

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

Tlenek diazotu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 90 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –
FT – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.03.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.06.2004

Słowa kluczowe: tlenek diazotu, personel medyczny, narażenie, NDS.

Key words: nitrous oxide, medical staff, exposure, MAC.

Tlenek diazotu jest gazem stosowanym głównie do znieczulenia ogólnego w medycynie, stomatologii i weterynarii. Narażenie na ten związek zostało dobrze scharakteryzowane w szpitalnych salach zabiegowych i w gabinetach stomatologicznych. Najczęściej stężenia tego związku w powietrzu pomieszczeń zabiegowych wahają się w zakresie wartości 11 ÷ 7990 mg/m³. Duże stężenia tlenu diazotu stwierdzono w pomieszczeniach niewentylowanych oraz w przypadku nieszczelności aparatury anestetycznej. Usunięcie tylko tych przyczyn zmniejszyło stężenia ksenobiotyku w powietrzu 3 ÷ 15-krotnie.

Po obserwacji personelu medycznego i wynikach badań epidemiologicznych wykazano neurotoksyczne, embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie tlenu diazotu. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono zaburzenia metabolizmu neuroprzebieżników, zahamowanie biosyntezy metioniny oraz działanie immunosupresyjne w zakresie odporności humoralnej. Nie wykazano mutagennego i kancerogennego działania tego związku.

Za podstawę wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tlenu diazotu przyjęto jego neurotoksyczne działanie u ludzi. Wychodząc z wartości NOAEL wynoszącej 180 mg/m³ i jednego współczynnika niepewności równego 2, obliczono wartość NDS wynoszącą 90 mg/m³. Zaproponowano wartość normatywną równą 90 mg/m³ łącznie z oznaczeniem literami „Ft”. Nie znaleziono merytorycznych podstaw do obliczenia wartości najwyższe-

* Zaproponowana wartość NDS tlenu diazotu została przekazana ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia tlenu diazotu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2005, nr 1(43).

go dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) dla tlenu diazotu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2001; The Merck... 2001):

– wzór sumaryczny	N_2O
– wzór strukturalny	$N \equiv N - O \leftrightarrow N = N = O$
– nazwa chemiczna	tlenek azotu (I)
– nazwa w rejestrze CAS	nitrous oxide
– numer w rejestrze CAS	10024-97-2
– synonimy:	monotlenek diazotu, sztuczne powietrze, bezwodnik kwasu podazotawego, gaz rozweselający i podtlenek azotu.

W wykazie substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. DzU nr 199 poz. 1948) nie ma tlenu diazotu.

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2001; The Merck... 2001):

– postać	bezbarwny, niepalny gaz o słodkawym zapachu i smaku
– masa cząsteczkowa	44,02
– temperatura topnienia	- 90,81 °C
– temperatura wrzenia	- 88,46 °C
– temperatura krytyczna	36,5 °C
– ciśnienie krytyczne	$7,26 \cdot 10^4$ hPa
– prężność par	$5,72 \cdot 10^4$ hPa (w temp. 25 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	1,53
– Log K_{OW}	0,36
– rozpuszczalność:	rozpuszcza się w wodzie (1 litr tlenu diazotu rozpuszcza się w 1,5 l wody w temp. 20 °C pod ciśnieniem 2026 hPa); rozpuszcza się w alkoholu etylowym, eterze dietylowym i olejach; łatwo rozpuszczalny w kwasie siarkowym bierny chemicznie w temperaturze pokojowej; silnie utleniający w temperaturze powyżej 300 °C; handlowy tlenek diazotu może zawierać azot, ditlenek azotu, tlen i ditlenek węgla jako zanieczyszczenia (The Merck ... 2001)
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 1013 hPa):	$1 \text{ ppm} \approx 1,80 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,556 \text{ ppm}$.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Tlenek diazotu powstaje w wyniku bakteryjnego rozkładu organicznych związków azotu w glebie. Jego stężenie w powietrzu otaczającym wynosi około $0,45 \div 0,52 \text{ mg/m}^3$ (ACGIH 2001).

Tlenek diazotu jest otrzymywany przez termiczny rozkład saletry amonowej (azotan amonu), (The Merck... 2001).

W 1844 r. tlenek diazotu wprowadzono po raz pierwszy jako środek znieczulający do praktyki medycznej. Związek ten jest nadal stosowany pojedynczo lub w mieszaninie z innymi anestetykami wziewnymi, m.in. ksenonem, halotanem, isofluranem i enfluranem, do znieczulenia ogólnego w różnych zabiegach chirurgicznych w medycynie, stomatologii i weterynarii (ACGIH 2001). Inne zastosowania tego związku obejmują: spienianie bitej śmietany, utlenianie substancji organicznych (nitrowanie w fazie gazowej powyżej temperatury $300 \text{ }^\circ\text{C}$). Jest również komponentem niektórych paliw raketowych (wraz z disiarczkiem węgla), (The Merck... 2001).

Według ACGIH (2001) około 200 tys. osób w USA jest potencjalnie narażonych na gazy znieczulające, w tym także na tlenek diazotu. Narażenie zawodowe na ten związek obejmuje głównie personel medyczny, a zwłaszcza anestezjologów, chirurgów, stomatologów oraz pielęgniarki chirurgiczne i asystentki stomatologiczne.

W salach operacyjnych szpitali Łodzi i okolic stężenia tlenu diazotu wahały się w zakresie $139 \div 792 \text{ mg/m}^3$ (średnia arytmetyczna 331 mg/m^3), (Sitarek i in. 2000). Wykazano, że wielkość narażenia na ten związek zależy od typu oddziału szpitalnego, rodzaju zabiegów, ich częstości oraz czasu trwania. Na bloku porodowym maksymalne stężenia tlenu diazotu w powietrzu wynosiły $11 \div 2700 \text{ mg/m}^3$, na oddziale radiologii i radioterapii – $95 \div 2520 \text{ mg/m}^3$, zaś w klinice stomatologicznej $1008 \div 1260 \text{ mg/m}^3$. Stężenia te występowały przez $30 \div 320 \text{ min}$ (Henderson, Matthews 2000). W innych badaniach obserwowano większe stężenia tego gazu, wahające się w zakresie $166 \div 7990 \text{ mg/m}^3$. Największe stężenia tlenu diazotu stwierdzono na oddziałach ginekologii, a następnie otolaryngologii, chirurgii i ortopedii. Istotne narażenie obserwowano w przypadku anestezjologów, pielęgniarek anestezjologicznych, chirurgów i instrumentariuszek chirurgicznych (Trevison, Gori 1990; Borm i in. 1990; Gardner 1989).

Narażenie stomatologów chirurgów i ich asystentów na tlenek diazotu jest większe niż innych specjalistów medycyny zabiegowej. Metodą dozymetrii indywidualnej wykazano, że narażenie to sięga $541 \div 3913 \text{ mg/m}^3$ i ma charakter pikowy (Hillman i in. 1981).

Przyczyną zanieczyszczenia powietrza tlenkiem diazotu w salach operacyjnych jest znieczulanie pacjentów w sposób inny niż ten, który umożliwia wyprowadzanie gazów wydychanych przez pacjentów poza salę operacyjną (Kanmura i in. 1999). Wielkość narażenia na tlenek diazotu w salach operacyjnych zależy od fazy znieczulenia ogólnego pacjenta. Jest ono największe w fazie indukcji znieczulenia i fazie ekstubacji, natomiast najmniejsze w fazie okołoperacyjnej. Kontrola szczelności aparatury do znieczulania i usprawnienie ogólnej wentylacji sal operacyjnych może zmniejszyć stężenia tlenu diazotu w powietrzu 3 ÷ 15-krotnie (Gardner 1989; Schuyt, Verberk 1996).

Odrębne zagadnienie stanowi narażenie pielęgniarek anestezjologicznych na małe stężenia tlenu diazotu. Występuje ono w salach ponarkozowych, w których pacjenci odzyskują świadomość. Związek ten pochodzi z powietrza wydechowego pacjentów. W przypadku pomieszczeń wentylowanych stężenia tlenu diazotu nie przekraczały 25 mg/m^3 (McGregor i in. 1999). W salach niewentylowanych stężenia te były nieznacznie większe od 50 mg/m^3 (Sessler, Badgwell 1998).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat narażenia na tlenek diazotu w innych środowiskach pracy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

Tlenek diazotu jest słabym środkiem ogólnie znieczulającym. W mieszaninie z tlenem w stosunku objętościowym 80 : 20 działa przeciwbólowo i narkotycznie. Zatrucie ostre, w przypadku nadmiernego narażenia na ten związek, może manifestować się dusznością, sennością, bólami głowy i zamartwicą (*Beard* 1982; *The Merck...* 2001).

Opisano hamujące działanie tlenu diazotu na czynność szpiku kostnego u pacjentów po znieczuleniu tym związkiem. Działanie to manifestowało się dodatnim testem supresji deoksyrydyny wskazującym na zahamowanie biosyntezy DNA w komórkach szpiku kostnego oraz megaloblastyczną hemopoezą z odpowiednią liczbą megakariocytów. Zmiany te występowały po narkozie trwającej ponad 6 h i cofały się po 12 h od zakończenia narkozy (*O'Sullivan* i in. 1981; *Kano* i in. 1981). Opisano również przypadek ciężkiej mielopatii łączącej niedokrwistość złośliwą ze zmianami neurologicznymi po narkozie tlenkiem diazotu. Objawami niedokrwistości złośliwej były: umiarkowana makrocytoza, niski poziom wit. B₁₂ w surowicy krwi i wzrost odsetka młodych form granulocytów. Objawy neurologiczne obejmowały wstępujące parestezje w obrębie kończyn, niezborność ruchową, utratę czucia dotyku we wszystkich kończynach i brak odruchu ścięgniętego. Ponadto stwierdzono rozlaną neuropatię demielinizacyjną (*Marié* i in. 2000).

Tlenek diazotu wywołuje przyjemne oszołomienie, stąd nazwa gaz „rozweselający”. Działa przeciwbólowo i ogólnie znieczulająco bez wywierania działania na układ oddechowy i układ krążenia.

W grupie 100 ochotników, mężczyzn, narażonych na tlenek diazotu o stężeniu 90 lub 900 mg/m³ przez 2 h, oceniono czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) testami psychologicznymi. Po narażeniu na gaz o większym stężeniu (900 mg/m³) obserwowano upośledzenie percepcji bodźców wzrokowych, pamięci bezpośredniej oraz jednoczesnej percepcji bodźców słuchowych i wzrokowych. Po narażeniu na gaz o mniejszym stężeniu tlenu diazotu (90 mg/m³) nie obserwowano żadnych zmian behawioralnych (*Bruce, Bach* 1976).

Bezpośredni kontakt skóry z ciekłym tlenkiem diazotu powoduje odmrożenia (*The Merck...* 2001).

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

Na podstawie wyników licznych badań personelu medycznego wykazano brak lub występowanie zmian chorobowych w wyniku narażenia na gazy znieczulające, a zwłaszcza tlenek diazotu.

W badaniu kwestionariuszowym 281 osób, w tym 99 anestezjologów i pielęgniarek narażonych na tlenek diazotu w zakresie średnich stężeń 3,6 ÷ 585 mg/m³, przy średniej wymianie powietrza w salach operacyjnych 10,4 wymian/h, wykazano znamiennej korelację między narażeniem lekarzy i pielęgniarek ($R^2 = 0,90$). W porównaniu z grupą kontrolną (182 osoby nie narażone na tlenek diazotu) u osób narażonych nie stwierdzono różnic w częstości występowania subiektywnych dolegliwości typu: bóle głowy, obniżenie koncentracji uwagi, zawroty głowy, uczucie omdlenia, senność, zmęczenie, nudności, wymioty oraz podrażnienie oczu, nosa, gardła i górnych dróg oddechowych (*Tran* i in. 1994).

W surowicy krwi 10 anestezjologów, którzy byli przewlekłe narażeni na tlenek diazotu o zakresie stężeń 270 ÷ 720 mg/m³, stwierdzono prawidłowe poziomy metioniny wskazujące na brak zahamowania aktywności syntazy tego aminokwasu przez ten ksenobiotyk oraz prawidłową aktywność aminotransferazy asparaginowej i γ -glutamylotranspeptydazy (*Nunn* i in. 1982).

U dentystów i asystentek dentystycznych, narażonych na tlenek diazotu przez ponad 8 h dziennie, obserwowano większą częstość występowania chorób wątroby i nerek niż u osób nienarażonych (Cohen i in. 1980).

W grupie 112 osób, zatrudnionych na salach operacyjnych w narażeniu na tlenek diazotu w zakresie stężeń $45 \div 180 \text{ mg/m}^3$ (średnie stężenia tlenu diazotu w moczu w pierwszym i ostatnim dniu tygodnia roboczego wynosiły 7,1 i 7,8 $\mu\text{g/l}$; zakres: $1,0 \div 73,3 \mu\text{g/l}$) nie wykazano zaburzeń neurologicznych i neurobehawioralnych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (135 osób nie narażonych na tlenek diazotu), (Lucchini i in. 1997).

Badania epidemiologiczne

Negatywne zjawiska zdrowotne w populacjach pracowników medycznych narażonych na gazy znieczulające były przedmiotem wielu badań epidemiologicznych.

W dwóch badaniach retrospektywnych oceniono umieralność wśród anestezjologów amerykańskich i kanadyjskich. W latach 1947-1966 stwierdzono 441 zgonów wśród młodych anestezjologów. Przyczyny tych zgonów porównano z przyczynami umieralności mężczyzn w tym samym wieku w amerykańskiej populacji ogólnej. Anestezjologowie wykazywali małą umieralność na raka płuca i chorobę niedokrwienną serca oraz dużą umieralność z powodu samobójstw, a także nowotworów tkanki limfatycznej i siateczkowo-śródbłonkowej (Bruce i in. 1968). Ponadto w badaniu prospektywnym przyczyn zgonów 211 anestezjologów w latach 1967-1971 wskaźniki umieralności ogólnej i specyficznej były mniejsze niż w grupie kontrolnej, z wyjątkiem samobójstw, których częstość była około 3-krotnie większa od częstości oczekiwanej (Bruce i in. 1974). Wyników tych nie można jednak łączyć wyłącznie z narażeniem na tlenek diazotu.

Wpływ narażenia zawodowego na gazy znieczulające, a zwłaszcza tlenek diazotu, na czynność rozrodczą wśród personelu medycznego był przedmiotem kilku badań epidemiologicznych (tab. 1).

Tabela 1.

Wpływ narażenia na tlenek diazotu na czynność rozrodczą wśród personelu medycznego

Grupa narażona	Grupa kontrolna	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Pielęgniarki operacyjne (36); kobiety anestezjologów (37)	pielęgniarki ogólne (34); lekarki nie anestezjologów (58)	zwiększona częstość spontanicznych poronień (29,7% i 37,8% odpowiednio u pielęgniarek i anestezjologów; grupa kontrolna: 8,8% i 10,3%)	Cohen i in. 1971
Pracujące kobiety anestezjologów (737)	kobiety anestezjologów nie pracujące (336); lekarki innych specjalności (2150)	zwiększona częstość bezpłodności oraz spontanicznych poronień i wad wrodzonych u potomstwa	Knill-Jones i in. 1972
Kobiety zatrudnione w salach operacyjnych (1023); żony anestezjologów (8333)	inne pracownice medyczne (3007); żony innego niż anestezjologów personelu medycznego (2613)	zwiększona częstość spontanicznych poronień oraz wad wrodzonych u potomstwa	Cohen i in. 1974

cd. tab. 1.

Grupa narażona	Grupa kontrolna	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Pielęgniarki anestezyjologiczne pracujące w czasie ciąży (443)	pielęgniarki anestezyjologiczne nie pracujące w czasie ciąży (261)	zwiększona częstość wad wrodzonych u potomstwa	<i>Corbett i in. 1974</i>
Narażeni mężczyźni (6248); narażone kobiety (523)	lekarze nie anestezyjodolodzy lub żony lekarzy (729)	zwiększona częstość spontanicznych poronień	<i>Knill-Jones i in. 1975</i>
Kobiety anestezyjodolodzy (670)	lekarzki innych specjalności (8374)	zwiększona częstość urodzenia martwego płodu i wad wrodzonych u potomstwa; mniejsza masa urodzeniowa noworodka	<i>Pharoah i in. 1977</i>
Kobiety pracujące na salach operacyjnych podczas ciąży (541)	wszystkie kobiety pracujące w jednostkach medycznych Szwecji	brak różnic w częstości poronień, masie ciała, umieralności okołoporodowej i wadach wrodzonych w stosunku do grup kontrolnych	<i>Ericson i in. 1979</i>
Asystentki dentystyczne w wieku 18 ÷ 39 lat (1465)		u narażonych na tlenek diazotu przez 3 i więcej godzin w tygodniu względne ryzyko spontanicznych poronień = 2,6; 95% CI: 1,3-5,0	<i>Rowland i in. 1995</i>
Położne (972)		brak wpływu tlenu diazotu na płodność, z wyjątkiem kobiet odbierających ponad 30 porodów/miesiąc (współczynnik płodności 0,64; 95% CI: 0,44-0,95)	<i>Alborg i in. 1996</i>
Położne pracujące ponad 20 h w 2. trymestrze ciąży (1032)	kobiety z narodowego rejestru urodzeń (2146)	mniejsza masa urodzeniowa potomstwa (-77 g; 95% CI: -129g, -24g); wzrost ryzyka porodu przedwczesnego (OR = 1,8; CI: 1,1-2,8)	<i>Bodin i in. 1999</i>

Zarówno u lekarek anestezyjologów, jak i u pielęgniarek zatrudnionych na salach operacyjnych odsetek spontanicznych poronień był większy niż w odpowiednich grupach kontrolnych (*Cohen i in. 1971*). Podobne zjawisko obserwowano w przypadku żon anestezyjologów, które nie były narażone na gazy znieczulające (*Cohen i in. 1974; Knill-Jones i in. 1975*). Większą częstość urodzenia martwego płodu oraz występowania zmniejszonej masy urodzeniowej i wad wrodzonych u potomstwa odnotowano wśród pielęgniarek anestezyjologicznych pracujących w czasie ciąży i u lekarek anestezyjologów (*Corbett i in. 1974; Pharoah i in. 1977*). Również u kobiet anestezyjologów wykazano większą częstość występowania bezpłodności niż w grupie kontrolnej (*Knill-Jones i in. 1972*).

Podwyższone, względne ryzyko spontanicznych poronień (2,6; 95% CI: 1,3 ÷ 5,0), po standaryzacji wg wieku, palenia tytoniu i liczby wykonanych amalgamatów jako czynników zakłócających, wykazano u młodych asystentek dentystycznych narażonych na tlenek diazotu, co najmniej przez 3 h w ciągu tygodnia (*Rowland i in. 1995*). Również u położnych, pracujących ponad 20 h w narażeniu na ten związek w drugim trymestrze ciąży stwierdzono zmniejszoną masę urodzeniową potomstwa o 77 g (95% CI: -129 g, -24 g) oraz podwyższone

względne ryzyko porodu przedwczesnego (OR = 1,8; 95% CI: 1,1 ÷ 2,8), (*Bodin i in.* 1999). W innych badaniach nie wykazano wpływu narażenia na tlenek diazotu na przebieg ciąży u personelu medycznego (*Ericson i in.* 1979; *Alborg i in.* 1996).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat ostrej toksyczności tlenku diazotu wyrażonej medialnym stężeniem śmiertelnym (CL₅₀) oraz klinicznymi objawami zatrucia u zwierząt laboratoryjnych. Brak danych na ten temat może świadczyć, iż związek ten nie wykazuje ostrego działania toksycznego u zwierząt.

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie istnieją nieliczne prace mówiące o toksyczności tlenku diazotu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia powtarzanego. W pracach tych oprócz braku zmian patologicznych (*Cleaton-Jones i in.* 1977; *Rice i in.* 1985) wykazano występowanie wyraźnych zaburzeń biochemicznych w OUN, wątrobie i układzie odpornościowym (tab. 2).

Tabela 2.

Biologiczne skutki narażenia powtarzanego na tlenek diazotu u szczurów i myszy

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, samce	900 ÷ 90 000	1 ÷ 28 dni, narażenie ciągle	spadek aktywności syntazy metioninowej w wątrobie; LOAEL = 1800 g/m ³ ; ED ₅₀ = 9720 mg/m ³	<i>Sharer i in.</i> 1983
Szczury Wistar	19670	6 h/dz., 5 dni/tydz. 1 ÷ 24 tyg.	brak zmian hematologicznych we krwi obwodowej	<i>Cleaton-Jones i in.</i> 1977
Myszy CD-1, samce	0; 90; 900; 9000	6 h/dz., 5 dni/tydz., 2 lub 13 tyg.	zmiany tylko po narażeniu na 9000 mg/m ³ ; po 2 tyg. narażenia wzrost poziomu noradrenaliny i dopaminy oraz spadek poziomu serotoniny w mózgu; po 13 tyg. podwyższone poziomy noradrenaliny, dopaminy i serotoniny w mózgu; brak zmian aktywności syntazy metioninowej w wątrobie	<i>Abdul-Kareem i in.</i> 1991

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy CD-1, samce	0; 90; 900; 9000	6 h/dz., 5 dni/tydz., 2 lub 13 tyg.	po 2 tyg. spadek, a po 13 tyg. wzrost inkorporacji trytowanej tymidyny do śledzionowych limfocytów in vitro; po 13 tyg. spadek względnej masy wątroby i leukocytopenia; upośledzenie odporności humoralnej	<i>Healy</i> i in. 1990
Myszy Swiss-Webster, samce i samice	9835; 98350; 983500	4 h/dz., 5 dni/tydz., 14 tyg.	brak zmian aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy, poziomu cyt. P450 w wątrobie oraz zmian histopatologicznych w większości narządów wewnętrznych	<i>Rice</i> i in. 1985

U myszy CD-1 (samców), narażonych na tlenek diazotu o stężeniach: 0; 90; 900 lub 9000 mg/m³ przez 2 lub 13 tyg. obserwowano wyraźne zmiany poziomów neuroprzekaźników i ich metabolitów w podwzgórzu, śródmózgowiu i korze mózgowej. Po 2 tygodniach narażenia na największe stężenie badanego związku (9000 mg/m³) stwierdzono wzrost stężenia serotoniny i kwasu 5-hydroksyindoliloctowego w podwzgórzu oraz spadek stężenia obu związków w śródmózgowiu i korze mózgowej. Po 13 tygodniach narażenia na największe stężenie tlenu diazotu wystąpił wzrost stężenia dopaminy i kwasu dihydroksyfenylooctowego w podwzgórzu, podczas gdy w śródmózgowiu wzrosły poziomy obu związków w grupach myszy narażonych na badany ksenobiotyk o stężeniu 900 i 9000 mg/m³ (*Abdul-Kareem* i in. 1991).

W identycznym doświadczeniu przeprowadzonym na myszach CD-1 (samcach) wykazano immunosupresyjne działanie tlenu diazotu w zakresie odporności humoralnej. Działanie to obserwowano u myszy narażonych na badany związek o największym stężeniu (9000 mg/m³). Po 2 tygodniach narażenia wystąpił spadek aktywności blastogennej limfocytów śledzionowych i limfocytów mieszanych stymulowanych mitogenem in vitro, wyrażony upośledzoną inkorporacją trytowanej tymidyny do tych komórek. Po 13 tygodniach narażenia obserwowano wzrost inkorporacji znakowanej tymidyny do limfocytów oraz spadek liczby komórek wytwarzających łyśinki (PFC) i miana surowiczych przeciwciał anti-SRBC (*Healy* i in. 1990).

W innych badaniach, przeprowadzonych na szczurach narażonych na tlenek diazotu o stężeniach zróżnicowanych w zakresie 900 ÷ 90 000 mg/m³ przez 24 ÷ 28 dni wykazano zależny od wielkości narażenia spadek wątrobowej aktywności syntazy metioniny. Wartość LOAEL wynosiła 1800 mg/m³, podczas gdy wartość ED₅₀ – 9720 mg/m³ (*Sharer* i in. 1983).

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Tlenek diazotu nie działał mutagenie u *Salmonella typhimurium* (*Baden, Monk* 1981), nie zwiększał częstości wymian chromatyd siostrzanych (SCEs) w komórkach jajników chomika chińskiego (*White* i in. 1979) oraz recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila* (*Kundomal, Baden* 1984).

Z drugiej strony u 18 pielęgniarek anestezyjologicznych narażonych na tlenek diazotu przez ponad 5 lat wykazano większą częstość występowania limfocytów z mikrojądrami we krwi obwodowej niż u pielęgniarek w grupie kontrolnej (18 pielęgniarek nie narażonych na tlenek diazotu). Stwierdzono również korelację między częstością występowania mikrojąder i czasem trwania narażenia (Chang i in. 1996). Dane te wskazują na możliwość klastogennego działania tlenu diazotu.

Działanie rakotwórcze

Rakotwórcze działanie tlenu diazotu było przedmiotem kilku badań epidemiologicznych i doświadczalnych.

W kwestionariuszowym badaniu 621 pielęgniarek anestezyjologicznych w Michigan (USA) stwierdzono 33 nowotwory złośliwe u 31 badanych w okresie od 1 do 31 lat po rozpoczęciu pracy w narażeniu na gazy znieczulające. Obserwowano rzadkie nowotwory, jak grasiczak złośliwy i mięśniakomięsak gładkokomórkowy tkanki podskórnej. Częstość występowania tych nowotworów była trzykrotnie większa niż w populacji stanu Connecticut do 1971 r. (Corbett i in. 1973).

W badaniu przeprowadzonym na populacji 489 585 osób z rejestru zatrudnionych, reprezentujących personel sal operacyjnych, wykazano 30 ÷ 100-procentowy wzrost częstości nowotworów złośliwych tylko wśród kobiet w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. Tylko białaczki i chłoniaki złośliwe występowały statystycznie znamiennej częściej (Am. Soc. Anesth. 1974).

Badania nad występowaniem nowotworów złośliwych w populacji 36 650 anestezyjologów mężczyzn i 30 547 asystentek dentystrycznych narażonych na tlenek diazotu dały wyniki negatywne (Cohen i in. 1980).

U myszy Swiss ICR (łącznie 1973 myszy), które narażano na tlenek diazotu o stężeniach: 2,8; 11 lub 45 mg/m³ w okresie życia płodowego (4 narażenia, co 3 dni w drugiej połowie ciąży), a następnie po urodzeniu (24 narażenia co 2 ÷ 3 dni) nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej w 16. miesiącu życia (Eger i in. 1978).

W badaniu przeprowadzonym na myszach Swiss-Webster, obojga płci (po 151 ÷ 179 zwierząt w grupie), narażonych na tlenek diazotu o stężeniach: 0; 10 lub 40 przez 4 h/dz., 5 dni/tydz., przez 78 tygodnie, a następnie pozostawionych bez narażenia przez 5 tygodni nie wykazano zmian nowotworowych związanych z narażeniem (Baden i in. 1986).

Również u szczurów Fischer 344 (po 50 samców i 50 samic w grupie) narażonych na tlenek diazotu o stężeniach: 0; 90 lub 900 mg/m³ przez 7 h/dz., 5 dni/tydz., przez 104 tygodnie nie stwierdzono istotnego wzrostu liczby i częstości występowania nowotworów złośliwych i łagodnych (Coate i in. 1979).

Przytoczone dane z piśmiennictwa nie wykazały zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, że tlenek diazotu działa rakotwórczo.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) nie klasyfikuje tlenu diazotu, natomiast ACGIH zalicza go do grupy A4, tj. substancji nieklasyfikowanych z punktu widzenia działania rakotwórczego.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

U dojrzałych płciowo myszy Swiss Webster, które narażano na tlenek diazotu o stężeniach: 0; 9 835; 98 350 lub 983 500 mg/m³ przez 4 h/dz., 5 dni/tydz., przez 14 tyg., nie obserwowano gonadotoksycznego działania tego związku (Mazze i in. 1983).

Narażenie samców i samic szczurów crl: COBS CB(SD)BR na tlenek diazotu o stężeniach: 0; 1 970; 9 835 lub 19 670 mg/m³ przez 6 h/dz., jednorazowo w okresie ciąży (samice)

lub przez 9 tygodni przed kojarzeniem (samce) nie miało istotnego wpływu na płodność tych zwierząt (Holson i in. 1995).

W badaniu *in vitro* na dziewięciodniowych zarodkach szczurzych (okres organogenezy) narażonych jednorazowo na tlenek diazotu o stężeniach: 0; 98 350; 49 1750 lub 1 475 250 mg/m³ przez 24 h obserwowano opóźnienie rozwoju (zmniejszenie długości ciemieniowo-pośladkowej i spadek zawartości białka w homogenacie tkankowym) i większą częstość zmian morfologicznych (m.in. odwrócone serce) zarodków (Baden, Fujinaga 1991). Ponadto wykazano, że metionina przeciwdziała embriotoksycznej aktywności tlenu diazotu (Fujinaga, Baden 1994).

U ciężarnych szczurów Sprague-Dawley, narażanych jednorazowo przez 24 h na tlenek diazotu o stężeniu 60% obj., w okresie organogenezy, tj. między 6. i 12. dniem ciąży, stwierdzono zwiększoną częstość strat płodowych (wzrost liczby resorpcji/miot oraz liczby samic z resorpcjami) w wyniku narażenia między 8. i 11. dniem ciąży. Narażenie samic w 8. lub 9. dniu ciąży spowodowało anomalie szkieletowe w obrębie żeber, kręgosłupa i mostka (m.in. obecność żebra szyjnego i 14. żebra dodatkowego) oraz trzewiowe (prawostronny łuk aorty, lewostronna tętnica pępowinowa), a także wodogłowie (Fujinaga i in. 1989). Teratogenne działanie tlenu diazotu obserwowano także we wcześniejszych badaniach (Lane i in. 1980).

W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach Sprague-Dawley i królikach nowozelandzkich, które narażano na tlenek diazotu o stężeniu 1800 mg/m³ przez 6 ÷ 7 h/dz., pomiędzy 1. i 19. (szczury) lub 1. i 24. (króliki) dniem ciąży, nie obserwowano działania fetotoksycznego i teratogenne (Hardin i in. 1981).

Przytoczone dane z piśmiennictwa, chociaż częściowo rozbieżne, potwierdzają jednak toksyczny wpływ tlenu diazotu na przebieg ciąży i rozwój płodu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Tlenek diazotu wchłania się do organizmu w drogach oddechowych. U ochotników narażonych na ten gaz o stężeniu 90 lub 180 mg/m³ przez 105 min jego retencja w drogach oddechowych wynosiła 31,5% (Bruce, Bach 1976).

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia tlenu diazotu w organizmie. Na podstawie obserwacji toksycznych zmian układowych w wyniku narażenia na ten związek można przypuszczać, że tlenek diazotu ulega rozmieszczeniu między większość układów i narządów. Pokonuje również barierę krew-mózg i barierę łożyskową (Mankowitz i in. 1981).

Metabolizm

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących metabolizmu tlenu diazotu.

Wydalenie

Tlenek diazotu jest wydalany w postaci niezmienionej przez drogi oddechowe i nerki. W badaniach przeprowadzonych w grupie 20 chirurgów anestezjologów i pielęgniarek zatrudnionych na salach operacyjnych (12 mężczyzn i 8 kobiet) wykazano korelację między stężeniami

tlenku diazotu w powietrzu sali operacyjnej i powietrzu wydechowym lub w moczu. Na podstawie tych korelacji obliczono, że stężeniom tlenu diazotu w powietrzu otaczającym wynoszącym: 90; 360 i 900 mg/m³ odpowiadają stężenia w powietrzu wydechowym wynoszące odpowiednio: 53,3; 121,0 i 256,0 mg/m³ oraz w moczu: 20,6; 191,6 i 533,6 µg/l (*Trevisan, Gori* 1990).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Tlenek diazotu hamuje aktywność syntazy metioniny (MS) w wątrobie, szpiku kostnym i mózgu (*Koblin* i in. 1981; *Kondo* i in. 1981; *Abdul-Kareem* i in. 1991; *Warren* i in. 1993). Metionina powstaje w reakcji homocysteiny i metyloctetrahydrofolianu. MS jest enzymem zależnym od witaminy B₁₂. Tlenek diazotu utlenia aktywny atom kobaltu Co(I) wymienionej witaminy do nieaktywnego biologicznie Co(II) lub Co(III). Co(I) pośredniczy w przenoszeniu grupy metylowej metylokobalaminy (*Koblin* i in. 1981). Inaktywacja MS przez tlenek diazotu może prowadzić do spadku wewnątrzkomórkowego poziomu tetrahydrofolianu i upośledzenia wytwarzania 5,10-metyleno-tetrahydrofolianu niezbędnego do biosyntezy DNA, co obserwowano w szpiku kostnym (*Warren* i in. 1993). Tlenek diazotu wykazuje podobne działanie jak metotreksat (*Kano* i in. 1981).

Inaktywacja MS przez tlenek diazotu może odgrywać istotną rolę w rozwoju polineuropatii, niedokrwistości megaloblastycznej i embriotoksyczności (*Layzer* 1978; *O'Sullivan* i in. 1981; *Warren* i in. 1993; *Fujinaga, Baden* 1994).

Związek ten działa neurotoksycznie m.in. na skutek zaburzenia metabolizmu neuroprzekazników w OUN (*Abdul-Kareem* i in. 1991). Ponadto uwalnia peptydy opiatowe i aktywuje receptory opiatowe w OUN przy udziale endogennego tlenu azotu. Działanie to nie jest antagonizowane przez nalokson – antagonistę morfiny. Zwrócono również uwagę na behawioralne działanie tlenu diazotu za pośrednictwem receptorów GABA-ergicznych (relaksacja podczas znieczulenia, zmniejszenie stresu i lęku). Flumazenil będący antagonistą benzodiazepin częściowo osłabiał działanie tlenu diazotu na OUN (*Balster* 1998).

Tlenek diazotu hamował humoralną odpowiedź immunologiczną limfocytów (*Healy* i in. 1990) oraz reakcję neutrofilii na specyficzną stymulację agonistów receptorów związanych z białkiem G, co prowadziło do spadku produkcji nadtlenu wodoru przez te komórki (*Fröhlich* i in. 1998). Mechanizmy tych zjawisk nie zostały wyjaśnione.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Tlenek diazotu hamował utlenianie mrówczanu do ditlenku węgla i nasilał objawy zatrucia metanolem (*Eells* i in. 1981).

Toksyczne działanie łączne tlenu diazotu i halotanu na OUN było przedmiotem kilku badań. U ochotników – narażonych jednorazowo na mieszaninę obu związków (tlenek diazotu o stężeniu 900 lub 2880 mg/m³; halotan o stężeniu 122 lub 130 mg/m³) przez 2 lub 3,5 h – nie obserwowano żadnych zmian ze strony OUN ocenianych testami psychologicznymi (*Smith, Shirley* 1977; *Frankhuizen* i in. 1978).

W innym badaniu, gdy ochotników poddano działaniu mieszaniny tlenu diazotu (o stężeniu 90 lub 45 mg/m³) i halotanu (o stężeniu 8 lub 4 mg/m³) przez 4 h, to mieszanina o

większych stężeniach obu związków powodowała zaburzenia behawioralne w postaci upośledzonego postrzegania (percepcja wzrokowa i pamięć bezpośrednia) oraz upośledzonej koordynacji postrzegania i czynności ruchowych (*Bruce, Bach 1976*).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W warunkach narażenia przewlekłego (nie podano czasu narażenia) 281 osób personelu medycznego na tlenek diazotu o zakresie stężeń $3,6 \div 585 \text{ mg/m}^3$ nie wykazano różnic w częstotliwości występowania subiektywnych dolegliwości (ból głowy, trudności koncentracji uwagi, zawroty głowy, uczucie omdlenia, senność, zmęczenie, nudności, wymioty, podrażnienie oczu, nosa, gardła i dróg oddechowych) w porównaniu z 182 osobami nienarażonymi (*Tran i in. 1994*).

W grupie 10 anestezjologów przewlekłe narażonych na tlenek diazotu o stężeniu $270 \div 720 \text{ mg/m}^3$ nie stwierdzono zmian w stężeniu metioniny oraz aktywności AspAT i GGTP w surowicy krwi świadczących o braku wpływu tego związku na aktywność syntazy metioniny i czynność wątroby (*Nunn i in. 1982*).

U 112 osób zatrudnionych na salach operacyjnych w narażeniu na tlenek diazotu o zakresie stężeń $45 \div 180 \text{ mg/m}^3$ nie wykazano zaburzeń neurologicznych i neurobehawioralnych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (135 osób nienarażonych na ten związek) w okresie pracy zawodowej (*Lucchini i in. 1997*). Stężenie tlenu diazotu wynoszące 180 mg/m^3 można przyjąć za wartość NOAEL.

W kilku badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych wykazano zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia na tlenek diazotu. U myszy CD-1, które narażano na ten związek o zakresie stężeń $0 \div 9000 \text{ mg/m}^3$ przez 6 h/dz., 5 dni/tydz. przez 2 lub 13 tygodni, obserwowano zmiany poziomów neuroprzebieżników i ich metabolitów w różnych strukturach mózgu. Ponadto wykazano immunosupresyjne działanie tlenu diazotu w zakresie odporności humoralnej. Obydwa rodzaje zmian występowały po narażeniu na związek o największym stężeniu (9000 mg/m^3), głównie po 13 tygodniach narażenia (*Healy i in. 1990; Abdul-Kareem i in. 1991*). Na podstawie wyników tych badań stężenie 900 mg/m^3 tlenu diazotu przyjęto za wartość NOAEL.

U szczurów Sprague-Dawley narażonych w sposób ciągły na tlenek diazotu o stężeniu zróżnicowanym w zakresie $900 \div 90\,000 \text{ mg/m}^3$ przez 1 ÷ 28 dni obserwowano spadek aktywności wątrobowej syntazy metioniny. Oznaczony poziom wartości LOAEL wynosił 1800 mg/m^3 .

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tlenu diazotu. Wartości tego normatywu zalecane w innych państwach podano w tabeli 3.

Tabela 3.

Wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) zalecane w różnych państwach (ACGIH 2003; DFG 2003)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Niemcy	180,0	II(2)	kat. D
USA: – ACGIH(1996)	90,0	–	A4, reprodukcja, krew, OUN
– OSHA	–	–	
– NIOSH	46,0	–	

Kat. D – nie ma wystarczających danych do ostatecznej oceny działania toksycznego na przebieg ciąży i zakwalifikowania substancji do grup A – C.

II(2) – substancja o działaniu układowym, dopuszczalna dwukrotna wartość MAK przez 15 min 4 razy w ciągu dnia z godzinnymi przerwami czasowymi.

Podstawą normatywu ACGIH było działanie toksyczne tlenu diazotu na rozrodczość, a także hematotoksyczne i neurotoksyczne działanie tego związku.

Podstawy proponowanej wartości największego dopuszczalnego stężenia (NDS)

Podstawą wartości NDS dla tlenu diazotu są wyniki badań *Lucchini* i in. (1997) przeprowadzonych w grupie 112 pracowników sal operacyjnych, przewlekle narażonych na ten związek o zakresie stężeń $45 \div 180 \text{ mg/m}^3$. U pracowników tych nie obserwowano zaburzeń neurobehavioralnych i neurologicznych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (bez narażenia na tlenek diazotu) liczącej 135 pracowników szpitalnych.

Przyjmując stężenie 180 mg/m^3 tlenu diazotu za wartość NOAEL oraz jeden współczynnik niepewności *A* równy 2 (dla różnic wrażliwości osobniczej), obliczono wartość NDS:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL}/A = 180 \text{ mg/m}^3/2 = 90 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości NDS tlenu diazotu wynoszącej 90 mg/m^3 z zaznaczeniem, iż związek ten jest fetotoksyczny (Ft).

Obecnie brak jest merytorycznych podstaw ustalenia wartości NDSCh i DSB ditlenku azotu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
Specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy,

układ krwiotwórczy, układ odpornościowy i wątrobę. Morfologia krwi, badania czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina) oraz w zależności od wskazań testowe badania psychologiczne i badania elektroneurofizjologiczne.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy, układ odpornościowy i wątrobę.

Morfologia krwi, badania czynności wątroby (ALT, AST i bilirubina) oraz w zależności od wskazań testowe badania psychologiczne i badania elektroneurofizjologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy, odpornościowy i wątrobę. Morfologia krwi, badania czynności wątroby (ALT, AST i bilirubina) oraz w zależności od wskazań testowe badania psychologiczne i badania elektroneurofizjologiczne.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy i układ odpornościowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, choroby układu krwiotwórczego, choroby przebiegające z zaburzeniami odporności humoralnej, choroby przebiegające z uszkodzeniem miększu wątroby oraz ciąża.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

PIŚMIENNICTWO

- Abdul-Kareem H.S., Sharma R.P., Drown B.D.* (1991) Effects of repeated intermittent exposures to nitrous oxide on central neurotransmitters and hepatic methionine synthetase activity in CD-1 mice. *Toxicol. Ind. Health* 7, 97-108.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Nitrous oxide. CD-ROM 1-6.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Guide to occupational exposure values. ACGIH 100.
- Alborg G., Jr Axelsson G., Bodin L.* (1996) Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int. J. Epidemiol.* 25, 783-790.
- American Society of Anesthesiologists (1974) 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. *Anesthesiology* 41, 321-340.
- Baden J.M., Fujinaga M.* (1991) Effects of nitrous oxide on day 9 rat embryos grown in culture. *Br. J. Anaesth.* 66, 500-503.
- Baden J.M.* i in. (1986) Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anaesthesiology* 64, 747-750.
- Baden J.M., Monk S.J.* (1981) Mutagenicity and toxicity studies with high pressure nitrous oxide. *Toxicol. Lett.* 7, 259-262.
- Balster R.L.* (1998) Neural basis of inhalant abuse. *Drug. Alcohol. Depend.* 51, 207-214.
- Beard R.R.* (1982) W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3rd Rev. ed., vol. 2C, Toxicology. New York, John Wiley & Sons, 4096-4097.
- Bodin L., Axelsson G., Ahlborg G. Jr* (1999) The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 10, 429-436.
- Borm P.J.A.* i in. (1990) Monitoring of nitrous oxide in operating rooms. Identification of sources and estimation of occupational exposure. *J. Occup. Med.* 32, 1112-1116.
- Bruce D.L., Bach M.J.* (1976) Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers. *Br. J. Anaesth.* 48, 871-876.
- Bruce D.L.* i in. (1968) Causes of death among anesthesiologists. A 20-year survey. *Anesthesiology* 29, 565-569.
- Bruce D.L.* i in. (1974) A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. *Anesthesiology* 41, 71-74.
- Chang W.P.* i in. (1996) Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theaters. *Environ. Mol. Mutag.* 27, 93-97.
- Cleaton-Jones P.* i in. (1977) Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haemopoiesis in rats. *Br. J. Anaesth.* 49, 223-226.
- Coate W.B., Ulland B.M., Lewis T.R.* (1979) Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide: lack of carcinogenic effect in the rat. *Anesthesiology* 50, 306-309.
- Cohen E.N., Bellville J.W., Brown B.J.Jr.* (1971) Anesthesia, pregnancy, and miscarriage. A study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 35, 343-347.
- Cohen E.N., Brown B.W., Bruce D.L.* (1974) Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology* 41, 321-340.
- Cohen E.N., Brown B.W., Wu M.L.* (1980) Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J. Am. Dent. Assoc.* 101, 21-31 (cyt. za ACGIH 2001).

- Corbett T.H., Cornell R.G., Endres J.L.* (1974) Birth defects among children of nurse anesthetists. *Anesthesiology* 41, 341-344.
- Corbett T.H.* i in. (1973) Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 38, 260-263.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003) List of MAK and BAT Values 2003. Wiley – VCH 88.
- Eells J.T.* i in. (1981) Methanol poisoning and formate oxidation in nitrous oxide-treated rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217, 57-61.
- Eger E.I.* i in. (1978) A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.* 57, 678-694.
- Ericson A., Källén B.* (1979) Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth. Analg.* 58, 302-305.
- Frankhuizen J.L.* i in. (1978) Failure to replicate negative effects of trace anaesthetics on mental performance. *Br. J. Anaesth.* 50, 229-234.
- Fröhlich D.* i in. (1998) Nitrous oxide impairs the neutrophil oxidative response. *Anesthesiology* 88, 1281-1290.
- Fujinaga M., Baden J.M.* (1994) Methionine prevents nitrous oxide-induced teratogenicity in rat embryos grown in culture. *Anesthesiology* 81, 184-189.
- Fujinaga M., Baden J.M., Mazze R.I.* (1989) Susceptible period of nitrous oxide teratogenicity in Sprague-Dawley rats. *Teratology* 40, 439-444.
- Gardner R.J.* (1989) Inhalation anaesthetics-exposure and control: a statistical comparison of personal exposures in operating theatres with and without anaesthetic gas scavenging. *Ann. Occup. Hyg.* 33, 159-173.
- Hardin B.D.* i in. (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health* 7, 66-75
- Healy C.E., Drown D.B., Sharma R.P.* (1990) Short term toxicity of nitrous oxide on the immune, hemopoietic, and endocrine systems in CD-1 mice. *Toxicol. Ind. Health* 6, 57-70.
- Henderson K.A., Matthews J.P.* (2000) Staff exposure to anaesthetic gases in theatre and non theatre areas. *Europ. J. Anaesth.* 17, 149-151.
- Hillman K.M.* i in. (1981) Nitrous oxide concentrations in the dental surgery. Atmospheric and blood concentrations of personnel. *Anaesthesia* 36, 257-262.
- Holson R.R.* i in. (1995) Behavioral teratology and dominant lethal evaluation of nitrous oxide exposure in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 17, 583-592.
- Kanmura Y.* i in. (1999) Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. *Anesthesiology* 90, 693-696.
- Kano Y.* i in. (1981) Effect of nitrous oxide on human bone marrow cells and its synergistic effect with methionine and methotrexate on functional folate deficiency. *Cancer Res.* 41, 4698-4701.
- Knill-Jones R.P.* i in. (1972) Anaesthetic practice and pregnancy: a controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1, 1326-1328.
- Knill-Jones R.P., Newman B.J., Spence A.A.* (1975) Anaesthetic practice and pregnancy: controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 2, 807-809.
- Koblin D.D.* i in. (1981) Inactivation of methionine synthetase by nitrous oxide in mice. *Anesthesiology* 54, 318-324.

- Kondo H.* i in. (1981) Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J. Clin. Invest.* 67, 1270-1283.
- Kundomal Y.R., Baden J.M.* (1984) Anesthetic mutagenicity in *Drosophila*. *Environ. Mut.* 6, 417 (Abs. Cb-38).
- Lane G.A.* i in. (1980) Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 210, 899-901.
- Layzer R.B.* (1978) Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 2, 1227-1230.
- Lew E.A.* (1979) Mortality experience among anesthesiologists, 1954-1976. *Anesthesiology* 51, 195-199.
- Lucchini R.* i in. (1997) Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study. *Med. Lav.* 88, 396-405.
- Mankowitz E., Brock-Utne J.G., Downing J.W.* (1981) Nitrous oxide elimination by the newborn. *Anaesthesia* 36, 1014-1016.
- Marié R. M.* i in. (2000) Nitrous oxide anesthesia – associated myelopathy. *Arch. Neurol.* 57, 380-382.
- Mazze R.I.* i in. (1983) Germ cell studies in mice after prolonged exposure to nitrous oxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 370-375.
- McGregor D.G., Senjem D.H., Mazze R.I.* (1999) Trace nitrous oxide levels in the postanesthesia care unit. *Anesth. Analg.* 89, 472-475.
- Nunn J.F.* i in. (1982) Serum methionine and hepatic enzyme activity in anaesthetists exposed to nitrous oxide. *Br. J. Anaesth.* 54, 593-597.
- O'Sullivan H.* i in. (1981) Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 55, 645-649.
- Pharoah P.O.D., Alberman E., Doyle P.* (1977) Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1, 34-36.
- Rice S.A., Mazze R.T., Baden J.M.* (1985) Effects of subchronic intermittent exposure to nitrous oxide in Swiss-Webster mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 6, 271-282.
- Rowland A.S.* i in. (1995) Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am. J. Epidemiol.* 141, 531-538.
- Schuyt H.C., Verberk M.M.* (1996) Measurement and reduction of nitrous oxide in operating rooms. *JOEM* 38, 1036-1040.
- Sessler D.I., Badgwell J.M.* (1998) Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. *Anesth. Analg.* 87, 1083-1088.
- Sharer N.M.* i in. (1983) Effects of chronic exposure to nitrous oxide on methionine synthase activity. *Br. J. Anaesth.* 55, 693-701.
- Sitarek K.* i in. (2000) Concentrations of anaesthetic gases in hospital operating theatres. *Int. J. Occup. Environ. Health* 13, 61-66.
- Smith G., Shirley A.W.* (1977) Failure to demonstrate effects of trace concentrations of trace concentrations of nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br. J. Anaesth.* 49, 65-70.
- The Merck index (2001) An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed. Merck & CO. INC. Whitehouse Station NJ, 1191.
- Tran N.* i in. (1994) Evaluation of waste anesthetic gases, monitoring strategies, and correlations between nitrous oxide levels and health symptoms. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 55, 36-41.

Trevisan A., Gori G.P. (1990) Biological monitoring of nitrous oxide exposure in surgical areas. Am. J. Ind. Med. 17, 357-362.

Warren D.J., Christensen B., Slørdal L. (1993) Effect of nitrous oxide on haematopoiesis in vitro: biochemical and functional features. Pharmacol. Toxicol. 72, 69-72.

White A.E., Takehisa S., Eiger E.I. (1979) Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. Anesthesiology 50, 426-430.

ANDRZEJ STAREK

Nitrous oxide

A b s t r a c t

Nitrous oxide (N₂O) is a gas mainly used in medicine, dentistry, and veterinary medicine as an anaesthetic. Medical staff is a subpopulation exposed to this chemical.

Nitrous oxide exerts neurotoxic, embriotoxic, fetotoxic, and teratogenic effects on human and animal organisms. This compound is an inhibitor of methionine synthase.

The MAC (TWA) value of 90 mg/m³ was calculated on the basis of the LOAEL value (180 mg/m³) for neurotoxic effect in humans. The MAC (STEL) value has not been established. Moreover Ft (fetotoxicity) notation is recommended.