műtőasztal oldalánál helyezkedik el. Az izolálás pedig úgy van kialakítva, hogy a beteg légútjai az aneszteziológus számára, ha korlátozottan is, de hozzáférhetőek és ellenőrizhetőek legyenek. Végeredményben a beteg szája körüli légtér az aneszteziológus légzőzónája felé nyitott marad, így amennyiben a beteg szája a pollúció forrása, az szerepet játszik az aneszteziológus

magasabb expozíciós terhelésében. Az aneszteziológus pozíciója miatt feltételeztük, hogy az izolálás mintegy az aneszteziológus irányába tereli az légtéri anesztetikumot a beteg légútja felől.

A hipotézisünk ellenőrzésére az egyik detektort a beteg szája közelében helyeztük el és az itt mért szennyezettség mértékét összehasonlítottuk az aneszteziológus és a sebész légzőzónájában mért szevoflurán koncentrációkkal. A legmagasabb anesztetikum szennyezettséget valóban a beteg szája közelében detektáltuk. Azok a korábbi vizsgálatok, melyek az adekváтан felfűjt mandzsettájú tubus környezetében szintén magasabb anesztetikum koncentrációkról számoltak be, alátámasztották eredményeinket (Hoerauf 1996). A fő szennyező forrás identifikálása után úgy gondoljuk, hogy az operátor alacsonyabb expozíciója elsősorban az izolálás kialakításával magyarázható, mely a szivárgás forrását teljesen leárnyékolva megakadályozza, hogy az anesztetikum a légzőzónájába terjedhessen.

A következő hipotézisünk az volt, hogy az aneszteziológus expozíciós terhelését a munkaterületének térbeli megváltoztatásával csökkenteni lehet. Más európai klinikák gyakorlatában az aneszteziológus a műtét alatt nem a beteg oldalánál, hanem a műtőasztal végénél (azaz a beteg lábánál) helyezkedik el. A két pozícióban végzett mérésorozatunk eredményei szerint a műtőasztal végénél történő elhelyezkedésnél az expozíciós terhelés jelentősen alacsonyabb volt. Ennek az lehet a magyarázata, hogy ebben az esetben az aneszteziológus légzőzónája távolabbra kerül szennyező forrástól (beteg szájától). Végeredményben az aneszteziológus expozíciós kockázata jelentősen csökkenthető az utóbbi elhelyezkedés megválasztásával.

Figyelmünk a továbbiakban az endotracheális tubus körüli szivárgásra irányult és megvizsgáltuk, hogy a tubus mandzsetta két különböző, mindennapi gyakorlatban alkalmazott felfűjési technikája hogyan befolyásolja a beteg szája körüli anesztetikum szennyezettség mértékét. Arra voltunk kíváncsiak, vajon a mandzsetta felfűjésének mértéke befolyásolja-e a

kipárolgó anesztetikum mennyiségét. Méréssorozatunk eredményei azt mutatták, hogy az ajánlott mandzsettanyomást jelentősen meghaladó nyomások alkalmazásával sem lehet teljes tömítést elérni. A magasabb mandzsettanyomások alkalmazása nem eredményezett szignifikánsan alacsonyabb szevoflurán szennyezettséget a beteg szája közelében, de potenciális károsító hatásuk a trachea nyálkahártyájára kifejtett nyomás miatt jelentős lehet. Dullenkopf in vitro vizsgálatában négy különböző konstrukciójú PVC tubus tömítését vizsgálta meg és minden esetben, még 60 vízcmm mandzsettanyomásnál is szivárgást detektált (Dullenkopf et al. 2003). A tökéletlen zárás hátterében a PVC mandzsetta falában kialakuló hosszanti redők álltak, melyek mikrocatornákat képezve megakadályozták a teljes zárást a mandzsetta és a trachea fala között (Blot et al., 2014) Mivel a vizsgálatunkban az empirikus felfújás hasonlóan magas mandzsettanyomást eredményezett ( $\approx 60$  vízcmm) és szintén PVC alapú tubust alkalmaztunk, feltételezzük, hogy a szivárgás mechanizmusa hasonló, mint Dullenkopf in vitro kísérletében volt. Hogy feltárjuk a szivárgást moduláló esetleges egyéb tényezők szerepét, analizáltuk a szevoflurán koncentráció és az egyes aktuális lélegeztetési paraméterek kapcsolatát. A szájnál mért szennyezettség mértéke és az aktuális lélegeztetési paraméterek között (plateau nyomás, tidal volume) nem találtunk összefüggést, csak az alveoláris szevoflurán koncentrációval volt kimutatható korreláció, ami megerősítette, hogy a detektált szevoflurán valóban az alsó légutakból származik. Feltételezve a szignifikáns trachea méretek nemek közötti különbséget, a férfibetegeknél 8,0-8,5, a nőknél 7,0-7,5 méretű tubust alkalmaztunk. Azokban az esetekben is, amikor azonos méretű tubust és kontrollált mandzsettanyomást használtunk, a koncentrációk nagy variabilitást mutattak, ami arra enged következtetni, hogy a szivárgást más változók is befolyásolják. Számos in vitro tanulmány rámutatott arra, hogy a tracheaátmérő és a tubusméret aránya jelentősen befolyásolhatja a hosszanti redők kialakulásának valószínűségét és ezáltal a szivárgás mértékét. A statikus in vivo modellünkben egyrészt a tubus és trachea méret közötti diszkrepanciából származó szivárgás mértékének különbségét szemléltettük. A kísérlet fontos megállapítása, hogy a

mandzsetta nyomás emelése egy bizonyos határ elérése után ( $\approx 35\text{-}40\text{vícm}$ ) kevésbé eredményezi a szivárgás csökkenését, mint az alacsonyabb nyomástartományokban; teljes tömítést pedig egészen magas, (in vivo valószínűtlen)  $100\text{ vícm}$  nyomásnál sem tudtunk elérni. A dinamikus modellünkkel végzett kísérletünk alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy amennyiben a trachea és mandzsetta között kialakuló redőket folyadék tölti ki, úgy létrejöhethet teljes tömítés is, azonban lélegeztetés során felépülő légúti nyomás egy bizonyos határértéket elérve ( $20\text{-}24\text{ vícm}$ ) a mikrocsatornák kiürüléséhez vezet és tömítés megszűnik.

Vizsgálatainkban a tubus méretét az elsősorban az aktuális ajánlások illetve empirikus alapon választottuk, az individuális trachea méretek ismeretének hiányában viszont fennállhatott a méretbeli diszkrepancia, ami szivárgás jelentős szórását magyarázhatja. Mivel a magasabb mandzsettanyomások alkalmazása nem látszott csökkenteni a pollúció mértékét, nem látjuk indokoltnak a  $30\text{ vícm}$  fölötti nyomás alkalmazását és fontosnak tartjuk a manométer használatát.

Tény, hogy a műtői expozíció mértékét az expozíciós források felismerését követően a megfelelő biztonsági intézkedésekkel és a szabványosított technikai eszközök egyidejű alkalmazásával (modern altatógépek, központi gáz elszívók, műtői légcserre, zárt rendszerű párologtató feltöltő stb.) napjainkban sikerült jelentősen lecsökkenteni, de a kis dózisu, krónikus expozíció lehetséges egészségkárosító következményeit a nem lehet teljes bizonyossággal kizárni. Vizsgálatunk korlátaként értelmezhető, hogy bár megmértük az aneszteziológusokat ért expozíció mértékét, az eddigi vizsgálataink során sem a rövid távú (pl. figyelemműködés), sem pedig a hosszú távú esetleges mellékhatások vizsgálatára nem nyílt lehetőségünk. A rövid távú hatások szisztematikus vizsgálata nagy esetszámot és szervezettséget igényel. Az erre irányuló pilot vizsgálatainkban ezt a mindennapi betegellátás körülményei mellett nem sikerült biztosítanunk. Ezek hiánya viszont az eredményeink hitelességét alapvetően megkérdőjelezné. A hosszú távú következmények vizsgálatához a

jelenlegi korszerű műtői körülmények standardja szükséges, így ez a továbbiakban kutatási területünk lehet. Ismételten alá kell húznunk azt a tényt is, hogy technikai korlátok is nehezítik az ilyen jellegű vizsgálatok megtervezését és elvégzését: rutinszerűen hazánkban nem történik sehol a műtői levegő anesztetikum tartalmának meghatározása szervezett keretek között, a mérés módjára a nemzetközi gyakorlatban is csak az utóbbi időben kezdenek megjelenni vizsgálómódszerek. (Gianella et al., 2014) Az irányadónak tekintett, néhány országban elfogadott expozíciós határértékek konzervatív megközelítéssel, sok esetben állatkísérletek alapján extrapolált értékek, melyek valós egészségkárosító jelentősége kérdéses. Számos kérdés maradt tehát nyitva a továbbiakban is a halogénezett szénhidrogén-anesztetikumok alkalmazásával kapcsolatosan. Az ideális megoldás természetesen az lenne, ha olyan új készítmények jelennének meg az anesztézia eszköztárában, amelyeknek sem potenciális egészségkárosító hatásuk, sem az üvegházhatást károsító hatásuk nincs – az utóbbi évtizedben erre egyik potenciális jelölt a légkörben előforduló és onnan gyógyászati célokra kinyerhető xenon gáz-, de ezek elterjedésére minden bizonnyal még várni kell. Addig is indokolt kitüntetett figyelmet fordítani a műtői személyzet anesztetikum expozíciójára, annak csökkentésére és az esetleges egészségkárosító hatások tanulmányozására.

## 7. Új megállapítások

- A kraniotómiás műtéti területből kipárolgó anesztetikum elhanyagolható szerepet játszik az operátor expozíciós terhelésében kraniotómiás műtétek során.
- Az aneszteziológus magas expozíciója a beteg légútjaihoz való viszonylagos közelséggel és az izolálás jellegzetességeivel magyarázható.
- Az aneszteziológus expozíciós terhelésének csökkentése érdekében az aneszteziológus munkaterületét célszerű áthelyezni a műtőasztal oldalától a műtőasztal végéhez.
- A tubus mandzsetta empirikus felfújása az ajánlott értékeknél jelentősen nagyobb nyomást eredményez.
- A mandzsetta nyomás az ajánlott értékek fölé történő emelése nem csökkenti a személyi expozíció mértékét.

## 8. Összefoglalás

Az inhalációs anesztetikumokkal való műtői expozíció mértékét az expozíciós források felismerését követően a megfelelő biztonsági intézkedésekkel és a szabványosított technikai eszközök egyidejű alkalmazásával (modern altatógépek, központi gáz elszívók, műtői légcseré, zárt rendszerű evaporátor feltöltő stb) napjainkban sikerült jelentősen lecsökkenteni, de a kis dózisu krónikus expozíció lehetséges egészségkárosító következményeit a mai napig nem lehet teljes bizonyossággal kizárni. Vizsgálatunkban a műtőszemélyzet kraniotómias műtétek alatti relatív expozíciós terhelését mértük fel és vizsgáltuk a mért különbségek okait. Megállapítottuk, hogy a kraniotómias nyílásból történő evaporáció nem jelent expozíciós kockázatot a sebész számára. Ezzel szemben a mérési eredményeink rámutattak, hogy az aneszteziológus fokozott kockázatnak van kitéve: expozíciója mintegy hatszorosa az operatőrének. Az aneszteziológus emelkedett szevoflurán expozíciója összefügg a beteg szájához való közelséggel és az izolálás technikájával. A fokozott expozíciós kockázat számottevően csökkenthető, ha az aneszteziológus a beteg lábánál helyezkedik el. A legmagasabb szevoflurán koncentrációkat az intubált beteg szájának közelében mértük, ezzel azonosítottuk az expozíció egyik lényeges forrását. Az endotracheális tubusok mandzsettájának empirikus felfújásával járó magasabb nyomás nem csökkentette a légtéri szennyeződést, ezért azt az ajánlott értékek fölött tartani nem célravezető. Az empirikusan felfújott mandzsetta nyomása lényegesen meghaladja az ajánlott határértéket, ezért tanácsosnak tartjuk a manométer rendszeres rutinszerű használatát.

## Summary

Although exposure levels to inhalation anesthetics in operating rooms have been reduced substantially during the last decades, it cannot be completely eliminated even when well-maintained anesthesia systems equipped with gas-scavenging units are used in well-ventilated rooms. The possible health hazards from exposure to trace concentrations of inhalational anaesthetics cannot yet be definitively excluded. In our investigation we assessed the exposure of the operating room staff members to anesthetics during craniotomy surgery and tried to find the possible causes of differences. In summary, our study does not corroborate the notion that significant release of sevoflurane from the craniotomy window poses an additional source of exposure for the operating neurosurgeon and underscores the need to focus on improving the working conditions for the anesthesiologist, who is the subject of much higher exposure during these types of surgical operations. The increased exposure is related to the anesthesiologist's position during surgery, isolation technique and his proximity to the patient's airway.

The much lower exposure of the anaesthesia team to sevoflurane performed with the team positioned at the end of the operating table in contrast to bedside position may be of importance for occupational safety of the anaesthesia staff. The present study highlights that empirically inflated cuffs may result in intracuff pressures that frequently exceed the recommended limits of 25 to 30cmH<sub>2</sub>O. However the higher cuff pressures do not seem to promote a more complete sealing of the trachea or decrease environmental pollution and exposure of the operating room staff. Therefore to avoid the unwanted impact of high cuff pressures on the tracheal tissue, cuff inflation should be performed under guidance of a manometer to ensure an ideal cuff pressure.

## 9. Irodalomjegyzék

Blot SI, Poelaert J, Kollef M. How to avoid microaspiration? A key element for the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 28;14:119.

Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis.

*Occup Environ Med.* 1997 Aug;54(8):541-8.

Bonassi S, Znaor A et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans.

*Carcinogenesis.* 2007 Mar;28(3):625-31.

Bruce, DL; Bach, MJ; Arbit J. Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive, and motor skills.

*Anesthesiology* 1974; 40:453-458

Breatnach E, Abbott GC, Fraser RG. Dimensions of the normal human trachea. *AJR*

*Am J Roentgenol.* 1984 May;142(5):903-6.

Bruce DL, Bach MJ. Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide

*Anesthesiology.* 1975 Feb;42(2):194-205.

Bruce DL, Bach MJ. Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers.

Br J Anaesth. 1976 Sep;48(9):871-6.

Byhahn C, Westphal K, Wilke H-J, Lischke V. Occupational exposure during mask induction and use of different types of endotracheal tubes

Anaesth Intensivmed 1998; 39: 627–32

Byhahn C, Heller K, Lischke V, Westphal K. Surgeon's occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric surgery.

World J Surg. 2001 Sep;25(9):1109-12.

Casale T, Caciari T, Rosati MV, Gioffrè PA, Schifano MP, Capozzella A, Pimpinella B, Tomei G, Tomei F. Anesthetic gases and occupationally exposed workers.

Environ Toxicol Pharmacol. 2014 Jan;37(1):267-74.

Cohen EN, Brown BW, Bruce DL Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel, American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology. 1974 Oct;41(4):321-40.

Chang WP, Lee S, Tu J, Hseu S. Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theaters.

Environ Mol Mutagen. 1996;27(2):93–97

Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy JP, Mahboob M, Grover P. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic.

Mutagenesis. 2006;21:249–254

Chang WP, Kau CW, Hseu SS. Exposure of anesthesiologists to nitrous oxide during pediatric anesthesia.

Ind Health. 1997;35(1):112-8

Cohen EN, Bellville JW, Brown BW Jr. Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists.

Anesthesiology. 1971 Oct;35(4):343-7.

Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K. Birth defects among children of nurse-anesthetists.

Anesthesiology. 1974 Oct;41(4):341-4.

Dave MH, Frotzler A, Spielmann N, Madjdpour C, Weiss M. Effect of tracheal tube cuff shape on fluid leakage across the cuff: an in vitro study.

Br J Anaesth. 2010 Oct;105(4):538-43

Dharan S, Pittet D. Environmental controls in operating theatres.

J Hosp Infect. 2002 Jun;51(2):79-84.

Dimich-Ward H, Le Nhu D, Beking K, Dybuncio A, Spinelli JJ, Gallagher RP, Ratner PA, Arbour L, Teschke K. Congenital anomalies in the offspring of nurses: association with area of employment during pregnancy.

Int J Occup Environ Health. 2011 Jul-Sep;17(3):195-201.

Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube.

Intensive Care Med. 2003 Oct;29(10):1849-53

Eroglu A, Celep F, Erciyes N. A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital.

Anesth Analg. 2006 May;102(5):1573-7.

Fassoulaki A, Lockhart SH, Freire BA, Yasuda N, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Johnson BH. Percutaneous loss of desflurane, isoflurane, and halothane in humans.

Anesthesiology. 1991 Mar;74(3):479-83.

Ferstandig LL. Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential.

Anesth Analg. 1978 May-Jun;57(3):328-45.

Gianella M, Hahnloser D, Rey JM, Sigrist MW. Quantitative chemical analysis of surgical smoke generated during laparoscopic surgery with a vessel-sealing device. Surg Innov. 2014 Apr;21(2):170-9

Gut J, Christen U, Huwyler J. Mechanisms of halothane toxicity: novel insights.

Pharmacol Ther. 1993;58(2):133-55

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 Jul; 47(7):490-7.

Guyton DC, Barlow MR, Besselievre TR. Influence of airway pressure on minimum occlusive endotracheal tube cuff pressure.

Crit Care Med. 1997 Jan; 25(1):91-4.

Hamamy H, Shubber EK, al-Allak BM. Sister chromatid exchange frequencies in a group of individuals with unfavorable reproductive health. Eur J Obstet Gynecol

Reprod Biol. 1992 Jan 9;43(1):45-9.

Heijbel H, Bjurström R, Jakobsson JG. Personnel breathing zone sevoflurane concentration adherence to occupational exposure limits in conjunction with filling of vaporisers.

Acta Anaesthesiol Scand. 2010 Oct;54(9):1117-20.

Hoerauf KH, Koller C, Jakob W, Taeger K, Hobbhahn J. Isoflurane waste gas exposure during general anaesthesia: the laryngeal mask compared with tracheal intubation.

Br J Anaesth. 1996 Aug; 77(2):189-93.

Hoerauf KH, Funk W, Harth M, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during paediatric Anaesthesia.

Anaesthesia. 1997 Mar;52(3):215-9.

Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, Sator-Katzenschlager S, Rüdiger HW. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel.

Br J Anaesth. 1999 May;82(5):764-6

Hoerauf KH, Wallner T, Akça O, Taslimi R, Sessler DI. Exposure to sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetic induction.

Anesth Analg. 1999 Apr;88(4):925-9.

Hwang JY, Park SH, Han SH, Park SJ, Park SK, Kim JH. The effect of tracheal tube size on air leak around the cuffs.

Korean J Anesthesiol. 2011 Jul;61(1):24-9.

Jones TW, Greenfield W. Position paper of the ADA Ad Hoc Committee on trace anesthetics as a potential health hazard in dentistry.

J Am Dent Assoc. 1977 Oct;95(4):751-6.

Karelová J, Jablonická A, Gavora J, Hano L. Chromosome and sister-chromatid exchange analysis in peripheral lymphocytes, and mutagenicity of urine in anesthesiology personnel.

Int Arch Occup Environ Health. 1992;64(4):303-6.

Knill-Jones RP, Rodrigues LV, Moir DD, Spence AA. Anaesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom.

Lancet. 1972 Jun 17;1(7764):1326-8

Kim JH, Kim KW, Kim JH, Hee HM, Lee SI, et al. (2014) Cuffed Endotracheal Tube Size and Leakage in Pediatric Tracheal Models.

Enliven: J Anesthesiol Crit Care Med 2014; 1(1): 006

Kugel G, Letelier C and Attallah H. Chronic low level nitrous oxide exposure and infertility.

J Dent Res 1989;68:313

Lau AC, Lam SM, Yan WW. Benchtop study of leakages across the Portex, TaperGuard, and Microcuff endotracheal tubes under simulated clinical conditions.

Hong Kong Med J. 2014 Feb;20(1):7-15.

Laster MJ, Taheri S, Eger EI 2nd, Liu J, Rampil IJ, Dwyer R. Visceral losses of desflurane, isoflurane, and halothane in swine.

Anesth Analg. 1991 Aug;73(2):209-12.

Lockhart SH, Yasuda N, Peterson N, Laster M, Taheri S, Weiskopf RB, Eger EI 2nd. Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans.

Anesth Analg. 1991 Feb;72(2):212-5.

Lucchini R, Toffoletto F, Camerino D, Fazioli R, Ghittori S, Gilioli R, Signorini A, Alessio L. Neurobehavioral functions in operating theatre personnel exposed to anesthetic gases.

Med Lav. 1995 Jan-Feb;86(1):27-33.

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(3):188-92.

Lucchini R, Belotti L, Cassitto MG, Faillace A, Margonari M, Micheloni G, Scapellato ML, Somenzi V, Spada T, Toffoletto F, Gilioli R. Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study.

Med Lav. 1997 Sep-Oct;88(5):396-405

Mierdl S, Byhahn C, Abdel-Rahman U, Matheis G, Westphal K. Occupational exposure to inhalational anesthetics during cardiac surgery on cardiopulmonary bypass.

Ann Thorac Surg. 2003 Jun;75(6):1924-7; discussion 1927-8.

In RD Miller et al., eds., Miller's Anesthesia, 7th ed., pp. 2519-2700 Norppa H, Bonassi S, et al.. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk.

Mutat Res. 2006 Aug 30;600(1-2):37-45.

Miller RD et al. Miller's Anesthesia 8th ed. Inhaled Anesthetic Pharmacokinetics Chapter 26 638-669

Oikkonen M, Aromaa U. Leakage of fluid around low-pressure tracheal tube cuffs.

Anaesthesia. 1997 Jun;52(6):567-9.

Panni MK, Corn SB. Scavenging in the operating room.

Curr Opin Anaesthesiol. 2003 Dec;16(6):611-7.



Reiz S, Gustavsson AS, Häggmark S, Lindkvist A, Lindkvist R, Norman M, Strömberg B. The double mask--a new local scavenging system for anaesthetic gases and volatile agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986 Apr;30(3):260-5.

Saurel-Cubizolles MJ, Hays M, Estryng-Behar M. Work in operating rooms and pregnancy outcome among nurses. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;66(4):235-41.

Sardaş S, Cuhruk H, Karakaya AE, Atakurt Y. Sister-chromatid exchanges in operating room personnel. *Mutat Res.* 1992 May 16;279(2):117-20.

Shirangi A, Fritschi L, Holman CD. Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice. *Occup Environ Med.* 2008 Nov;65(11):719-25.

Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther.* 2010 Mar-Apr; 17(2):219-22.

Tannenbaum TN Goldberg RJ. Exposure to anaesthetic gases and reproductive outcome, *J Occup Med* (1987) 9: 659–668

Teschke K, Abanto Z, Arbour L, Beking K, Chow Y, Gallagher RP, Jong B, Le ND, Ratner PA, Spinelli JJ, Dimich-Ward H. Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses.

Am J Ind Med. 2011 Feb;54(2):118-27

Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects.

Occup Med (Lond). 2006 Dec; 56 (8):532-43. Review.

Uray Éva, A műtőben dolgozók narkotikum-terhelése és pszichoszomatikus igénybevétele  
Kandidátusi értekezés 1984

Young PJ, Rollinson M, Downward G, Henderson S. Leakage of fluid past the tracheal tube cuff in a benchtop model.

Br J Anaesth. 1997 May;78(5):557-62.

Vouriot A, Gauchard GC, Chau N, Nadif R, Mur JM, Perrin PP. Chronic exposure to anesthetic gases affects balance control in operating room personnel.

Neurotoxicology. 2005 Mar;26(2):193-8

Vaisman AI. Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthetists.

Eksp Khir Anesteziol. 1967 May-Jun;12(3):44-9.

Walts LF, Forsythe AB, Moore G. Critique: occupational disease among operating room personnel.

Anesthesiology. 1975 May;42(5):608-11.

Wiesner G, Schiewe-Langgartner F, Lindner R, Gruber M. Increased formation of sister chromatid exchanges, but not of micronuclei, in anaesthetists exposed to low levels of sevoflurane.

Anaesthesia. 2008 Aug; 63(8):861-4.

Wiesner G, Hoerauf K, Schroegendorfer K, Sobczynski P, Harth M, Ruediger HW. High-level, but not low-level, occupational exposure to inhaled anesthetics is associated with genotoxicity in the micronucleus assay.

Anesth Analg. 2001 Jan; 92(1):118-22.



Nyilvántartási szám: DEENK/18/2016.PL  
 Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tankó Béla  
 Neptun kód: QN1Q3L  
 Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola  
 MTMT azonosító: 10037450

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tankó, B.**, Fülesdi, B., Novák, L., Pető, C., Molnár, C.: Endotracheal tube cuff inflation with and without a pressure gauge to minimise sevoflurane pollution during intermittent positive pressure ventilation.  
*Eur. J. Anaesth.* 31 (3), 172-173, 2014.  
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000018>  
 IF:2.942
  
2. **Tankó, B.**, Molnár, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Occupational Hazards of Halogenated Volatile Anesthetics and their Prevention: Review of the Literature.  
*J. Anesth. Clin. Res.* 5 (7), 1-7, 2014.  
 DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6148.1000426>
  
3. Szelei, E., Molnár, C., Büdi, T., **Tankó, B.**, Mikos, B., Novák, L., Fülesdi, B.: Does isolation technique have any impact on inhalational exposure of neuroanaesthetists to sevoflurane during craniotomies?  
*Eur. J. Anaesth.* 27 (11), 994-996, 2010.  
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833cad40>  
 IF:1.679
  
4. **Tankó, B.**, Molnár, C., Büdi, T., Pető, C., Novák, L., Fülesdi, B.: The relative exposure of the operating room staff to sevoflurane during intracerebral surgery.  
*Anesth. Analg.* 109 (4), 1187-1192, 2009.  
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b0cbea>  
 IF:3.083





### További Közlemények

5. **Tankó B.**: Anesztézia epilepszia-sebészeti beavatkozásokhoz és éber kraniotómiákhoz.  
 In: Neuroanesztézia és neurointenzív terápia. Szerk.: Fülesdi Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 141-144, 2013.
  
6. **Tankó B.**, Kovács G., Szelei E., Fülesdi B., Molnár C.: A halogénezett volatilis anesztetikumok által okozott munkahelyi ártalmak és megelőzésük: irodalmi áttekintés.  
*Anaesthesiol. Intenziv Ther.* 41 (2), 74-81, 2011.
  
7. Molnár C., Büdi T., Pető C., **Tankó B.**, Bognár L., Fülesdi B.: Inhalációs anesztetikumok műtéti területből történő párolgásának vizsgálata intracerebralis tumorműtétek során: Előzetes eredmények.  
*Anaesthesiol. Intenziv Ther.* 38 (1), 18-21, 2008.
  
8. Molnár C., Kovács Z., **Tankó B.**, Fülep Z., Vitális E., Sárkány P., Fülesdi B.: Különböző elven működő anesztézia mélység mérő monitorok klinikai alkalmazásának összehasonlítása idegsebészeti beavatkozások során =Comparison of two different indices used in anaesthesia depth monitors during neurosurgical operations.  
*Anaesthesiol. Intenziv Ther.* 37 (3), 115-120, 2007.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,704**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,704**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2016.02.01.



## 10. Tárgyszavak-Keywords

inhalációs anesztetikum expozíció, munkahelyi ártalom, endotrachealis tubus mandzsetta

exposure to inhalation anesthetics, occupational hazards, endotracheal tube cuff

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindenekelőtt Dr. Uray Éva professzor asszonynak, aki hazánkban és klinikánkon elsőként végzett vizsgálatokat ebben a témakörben. Nagy megtiszteltetés, hogy munkáját 30 évvel később, azóta sokat korszerűsödött feltételrendszerben folytathattam.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Molnár Csilla tanárnőnek a vizsgálatok megtervezésében és kivitelezésében nyújtott iránymutatását és tanácsait.

Köszönöm Dr. Fülesdi Béla professzor úrnak, hogy a munkafolyamat minden szakaszában a támogatását élvezhettem.

Köszönöm Dr. Novák László tanár úrnak, aki közreműködött a személyi mintavételezés leglényegesebb részének megvalósításában.

Köszönettel tartozom Pető Csaba vegyésznek, aki az időigényes kromatográfiás méréseket és azok analízisét elvégezte.

Köszönöm családtagjaimnak a támogatásukat és türelmüket.