

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Медицински факултет - Скопје



**ВЛИЈАНИЕТО НА ИЗЛОЖЕНОСТ НА АНЕСТЕТИЧКИОТ ГАС
ДИАЗОТЕН ОКСИД НА ЗДРАВЈЕТО НА МЕДИЦИНСКИОТ
ПЕРСОНАЛ ВО ОПЕРАЦИОНА САЛА**

- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -

Кандидат

прим.д-р Билјана Ефтимова

Ментор

проф. д-р. Марија Шољакова

Скопје, 2017 година

Содржина:

абстракт	6
вовед	12
1.0 диазот оксид (n2o) (nitrous oxide)	16
1.2. Карактеристики на диазотниот оксид	21
1.3. Токсикодинамика.....	21
1.4. Фармакодинамика на диазот оксидот.....	22
1.5. Имиња и синоними под кои може да се сретне n ₂ o.....	22
1.6. Број за идентификација.....	23
1.7. Физичко-хемиски својства	23
1.7.1. Хемиска структура	24
1.7.2. Физички карактеристики	25
1.8. Употреба на диазот оксидот	26
1.8.1. Употреба при општа анестезија	27
1.8.2. Употреба во стоматологијата.....	27
1.8.3. Други индикации.....	28
1.9. Контраиндикации.....	29
1.10. Механизам на дејство на диазот оксид	30
1.10.1. Аналгезија	30
1.10.2. Анестезија	35
1.10.3. Анксиолиза.....	37
1.11. Здравствени ефекти на професионална (хронична) изложеност	

на диазотен оксид	39
1.11.1. Акутна изложеност на диазотен оксид.....	40
1.11.2. Хронична експозиција на диазот оксид	41
1.12. Нормативи за загадување на операционите сали.....	48
1.12.1. Гранични вредности на изложеност на диазотен оксид	49
1.12.2. Методи на мониторинг	52
2. Мотив за изработка на студијата	54
3. Цели на трудот	54
4. Материјал и методи	55
4.1. Мерење во амбиентална средина	55
4.2. Клинички испитувања	57
4.3. Статистички метод:	58
5.0 резултати	59
5.1. Ниво на експозиција на анестетичкиот гас.....	59
5.2. Ефекти врз здравјето	82
5.2.1. Главоболка.....	82
5.2.2. Вртоглавица.....	85
5.2.3. Гадење и повраќање	88
5.2.4. Еуфорија	91
5.2.5. Екцитираност	94
5.2.6. Депресија	97
5.2.7. Вкочанетост на рацете и нозете	100

5.2.8.	Трпнење на рацете и нозете	103
5.2.9.	Покачен крвен притисок.....	106
5.2.10.	Забрзана срцева фреквенција	111
5.2.11.	Покачени ензми при лабораториски анализи	116
5.2.12.	Анемија	119
5.2.13.	Други клинички манифестации.....	122
6.0.	Дискусија	124
6.1.	Изложеност на диазот оксид	124
6.2.	Изложеност и ефектии врз здравјето	132
7.0.	Заклучок.....	137
7.1.	Главни заклучоци	137
8.0.	Прилози.....	138
8.1.	Главни научни придонеси од ова истражување.....	138
8.2.	Применливост на наодите од истражувањето	138
8.3.	Препораки	139
8.4.	Ограничувања.....	140
9.0.	Анекс-прашалник.....	141
10.	Користена литература / референци.....	145

ТАБЕЛА НА КРАТЕНКИ

N₂O-диазотен оксид

NO- азот моноксид

GABA-гама аминокиселина

NMDA-N метил Д аспарат

OR (odds ratio)

RR (relative risk)-релативен ризик

CI (confidence interval)

SD (standard deviation)-стандардна девијација

Ppm-parts per million-единица мерка за концентрацијата на диазот оксидот во амбиенталната средина

RELS-(recommended exposure limits)-препорачана доза на изложеност

AGSS-(anesthetic gas scavenging system)- систем за прочистување на анестетичкиот гас

COSHH-(control of substances hazardous to health)-контрола на материи штетни по здравјето

TWA- (time weighted average)-просечна гранична изложеност

NIOSH-(national institute of safety and health)-национален институт за безбедност и здравје

CAS-(chemical abstract service)-дел на америчкото хемиско здружение

ATC(anatomical therapeutic chemical) **code**-код за идентификација

ACGIH-American Conference of Governmental Industrial Hygienists

GC-ECD- Gas Chromatography- Electron Capture Detector

EEC-European economic community

Абстракт

Познато е дека хроничното експонирање на анестетички гасови на персоналот во хируршките операциони сали има влијание врз здравјето на медицинскиот персонал. Тоа посебно се однесува на најстариот анестетички гас диазот оксид (N_2O), кој сè уште најчесто и континуирано се употребува при општа анестезија во комбинација со O_2 .

Бројот на здравствените работници кои се потенцијално изложени на (N_2O) е голем. Во светски рамки постојат документи со кои се покажува дека изложеноста значително ги надминува препорачаните дози на изложеност-(RELs), како и дека хроничната изложеност на диазотен оксид (N_2O) предизвикува здравствени оштетувања кај експонираниот персонал.

Сепак, би можело да се каже дека придобивките од користењето на диазот оксидот (N_2O) во анестезиологијата се поголеми отколку ризиците, поради што најважно е усогласување на должината на изложеност и концентрацијата на диазотниот оксид во рамките на препорачаните светски мерки.

Бидејќи во нашата земја нема релевантни податоци за нивоата на изложеност на анестетички гасови и асоцираните здравствени ефекти, изработка на докторска теза за овој проблем претставува предизвик и мотив.

Со цел да се спореди просечното ниво на изложеност на анестетичкиот гас диазотен оксид кај лекарите и сестрите анестетичарки и инструментарки кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип, со просечната изложеност на гасот кај лекарите и сестрите анестетичарки и инструментарки, кои работат во Општа болница – Кочани и Клиника за уво, нос и грло во Скопје, по пат на квантитативна и квалитативна анализа се дефинираше реалната изложеност на N_2O на персоналот кој работи во операционите сали. Како последица на изложеноста се одредија здравствените ефекти асоцирани со акутна и хронична

изложеност на анестетичкиот гас N_2O кај персоналот кој работи во операционите сали во Клиничка болница – Штип.

Материјал и методи

Дизајнирана е комбинирана студија, трансверзална и студија случај-контрола (Case control study) кои се спроведени во две етапи.

Во првата тримесечна етапа е спроведено персонално мерење на изложеноста на анестетичкиот гас диазотен оксид кај 97 испитаници (здравствените работници во операционите сали) во Клиничката болница во Штип, Општа болница - Кочани и операционите сали на Клиниката за уво, нос и грло во Скопје.

Концентрацијата на анестетичкиот гас диазотен оксид е одредувана по пат на директни персонални мерења со специјало дизајниран за мерење на диазот оксид гас анализатор G 200-Bedfont Scientific Ltd, England, во реални услови кој се калибрира пред секое мерење

За потребите на втората етапа од истражувањето (одредување на присутноста на одредени здравствените ефекти) селектирана е контролна група од 20 партиципенти, персонал кој не е изложен на дејството на диазотен оксид од Клиничката болница-Штип. За таа намена е подготвен посебно дизајниран анкетен прашалник за субјективни и објективни тегоби очекувани при експонираност на диазотен оксид, односно субјективната перцепција на партиципентите. Потоа се правеа физиолошки мерења на партиципентите на артерискиот крвен притисок, пулс, ЕКГ и лабораториски анализи: хемоглобин, серумско железо и хепатални ензими.

Добиените резултати покажаа дека е мерена 8 часовната изложеност на анестетичкиот гас во текот на 18 работни дена кај лекарите, сестрите анестетичарки и инструментарки и болничари кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип, при што се направени 1332 мерења. Врз основа на добиените резултати е докажано дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O беа 2 до 12 пати поголеми во однос на дозволените, додека вредностите на изложеност на персоналот во операционите сали во Општата болница во Кочани е нешто пониска.

Резултатите добиени од следените здравствени ефекти предизвикани од гасот, покажаа дека кај експонираните испитаници се појавуваат: главоболка, вртоглавица, гадење и повраќање, ексцитација, еуфорија, депресија, вкочанетост и трпнење на рацете и нозете, покачен крвен притисок, тахикардија, покачени ензими, анемија, спонтани абортуси, олиго и азооспермија, бубрежна калкулоза. Овие добиени резултати се во сооднос со резултатите добиени од други автори.

Врз основа на добиените резултати се донесени следните заклучоци:

1. Хроничната изложеност на анестетичкиот гас диазот оксид кај персоналот во операционите сали и ИЛ од Клиничка болница Штип покажа концентрации на N_2O (ppm) на изложеност од 2 до 12 пати поголеми во однос на дозволените, што е асоцирано со здравствени ефекти.
2. Со ова истражување се докажа дека во операционите сали и ИЛ од Клиничка болница Штип не постојат соодветни мерки за заштита на персоналот во операционите сали, односно соодветни системи за прочистување на салите, вентилација, проветрување, одржување на апаратите за анестезија и обука на персоналот за заштита.
3. Се докажа со статистички значителни вредности ($p < 0.05$) дека изложениот персонал на N_2O во однос на контролната група страда од: главоболка, вртоглавица, гадење и повраќање, еуфорија и тахикардија.

Вака систематизираните резултати ќе бидат солидна основа за дефинирање и избор на мерките за заштита на персоналот и унапредување на состојбите.

Клучни зборови: диазот оксид, изложеност во операциони сали и здравствени ефекти.

ABSTRACT

It is known that chronic exposure to anesthetic gases of the staff in surgical operating rooms have an impact on the health of the medical staff. This is especially true of the oldest anesthetic gas nitrous oxide (N_2O), which is still commonly and continuously used in general anesthesia in combination with O_2 .

The number of health workers who are potentially exposed to (N_2O) is large. Worldwide there are documents showing that exposure greatly exceeds the recommended exposure dose - (RELs), and that chronic exposure to nitrous oxide (N_2O) causes health damage in exposed personnel.

However, we could say that the benefits from the use of nitrous oxide (N_2O) in anesthesiology, are greater than the risks, so important is the alignment of the length of exposure and concentration of nitrous oxide within the recommended measures worldwide.

Aim

Because in our country there is no relevant data on levels of exposure to anesthetic gases and associated to health effects, making the doctoral thesis of this problem is a challenge and motivation.

In order to compare the average level of exposure to anesthetic gas nitrous oxide among doctors and nurses aestheticians and instrument technicians working in the operating room at Clinical Hospital - Stip, with the average exposure to the gas to the doctors and nurses aestheticians and instrument technicians working in the General Hospital - Kocani and Clinic of Ear, Nose and Throat in Skopje, through quantitative and qualitative analysis we defined the real exposure to N_2O of the staff working in the operating room. As a result of the exposure is determined health effects associated with acute and chronic exposure to anesthetic gas N_2O among the staff working in the operating room at Clinical Hospital - Stip.

Material and Methods

We designed combined study, transversal and case-control study and conducted in two stages.

In the first three months of the stage we conduct personal measurement of exposure to anesthetic gas nitrous oxide in 97 respondents (health care workers in the operating rooms) in Clinical Hospital in Shtip, General Hospital - Kochani and operating rooms at the Clinic of Ear, Nose and Throat in Skopje.

The concentration of anesthetic gas nitrous oxide is determinate by direct measurements by special personal designed to measure the nitrous oxide gas analyzer 200 G-Bedfont Scientific Ltd, England, in real terms and calibrated before each measurement.

For the purposes of the second stage of the research (determining the presence of certain health effects) we selected a control group of 20 participants, personnel who is not exposed to the action of nitrous oxide in Clinical Hospital Stip. For this purpose, has been prepared specially designed questionnaire for subjective and objective symptoms expected with exposure to nitrous oxide or subjective perception of participants. Then we made physiological measurements of the participants of arterial blood pressure, heart rate, ECG and laboratory analyzes, hemoglobin, serum iron and liver enzymes.

Results show that is measured 8-hour exposure to anesthetic gas during the 18 working days in doctors, nurses anesthetics and instrument technicians and paramedics working in operating rooms in the Clinical Hospital - Shtip, which made 1332 measurements. Based on the results it demonstrated that exposure to anesthetic gas N₂O were 2 to 12 times higher than the allowed, while the values of exposure of staff in the operating room in the hospital in Kochani is slightly lower.

The results of the monitored health effects caused by gas, have shown that in exposed respondents appear: headache, dizziness, nausea and vomiting, excitation, euphoria, depression, numbness and tingling of hands and feet, high blood pressure, tachycardia, elevated enzymes, anemia, miscarriages, trace and azoospermia, renal calculi. These scores are in line with results obtained by other authors.

Based on the results we adopted the following **conclusions**:

1. Chronic exposure to anesthetic gas nitrous oxide among staff in the operating room and the ICU in Clinical Hospital Shtip, showed concentrations of N₂O (ppm) exposure from 2 to 12 times higher than the allowed, it is associated with health effects.
2. The research proved that in the operating room and the ICU in Clinical Hospital Shtip, there are not adequate measures to protect staff in the operating room or appropriate purification systems halls, ventilation, maintenance of anesthesia machines and training for protection of the staff.
3. evidenced by statistically significant values ($p < 0.05$) that the exposed personnel of N₂O compared to the control group suffering from headache, dizziness, nausea and vomiting, euphoria and tachycardia.

Thus systematized results have to be a solid basis for the definition and selection of measures to protect personnel and promotion.

Keywords: nitrous oxide exposure in operating rooms, health effects.

ВОВЕД

Досегашните истражувања ширум светот укажуваат дека хронична експозиција на анестетички гасови на персоналот во хируршките операциони сали влијае врз здравјето на медицинскиот персонал. Нивоата на изложеност, како и асоцираните здравствени ефекти се предмет на различни дебати во научните кругови кај нас и во светот.

Тоа особено се однесува за најстариот анестетички гас, диазотен оксид (N_2O), кој континуирано се употребува при општа анестезија во комбинација со кислород (O_2).

Диазот оксидот, попознат како смеечки гас, е безбоен гас, незапаллив на собна температура. Тој е слаб општ анестетик и често се користи како носечки гас заедно со кислородот при општи анестезии во комбинација со други анестетици. Тој, сепак, е моќен аналгетик во субанестетички концентрации, каде што најчесто се користи како 50:50 смеса со кислород (попозната како Entonox) за ублажување на болката при породувањето, траума и орална хирургија.

Бидејќи диазот оксидот минимално се метаболизира, тој ја задржува својата потентност при издишување (експирација) во околината на просторијата и може да претставува, при продолжено изложување, опасност за персоналот особено ако просторијата е слабо проветрена. Во просториите каде што се користи диазотен оксид, потребно е да се спречи истекувањето на гасот; редовно да се одржуваат апаратите за анестезија, да има добра општа вентилација, а во зоните на употребата на анестетичкиот гас да се постави систем за прочистување (anaesthetic gas scavenging system - AGSS) кој ќе овозможи спречување на високи концентрации на отпадните анестетички гасови, вклучувајќи го и диазотниот оксид.

Со цел да се намали ризикот на персоналот, со прописите за контрола на материите штетни по здравјето - Control of Substances Hazardous to Health (COSHH) од 2002 г., утврдени се стандарди на професионална изложеност на анестетички

агенси, вклучувајќи го и дијазот оксидот. Така хроничната просечна гранична изложеност врз основа на Time Weighted Average (TWA) за дијазотен оксид е 100 ppm или 183mg / m³ во текот на 8 часовен период. Изложеноста на анестетски гасови се контролира од страна на COSHH. Сепак, бидејќи дијазот оксидот се смета дека е гас со најголем ризик за појава на здравствени проблеми, нивото на N₂O - от се смета за показател за контрола на изложеноста на сите отпадни анестетички гасови.

Целта на овие стандарди е да се обезбеди побезбедно работно место. За оние кои се изложени на ризик од експозиција на отпадни анестетички гасови, потребно е да се имплементираат следниве превентивни мерки:

- намалување на нивото на изложеност на дијазотен оксид на минимум,
- следење на нивоата на дијазотен оксид во операционата сала,
- користење на ефикасна опрема за прочистување и уреди за мониторинг,
- користење на ефективен систем за испорака на гасот, вклучувајќи и лесновидлив и прецизен мерач на проток и вакуум пумпа со капацитет до 45 L воздухот во минута на работната станица,
- редовна проверка на апаратите за анестезија дали има протекување на анестетичкиот гас,
- редовно одржување и сервисирање на опремата,
- насочување на отпадните гасови подалеку од прозорци; вентилатори, клима-уреди кои може да им овозможат на истите гасови враќање назад во операционата сала;
- проветрување на отпадните анестетички гасови кон надворешноста,
- одржување на соодветна вентилација (општата вентилација треба да обезбеди добро мешање на воздухот во просторијата),

- исклучување и обезбедување на опремата после секое користење и
- адекватно поставување на носната маска на пациентот колку што е можно подобро. Проблемите на истекување на гас околу лошо поставена носна маска и издишување преку уста на гасот се смета како примарна причина за загадување во операционите сали.

Дополнителни препораки:

- подобрување на циркулацијата на воздухот во операционите сали со отворање прозорец или со користење на специален клима уред со неповратен систем на вентилација;
- користење на различни големини на маски за да се обезбеди соодветно прилагодување на отворот на маската на пациентот и намалување на загубата на минимум.

Поради штетните ефекти кои ги има хроничната изложеност на диазотен оксид, „изложување“ треба да го избегнува следниот здравствен персонал:

- жените во првото тримесечје од бременоста,
- персоналот кој е во процедури на ин витро оплодување,
- лица со невролошки проблеми и
- имунокомпромитирани лица кои се изложени на ризик од супресија на коскната срцевина.

Бројот на здравствените работници кои се потенцијално изложени на N_2O е голем. Во светската литература постојат низа студии во кои се реферираат случаи кои ги надминуваат препорачаните дози на изложеност-(RELs). Исто така, постојат и податоци дека хроничната изложеност на диазотен оксид (N_2O) предизвикува здравствени оштетувања кај експонираниот персонал. Од друга страна, во овие студии се истакнува дека овие негативни ефекти можат да бидат минимизирани

доколку се применуваат препораките за сигурносни мерки. Тоа се: употреба на систем за прочистување на операционите сали, локални системи за вентилација на отпадните гасови надвор од оперативните сали, како и редовно одржување на опремата (анестезиолошкиот апарат).

Сепак, би можело да се каже дека придобивките од користењето на диазот оксидот (N_2O) во анестезиологијата се поголеми отколку ризиците, поради што најважно е усогласување на должината на изложеност и концентрацијата на диазотниот оксид во рамките на препорачаните светски мерки. Целта на политиката за диазотен оксид е да се воспостават процедури и насоки за заштита на здравјето и безбедноста на оние кои можат да бидат професионално изложени на диазотен оксид. Со ова ќе се минимизира изложеноста на концентрации на диазотен оксид кои ги надминуваат препорачаните лимити на изложеност утврдени од страна на Националниот институт за безбедност и здравје (NIOSH) [1,2,3,4,5,6]

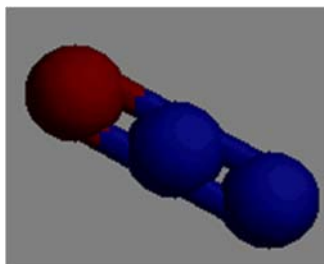
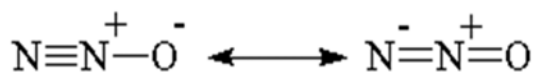
1.0 ДИАЗОТ ОКСИД (N₂O) (NITROUS OXIDE)

1.1. Историски преглед

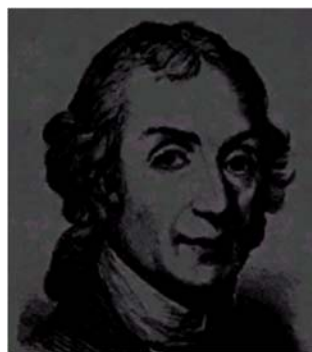
Иако диазот оксидот (N₂O) е најстар анестетички гас, тој и денес сè уште се користи при општа анестезија во комбинација со кислородот. Овој анестетички гас, кој се смета како најбезбеден, е синтетска супстанца која претставува стабилен, неиритирачки безбоен гас, со сладок мирис и вкус, кој е откриен во 1772 година од англискиот научник Joseph Priestley. Тој изолирал и други важни гасови како што се: кислородот (1774 год.), јаглен моноксидот, јаглен диоксидот, амониум и сулфур диоксидот (1775год.).(7)

Joseph Priestley го создал N₂O (диазот оксидот) со загревање на струготини од железо во амониум нитрат, а потоа го пропуштал создадениот гас (NO) низ вода за да ги отстрани токсичните копроизводи. (8)

Реакцијата била



Слика 1 *Nitrous Oxide*



Слика 2 *Joseph Priestley*

Но, сепак, Присли бил скептичен во однос на новооткриената супстанца и нејзините својства, па затоа се префрлил на други истражувања, а испитувањата за диазотниот оксид ги отстапил на други научници.



Слика 3 Humphry Davy

Во 1798 год. Humphry Davy, хемичар од Пнеуматскиот институт во Бристол, Англија, поттикнат од откритието на Присли, сметал дека овој гас може да се употреби во медицински цели. Затоа, тој направил студија за диазотниот оксид, од историски и хемиски аспект, која била публикувана 1800 год., осврнувајќи се на физиолошките и рекреативни својства на гасот. Во своите истражувања за физиологијата и дејството на диазотнит оксид тој одел до таму што им администрирал гас на доброволци од Институтот и други посетители, па потоа го опсервирал неговиот ефект. Врз основа на неговата опсервација тој го нарекол „смеечки гас“. Исто така, го забележал и анестетичкиот ефект на диазот оксидот, односно неговата способност за уништување на физичката болка. Така, тој ја добил идејата дека диазотниот оксид би можел да се користи при хируршки интервенции при кои нема голема загуба на крв. (9)

Меѓутоа, примената на диазотниот оксид за општа анестезија со инхалација била демонстрирана дури после 40 години, во 1844 г., од страна на американскиот стоматолог Horace Wells. Постојат податоци дека се правеле обиди и пред него, но без голем успех.

Така, на состанокот на Askesian научниот клуб за дебатирање на научните мислителите во март 1800 година, Вилијам Ален, хемичар во Гај болницата во Лондон, го вдишувал гасот и им го опишал чувството на набљудувачите со овие зборови:

"Од компанијата велат дека очите ми беа фиксирани, лицето виолетово, вените во главата набрекнати, а дишењето беше бучно и тешко; тие сите беа многу вознемирени, но јас не претрпев болка, а за кратко време си дојдов при себе".

Според симптомите, неговите пријатели мислеле дека има мозочен удар и експериментот бил прекинат.

Се смета дека одложувањето на искористувањето на анестетичкиот потенцијал на диазот оксидот се должи на фактот што едноставно никој не сметал дека тој треба да се испроба за таа цел. Третманот на болката не била главната преокупација на Humphry Davy, тој едноставно бил хемичар и единствен интерес за него била хемиската структура на диазотниот оксид и неговото искористувањето во научни цели.

Но, и покрај демонстрацијата на Wells во 1844 г., примената на диазотниот оксид за анестезија била бавна. Поранешниот колега на Wells, William Morton, е заслужен за поместување кон напред на употребата на анестетиците. Во октомври 1846 г. тој за првпат го употребил етерот како анестетик [.\(10\)](#) Етерот имал неколку предности во однос на азотниот оксид, како:

1. течна состојба, лесен транспорт; 2. комерцијално производство – евтин; 3. лесно испарлива течност, но многу потентен, па при инхалирање се употребува заедно со воздух, со што се избегнува хипооксијата, за разлика од диазотниот оксид; 4. при инхалирање предизвикува длабока анестезија, а при будењето пациентите не се сеќаваат на операцијата.

Но, за жал, овде основна цел била профитот, а не развојот на анестезијата и медицината, па Мортон до крај пробал да го патентира како свој изум за заработка, а не за доброто на пациентите, за разлика од Велс, кој мислел дека ослободувањето од болката треба да биде бесплатно како што е бесплатен и воздухот.



Слика 4 МОРТОН ВО ОП.САЛА

И покрај сите овие истражувања и факти за медицинскиот ефект на диазот оксидот, следните 40-тина години основна употреба на диазот оксидот била во рекреативни цели, за забава, посебно за луѓето од англиското високо општество. Луѓето доаѓале специјално на вакви организирани забави, инхалирале кратко диазот оксид и потоа се смееле и забавувале додека траело дејството на гасот. Според записите од тоа време, одреден мал број луѓе имале непријатни сензации, но поголемиот дел покажале задоволство. Така, познатиот поет од тоа време, Samuel Taylor Coleridge, го опшал како пријатно чувство на топлина низ телото, срцебиење и смеење.

И неколку филмови биле снимени меѓу 1907 и 1920 г. насловени „Смеечки гас“, а во еден од нив играл и Чарли Чаплин.

Рекреационата употреба на диазотниот оксид отишла дотаму што при ноќните забави во клубовите биле користени балони наполнети со овој гас кој посетителите го вдишувале од балонот и потоа се смееле и забавувале.

Едно испитување што беше направено во 2002 г. во Нов Зеланд, зборува за употреба на азотниот оксид кај 12% од студентите на првата година од студиите, од кои 3% дале податок дека го вдишуваат барем еднаш месечно, поради што било забрането и корисниците биле осудувани.

Во 2007 г. во Велика Британија била констатирана и смрт на едно лице поради вдишување на диазотен оксид.



Слика 5 Забава со балони полни оксидул-1820г.



Слика 6

Но, воведувањето на анестетиците во хирургијата, за хируршка анестезија, не било лесно да се прифаат дури и од многу познати лекари. Така, славниот руски

хирург Nikolai Pirogoff, во 1847 изјавил дека е навикнат на врисоците и реакцијата на болка на неговите пациенти во тек на оперативната интервенција и дека за него е неприфатливо да оперира инертен пациент, без свест и на кој му се одземени сите сетила. (11)

После неговото повторно претставување како анестетик во 1870 г., диазотниот оксид станува главен анестетик во стоматологијата, сè до 1960 г.

Денеска диазот оксидот успева да го задржи своето место како водечки анестетички гас при општа анестезија и покрај обидите за негово исклучување и воведување на попотентни анестетици.

1.2. Карактеристики на диазотниот оксид

Диазотниот оксид спаѓа во групата на гасовити инхалациски анестетици и главен начин на негово внесување во организмот е со инхалација. Тој брзо се ресобира поради понискиот коефициент ткиво/крв, така што изедначувањето во повеќето ткива настанува многу брзо. Диазот оксидот не се метаболизира и од организмот се ослободува непроменет. Бидејќи коефициентот крв/гас е низок, најголемиот дел од инхалираниот диазот оксид се елиминира бргу преку белите дробови, а мала количина дифундира преку кожата.(12)

1.3. Токсикодинамика

Дизот оксидот е 35 пати порастворлив од азотот и при навлегување во организмот настанува замена на диазот оксидот со азотот при што тој дифундира во шуплините на органите и телесните простори кои потенцијално содржат воздух, како што се: тораксот, параназалните синуси, *cavum tympani* и перитонеумот или во церебралните комори при пнеумоенцефалографија. Со ова настанува

проширување на органот каде е заробен воздухот (пнеумоторакс, пнеумоперитонеум) и зголемување на притисокот во рамките на таквите затворени простори. Кога ќе се прекине администрацијата, диазот оксидот се ослободува во алвеолите и ги разређува алвеоларните гасови, со што се намалува кислородниот притисок во алвеолите. Така настапува хипооксија од типот дифузионна аноксија .(13)

1.4. Фармакодинамика на диазот оксидот

Диазот оксидот предизвикува неконзистентни промени во базалните нивоа на таламичните јадра. Се верува дека механизмот на аналгезија вклучува директно интраспинално антиноцицептивно дејство, со отсуство на депресија на лимбичката функција. Во мозочното стебло се депримираат одговорите на болна стимулација, но степенот на депресија може да биде променлив. Диазот оксидот во анестетички дози го зголемува церебралниот проток на крв и интракранијалниот притисок .(14)

1.5. Имиња и синоними под кои може да се сретне N_2O

-хемиски имиња

Dinitrogen monoxide

-странски имиња

Dinitrogenii oxidum (Latin)

Distickstoffmonoxid (German)

Protoxyde d'azote (French)

Diazoto oksidas Elme Messer- Elme Messer, Lithuania

Dinitrogén-Oxid Messer- Messer Hungarogáz, Hungary

1.6. Број за идентификација

-**CAS** (Chemical Abstract Service) број 10024-97-2-од Америчкото хемиско зружение кој се користи за да ги објасни хемиските состојки

-**ATC code(s)**: N01AX13

UN број (четвороцифрен број кој се користи од Обединетите нации во Комитетот за транспорт на опасни материи за интернационална идентификација на штетни материи)

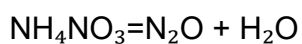
1070 (compressed)

2201 (liquid)

1.7. Физичко-хемиски својства

Диазотниот оксид (N₂O) е синтетска субстанција. Може да се добие со неколку методи:

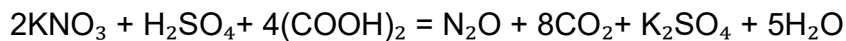
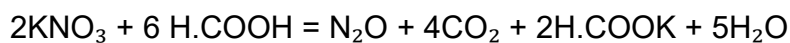
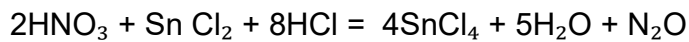
1.разложување на амониум нитрат со загревање



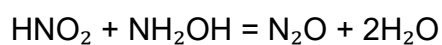
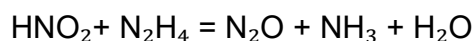
2.разложување на еквимоларна мешавина на амониум сулфат и натриум нитрат на $t=240^\circ\text{C}$ и

3.редукција на азотна киселина или нитрати.

За оваа реакција се користени следните хемикалии: калај хлорид, безводна мравја киселина и оксална киселина.



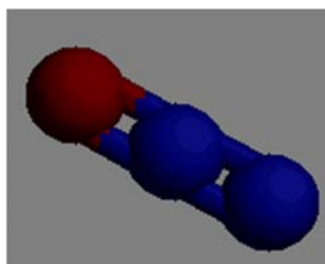
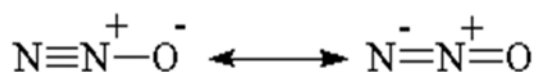
4. Кога азотната киселина се редуцира со хидразин или хидроксиламин, се добива диазотен оксид



5. Исто така, е возможно да се изолира диазотен оксид произведен директно од соединенијата на неговите елементи во азотно-кислороден пламен.

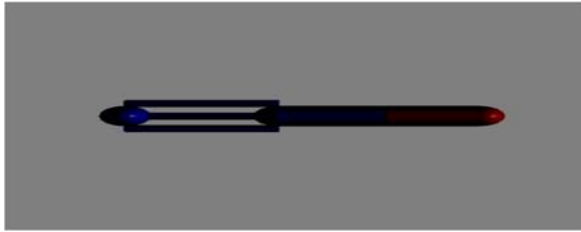
1.7.1. хемиска структура

Молекуларната тежина на диазот оксидот изнесува 44.02 g/mol бидејќи неговата молекула е линеарна.



Слика 7

Таа мора да има или две дупли врски или единечна и тројна, како што се гледа од формулата.



Слика 8

1.7.2. Физички карактеристики

Безбоен компримиран течен гас со карактеристична миризба.

Стабилен, неиритирачки со малку сладок мирис и вкус. (15)

Растворливост-се расвора во алкохол и хлороформ како и етер и масла .(16)

Растворливоста на диазотноит оксид во водени солени раствори како и раствори на воден глицерол се пониски од оние во водата. (7)

Растворливоста во вода изнесува-1 литар гас во 1.5 литар вода на 20°C и 2 Атм.

Точката на вриење е – 88.46° C (при атмосферски притисок).

Точката на топење е – 90.81° C (при атмосферски притисок).

Густината на гасот изнесува 1.997 мг/цм³ на 0° C при атмосферски притисок. (17)

Притисокот на пареите на диазот оксидот изнесува 4.93 Паскали на 20°C.

Вискозитетот е 1488.99 Poise на 27° C.

Специфична тежина: 1.529 на 0° C при атмосферски притисок.

1.8. Употреба на диазот оксидот

Медицинската употреба на диазотниот оксид е опишана во последните повеќе од 150 години благодарение на неговото анестетичко, аналгетско и анксиолотично дејство, поради што има големо клиничко значење и претставува и денес еден од најмногу користените гасови во комбинација со кислород во различни соодноси.

Тој е единствениот неорганички гас кој се користи за анестезија кај луѓе. Од почетокот на неговото откривање во 1793 година и установувањето на неговото дејство врз однесувањето на луѓето –т.н. смеечки гас, во следните 40 тина години единствена негова употреба била во рекреациони цели на забавите на богатите сталежи. Откривањето на неговиот аналгетски ефект било во раните 1840 ти г. но, потоа следел период на застој поради големиот ризик од асфиксија и смрт.(17,18)

Но, однесувањето и сфаќањето за употребата на азотниот оксид во медицински цели е променето во последните 150 години благодарение на големиот број клинички студии како и напредокот на техниката, како и изработката на првата диазотен оксид-кислород машина од страна на Dr. Charles Teter, стоматолог од Кливленд во 1903 година. Испитувањата за безбедна администрација на азотниот оксид продолжиле и понатаму .

Главен и единствен начин на администрирање на N_2O и негово навлегување во организмот е по пат на инхалација. Тој брзо се апсорбира заради нискиот ткиво/крв коефициент, па дифузијата на диазот оксидот во повеќето ткива се случува брзо. N_2O -от не се метаболизира во организмот и се елиминира непроменет. Бидејќи коефициентот крв/гас е низок, најголемиот дел од инхалираниот диазотен оксид брзо се елиминира преку белите дробови, иако мали количини дифундираат и преку кожата .(19)

Диазотниот оксид се користи за вовед и одржување во анестезија, а во суб-анестетички концентрации, за аналгезија при разни клинички состојби.

За анестезија, обично, се користи како дел од балансираните техники во смеси со други инхалациони или интравенски агенси. Најчеста е примената како смеса со кислород во концентрација од 50-70 %. Смесата од диазотен оксид со кислород, во која секој гас е застапен со 50 % (Entonox), се користи за да се предизвика блага аналгезија без губење на свест. Оваа смеса обезбедува соодветна аналгезија за примена во акушерската пракса, при болни преврски, и како помош во постоперативната физиотерапија. (20)

Диазот оксидот во анестетички дози го зголемува церебралниот крвен проток и интракранијалниот притисок. (21)

Диазотен оксид не треба да се администрира повеќе од 24 часа поради ризикот од депресија на коскената срцевина. (19)

1.8.1. Употреба при општа анестезија

Бидејќи диазотниот оксид е слаб инхалационен анестетик, тој се користи во комбинација со други анестетици. За постигнување на ефекти на општа анестезија, доколку се користи сам, потребни се високи алвеоларни концентрации (105%) на N₂O. Бидејќи за постигнување на аналгетскиот ефект се потребни високоризични дози, тој се употребува во комбинација со други попотентни анестетици. (22)

Една од најчестите употреби на диазот оксидот е при вовед во општа анестезија кај деца со маска каде се аплицира во комбинација со кислород и со многу попотентен инхалационен анестетик како севофлуранот, поретко изофлуран.

1.8.2. Употреба во стоматологијата

- Тој се аплицира преку специјално дизајнирана назална маска заедно со кислородот за да ги намали болката и стравот од самите процедури. Исто така, се користи и во детската стоматологија со иста индикација. (22)

- Исто така, тој наоѓа примена и при стоматолошки интервенции кај возрасни и деца со психички нарушувања и пречки во менталниот развој.(22,23)

- Покрај тоа, диазотниот оксид се користи и кај хиперрефлексни возрасни пациенти при долготрајни хируршки процедури во стоматологијата како и при работа во усната празнина. (24)

1.8.3. Други индикации

При разни видови инвазивни процедури, било дијагностички:

- колоноскопија,
- сигмоидоскопија и
- ласер процедури.

Потоа:

- офталмолошки процедури и
- ургентен третман и дијагноза на пациенти во ургентните центри.

Исто кај деца :

- при лумбална пункција,
 - преврски,
 - пункција на вена,
 - интраартикуларна апликација и
 - инцизии или репозиции, во комбинација со кислород
- 70:30.(25,26,27,28,29,30,31,32,33)

1.9.Контраиндикации

Апсолутни

Генерално диазотниот оксид е многу безбеден анестетички гас и има многу малку прави апсолутни контраиндикации. Коэффициентот на распаѓање на диазотниот оксид во крвта е 34 пати поголем од оној на азотот, така што тој 34 пати побрзо го напушта крвотокот и ги исполнува телесните шуплини. Оваа појава при некои патолошки состојби е опасна по животот на пациентот.

Затоа тој е апсолутно контраиндициран:

1. кај пациентите со изразена компромитираност на дишењето бидејќи се аплицира со инхалација;
2. при пнеумоторакс, опструкција на цревата, операции на средно уво, и при воздушна емболија и
3. примената кај пациенти со зголемен интракранијален притисок ја влошува состојбата бидејќи и самиот го зголемува интракранијалниот притисок.

Релативни контраиндикации

- Примената кај пациенти со анамнестички податок за мозочен удар и хипертензија треба да биде со крајна внимателност, со постојан мониторинг на основните витални параметри;

- Особена внимателност е потребна при примена кај пациентите со дефицит на витамин Б₁₂ и фолна киселина (генетски или стекнат) бидејќи диазотниот оксид влијае врз создавањето на витамин Б₁₂ во организмот.(34)

- При респираторни инфекции и респираторни опструктивни болести, апликацијата на азотниот оксид со инхалација е отежнат бидејќи овие заболувања го компромитираат дишниот пат;

- Кај бремени, во првото тримесечје од бременоста, се препорачува диазотниот оксид да се избегнува при елективни процедури бидејќи тој ја поминува плацентарната бариера и има тератоген ефект при интензивната митоза;

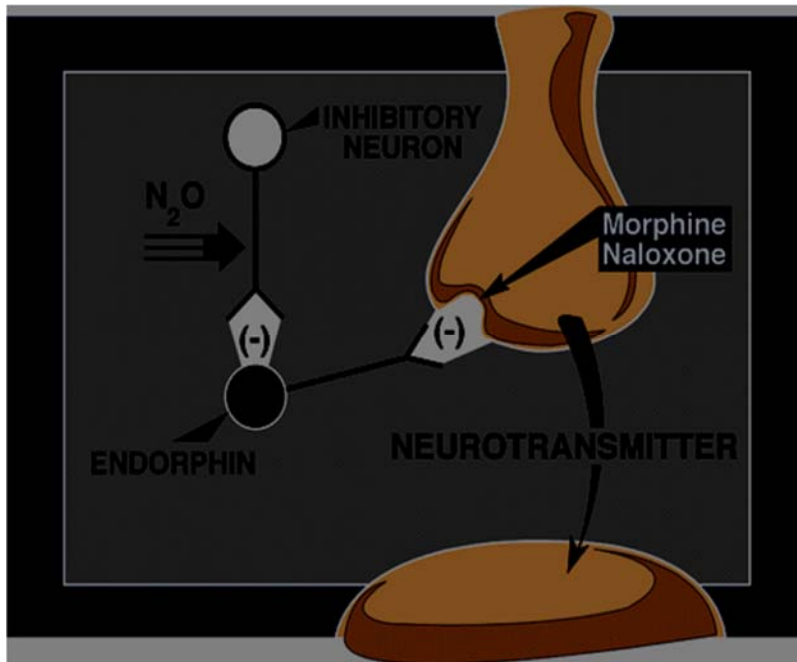
- Употреба на диазотниот оксид кај пациенти кои користат халуциногени дроги или се на детоксикација, заради сличност на ефектите, може да предизвика интензивирање на симптомите.

1.10. Механизам на дејство на диазот оксид

Близу 150 години диазотниот оксид се употребувал од страна на клиничарите. Меѓутоа, тие немале јасна претстава кој е неговиот механизам на дејство. Денес се знае дека тој има три дејства, односно тој предизвикува анестезија, аналгезија и анксиолиза.

1.10.1. Аналгезија

Механизмот на аналгетското дејство на азотниот оксид е разгледуван во поново време и затоа ќе ги сумираме добиените резултати. Субанестетички концентрации на N_2O предизвикуваат само аналгетски и анксиолитички ефект без губење на свеста, односно бессознание.(35)



Слика 9- John L. Bezzant, M.D.- library.med.utah.edu/kw/derm/pages/ni05_3.htm

N₂O-диазот оксид, *Inhibitory neuron*-инхибиторен неврон, *Endorphin*-ендорфин, *Neurotransmitter*-невротрансмитер

Диазотниот оксид делува супраспинално за индуцирање аналгезија со активирање на опиоидогеничните неврони во периакведукталната сива материја и норадренергичните неврони во локус церулеус, A5 и A7 области на мозочното стебло.(37,38)

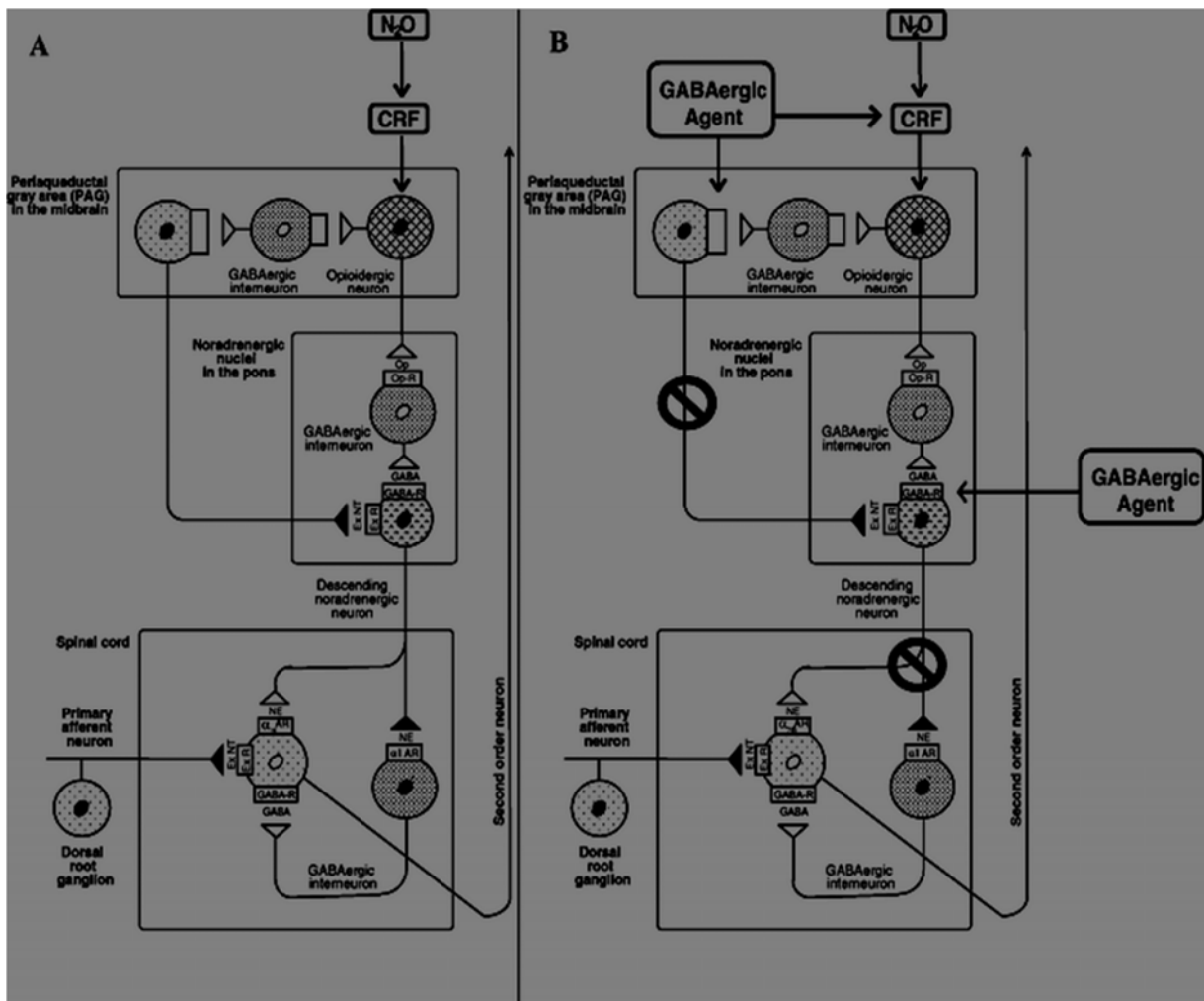
Клучно за активирање на локус церулеус (а потенцијално и други локуси) претставува хипоталамичното ослободување на кортикотропин-ослободувачки фактор(39) (сл. 1), кој може да биде провоцирано со антагонизам на NMDA рецепторот.(40)

Ендогениот опиоид ослободен во мозочното стебло ја инхибира активноста на γ -аминобутерна киселина - посредувачки (GABAergic) интернеурони, со што ги отстранува инхибиторите на десцендентните норадренергични инхибиторни патишта. (сл. 1) (41,42,43,44,45)

По активирањето на овие десцендентни патишта, антиноцицептивните ефекти на диазот оксидот се пренесуваат преку $\alpha 1$ и $\alpha 2$ адренергичните рецептори во рамките на дорзалниот рог на 'рбетниот столб.(46)

Идентитетот на овие адренергични рецептори е утврден со интратекална администрација на селективни антагонисти за да го ослабат антиноцицептивното дејство на диазотниот оксид . Трошењето на спиналниот норепинефрин, исто така, го ослабува антиноцицептивното дејство на диазотниот оксид.(47)

Сл.1 -Ohashi Y, Stowell JM, Nelson LE, Hashimoto T, Maze M, Fujinaga M: Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats. Pain 2002; 100:7–18.



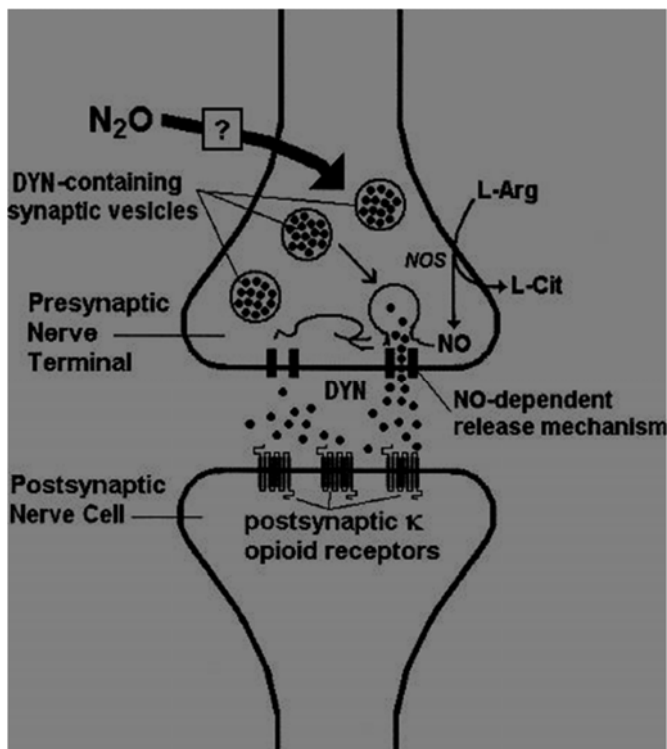
Слика 10

Легенда: Црн триаголник = стимулирачки синапси; бел триаголник = инхибиторни

синапси; **црн круг** = јадрото на активната ќелија; **бел круг** = јадро на неактивни клетки. **AR** = адренергични рецептори ; **ExNT** = ексцитаторни невротрансмитери; **ExR** = рецептори за стимулирачките невротрансмитери; **GABA** = γ -аминобутерна киселина; **GABA-R** = γ -аминобутерна киселина рецептори; **LC** = локус церулеус; **NE** = норепинефрин; **Op**= опиоидни пептиди; **Op-R** = опиоиден пептид- рецептор.

(А) Диазотниот оксид предизвикува активирање на опиоидергичните неврони преку хипоталамусот со ослободување на кортикотропин-ослободувачки фактор (CRF), што предизвикува ослободување на ендогени опиоиди во нивните терминали во перакведукталната сива маса на средниот мозок. Опиоидните рецептори на гама-аминобутерната киселина -посреднички (GABAergic) интернеурони се стимулирани, што резултира со инхибиција на овие инхибиторни интернеурони. За возврат, ова резултира со дезинхибиција на ексцитаторните неврони на норадренергичните десцендентни инхибиторни неврони во регионот на медула-понс. Десцендентниот норадренергичен неврон ослободува норепинефрин во своите терминали во 'рбетниот мозок, кој ги стимулира најмалку два вида на адренергичните рецептори, имено, $\alpha 1$ субтип на GABA ергични интернеурони или $\alpha 2B$ -адренергични рецептори лоцирани постсинаптички на невронот од втор ред. Ефектот на стимулирање на овие две групи на рецептори во дорзалниот рог на 'рбетниот мозок е намалување на отпуштањето на неврони во втор ред, а тоа резултира со намалување на растењето на болните импулси во супраспиналниот регион.

(Б) Ефектите од додавање на GABA-ергичен агенс, кој ги активира постсинаптичките ГАБА А-рецептори, на патеката на болка спречувајќи го активирањето на норадренергичните десцендентни инхибиторни неврони од страна на диазот оксидот (означени со „нема влез“ знак).



Слика 11

Anesth Prog. 2007 Spring; 54(1): 9–18. Механизам на N₂O-индуцирана аналгезија-

Легенда: DYN containing synaptic vesicles-везикули кои содржат динорфин; Presynaptic nerve terminal-пресинаптички нервен завршеток; Postsynaptic nerve terminal-постсинаптичка нервна клетка; NOS- азотен оксид синтаза; L-Arg- L-аргинин; L-Cit- L-цитрулин; NO-dependent release mechanism-азотен оксид зависен механизам за ослободување;

Се верува дека N₂O го стимулира ослободувањето на ендогениот опиоиден пептид или динорфин (DYNs) од неврните; молекуларните аспекти за тоа како N₂O го иницира овој процес се уште не се познати. Пресинаптичниот нервен терминал ја зафаќа L-аргинин (L-Arg), која се конвертира со ензимот азотен оксид синтаза (NOS) во L-цитрулин (L-Cit) и азотен оксид (NO). азот оксидот се чини дека е вклучен во ослободувањето на динорфини (DYNs) кои ја пробиваат синаптичката пукнатина и ги активираат постсинаптичките опиоидни рецептори, кои припаѓаат на т.н. 7- трансмембранските рецептори поврзани со Г-протеини односно суперрецептори.

Механизмот на аналгетското дејство на диазот оксидот е поврзано со две акции-инхибиција на супраспиналните GABA^A рецептори као и истовремената активација на GABA^A спинални рецептори. Затоа агенсите, кои го активираат

супраспиналниот GABA^A рецептор, можат да го преклопат своето дејство со аналгетскиот ефект на диазот оксидот преку инхибиција на активација на десендентните инхибиорни неурони. Ова може да го објасни констатиранитот антагонизам на антиноцицептивните ефекти на диазот оксид со аплицирање на волатилни анестетици, мидазолам и пропофол кај животни.(42,46,47,48,49)

1.10.2. Анестезија

N₂O има добро позната улога во историјата на медицината бидејќи тој претставува првиот агенс кој се користел за хируршка анестезија. И покрај неговата нискапотентност, а со тоа и ограничена анестетичка моќ, N₂O е најраспространетиот агенс кој сè уште се користи при општа анестезија. Со минимум алвеоларна концентрација од 104% кај луѓето, N₂O сам за себе бара висок волуменски процент и хипербарични услови за да се постигне анестезија.(50)

Затоа, поради неговата ниска потентност во клиничката пракса, N₂O генерално се користи за да ја намали минималната алвеоларна концентрација на вториот инхалациски агенс кој се користи за анестезија и да го забрза степенот на индукција (на пример, ефект на втор гас) (51) како и да обезбеди или да ја зголеми аналгетската компонента на општата анестезија.

Општите анестетици како N₂O веќе долго време се претпоставува дека се однесуваат на неспецифичен начин на невронските мембрани, ја менуваат мембранската флуидност и / или имаат влијание врз јонските канали. Но, во последно време се смета дека општите анестетици можат да дејствуваат на еден или повеќе затворени јонски канали кои вклучуваат ГАБА-а, глицин, никотински ацетилхолин, 5-хидрокситриптамин 3 и глутамат рецептори.(52,53)

Меѓу овие затворени јонски канали, ГАБА-А рецепторите се сметаат за главна цел на испарливите и интравенските анестетици. Неколку анестетици се познати

дека го потенцираат дејството на ГАБА во инхибиторниот ГАБА-А рецептор. Самиот N_2O е откриено дека влије врз различните затворени јонски канали. (54,55)

N-метил-D-аспартат (NMDA) тип на глутамат рецептори неодамна се појавија како можна цел на инхалационите анестетици. Студии на хипокампус невроните на култивиран стаорец откриле дека N_2O ги инхибира NMDA - активираниите рецептори во зависност од дозата, но нема ефект врз GABA -активираниите рецептори. (56) Заедно со NMDA антагонизмот, N_2O се смета одговорен за NMDA врските во церебралниот кортекс. (57)

N_2O исто така ја инхибира ексцитотоксичната невродегенерација која е посредувана преку NMDA рецепторите. Слично како и други NMDA антагонисти, невротоксичниот ефект на N_2O е зависен од возраста и е чувствителен на слабеењето од страна на GABA-ергичните лекови. (58,59)

Се смета дека заедничкиот NMDA -рецептор антагонист може да е основа на слични фармаколошки профили на N_2O и кетаминот. Двата анестетика, всушност, предизвикуваат синергична невротоксичност кога се користат заедно. (60)

Од ова досега кажано, доминантно во теоријата за анестетичкото дејство на диазот оксидот е некомпетитивната инхибиција на NMDA субтип на глутамат рецепторите. (56) Значи, инхибиција на глутаматергичната неуротрансмисија зазема централно место во тезата за анестетичкото дејство на диазот оксидот.

Од досега кажаното за аналгетскиот и анестетичкиот ефект на диазот оксидот се поставува едно прашање - Дали постои преклопување на аналгетското и анестетичкото дејство на истиот ?

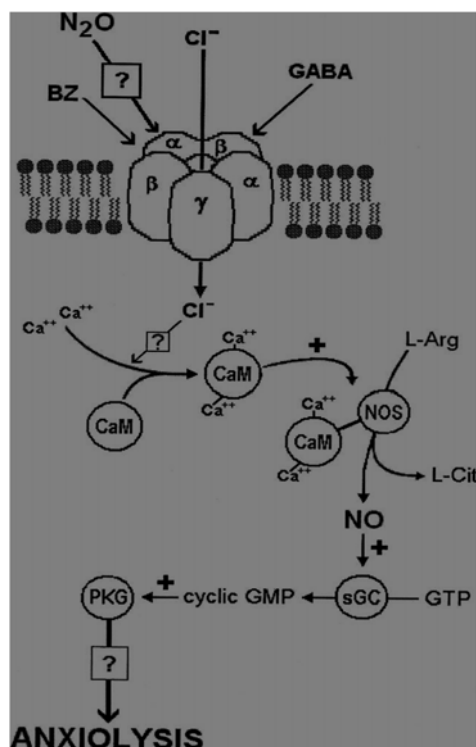
1.10.3. Анксиолиза

Во стоматологијата супанестетички концентрации на N_2O рутински се користеле за предизвикување на умерена седација во денталната хирургија кај вознемирени пациенти.(61)

Минимална и умерена седација (или свесна седација, како што била претходно терминологијата што се користела) е посредувана од администрација на агенси кои предизвикуваат промени во нивото на свеста, сознанието, моторната координација, степенот на анксиозност и физиолошките параметри. Тоа не е дефинирано со специфични лекови или нивните дози, туку од одговорот на пациентот: пациентот мора да ја задржува способноста да одговори целно на вербални команди самостојно или предизвикано со лесна тактилна стимулација. Американската академија за детска стоматологија го прифаќа вдишувањето на комбинацијата азотен оксид / кислород како безбедна и ефикасна техника за намалување на анксиозноста кај детето, адекватна аналгезија, како и подобрување на ефикасната комуникација помеѓу лекарот и пациентот.(62)

Постојат докази дека релаксацијата и ослободувањето од анксиозноста за време на вдишувањето на N_2O е специфичен анксиолитичен ефект кој е независен од аналгетското дејство на N_2O . Механизмите кои се вклучени во ова дејство сè уште не се целосно разбрани.

Од голем број на испитувања направени на стаорци и глупци е утврдено дека постои силна поврзаност меѓу анксиолитичкиот ефект на диазот оксидот и бензодиазепинските механизми во мозокот. (63,64,65,66,67,68,69,70)



Слика 12 Механизам на N₂O индуцирана анксиолиза

Involvement of cyclic GMP-dependent protein kinase in nitrous oxide-induced anxiolytic-like behavior in the mouse light/dark exploration test. Li S, Doss JC, Hardee EJ, Quock RM *Brain Res.* 2005 Mar 15; 1038(1):113-7.

Легенда: BZ- бензодиазепин; GABA- γ -аминобутерната киселина; CaM- калмодулин; NOS- ензим азот оксид синтаза; L-Arg- L-аргинин; L-Cit- L-цитрулин; cyclic GMP- цикличен гванозин монофосфат; PKG- гванозин монофосфат-зависна протеин киназа; sGC- ензим гвалинил циклаза;

Се смета дека N₂O предизвикува активирање на бензодиазепин (BZ) сврзувачките места бидејќи неговите ефекти се блокирани од флумазенил. Оваа акција ја олеснува активацијата на γ -аминобутерната киселина (GABA) на нејзините сврзувачки места, што резултира со прилив на хлоридни јони. Зголемената концентрација на хлоридни јони во невронот може да предизвика активација на

калмодулин (CaM), кој потоа го активира ензимот азот оксид синтаза (NOS). NOS го претвора аминокиселина L-аргинин (L-Arg) во L-цитрулин (L-Cit)) и NO, што го стимулира ензимот гуанилил циклаза на производство на вториот пренесувач цикличен гуанозин монофосфат (cyclic GMP). Цикличниот гуанозин монофосфат, пак, ја стимулира цикличната гуанозин монофосфат-зависна протеин киназа (PKG), што води до анксиолитичкиот ефект на N₂O.

Од сето досега кажано како заклучок за механизмот на дејство на N₂O, може да се каже дека тој има повеќе механизми на дејствување коишто придонесуваат за неговите различни фармаколошки својства.

1.11. Здравствени ефекти на професионална (хронична) изложеност на диазотен оксид

Диазотниот оксид претставува гасовит инхалационен анестетик што значи главен пат на внесување во организмот е преку инхалација, вдишување преку белите дробови. Инхалационите анестетици, меѓу кои и диазотниот оксид, се едни од најчестите професионални загрозувачи на здравјето на персоналот во операционите сали и единиците за интензивно лекување, каде тие доаѓаат во контакт со него, било преку апаратите за општа анестезија каде тој се аплицира при општа анестезија или во ЕИЛ каде се ослободува од дишните патишта на пациентите оперирани во општа анестезија со диазот оксид бидејќи тој се елиминира непроменет во најголем дел при респирација.

1.11.1. Акутна изложеност на диазотен оксид

При акутна изложеност на високи концентрации на диазот оксид, над 50 ppm, се забележени симптоми на:

- вртоглавица,
- тешкотии при дишењето,
- главоболка,
- гадење,
- замор,
- редукција на бројот на белите и црвените крвни клетки,
- вознемиреност,
- тремор,
- намалени моторни и аудио-визуелни вештини,(13)
- намалена умешност на осознавање,(13)
- ексцитација, (15)
- еуфориа (15)
- депресија(15) и
- покачен интракранијален притисок поради хипооксија.

За влијанието на диазот оксидот на внимателноста на персоналот во операционите сали,пред сè, анестезиолозите,биле направени и тестови кои имаат значајна улога во докажувањето на неговото влијание при долготрајна хронична изложеност на големи концентрации.

Внимателноста се дефинира како вклучување на вниманието на умот во откривање или заштита од опасностите, односно заштита на организмот. Затоа се направени тестови со кои се покажува влијанието на анестетичките гасови,

конкретно диазот оксидот на перцепцијата - препознавање на опасностите, донесувањето на одлуки и преземањето акција, односно моторната активност на изложените.

За тестовите биле вклучени 40 здрави машки волонтери. Половина од нив биле изложени 4 часа на амбиентални концентрации од 500 ppm диазотен оксид, колку што изнесувала просечната експозиција во операционите сали, а другата половина на чист воздух. После тој период биле пренесувани во простории со чист воздух и веднаш биле извршувани серија психолошки тестови.

Тестовите покажале дека постои разлика во брзината на реакција, посебно аудио-визуелниот одговор како и мала, но, сепак, значителна и важна разлика во моторниот одговор. Добиените резултати имале големо влијание врз клиничката анестезиологија.(71,72,73,74)

1.11.2. Хронична експозиција на диазот оксид

Акутната експозиција на диазот оксид предизвикува акутни нарушувања, кои со адекватна терапија и третирање можат да бидат отстранети, додека при долготрајна хронична експозиција, што е поврзано со персоналот во операционите сали и единиците за интензивно лекување, последиците по здравјето е многу подолготрајно и оштетувањата се поголеми што директно е во корелација со должината на експозиција и висината на концентрацијата на диазотниот оксид.

Периферен нервен систем

Долготрајна хронична експозиција на диазотниот оксид на периферниот нервен систем предизвикува невролошки симптоми кои започнуваат со трпнење или вкочанетост на рацете или нозете.

Подоцна се јавуваат симптоми кои вклучуваат:

- знакот на Lhermitte,
- нарушување на рамнотежата или одењето,
- неспособност на движење без помош,
- импотенција,
- оштетување на сфинктерот,
- ментални промени,
- дизартрија и
- оштетување на мирисот или вкусот.

Симптомите се слични на оние на субакутна комбинирана дегенерација на 'рбетниот мозок и се смета дека е можно дијазот оксидот да предизвикува нарушување со вклучување во дејството на витаминот B_{12} врз нервниот систем. Сите симптоми се подобруваат со запирање на изложеност на дијазотен оксид.(75)

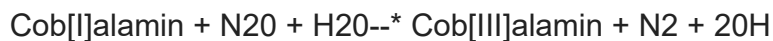
Дејство на дијазот оксидот врз витамин B_{12}

Витаминот B_{12} претставува врзан коензим од метионин синтаза и има тетра-пиролен прстен со моновалентен кобалт во средината. Кобалтот во оваа молекула на B_{12} функционира како носач на метил групата во реакцијата на трансметилација. N_2O дејствува така што го оксидира витаминот B_{12} од активен коб (I) аламин во неактивен коб (III) аламин, кој повеќе не може да функционира како носач на метил група. (76)

Ова го прави метилкобаламинот, метаболит на кобаламинот, неактивен како кофактор на метионин синтазата и ја нарушува конверзијата на хомоцистеин во метионин, која е од суштинско значење за синтеза на миелинот.(77)

Зголемуено ниво на вкупниот хомоцистеин (tHcy) во серумот, според тоа е индикатор за недостаток на кобаламин и биомаркер на N₂O изложеноста.(78,79,80,81)

Банкс и соработниците во 1968 год. пронашле дека диазот оксидот може да го оксидира неензимски кобалтниот атом во редуциран витамин Б₁₂ (кобаламин)(82) како што следува:



Ова откритие има биолошки последици затоа што само едновалентен (редуциран) витамин Б₁₂ е активен *in vivo*. Сепак, ова откритие било заборавено помеѓу голем број на слични забелешки за гасови и преодни метални комплекси, па реакцијата не била призната како клинички важна сè додека Амес и соработниците не ја нашле врската помеѓу N₂O и пернициозната анемија.(83)

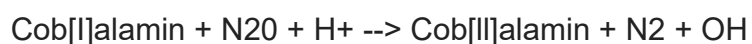
Амес и соработниците откриле дека пациентите изложени на 50% N₂O 6 до 24 часа развиваат мегалобластни промени во клетките на коскената срцевина и дека овие промени се придружени со покачување на деоксиуридин супресионниот тест, кој ја мери *in vitro* способноста на деоксиуридин (dU) да се натпреварува со 3H-тимидин за вградување во ДНК во коскената срцевина . Висок резултат на тестот за супресија на деоксиуридин покажува нарушена конверзија на деоксиуридин монофосфатот во тимидин монофосфат, процес кој во крајна линија зависи од активниот витамин Б₁₂.

Витаминот Б₁₂ е од суштинско значење за функционирање на три ензими кај цицачите: (1) метионин синтаза (метионин синтетазата), кој ја катализира синтеза на метионин и тетраhydrofolат од хомоцистеин и 5-метилтетраhydrofolат; (2) метилмалонил-CoA мутаза, која се залага за трансформација на метилмалонил-CoA во сукцинил-CoA; и (3) леуцин 2,3-аминомутаза што овозможува интерконверзија на леуцин и 3-леуцин. Синтазата и мутаза ензимите се разликуваат во формата на витамин Б₁₂ кофакторот користен и во нивната осетливост на

деактивирање од страна на N2O. Метионин синтазата користи метилкобаламин и веднаш е изложена на влијание на N2O. Мутаза ензимот се потпира на 5-деокси-аденозилкобаламин и, во суштина, е имун на директно инактивирање. Бидејќи кобалтот+ во 5-деокси-аденозилкобаламин е утврдено дека е предмет на оксидација исто како што е во метилкобаламин, се претпоставува дека мутаза може да функционира подеднакво добро со оксидиран кофактор. (84)

Бидејќи витамин Б12-зависниот ензим аминомутаза бил сосема ново откритие, не е испитана неговата поврзаност и деактивација од N2O.(85)

Точно како N2O ја инактивира метионин синтазата е непознато. Последните биохемиски студии укажуваат на тоа дека една варијанта на реакција опишана од страна на Бенкс и соработниците (84) покажува дека можат да настанат и двете реакции - витамин Б12 оксидација и оштетување на ензимот. Во оваа реакција:



создаден е радикал на хидроксил кој е високо реактивен и може да го смени хемиски соседниот синтаза ензим. Во прилог на оваа претпоставка е наодот кај глумци кај кои администрацијата на хидроксил радикал го попречува уништувањето на метионин синтаза од N2O.(86)

Клинички евидентни промени во одговор на N2O експозиција преку инхалација зависат од различни фактори, од кои многу се козависни. Овие фактори го вклучуваат:

1. интензитетот, времетраењето и видот на изложеност на N2O,
2. степенот на активирање на метионин синтаза и времето и начинот на обновување,
3. степенот до кој телесните резерви и исхраната (вклучувајќи витамини и / или аминокиселински додатоци) го неутрализираат биохемискиот блок предизвикан од N2O,
4. чувствителноста на важни биохемиски процеси да бидат подлога за редукција и

5. на чувствителноста на ткивата на промените на засегнатите биохемиски процеси.

Првиот фактор е под контрола на експонираните индивидуи, односно може да се контролира. Иако Фактор 1 е под контрола на клиничарите кои го употребуваат диазот оксидот за медицински цели, потребно е да се внимава на тоа како и до кој степен на изложеност треба да се контролира.

Фактор 3, исто така, потенцијално може да се промени, како и употребата на агенси за да се спречи „биохемиски“ токсичноста од N_2O . Иако биохемиската основа за токсичност е силно поддржана, останува можноста дека другите аспекти на N_2O фармакологијата можат да придонесат кон здравствени ризици поврзани со изложување на диазот оксид.(91)

Тие вклучуваат формирање на токсични материи во текот на метаболизмот на N_2O од цревните бактерии(87) и интеракција со ендогениот опиоиден систем што доведува до такви физиолошки нарушувања како намалено ослободување на лутеинизирачки рилизинг хормон.(88)

При пролонгирана експозиција на диазот оксид, настанува инхибиција на клеточната пролиферација на формираните крвни елементи што води до мегалобластна анемија, леукопенија и тромбоцитопенија.(89,90,91)

Биохемиското закрепнување од изложеност на клинички концентрации на N_2O не започнува сè додека изложеноста на вдишувањето на гасот не се прекине. Податоците укажуваат на тоа дека може да се потребни неколку дена за целосно враќање на активноста на метионин синтаза . (92,90)

Бавен пресврт на N_2O токсичноста ја зголемува можноста дека повторувачка изложеност може да доведе до кумулативен ефект. Клиничките импликации на интеракцијата помеѓу N_2O и витамин B_{12} се разгледани од страна Nunn and Chanarin.(93)

Како што е докажано диазот оксид предизвикува ирреверзибилна деактивацијата на метионин синтаза која е зависна од витамин B_{12} , нарушувањата во клеточната

пролиферација со мегалобластна анемија, генерално, се доста мали. Сепак, континуирана администрацијата после 24 часа или повторена администрација почесто од еднаш на секои 3 до 4 дена, ќе резултира со леукопенија и мегалобластни промени.

Хронична експозиција на диазот оксид на автономниот нервен систем

Автономните манифестации можат да се разликуваат во зависност од нивоата на азотен оксид. При пократкотрајна изложеност, постои доминација на алфа-адренергичната стимулација (зголемен периферен васкуларен отпор и покачување на крвниот притисок). Од друга страна, при изложеност на повисоки концентрации подолг временски период, постои доминација на бета-адренергична активација со зголемен срцев аутпут, зголемени отчукувањата на срцето, покачување на крвниот притисок, зголемен мускулен проток на крв и намален системски васкуларен отпор. (94)

Хепатално дејство при хронична експозиција на диазот оксид:

Диазот оксидот предизвикува умерено покачување на тонусот на симпатичниот нервен систем со последователно умерена вазоконстрикција на спланхничниот васкуларен систем што доведува до намалување на прталниот крвен проток и умерена вазоконстрикција на хепаталниот артериски систем. Од порано се знае дека диазот оксидот е инхибитор на ензимот метионин синтетаза во хепарот и ова може да доведе до токсично хепатално оштетување .(95)

Уринарен систем-

Мало, но сепак за одбележување значително зголемување на инциденцата на бубрежни каменчиња се пронајдени кај мажи професионално изложени на диазотен оксид .(96)

Хронична експозиција на диазот оксид врз хематопоеитичен систем-

При хронична експозиција настанува депресија на коскената срцевина, односно настануваат мегалобластни промени во коскената срцевина и абнормален тест на супресија на деоксиуридинот. Овој тест е индикативен за абнормален метаболизам на витамин Б₁₂. (97)

Имунолошки нарушувања при хронична експозиција на диазотен оксид:

Диазот оксидот, исто така, предизвикува депресија на производство на леукоцити, нивната подвижност, мотилитет, како и хемотаксија на леукоцитите, со што посредно влијае на клеточниот имунитет.(95)

Имунолошки нарушувања како резултат на хронична изложеност се документирани.(98)

Кај голем број од персоналот во операционите сали се појавува очигледна слабост и повторувачки инфекции со редуциран број на леукоцити, додека во дел од персоналот постои нарушување во крвната слика.

Тератогеност

Инциденцата на спонтан абортус се зголемува кај жените изложени на диазотен оксид. Се смета, но не е докажано, дека постои зголемена инциденца на конгенитални аномалии кај потомството на жените професионално изложени на диазотен оксид за време на бременоста, како и на спонтан абортус кај жените на професионално изложени мажи на диазотен оксид.(99)

Не се пронајдени негативни ефекти во бременоста кај жени кои професионално биле изложени на диазот оксид, но сите анестезии биле

краткотрајни 20-30 мин. и спроведени во тек на втор триместар. (во ретроспективна студија на 175 бремености) (100)

ДНА оштетување при професионална екпозиција на диазот оксид

Оштетувањето на ниво на дезоксирибонуклеинската киселина, односно хромозомите, било предмет на многу полемики и студии кај професионална изложеност на анестетички гасови, диазотен оксид во случајот. Докажано е дека диазот оксидот има генотоксичност, односно предизвикува оштетувања на ниво на хромозомите за што бил користен комет тестот за анализа на лимфоцитите во периферната крв кај експонираниот персонал. Од анализите е утврдено сигнификантно зголемување на оштетувањето на ДНА. (101, 102, 103, 104, 105, 106)

Карциногеност

Не постојат доволно докази за карциногеност на диазотниот оксид. (12, 99)

Мутагеност

Диазотниот оксид не е мутаген. (99)

1.12. Нормативи за загадување на операционите сали

Во согласност со здравствените нарушувања кои ги предизвикува диазотниот оксид во светот и во Европа, поставени се нормативи за дозволна полуција со овој гас.

Според актуелните технички прописи во Република Македонија граничната вредност на изложеност на диазотен оксид не е дефинирана со посебен акт. Во најголем дел од европските регулативи, кои нашата држава е должна да ги имплементира, јасно се поставени и дефинирани границите на изложеност.

Имајќи ја ваквата состојба во предвид, во овој труд се елаборирани граничните вредности на изложеност за овој анестетички гас, како и методите на мониторинг кои најчесто се применуваат при контрола на изложеноста на диазот оксид.

1.12.1. Гранични вредности на изложеност на диазотен оксид

Минималните барања за обезбедување на здравјето на вработените од ризиците поврзани со влијанието на хемиските супстанции кои се присутни во работната средина на национално ниво се регулирани со посебен Правилник за минималните барања за безбедност и здравје при работа на вработени од ризици поврзани со изложување на хемиски супстанции.(107)

Согласно овој Правилник граничната вредност на изложеност е дефинирана како просечна концентрација на опасни хемиски супстанции во воздухот на работното место, во зона на дишење, која, обично, не предизвикува штета врз здравјето на работникот доколку работникот е изложен 8 часа на ден / 40 часа неделно полно работно време, при нормални услови и микроклима (природна светлина 20°C и 101,3 kPa). Најчесто концентрацијата на хемиската штетност се изразува во единица волумен во mg/m³ или во ml/m³ (ppm).

Дополнително, за одредени супстанции се дефинираат и т.н. краткотрајни вредности на изложеност кои претставуваат концентрација на хемиски супстанции во воздухот на работното место внатре во зона на дишење, на која работникот без опасност по здравјето може да е изложен на покусо време. Изложеноста на краткотрајни вредности може да трае највеќе 15 минути и не смее да се повтори повеќе од четири пати во работната смена, при што меѓу две изложености на оваа концентрација мора да измине најмалку 60 минути.

Овој Правилник, иако во најголем дел е усогласен со релевантните европски директиви 2006/15/ЕЕС и 2009/161/ЕЕС, не ја дефинира граничната вредност за изложеност на диазотен оксид.

Сепак гранични вредности за изложеноста на диазот оксид се поставени во најголем број земји членки на: ЕУ, САД, Канада, Австралија, Сингапур, Кореја и други.(108,1,2)

Карактеристично е што граничните вредности дефинирани од страна на различните институции и тела варираат во релативно широк дијапазон и имаат различен пристап при дефинирање на опфатот и формата на истите.

Националниот институт за безбедност и здравје при работа (National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH) на САД и Агенцијата за безбедна работа (Safety Work Agency) од Австралија, препорачуваат максимална просечна изложеност од 25 ppm по анестетичка процедура, без да се специфицира просечното траење на процедурата .(2)

Американската конференција на владини индустриски хигиеничари (American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH), како и надлежните министерства и агенции на: Белгија, Данска, Нов Зеланд, Сингапур, Виетнам, Колумбија, Јордан, Аргентина, Бугарија и Јужна Кореја пропишуваат просечна гранична вредност на изложеност од 50 ppm при 8 часовна дневна изложеност за 40 часа неделно работно време.(108, 2)

Кај поголем дел од европските земји како: Германија, Италија, Норвешка, Шведска, Швајцарија, Велика Британија и Финска пропишуваат просечна гранична вредност на изложеност од 100 ppm (180 mg/3) при 8 часовна дневна изложеност за 40 часа неделно работно време, иако пропишаната гранична вредност од 100 ppm во моментот е предмет на ревизија од страна на Британската комисија за безбедност и здравје.(108)

Вредностите, дефинирани од страна на агенциите, во најголем дел се резултат на критичка анализа на досега публикуваните научни истражувања и обемни епидемиолошки студии, иако според Rooks (109), нивото од 25 ppm препорачано од NIOSH во САД е повеќе резултат на принципите на предострожност, отколку на квантитативни податоци. Голем број автори, според Yagiela,(2) сугерираат дека

просечна 8 часовна изложеност од 100 ppm или просечна изложеност од 400 ppm по една анестетичка процедура, обезбедуваат доволно ниво на заштита на изложениот персонал и би можеле да бидат постигнати со расположливите методи на контрола.

Табела 1. Гранични вредности на изложеност

Организација	Гранична вредност	Форма	Статус
САД (NIOSH) и Австралија (Safe Works)	25 ppm	временски просек за една анестетичка процедура	препорачана вредност
САД (ACGIH), Белгија, Данска, Нов Зеланд, Сингапур, Виетнам, Колумбија, Јордан, Аргентина, Колумбија, Бугарија и Јужна Кореја	50 ppm	временски просек за период од 8 часа	задолжителна вредност
Германија, Италија, Норвешка, Шведска, Швајцарија, Велика Британија и Финска	100 ppm	временски просек за период од 8 часа	задолжителна вредност

Дополнително, согласно препораките за класификација на хемиските супстанции (Директива 93/21/ЕЕС), а поради можните ефекти врз фертилитетот-плодноста и неродениот плод, диазот оксидот е класифициран во категорија 3 и задолжително пакувањата на оваа супстанца се означуваат со R62 (можен ризик за нарушување на плодноста) и R63 (можен ризик за плодот).(110)

Покрај граничните вредности, голем број агенции, како OSHA од САД, препорачуваат и минимални услови на примена на овој гас, па така, според оваа агенција, задолжителна е континуирана вентилација на просториите каде се аплицира овој гас, со 8 до 20 измени на час без рециркулација на воздухот. Дополнително, сите уреди со кои се аплицира гасот мораат да имаат вградени системи за локална вентилација (евакуација) кој ќе обезбеди константен негативен притисок во зоната на ослободување на гасовите во атмосферата и нивно извлекување надвор од просторијата.(109)

1.12.2. Методи на мониторинг

Дефинирањето на нивоата на изложеност на персоналот во реални услови во најголема мера зависи од расположливоста на целите на мониторингот и условите на примена. Поради специфичноста на условите на примена (операциони сали и соби за реанимација), која било стратегија треба да го минимизира влијанието на редовните процеси на работа, а притоа да се обезбедат доволно прецизни информации за изведување релевантни заклучоци. Имајќи ги во предвид спецификите на условите на примена, методите на мониторинг варираат во широк дијапазон, како од аспект на применетата стратегија, така и од аспект на опремата и методите на анализа.

Во најголем број случаи, процената на изложеност на дијазотен оксид е вршена врз основа на комбинација на мерења на амбиенталните концентрации на стратешки локации и мерења на персоналната изложеност за одредени временски периоди.(108,1,2,3,4,5,111,112,113)

Амбиенталните концентрации се мерени со статички инструменти, најчесто со разни типови на инфрацрвени спектрофотометри како, на пример, Bruel & Kjaer 1302 или Foxbro Miran, лоцирани во непосредна близина на локацијата за земање примероци или поврзани преку автоматски предизвикувачи со повеќе локации од зоната на интерес.(114, 4, 5)

Персоналната изложеност е одредувана преку активно земање на примероци од зоната на дишење на персоналот, со фиксни или мобилни пумпи за предизвикување и субсеквентна анализа на примероците со спектрофотометрија. Поради можната интерференција со јаглерод диоксидот кај спектрофотометрите се мерени концентрациите на јаглерод диоксид и е вршена корекција на резултатите.(1,2,3,4,5,111,112)

Овие методи вообичаено вклучуваат поврзаност на персоналот со опремата преку флексибилни црева, што значително го ограничува движењето на персоналот и го менува вообичениот начин на работа. Од друга страна, значително попрактична и во поново време сè почеста е употребата на пасивни дифузни семплери (цевки или значки) со молекуларни сита, кои субсеквентно се анализираат со гасна хроматографија GC-ECD во соодветни лаборатории. Сепак примената на овие мерни техники е лимитирна со постоењето на соодветни лаборатории во близина на местата на предизвикување, како и со прецизноста која во голема мера зависи од условите на примена.

Бидејќи на национално ниво не е дефинирана граничната вредност за изложеност на диазотен оксид, како референтна вредност во нашето истражување се користени препорачаните вредности кои се дефинирани во поголем дел од европските земји. Во Германија, Италија, Норвешка, Шведска, Швајцарија, Велика Британија и Финска се пропишува просечна гранична вредност на изложеност од 100 ppm (180 mg/3) при 8 часовна дневна изложеност за 40 часа неделно работно време (x).

2.0. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Познато е дека хроничната експозиција на анестетички гасови во хируршките операциони сали влијае врз здравјето на медицинскиот персонал кој работи во непосредна близина до изворот на овие гасови. Овој проблем до денес сè уште не е истражуван во нашата земја.

Земајќи го во предвид фактот дека во нашата земја не постојат научно издржани податоци за нивоата на изложеност на анестетички гасови и асоцираните здравствени ефекти, посебно во помалите медицински центри во Република Македонија (кои вообичено се послабо технички опремени), сметам дека тоа претставува предизвик и доволен мотив да се изработи докторска теза со овие истражувања.

3.0. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. По пат на квантитативна и квалитативна анализа **да се дефинира реалната изложеност на N₂O на персоналот кој работи во операционите сали;**

Да се одреди **дневното просечното** ниво на експозиција на анестетичкиот гас диазотен оксид кај лекарите и сестрите анестетичарки и инструментарки кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип според оддели;

- Да се одреди просечното **ниво на експозиција** на анестетичкиот гас диазотен оксид **според часови во текот на работното време** кај лекарите и сестрите анестетичарки и инструментарки кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип;

- Да се спореди просечното ниво на изложеност на анестетичкиот гас диазотен оксид кај лекарите и сестрите анестетичарки и инструментарки кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип, со просечната изложеност на гасот кај лекарите и сестрите анестетичарки и инструментарки кои работат во Општа болница – Кочани и Клиника за уво, нос и грло во Скопје.
- 2. Да се прикажат **здравствените ефекти асоцирани со акутна и хронична изложеност на анестетичкиот гас N₂O** кај персоналот кој работи во операционите сали во Клиничка болница – Штип.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Мерење во амбиентална средина

Според дизајнот, трудот претставува комбинирана студија, трансверзална и студија на случај-контрола (Case control study) кои се спроведени во две етапи.

Во првата етапа, која претставува трансверзално проучување, спроведено е персонално мерење на изложеност/експонираност на анестетичкиот гас диазотен оксид кај здравствените работници во операционите сали во Клиничката болница во Штип, Општа болница - Кочани и операционите сали на Клиниката за уво, нос и грло во Скопје, во периодот од 1.1. 2014 до 31.3. 2014 година.

Групата на експонираниот персонал (A=97 вработени) е составена од целиот медицински персонал кој работи во операционите сали во Клиничката болница во Штип (74 лица), Општа болница во Кочани (11 лица) и Клиниката за уво, нос и грло во Скопје (12 лица). Од нив, A₁се 85 здравствени работници кои се вработени во технички послабо опремени центри, односно во операционите сали од Клиничката

болница Штип и Општата болница во Кочани, а дел од испитаниците A₂ се 12 вработени во технички подобро опремената Клиника за уво, нос и грло во Скопје, снабдена со додатоци за намалување на полуцијата. Сите 97 испитаници се подложени на директни мерења за да се одреди степенот на нивната изложеност на анестетичкиот гас N₂O.

Овој реперзентативен примерок го опфаќа персоналот присутен во операционите сали (A=97), односно лекарите – анестезиолози, кои при работа се наоѓаат веднаш до изворот на загадување (во случајов апаратот за анестезија), операторите - хирурзи, уролози, гинеколози-акушери, ортопеди-трауматолози и оториноларинголози кои се на растојание поголемо од 2 метра од изворот на полуција, како и медицинските техничари - анестетичари кои се директно до изворот на загадување - во растојание до 2 м и мед.техничари-инструментарки кои се на растојание поголемо од 2 м.

Концентрацијата на анестетичкиот гас диазотен оксид е одредувана по пат на директни персонални мерења со електрохемиски инструмент, со опција за даталогинг, по случаен избор во 18 работни дена, во периодот од 1.1.2014 до 31.3.2014 година. Испитаниците, лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки), електрохемискиот инструмент го носеа на својата работна облека, при што беше овозможен континуиран 8 часовен мониторинг во нивната реална микросредина (услови на работа и вид на активности).

Користениот електрохемискиот инструмент претставува специјален гас анализатор G 200-Bedfont Scientific Ltd, England, специјално дизајниран за мерење на диазот оксид во болниците, со инфрацрвен сензор со висока прецизност, опсег од 0-1.000 ppm, резолуција 1 ppm, точност $\pm 5\text{ppm}$ за 0-100ppm по калибрација, односно $\pm 1.5\%$ за 101ppm и повеќе. Со него се изведуваат директни мерења во реални услови и истиот се калибрира пред секое мерење. (слика 1)

Слика бр. 1. Гас анализатор G 200-Bedfont Scientific Ltd, England.



4.2. Клинички испитувања

За потребите на втората етапа од истражувањето (студија случај-контрола) селектирана е контролна група (Б=20 партиципенти), односно персонал кој воопшто не е изложен на дејството на диазотен оксид, вработени на Одделот за внатрешни болести и Одделот за неврологија во Клиничка болница-Штип.

За одредување на присутноста на одредени здравствени ефекти асоцирани со акутна и хронична изложеност на анестетичкиот гас N_2O кај персоналот кој работи во операционите сали во Клиничка болница – Штип, беше подготвен посебно дизајниран анкетен прашалник (во прилог), кој анонимно го пополнија сите испитаници од двете испитувани групи (изложени и неизложени – контролна група). Прашалникот вклучува податоци за :

- субјективните тегоби очекувани при експонираност на диазотен оксид, односно субјективната перцепција на партиципентите како и
- објективните медицински состојби-физиолошки мерења на партиципентите:

-артериски крвен притисок,

-пулс,

-ЕКГ и

-лабораториски анализи: хемоглобин, серумско железо и хепатални ензими.

4.3. Статистички метод:

Дистрибуцијата на квантитативните податоци од истражувањето е тестирана со Test for normality: Kolmogorov-Smirnov test и Shapiro-Wilks W test. Дескрипција на квантитативните податоци е направена со мерките на централна тенденција (аритметичка средина/просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација), а на квалитативните со односи и пропорции. Тестирање на значајност на разликите меѓу две аритметички средини кај независните примероци (доктори/сестри) при правилна дистрибуција е направено со Student – t test за независни примероци, а при неправилна дистрибуција со непараметарскиот Mann-Whitney U Test. За одредување на значајност на разлики помеѓу три и повеќе аритметички средини кај независните примероци е користена Kruskal-Wallis ANOVA. Тестирање на значајност на разликите меѓу две пропорции кај независните примероци (експонирани/неекспонирани) е направено со непараметарскиот Mann-Whitney U Test. Ризикот за појава на одредени здравствени ефекти асоцирани со акутна и хронична изложеност на анестетичкиот гас N₂O е пресметуван со Odds ratio (OR) и Relative Risk (RR). За сигнификантни се сметани сите оние резултати каде вредноста на $p < 0,05$ со CI = 95%.

5.0. РЕЗУЛТАТИ

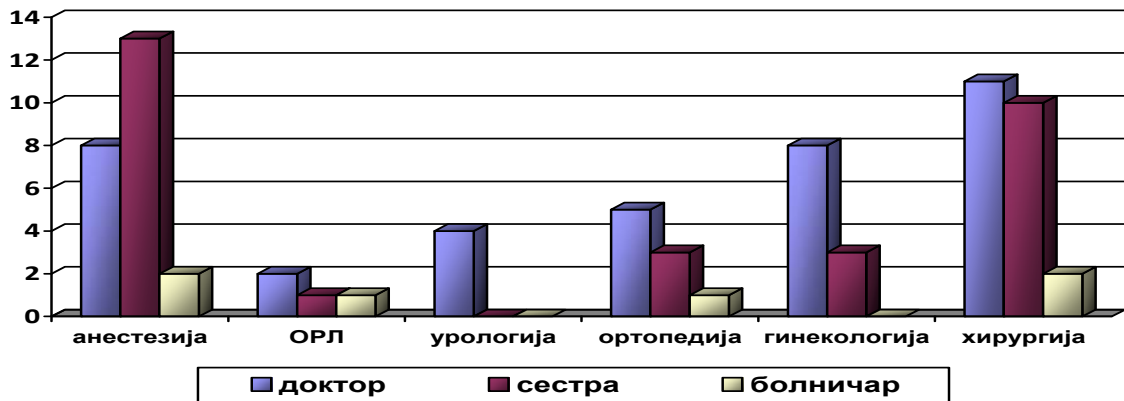
5.1. Ниво на експозиција на анестетичкиот гас

Со цел да се одреди дневното просечно ниво на експозиција на анестетичкиот гас диазотен оксид кај лекарите, сестрите анестетичарки и инструментарки и болничари кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип според одделенија, во истражувањето се вклучени вкупно 74 здравствени работници. Кај сите нив мерена е 8 часовната изложеност на анестетичкиот гас во текот на 18 работни дена (вкупно 1332 мерења), во периодот од 1.1.2014 до 31.3.2014 година. (табела бр. 1 и графикон бр. 1)

Табела бр. 1- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија

Одделение	Лекари	Сестри	Болничари	Вкупно
Анестезиологија	8	13	2	23
Оториноларингологија	2	1	1	4
Урологија	4	/	/	4
Ортопедија	5	3	1	9
Гинекологија	8	3	/	11
Хирургија	11	10	2	23
Вкупно	38 (51,35%)	30 (40,54%)	6 (8,11%)	74 (100 %)

Графикон 1 . Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според оддели.

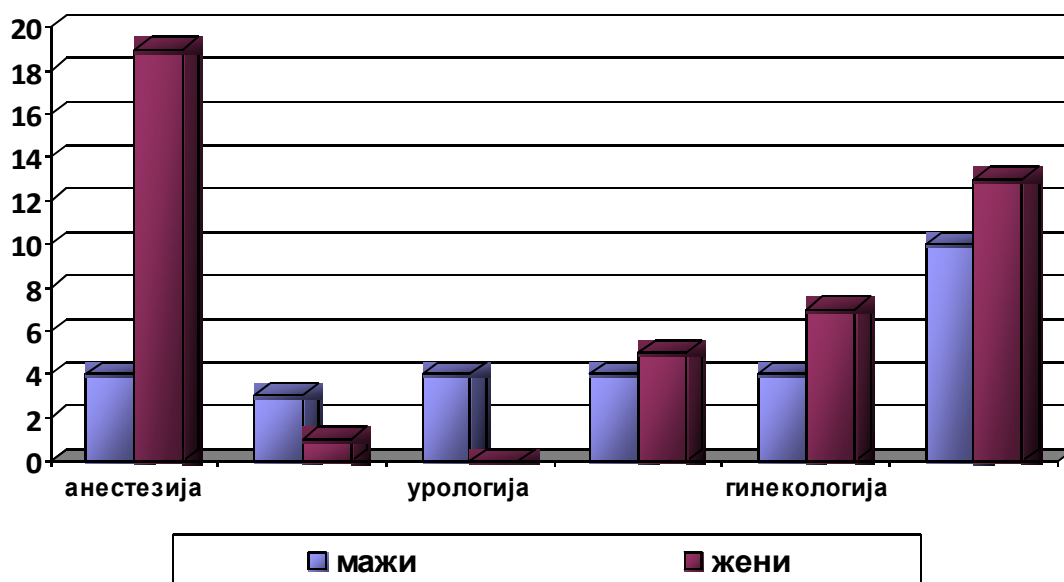


На табела 2 и графикон 2 е дадена дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и пол. Од вкупно 74 лица кои се вклучени во истражувањето од оваа болница 29(39,2%) се мажи, а 45(60,8%) се од женски пол.

Табела 2- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и пол

Одделение	Пол		Вкупно
	мажи	жени	
Анестезиологија	4 (17.39%)	19 (82.61%)	23
Оториноларингологија	3 (75.0%)	1(25.0%)	4
Урологија	4 (100.0%)	0 (0.0%)	4
Ортопедија	4 (44.44%)	5 (55.56%)	9
Гинекологија	4 (36.36%)	7 (63.64%)	11
Хирургија	10 (43.48%)	13 (56.52%)	23
Вкупно	29	45	74 (100 %)

Графикон 2 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и пол

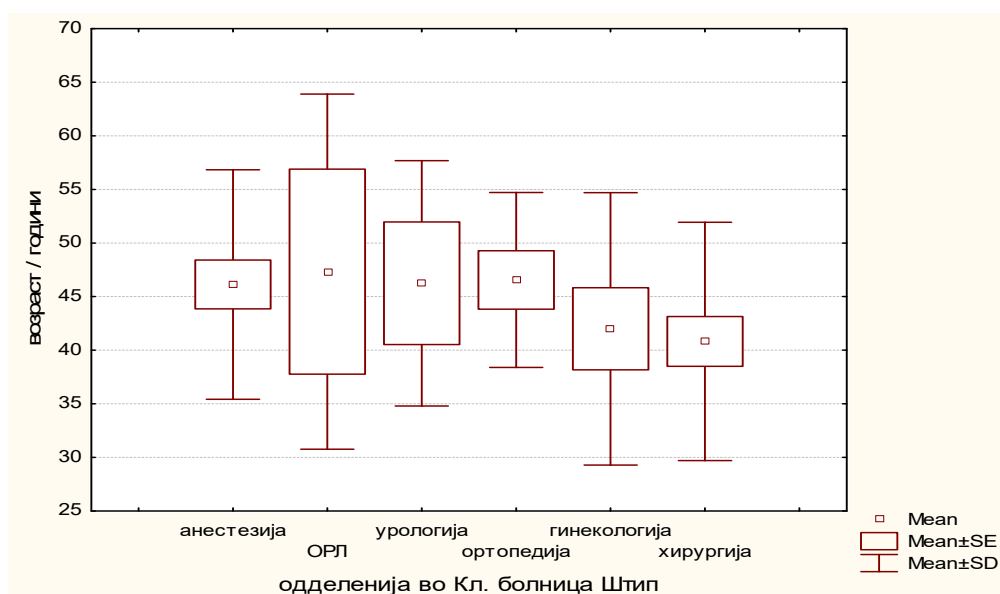


Просечната возраст на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип изнесува $43,91 \pm 11,07$ години. Најмладиот е на возраст од 24 години, а највозрасниот има 64 години. Анализата на варијанса покажа дека нема значајни разлики во однос на возраста на здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 3,96$ $p = 0,5545$). На табела број 3 и графикон број 3 се дадени средните вредности на возраста во години според одделенија.

Табела 3- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и возраст

Одделение	Возраст / години			
	просек	СД	min	Max
Анестезиологија	46.13	10.701	27	64
Оториноларингологија	47.33	16.56	30	63
Урологија	46.25	11.44	35	58
Ортопедија	46.55	8.15	34	55
Гинекологија	42.00	12.70	24	63
Хирургија	40.82	11.12	26	57
за сите вкупно	43.91	11.07	24	64

Графикон 3 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и возраст



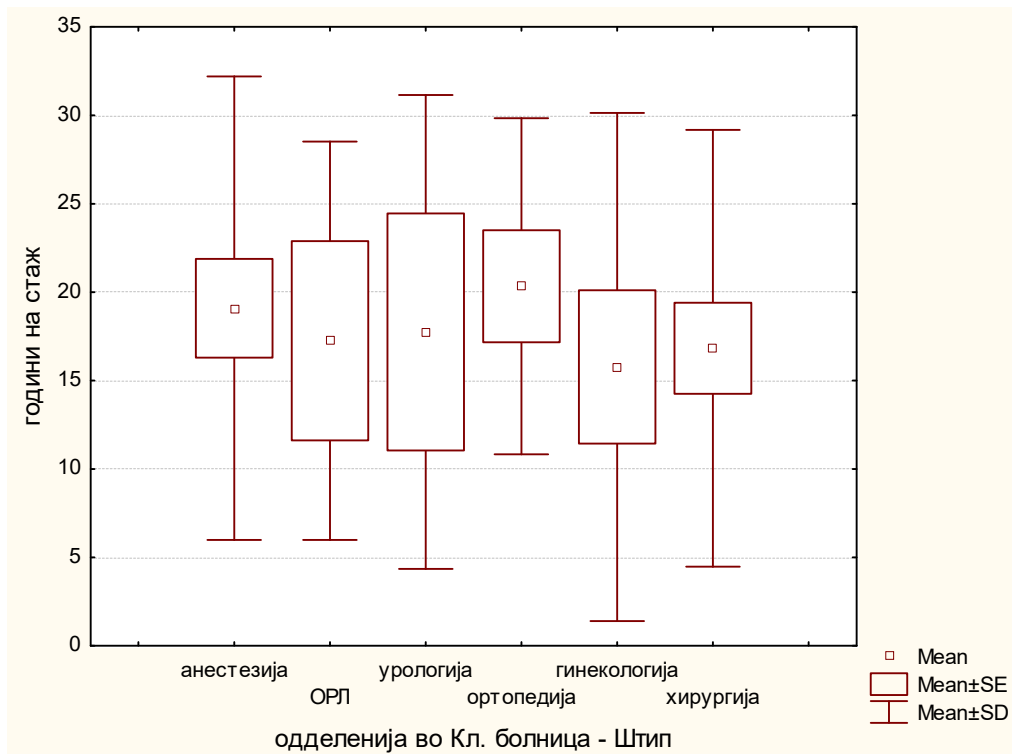
Здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип, имаат просечен работен стаж од $17,85 \pm 12,26$ години (од мин. 1 год. до максимум 45 години). Анализата на варијанса покажа дека нема значајни

разлики во однос на бројот на години на работен стаж кај здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 1,27$ $p = 0,9376$). На табела број 4 и графикон број 4 се дадени средните вредности на работниот стаж во години според одделенија.

Табела 4- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и години на стаж

Одделение	Години на стаж			
	просек	СД	min	Max
Анестезиологија	19.09	13.10	1	40
Оториноларингологија	17.25	11.26	7	27
Урологија	17.75	13.40	6	33
Ортопедија	20.33	9.50	8	33
Гинекологија	15.77	14.36	1.5	45
Хирургија	16.82	12.35	1	38
за сите вкупно	17.85	12.26	1	45

Графикон 4 Дистрибуцијата на здравствените работници од операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и стаж

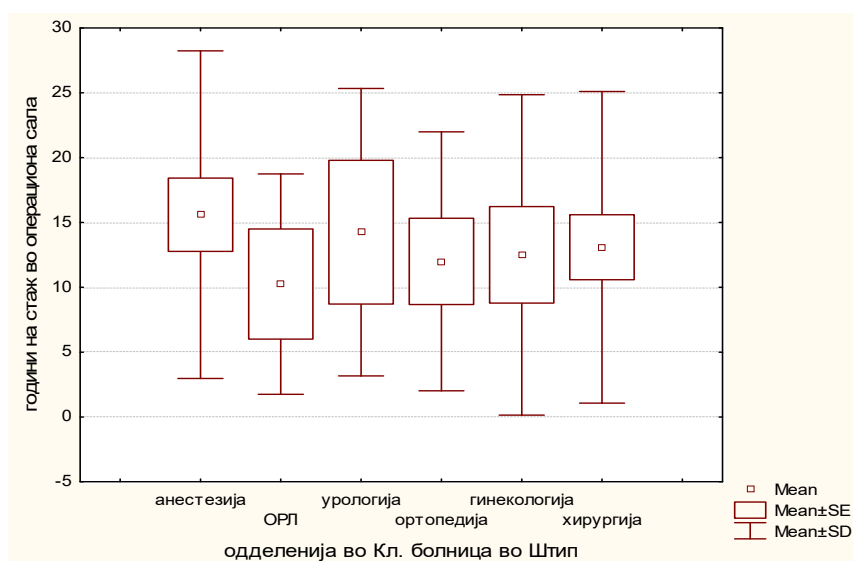


Здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип имаат просечен работен стаж во операциона сала од $13,47 \pm 11,52$ години (од мин. 1 год до максимум 42 години). Анализата на варијанса покажа дека нема значајни разлики во однос на бројот на години на работен стаж во операциона сала кај здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 0,947$ $p = 0,9667$). На табела број 5 и графикон број 5 се дадени средните вредности на работниот стаж во години во операциона сала според одделенија.

Табела 5- Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничката болница во Штип според одделенија и години на стаж во операционите сали

Одделение	Години на стаж во операциона сала			
	просек	СД	min	max
Анестезиологија	15.60	12.63	1	40
Оториноларингологија	10.25	8.50	6	23
Урологија	14.25	11.09	6	30
Ортопедија	12.00	9.98	3	28
Гинекологија	12.50	12.35	1	42
Хирургија	13.08	12.02	1	38
за сите вкупно	13.47	11.52	1	42

Графикон 5 Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничката болница во Штип според одделенија и години на стаж во операционите сали



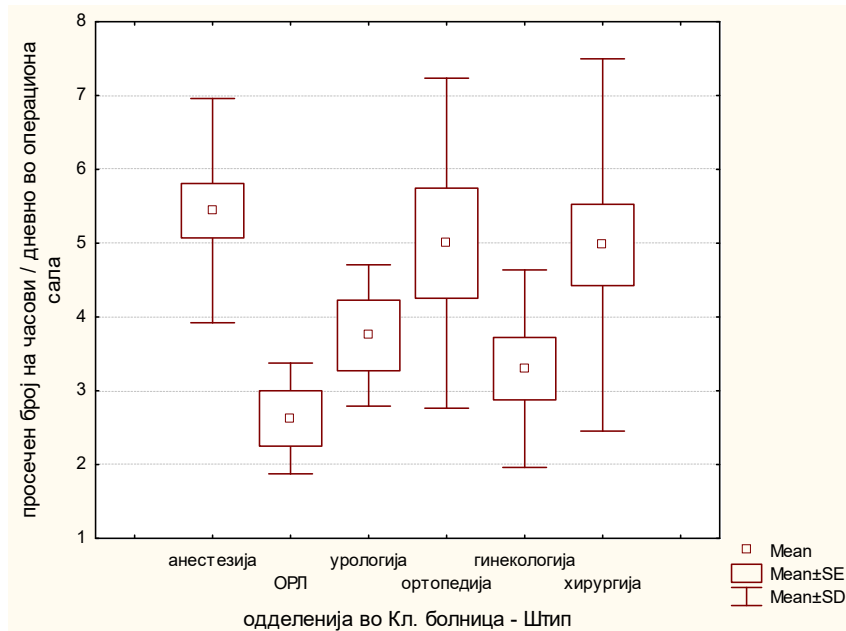
Здравствените работници, кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип, дневно поминуваат просечно по $4,62 \pm 2,08$ часа (од мин. 1 час

до максимум 10 часа) во операционите сали. Анализата на варијанса покажа дека има значајни разлики во однос на бројот на поминати часови во операциона сала кај здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $N = 13,667$ $p = 0,0179$). На табела број 6 и графикон број 6 се дадени средните вредности на дневниот број на часови поминати во операционите сали според одделенија.

Табела 6- Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничка болница во Штип според одделенија и просечен број на часови дневно во операционите сали

Одделение	Просечен број на часови во операциона сала			
	просек	СД	min	Max
Анестезиологија	5.44	1.52	1	7
Оториноларингологија	2.62	0.75	2	3.5
Урологија	3.75	0.96	3	5
Ортопедија	5.00	2.24	2	7
Гинекологија	3.30	1.34	1	6
Хирургија	4.97	2.52	1	10
за сите вкупно	4.62	2.08	1	10

Графикон 6 Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничка болница во Штип според одделенија и просечен број на часови во операционите сали



На табела 7 е прикажана значајноста на разликите во однос на просечниот број на часови дневно кои здравствените работници го поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија.

Според Mann-Whitney U Test-от, здравствените работници од одделението за анестезија значајно повеќе се присутни во операционите сали, во однос на нивните колеги од одделенијата за ОРЛ, урологија и гинекологија. Помеѓу здравствените работници од одделот за анестезија и одделите за ортопедија и хирургија, нема значајни разлики во однос на просечниот број на часови дневно поминати во операционите сали.

Значајна разлика беше нотирана и помеѓу кадарот од Хирургија и Гинекологија – хирурзите значајно повеќе се присутни во операционите сали наспроти колегите гинеколози.

Разликите помеѓу сите останати здравствени работници од одделите кои беа вклучени во истражувањето, во однос на просечниот број на часови поминати во операциона сала не се значајни. (табела бр. 7)

Табела 7- Значајност на разлики во однос на просечниот број на часови дневно кои здравствените работници го поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија

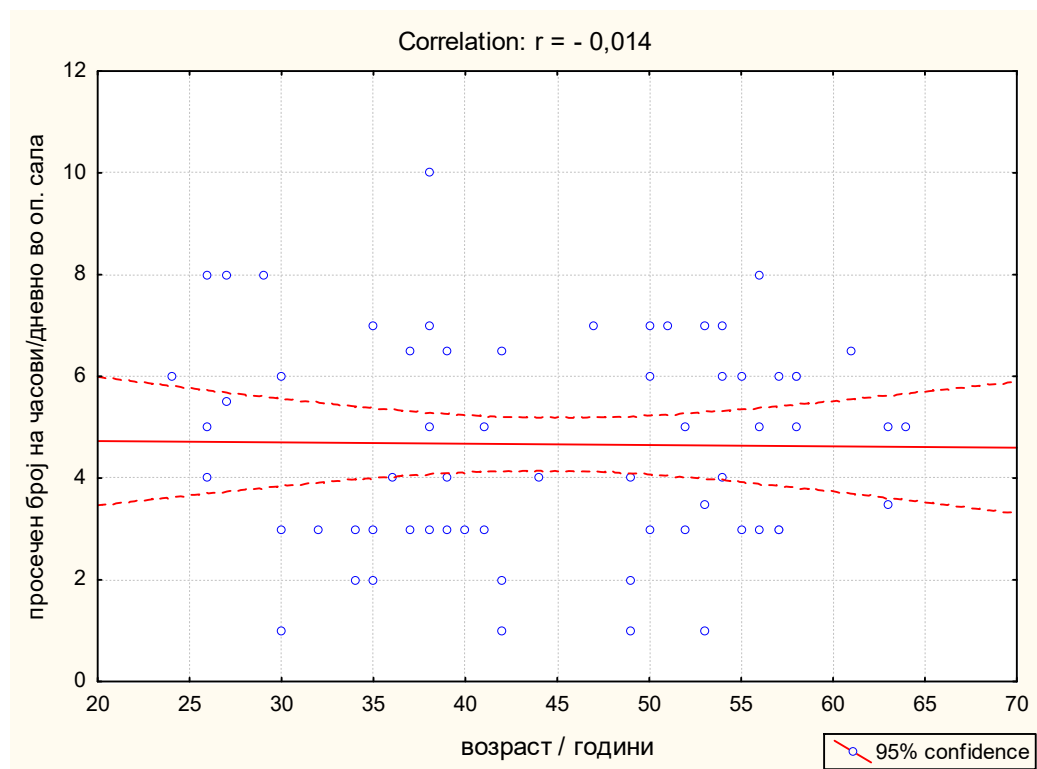
Одделенија	Mann-Whitney U Test
Анестезија – ОРЛ	Z = 2,64 p = 0,0082*
Анестезија - Урологија	Z = 2,16 p = 0,0260*
Анестезија – Ортопедија	Z = - 0,101 p = 0,9141
Анестезија – Гинекологија	Z = 3,18 p = 0,0014*
Анестезија - Хирургија	Z = 0,85 p = 0,3914
ОРЛ – Урологија	Z = - 1,44 p = 0,1489
ОРЛ – Ортопедија	Z = - 1,66 p = 0,0951
ОРЛ – Гинекологија	Z = 0,43 p = 0,3883
ОРЛ – Хирургија	Z = - 1,87 p = 0,0617
Урологија – Ортопедија	Z = - 0,86 p = 0,3854
Урологија – Гинекологија	Z = 0,91 p = 0,3639
Урологија - Хирургија	Z = - 0,94 p = 0,3484
Ортопедија – Гинекологија	Z = 1,62 p = 0,1049
Ортопедија - Хирургија	Z = 0,0 p = 1,0
Гинекологија - Хирургија	Z = - 1,99 p = 0,0416*

*статистички значајна разлика

Во истражувањето се вклучени и просечниот број на часови дневно кои ги поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип. Направена е линеарна корелација помеѓу овие две варијабли.

Со цел да се одреди дали има корелација помеѓу возраста на здравствените работници од сите одделенија за кои Pearson – коефициент на корелација ($r = -0,014$) покажа дека нема асоцираност помеѓу овие две варијабли од интерес, односно постарите и помладите колеги, кои работат во операционите сали, поминуваат просечно еднаков број на часови дневно во операционите сали. Корелацијата е многу слаба и незначителна

Графикон 7 -Корелација помеѓу возраста на здравствените работници и просечниот број на часови дневно кои ги поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип



На табела 8 и графикон 8 се прикажани најниските средни вредности на N_2O (ppm) во операциони сали во Штип, измерени во текот 18 дена кај лекарите и

сестрите (анестетичарки и инструментарки) од Одделението за анестезија и сите други одделенија кои имаат оператива и се вклучени во истражувањето.

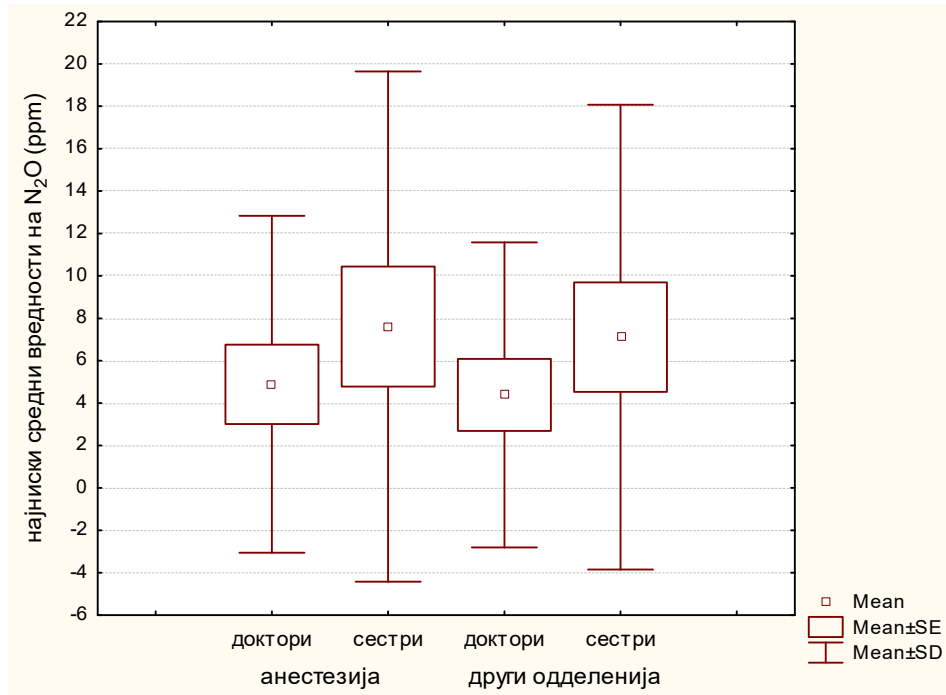
Во однос на најниските измерени вредности, нема значајни разлики во изложеноста помеѓу лекарите и сестрите на одделението за анестезија (Mann-Whitney U Test: $Z = -0,475$ $p = 0,6350$), како и помеѓу лекарите и сестрите од сите други одделенија заедно (Mann-Whitney U Test: $Z = -0,538$ $p = 0,5906$).

Разликите не се значајни и помеѓу лекарите анестезиолози наспроти лекарите оператори (Mann-Whitney U Test: $Z = 0,142$ $p = 0,8712$), како и помеѓу сестрите од анестезија и оние од другите одделенија заедно (Mann-Whitney U Test: $Z = 0,047$ $p = 0,9584$). Кај болничарите од сите одделенија минималните вредности се многу ниски од 0 до 4 и разликите не се значајни.

Табела 8- Најниски средни вредности на N_2O (ppm) во оперативни сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)

Одделенија	N_2O (ppm)					
	Лекари			Сестри (анестетичарки и инструментарки)		
	min	max	просек \pm SD	min	Max	просек \pm SD
Одделение Анестезија	0	23	4,89 \pm 7,95	0	41	7,61 \pm 12,03
останати одделенија	0	21	4,39 \pm 7,19	0	37	7,11 \pm 10,96

Графикон 8 Најниски средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)



Во однос на највисоките измерени вредности, нема значајни разлики во изложеноста помеѓу лекарите и сестрите на одделението за анестезија (t - test:

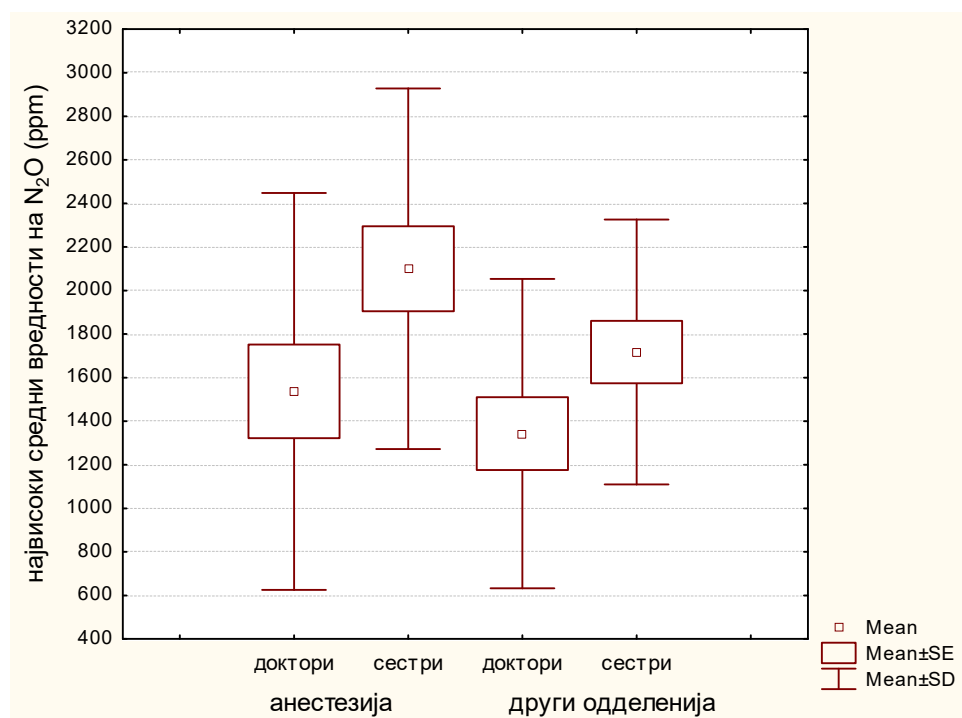
t = - 1,942 p = 0,0603), како и помеѓу лекарите и сестрите од сите други одделенија заедно (t - test: t = - 1,700 p = 0,0981). (табела 9 и графикон 9)

Разликите не се значајни и помеѓу лекарите анестезиолози наспроти лекарите оператори (t - test: t = 0,711 p = 0,4819), како и меѓу сестрите од анестезија и оние од другите одделенија заедно. (t - test: t = 1,580 p = 0,1232) Кај болничарите од сите одделенија највисоките вредности се во границите на дозволеното експонирање и се движат од 21 до 28 ppm - разликите не се значајни.

Табела 9- Највисоки средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)

Одделенија	N ₂ O (ppm)					
	Лекари			Сестри (анестетичарки и инструментарки)		
	min	max	просек ± SD	min	Max	просек ± SD
Одделение Анестезија	174	3771	1536,6 ± 911,2	167	3814	2100,2 ± 827,4
останати одделенија	171	2775	1343,0 ± 710,1	163	2556	1717,7 ± 608,1

Графикон 9 Највисоки средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)



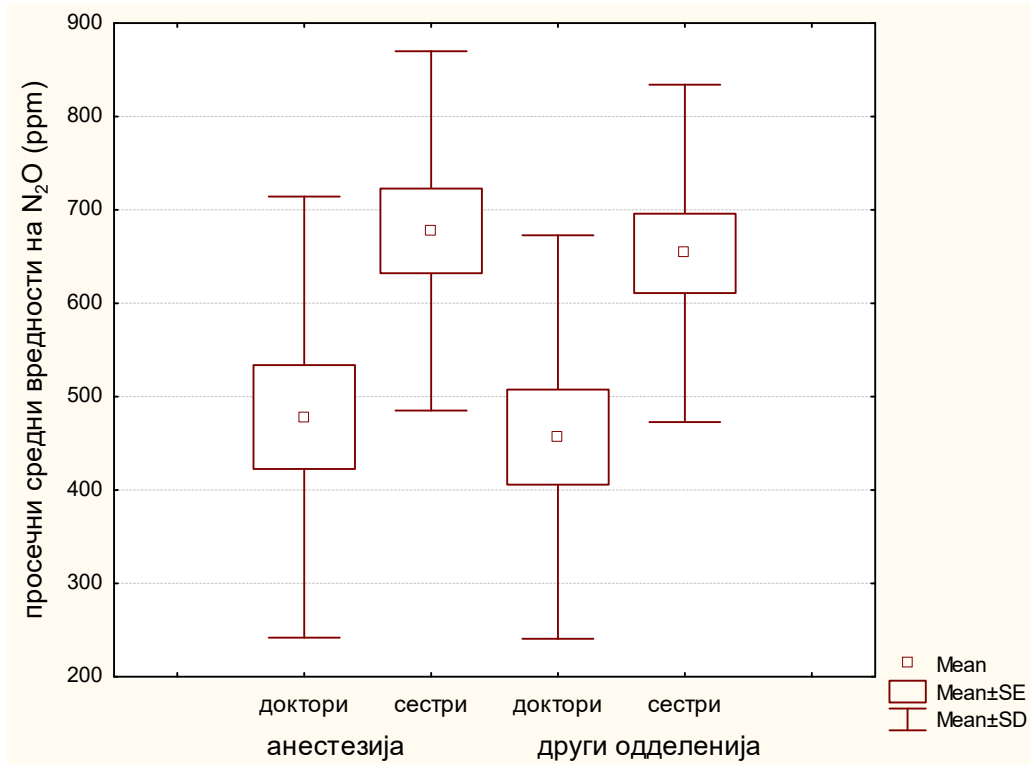
Кај просечните измерени вредности има значајни разлики во изложеноста помеѓу лекарите и сестрите како на одделението за анестезија ($Z = - 2,673$ $p = 0,0075$), така и помеѓу лекарите и сестрите од сите други одделенија заедно. ($Z = - 2,894$ $p = 0,0037$) Сестрите се значајно поизложени од лекарите на анестетичкиот гас.

Разликите не се значајни помеѓу лекарите анестезиолози наспроти лекарите оператори ($Z = 0,363$ $p = 0,7159$), како и помеѓу сестрите од анестезија и инструментарките од другите одделенија заедно. (Mann-Whitney U Test: $Z = 0,743$ $p = 0,4571$) Кај болничарите од сите одделенија просечните вредности на изложеност се ниски, а разликите не се значајни. (табела 10 и графикон 10)

Табела 20- Просечни средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)

Одделенија	N ₂ O (ppm)					
	Лекари			Сестри (анестетичарки и инструментарки)		
	min	max	просек ± SD	min	Max	просек ± SD
Одделение Анестезија	138	908	478,1 ± 236,3	295	921	677,4 ± 192,4
останати одделенија	129	875	456,7 ± 261,8	282	903	653,3 ± 180,7

Графикон 10 Просечни средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)



На табела 11 и графикон 11 е прикажана просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај лекарите според време (час и минути) во операционите сали во Клиничката болница во Штип во текот на еден работен ден (резултати од 16.01.2014). Сите направени мерења во текот на месеците јануари, февруари и март во 18-те работни дена по случаен избор, покажаа слични резултати на изложеност кај лекарите во текот на работниот процес.

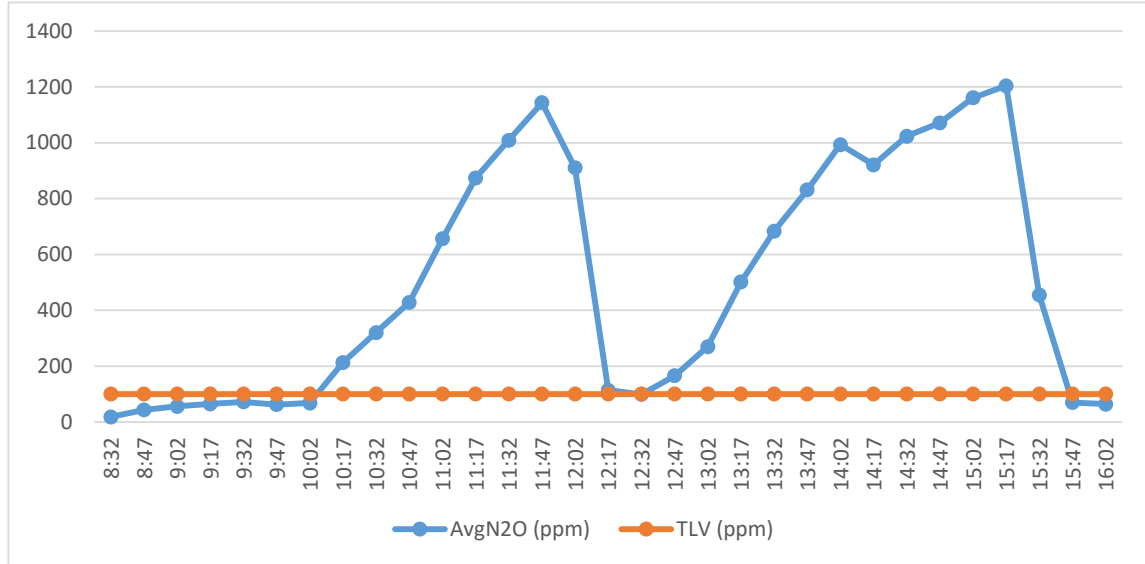
Табела 11- Просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај лекарите според време (час и минути) во операционите сали во еден ден

Датум и време	N ₂ O (ppm) измерени вредности	Дозволени вредности
1/16/2014 8:32	18	100
1/16/2014 8:47	43	100
1/16/2014 9:02	56	100
1/16/2014 9:17	65	100
1/16/2014 9:32	72	100
1/16/2014 9:47	62	100
1/16/2014 10:02	68	100
1/16/2014 10:17	213	100
1/16/2014 10:32	320	100
1/16/2014 10:47	428	100
1/16/2014 11:02	656	100
1/16/2014 11:17	874	100
1/16/2014 11:32	1009	100
1/16/2014 11:47	1143	100
1/16/2014 12:02	910	100
1/16/2014 12:17	114	100
1/16/2014 12:32	99	100
1/16/2014 12:47	166	100
1/16/2014 13:02	270	100
1/16/2014 13:17	501	100
1/16/2014 13:32	683	100
1/16/2014 13:47	831	100

1/16/2014 14:02	993	100
1/16/2014 14:17	921	100
1/16/2014 14:32	1023	100
1/16/2014 14:47	1071	100
1/16/2014 15:02	1161	100
1/16/2014 15:17	1204	100
1/16/2014 15:32	455	100
1/16/2014 15:47	70	100
1/16/2014 15:59	64	100

Концентрациите на N₂O (ppm) на кои беа изложени лекарите беа од 2 до 12 пати поголеми во однос на дозволените. Кај лекарите, вредностите на N₂O (ppm) на кои се изложени се двојно покачени над дозволените вредности по само два часа работа во операционите сали (200 ppm во 10:17 часот). Енормно високи вредности на изложеност, со пикови до 1200 ppm, се регистрираат во текот на целиот работен ден. (табела бр. 11 и графикон бр. 11)

Графикон 11 Просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај лекарите според време (час и минути) во операционите сали во еден ден



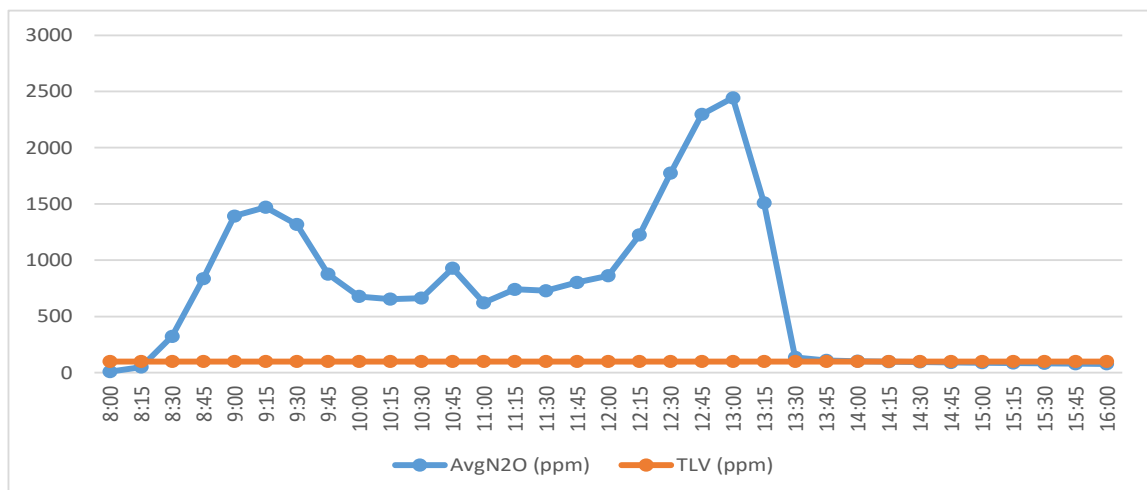
На табела 12 и графикон 12 е прикажана просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај сестрите според време (час и минути) во операционите сали во текот на еден работен ден (резултати од 16.01.2014). Сите направени мерења во текот на месеците јануари, февруари и март во 18-те работни дена по случаен избор, покажаа слични резултати на изложеност кај сестрите во текот на работниот процес. Концентрациите на N₂O (ppm) на кои беа изложени сестрите беа од 3 до 25 пати поголеми во однос на дозволените. Кај сестрите, вредностите на N₂O (ppm) на кои се изложени се тројно покачени над дозволените вредности по само половина час на работа во операционите сали (323 ppm во 08:30 часот). (табела бр. 12 и графикон бр. 12).

Табела 12- Просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај сестрите (анестетичарки и инструментарки) според време (час и минути) во операционите сали во еден ден

N ₂ O (ppm) измерени вредности	Дозволени вредности	Време
9	100	8:00
50	100	8:15
323	100	8:30
836	100	8:45
1393	100	9:00
1470	100	9:15
1317	100	9:30
876	100	9:45
677	100	10:00
654	100	10:15
663	100	10:30
928	100	10:45
621	100	11:00
741	100	11:15
729	100	11:30
803	100	11:45
862	100	12:00
1224	100	12:15
1774	100	12:30
2297	100	12:45

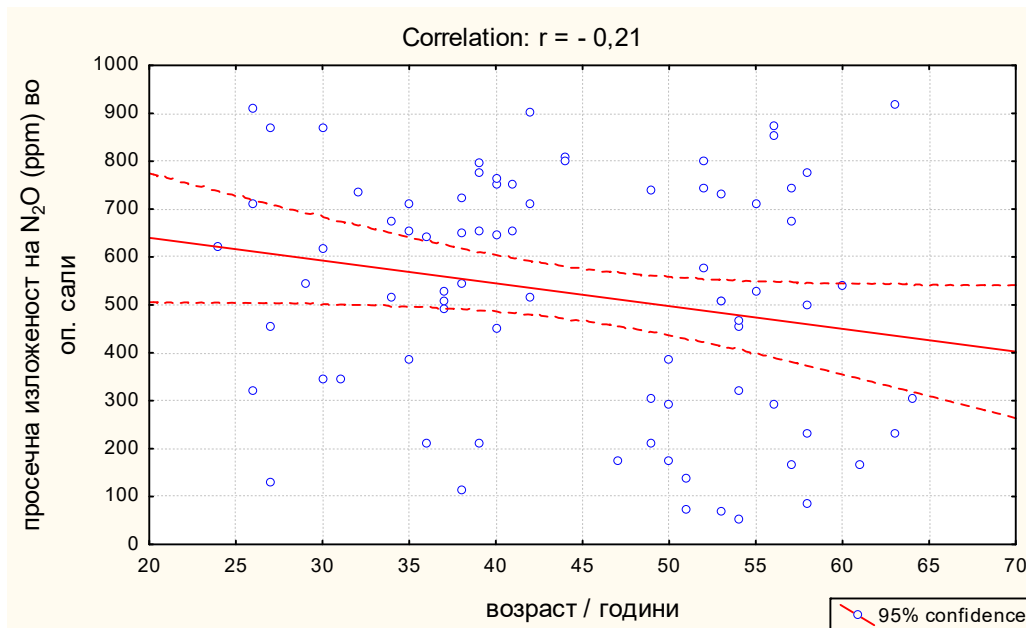
2443	100	13:00
1509	100	13:15
136	100	13:30
109	100	13:45
102	100	14:00
99	100	14:15
95	100	14:30
91	100	14:45
88	100	15:00
85	100	15:15
84	100	15:30
79	100	15:45
78	100	16:00

Графикон 12 Просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај сестрите (анестетичарки и инструментарки) според време (час и минути) во операционите сали во еден ден



Pearson – коефициент на корелација ($r = -0,21$) покажа дека нема асоцираност помеѓу возраста на здравствените работници од сите одделенија во Клиничката болница во Штип кои се вклучени во истражувањето и просечната изложеност на N_2O (ppm) во операционите сали. Корелацијата е слаба негативна - незначителна.

Графикон 13 Корелација помеѓу возраста на здравствените работници и просечната изложеност на N_2O (ppm) во операционите сали

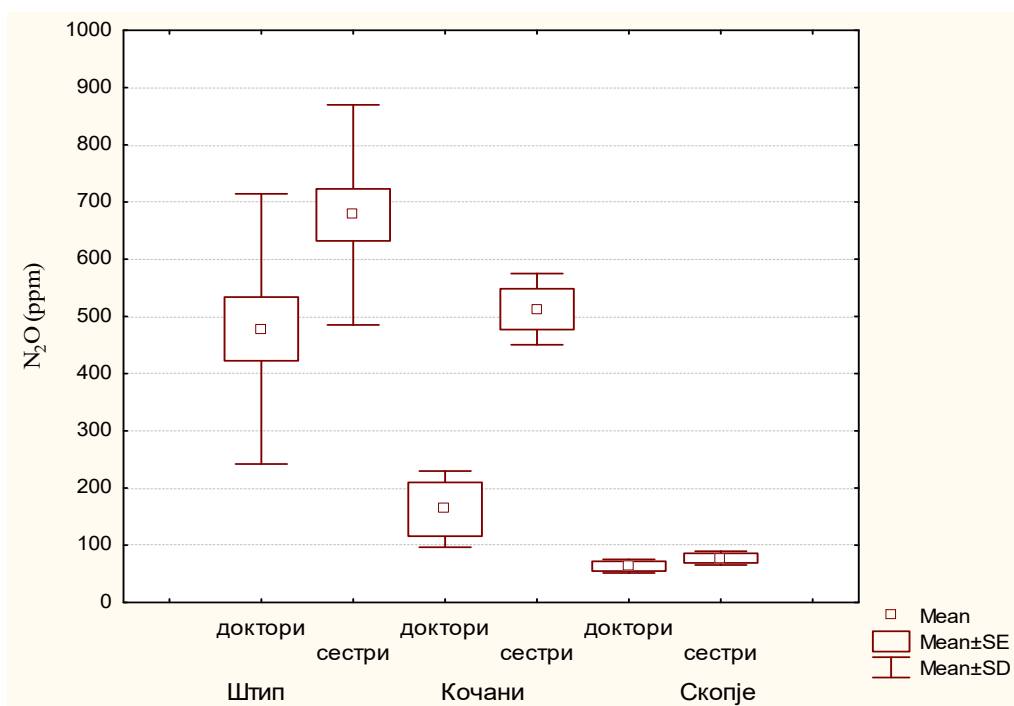


На табела 13 и графикон 14 се дадени средните вредности на N_2O (ppm) на просечната изложеност во операционите сали во Штип, Кочани и Скопје мерени кај лекарите и сестрите. Анализата на варијанса покажа дека постојат големи, односно статистички значајни разлики во однос на просечната изложеност на N_2O (ppm) во операционите сали помеѓу лекарите и сестрите во Штип, Кочани и Скопје (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 20,741$ $p = 0009$)

Табела 13- Средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип, Кочани и Скопје мерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)

Град/ операциона сала	N ₂ O (ppm)					
	Доктори			Сестри		
	min	max	просек ± SD	min	max	просек ± SD
Штип	138	908	467.41±223.41	295	921	665.41±184.34
Кочани	116	210	163.00±66.47	453	577	512.67±62.13
Скопје	55	72	63.50±12.02	69	89	77.50±12.02

Графикон 14 Средни вредности на N₂O (ppm) во операциони сали во Штип, Кочани и Скопје мерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки)



Разликата во просечната изложеност во операционите сали помеѓу лекарите од Штип и Кочани (Mann-Whitney U Test: $Z = -3,340$ $p = 0,00083$), Штип и Скопје (Mann-Whitney U Test: $Z = -4,304$ $p = 0,00001$) како и помеѓу Кочани и Скопје (Mann-Whitney U Test: $Z = -2,285$ $p = 0,0223$) беше статистички значајна. Најголема изложеност, која е многу над дозволените вредности, е измерена кај лекарите од Штип. Кај лекарите од Кочани, условите на работа се слични со оние во Штип, но вредностите се значајно пониски, најверојатно, заради помалиот број на хируршки интервенции во текот на денот. Изложеноста на N_2O (ppm) во операционите сали на лекарите во Скопје се во дозволените - граничните вредности, што говори за постоење на добри услови за работа (придржување на пропишани стандарди, добра вентилација и сл.). (табела 13 и графикон 14)

Разликата во просечната изложеност во операционите сали помеѓу сестрите (анестетичарки и инструментарки) од Штип и Скопје (Mann-Whitney U Test: $Z = -4,843$ $p = 0,000001$) како и помеѓу Кочани и Скопје (Mann-Whitney U Test: $Z = -4,304$ $p = 0,000017$) беше статистички многу значајна. Помеѓу сестрите од Штип и Кочани има голема разлика, но истата не е значајна – гранична е. (Mann-Whitney U Test: $Z = -1,889$ $p = 0,0589$) Изложеноста на N_2O (ppm) во операционите сали на сестрите во Скопје се под дозволените - граничните вредности, заради постоење на добри услови за работа, но, веројатно, и заради поголемиот број на ангажирани сестри во салите. (табела 13 и графикон 14)

5.2. Ефекти врз здравјето

5.2.1. Главоболка

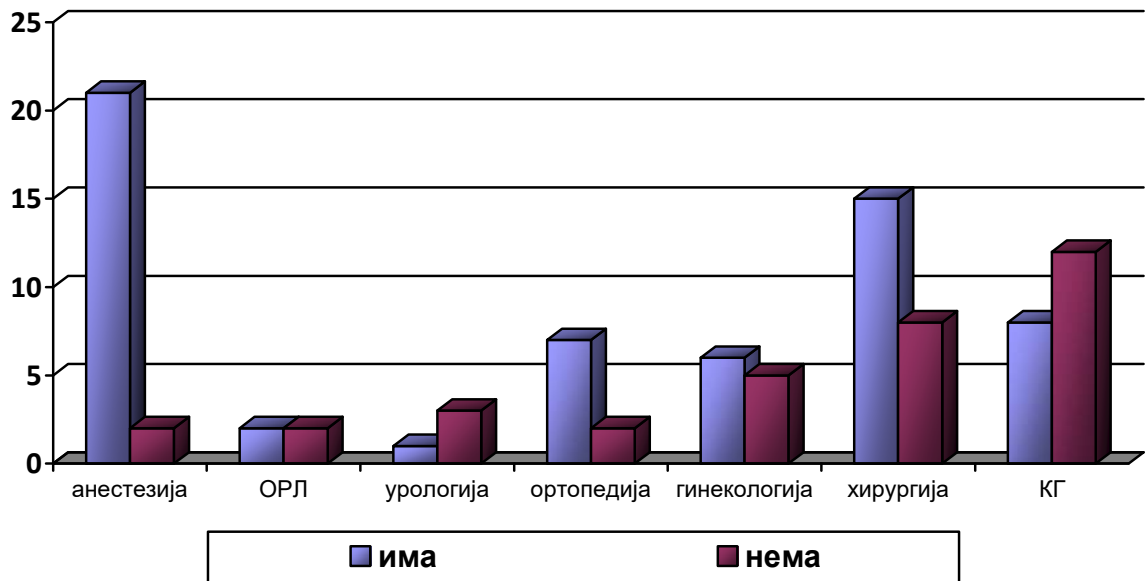
Во однос на појавата на **чести главоболки**, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата. (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 15,86$ $p = 0,0145$) Појава на чести главоболки потврдија најмногу здравствените работници од одделенијата за анестезија (91,3%), ортопедија (77,8%)

и хирургија (65,2%). Во однос на контролната група (неизложени на N₂O /ppm), вработените на Одделението за анестезија имаат значајно повеќе чести главоболки (p = 0,0040). Разликата во однос на главоболката помеѓу контролната група и вработените на Ортопедија (p = 0,0642), како и помеѓу контролната група и вработените на Хирургија (p = 0,1022) не е значајна. (табела 14 и графикон 15)

Табела 34- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на честа главоболка

Одделение	честа главоболка		
	Има	Нема	Вкупно
Анестезиологија	21(91,3%)	2(8,7%)	23
Оториноларингологија	2(50,0%)	2(50,0%)	4
Урологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Ортопедија	7(77,8%)	2(22,2%)	9
Гинекологија	6(54,5%)	5(45,5%)	11
Хирургија	15(65,2%)	8(34,8%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	8(40,0%)	12(60,0%)	20
Вкупно	60(63,8%)	34(36,2%)	94

Графикон 15 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на честа главоболка



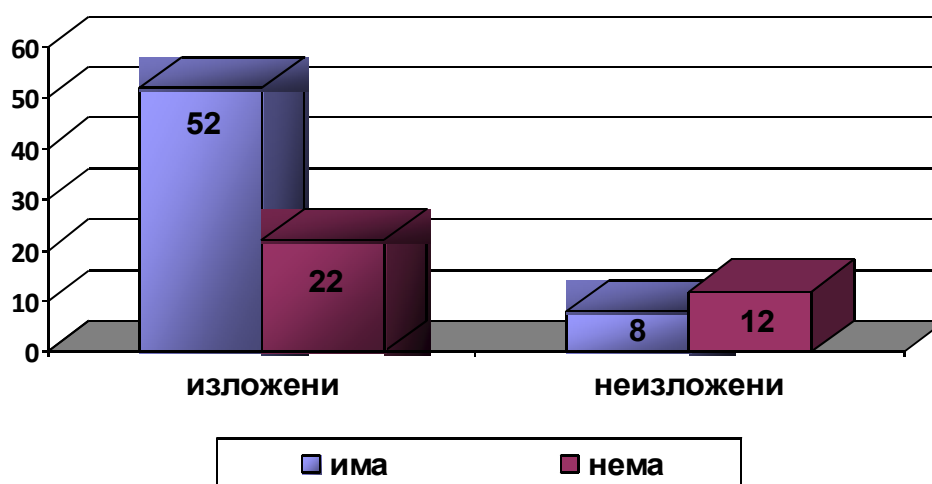
Ризикот за појавата на одредени здравствени ефекти асоцирани со акутната и хроничната изложеност на анестетичкиот гас N_2O е пресметуван со помош на Odds ratio (OR) и Релативен ризик (RR).

Од вкупно 74 изложени на анестетичкиот гас, 52 испитаника потврдија појава на честа главоболка во текот на работното време и после тоа. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O претставува ризик фактор за појава на честа главоболка кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=3,54$; confidence interval $CI =95\%$; $1,27 < OR < 9,87$). Релативниот ризик (RR) изнесува 1,34 и покажува дека кај експонираните ризикот за појава на чести главоболки е за 1.34 пати поголем во однос на неекспонираните лица ($RR=1,34$; $CI=95\%$; $1,05 < RR < 1,75$). (табела 15 и графикон 16)

Табела 45- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на честа главоболка

Честа главоболка	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	52	8	60
нема	22	12	34
вкупно	74	20	94

Графикон 16 - Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на честа главоболка



5.2.2.Вртоглавица.

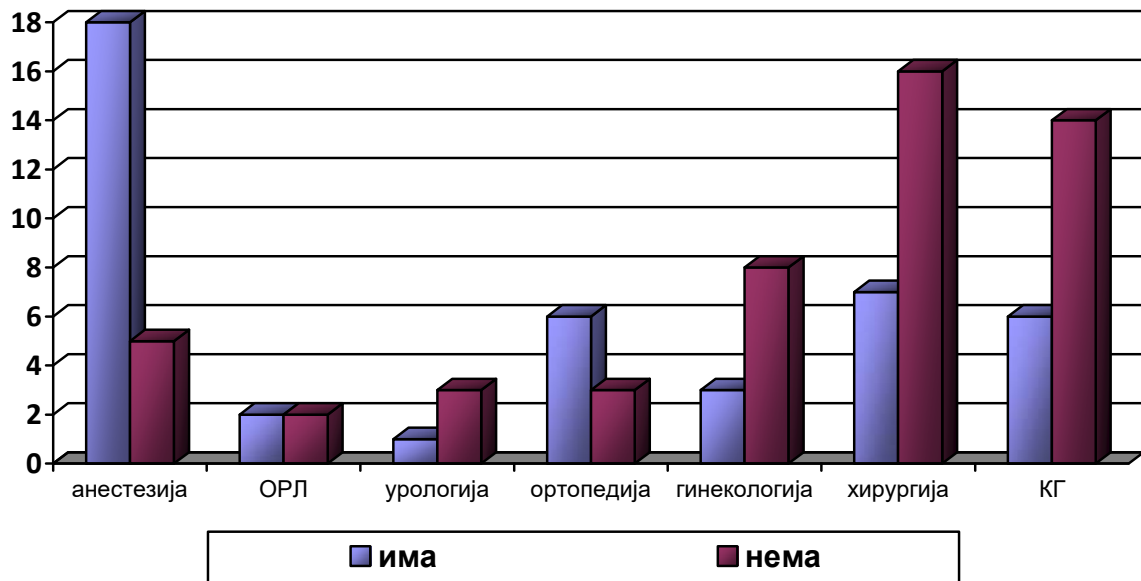
Во однос на појавата на **вртоглавица**, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата. (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 16,64$ $p = 0,0107$). Појава на вртоглавица потврдија најмногу здравствените работници од одделенијата за анестезија (78,3%) и ортопедија (66,7%). Во однос на контролната група (неизложени на N₂O /ppm), вработените на Одделението за анестезија имаат значајно почести појави на вртоглавица ($p =$

0,0023). Разликата во однос на овој параметар помеѓу контролната група и вработените на Ортопедија ($p = 0,0683$), како и помеѓу контролната група и вработените на Хирургија ($p = 0,9755$) не е значајна. (табела 16 и графикон 17)

Табела 56- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на вртоглавица

Одделение	Вртоглавица		
	има	Нема	Вкупно
Анестезиологија	18(78,3%)	5(21,7%)	23
Оториноларингологија	2(50,0%)	2(50,0%)	4
Урологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Ортопедија	6(66,7%)	3(33,3%)	9
Гинекологија	3(27,3%)	8(72,7%)	11
Хирургија	7(30,4%)	16(69,6%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	6(30,0%)	14(70,0%)	20
Вкупно	43(45,7%)	51(54,3%)	94

Графикон 17 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на вртоглавица



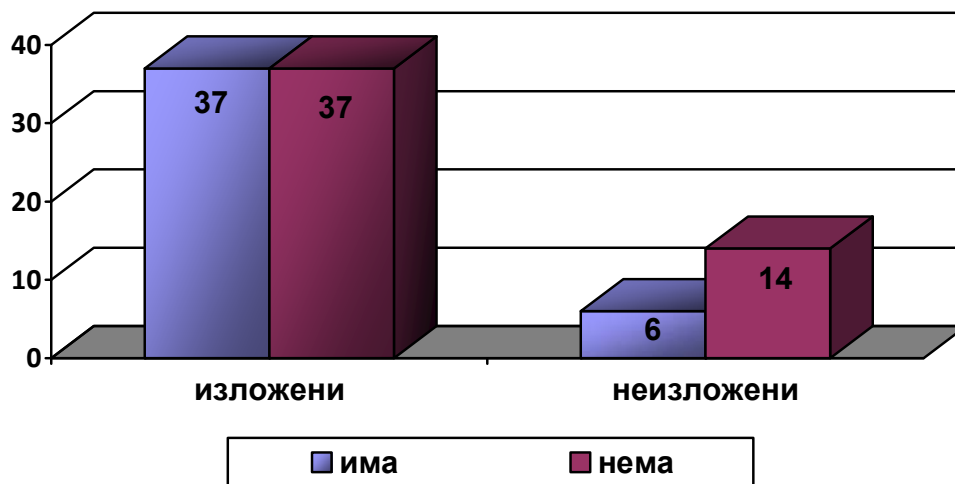
Од здравствените работници кои во текот на работниот процес се изложени на анестетичкиот гас, 37 испитаника потврдија појава на вртоглавица. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , сметано за вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на вртоглавица кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=2,33$; confidence interval $CI =95\%$; $0,81 < OR < 6,73$). Релативниот ризик (RR) изнесува 1,18 и според интервалот на доверба покажува дека кај вкупниот број на експонирани испитаници нема зголемен ризик за појава на вртоглавица во однос на неекспонираните лица ($RR=1,18$; $CI=95\%$; $0,96 < RR < 1,45$). (табела 17 и графикон 18)

При анализа на појавата на вртоглавица само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на вртоглавица кај нашите експонирани испитаници ($OR = 8,40$; $CI =95\%$; $2,11 < OR < 33,29$). Ризикот од појава на вртоглавица кај експонираните од анестезија е за 2,85 пати поголем во однос на неекспонираните ($RR=2,85$; $CI=95\%$; $1,29 < RR < 6,26$). (табела 16 и графикон 17)

Табела 67- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на вртоглавица

Вртоглавица	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	37	6	43
нема	37	14	51
вкупно	74	20	94

Графикон 18 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на вртоглавица



5.2.3.Гадење и повраќање

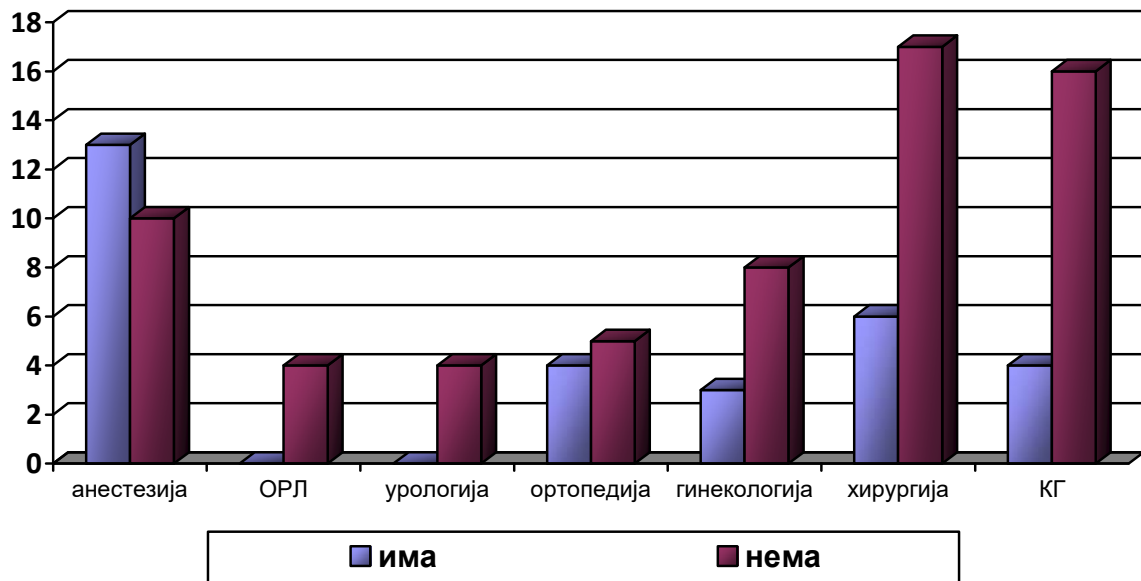
Во однос на појавата на **гадење и повраќање**, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $N = 12,98$ $p = 0,0426$). Појава на гадење и повраќање потврдија најмногу здравствените работници од одделенијата за анестезија (56,5%) и ортопедија

(44,4%). Во однос на контролната група (неизложени на N₂O /ppm), вработените на Анестезија имаат значајно почесто појава на гадење и повраќање (p = 0,0408). Разликата во однос на оваа појава помеѓу контролната група и вработените на Ортопедија (p = 0,1806), како и помеѓу контролната група и вработените на Хирургија (p = 0,6413) не е значајна. (табела 18 и графикон 19)

Табела 78- - Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на гадење и повраќање

Одделение	Гадење и повраќање		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	13(56,5%)	10(43,5%)	23
Оториноларингологија	0(0,0%)	4(100,0%)	4
Урологија	0(0,0%)	4(100,0%)	4
Ортопедија	4(44,4%)	5(55,6%)	9
Гинекологија	3(27,3%)	8(72,7%)	11
Хирургија	6(26,1%)	17(73,9%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	4(20,0%)	16(80,0%)	20
вкупно	30(31,9%)	64(68,1%)	94

Графикон 19 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на гадење и повраќање



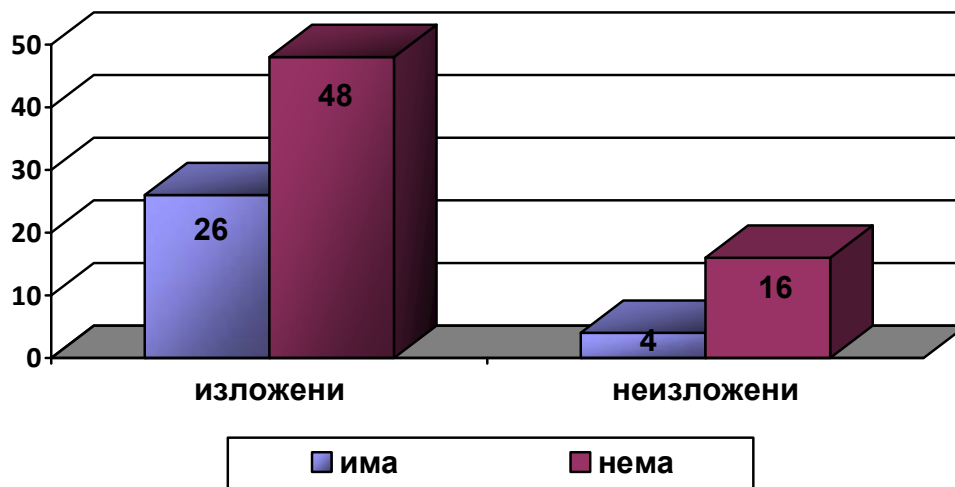
Од вкупниот број на здравствените работници кои во текот на работниот процес се изложени на анестетичкиот гас, 26 испитаника потврдија појава на гадење и повраќање. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , сметано за вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на гадење и повраќање кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=2,16$; $CI =95\%$; $0,65 < OR < 7,15$). Релативниот ризик (RR) изнесува 1,15 при што интервалот на доверба покажува дека кај вкупниот број на експонирани испитаници нема зголемен ризик за појава на гадење и повраќање во однос на неекспонираните лица ($RR=1,15$; $CI=95\%$; $0,94 < RR < 1,41$). (табела 19 и графикон 20)

Ако се анализира појавата на гадење и повраќање само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на овие ефекти кај нашите експонирани испитаници ($OR = 5,20$; $CI =95\%$; $1,31 < OR < 20,48$). Ризикот од појава на гадење и повраќање кај експонираните од ова одделение е за 1,89 пати поголем во однос на неекспонираните ($RR=1,89$; $CI=95\%$; $1,14 < RR < 3,45$). (табела 18 и графикон 19)

Табела 19- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на гадење и повраќање

Гадење и повраќање	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	26	4	30
нема	48	16	64
вкупно	74	20	94

Графикон 20 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на гадење и повраќање



5.2.4.Еуфорија

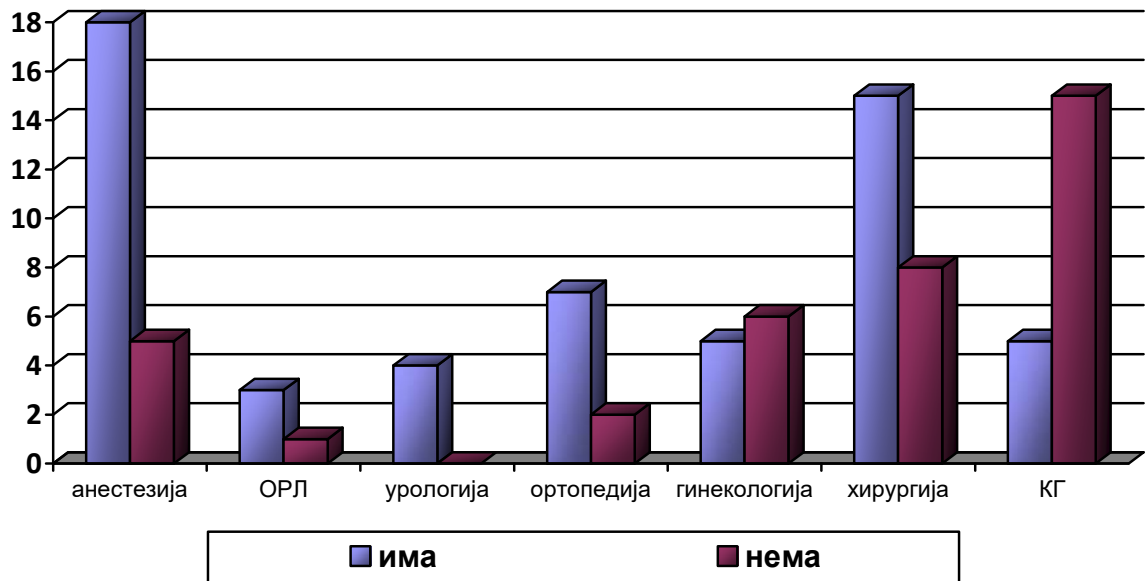
Во однос на појавата на **еуфорија**, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 20,54$ $p = 0,0022$). Појава на еуфорија со висок процент потврдија здравствените работници од сите одделенијата на Клиничката болница во Штип. Во

однос на контролната група (неизложени на N₂O /ppm), вработените на Анестезија имаат значајно почесто појава на еуфорија ($p = 0,0028$). Разликата во однос на оваа појава помеѓу контролната група и вработените на Ортопедија ($p = 0,0087$), како и помеѓу контролната група и вработените на Хирургија ($p = 0,0091$) е исто така значајна. (табела 20 и графикон 21)

Табела 80- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на еуфорија

Одделение	Еуфорија		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	18(78,3%)	5(21,7%)	23
Оториноларингологија	3(75,0%)	1(25,0%)	4
Урологија	4(100,0%)	0(0,0%)	4
Ортопедија	7(77,8%)	2(22,2%)	9
Гинекологија	5(45,5%)	6(54,5%)	11
Хирургија	15(65,2%)	8(34,8%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	5(25,0%)	15(75,0%)	20
вкупно	57(60,6%)	37(39,4%)	94

Графикон 21 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на еуфорија



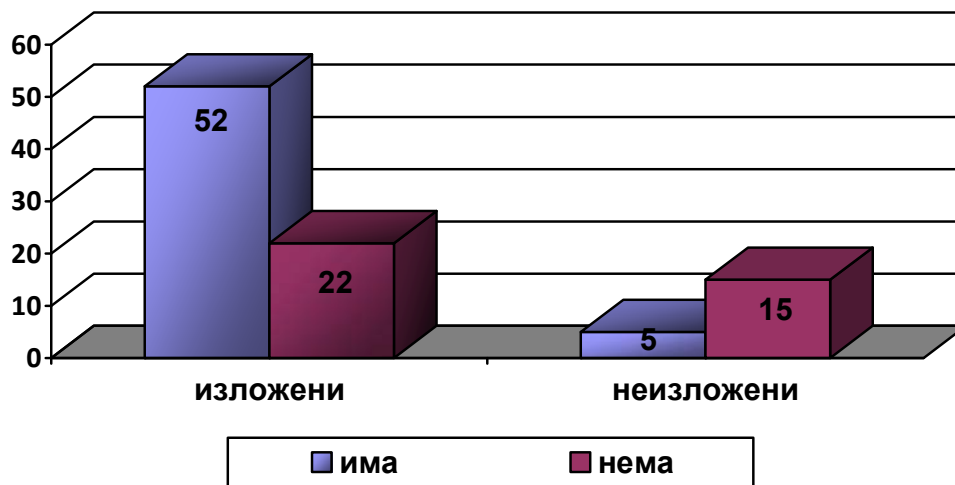
Од вкупниот број на здравствените работници (N=74), изложени на анестетичкиот гас во текот на работата, 52 лица потврдија појава на еуфорија. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N₂O, кај вкупниот број на изложени од сите одделенија претставува ризик фактор за појава на еуфоричност кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип (OR=7,09 ; CI =95%; 2,29 < OR < 21,91). Релативниот ризик (RR) изнесува 1,53 при што интервалот на доверба покажува дека кај вкупниот број на експонирани испитаници има зголемен ризик за појава на еуфорија во однос на неекспонираните лица (RR=1,53; CI=95%; 1,16 < RR < 2,02). (табела 21 и графикон 22)

Анализата на појавата на еуфоричност само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), N₂O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници (OR = 10,80 ; CI =95%; 2,61 < OR < 44,52). Ризикот од еуфорија кај експонираните од ова одделение е за 3,13 пати поголем во однос на неекспонираните (RR=3,13; CI=95%; 1,42 < RR < 6,89). (табела 20 и графикон 21)

Табела 91- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на еуфорија

Еуфорија	Изложени на N_2O	Неизложени на N_2O	Вкупно
Има	52	5	57
Нема	22	15	37
Вкупно	74	20	94

Графикон 22 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на еуфорија



5.2.5. Екцитираност

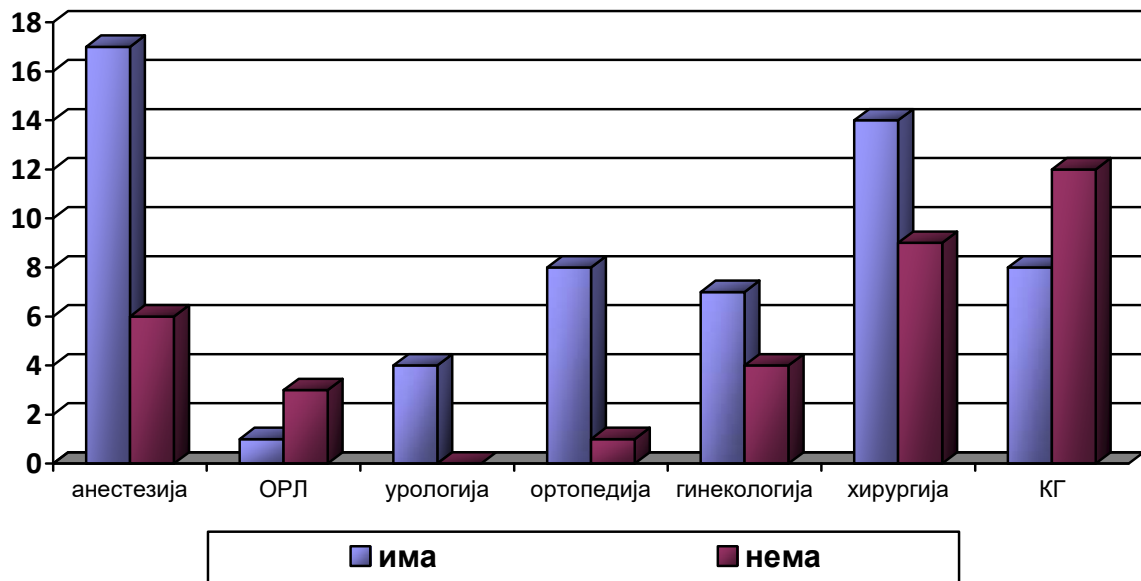
Во однос на појавата на **екцитираност**, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 12,99$ $p = 0,0430$). Појава на екцитираност беше регистрирана кај висок процент на здравствени работници од сите одделенијата на Клиничката болница во Штип, со исклучок на ОРЛ. Во однос на контролната група (неизложени на N_2O /ppm), вработените на Анестезија имаат значајно почесто појава на

екцитираност ($p = 0,0262$). Разликата во однос на оваа појава помеѓу контролната група и вработените на Ортопедија ($p = 0,0161$) е значајна, додека помеѓу контролната група и вработените на Хирургија ($p = 0,1771$) нема значајна разлика. (табела 22 и графикон 23)

Табела 102 - Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на екцитираност

Одделение	Екцитираност		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	17(73,9%)	6(26,1%)	23
Оториноларингологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Урологија	4(100,0%)	0(0,0%)	4
Ортопедија	8(88,9%)	1(11,1%)	9
Гинекологија	7(63,6%)	4(36,4%)	11
Хирургија	14(60,9%)	9(39,1%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	8(40,0%)	12(60,0%)	20
Вкупно	59(62,8%)	35(37,2%)	94

Графикон 23 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на екцитираност



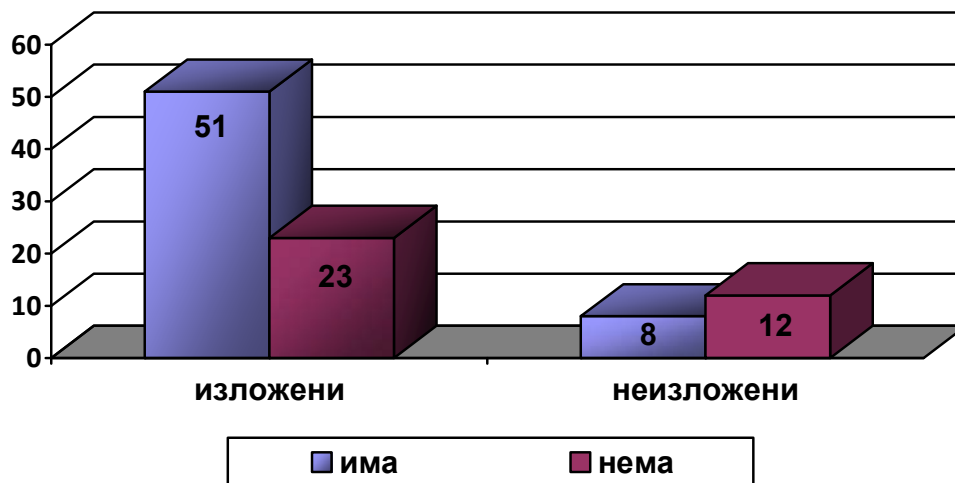
Од вкупниот број на здравствените работници кои се изложени на анестетичкиот гас во текот на работата, 51 лице потврди чувство на ексцитираност. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, претставува ризик фактор за појава на ексцитираност кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=3,32$; $CI=95\%$; $1,19 < OR < 9,23$). Релативниот ризик (RR) изнесува 1,31 при што интервалот на доверба покажува дека кај вкупниот број на експонирани испитаници има зголемен ризик за појава на ексцитираност во однос на неекспонираните лица ($RR=1,31$; $CI=95\%$; $1,05 < RR < 1,70$). (табела 23 и графикон 24)

Анализата на присутното чувство на ексцитираност само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници ($OR = 4,25$; $CI=95\%$; $1,17 < OR < 15,45$). Ризикот од ексцитираност кај експонираните од ова одделение е за 2 пати поголем во однос на неекспонираните ($RR=2,04$; $CI=95\%$; $1,06 < RR < 4,13$). (табела 22 и графикон 23)

Табела 113- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на екцитираност

Екцитираност	Изложени на N_2O	Неизложени на N_2O	Вкупно
има	51	8	59
нема	23	12	35
вкупно	74	20	94

Графикон 24 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на екцитираност



5.2.6. Депресија

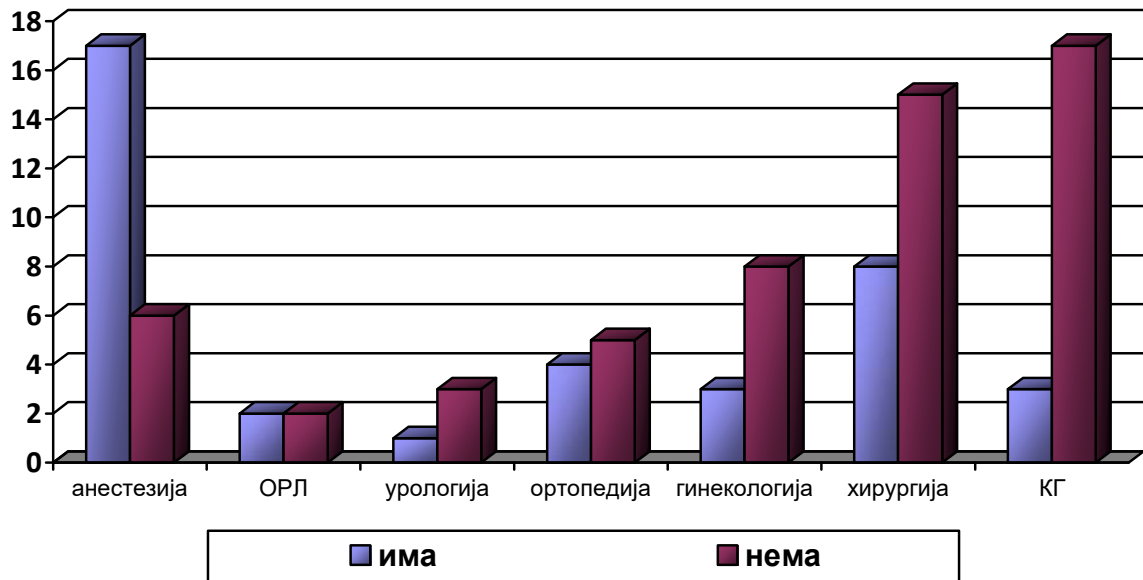
Во однос на појавата на депресија, не постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 4,11$ $p = 0,6620$). Појава на депресија беше регистрирана кај релативно мал процент на здравствени работници од сите одделенијата на Клиничката болница во Штип, со исклучок на ОРЛ (50% но примерокот е мал). Во однос на контролната група (неизложени на N_2O /ppm), како вработените на Анестезија, така

и вработените на останатите одделенија, немаат значајно почеста појава на депресија (кај сите тестирања за значајност на разлики, при $CI=95\%$ вредноста за „p“ е поголема од 0,05). (табела 24 и графикон 25)

Табела 124- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на депресија

Одделение	Депресија		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	6(26,1%)	17(73,9%)	23
Оториноларингологија	2(50,0%)	2(50,0%)	4
Урологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Ортопедија	4(44,4%)	5(55,6%)	9
Гинекологија	3(27,3%)	8(72,7%)	11
Хирургија	8(34,8%)	15(65,2%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	3(15,0%)	17(85,0%)	20
вкупно	27(28,7%)	67(71,3%)	94

Графикон 25 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на депресија



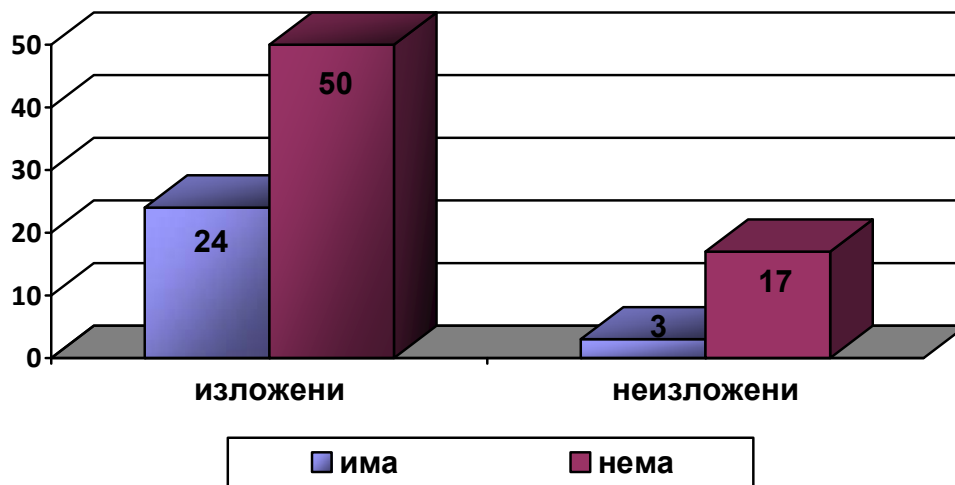
Од вкупниот број на здравствените работници кои се изложени на анестетичкиот гас во текот на работата, 24 лица потврдиле појава/чувство на депресија. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на депресија кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=2,72$; $CI =95\%$; $0,73 < OR < 10,18$). Релативниот ризик (RR) изнесува 1,19, а интервалот на доверба покажува дека кај вкупниот број на експонирани испитаници нема зголемен ризик за појава на депресија во однос на неекспонираните лица ($RR=1,19$; $CI=95\%$; $0,98 < RR < 1,44$). (табела 25 и графикон 26)

Анализата на присутното чувство на депресија само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени) покажува, исто така, дека N_2O не претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници ($OR = 2,0$; $CI =95\%$; $0,42 < OR < 9,33$). Ризикот од депресија кај експонираните од ова одделение не е значаен во однос на неекспонираните ($RR=1,33$; $CI=95\%$; $0,75 < RR < 2,36$). (табела 24 и графикон 25)

Табела 135- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на депресија

Депресија	Изложени на N_2O	Неизложени на N_2O	Вкупно
Има	24	3	27
Нема	50	17	67
Вкупно	74	20	94

Графикон 26 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на депресија



5.2.7. Вкочанетост на рацете и нозете

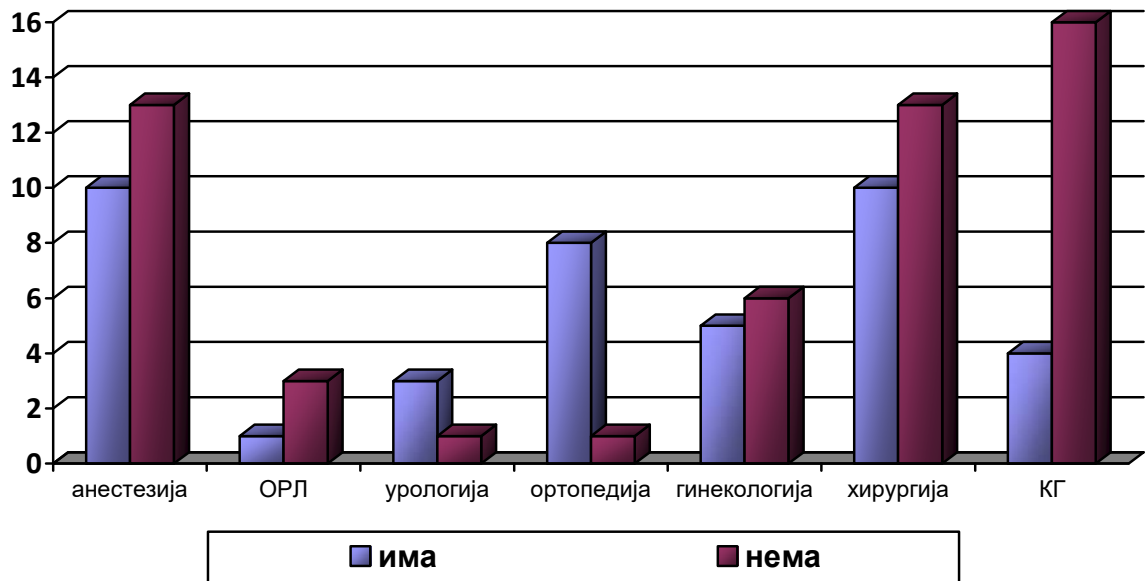
Во однос на појавата на вкочанетост на рацете и нозете, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 14,07$ $p = 0,0289$). Појава на вкочанетост на екстремитетите беше најмногу потврдена од здравствени работници на одделенијата за Ортопедија (88,9%) и Урологија (75% - примерокот е мал). Во однос на контролната група (неизложени на N_2O /ppm), вработените на Анестезија и на

Хирургија немаат значајно почеста појава на вкочанетост на рацете и нозете ($p=0,1053$). Во однос на неекспонираните на анестетичкиот гас, овие здравствени проблеми значајно повеќе се јавуваат кај вработените на Одделението за ортопедија ($p=0,00061$). (табела 26 и графикон 27)

Табела 146- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на вкочанетост на рацете и нозете

Одделение	Вкочанетост на рацете и нозете		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	10(43,5%)	13(56,5%)	23
Оториноларингологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Урологија	3(75,0%)	1(25,0%)	4
Ортопедија	8(88,9%)	1(11,1%)	9
Гинекологија	5(45,5%)	6(54,5%)	11
Хирургија	10(43,5%)	13(56,5%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	4(20,0%)	16(80,0%)	20
вкупно	41(43,6%)	53(56,4%)	94

Графикон 27 - Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на вкочанетост на рацете и нозете



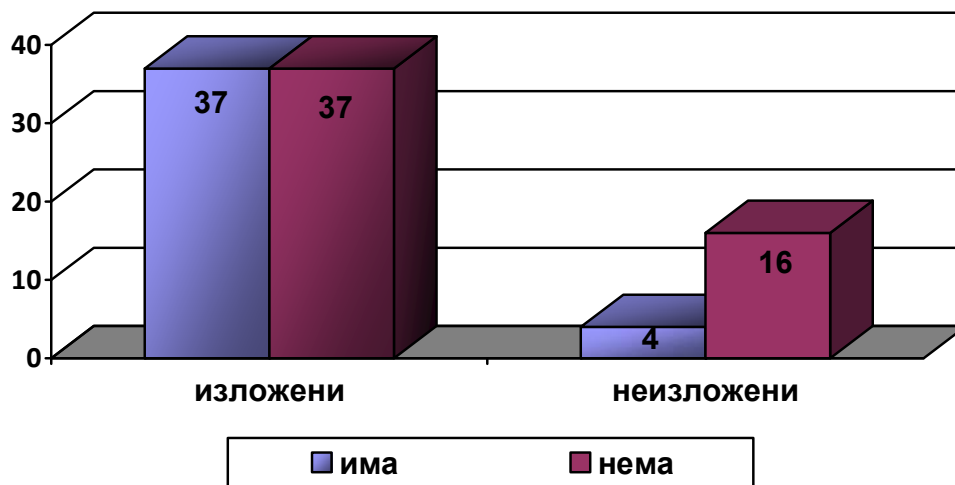
Од вкупниот број на здравствени работници кои се изложени на анестетичкиот гас во текот на работата, 37 лица потврдиле појава/чувство на вкочанетост на рацете и нозете. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O кај вкупниот број на изложени од сите одделенија претставува ризик фактор за појава на вкочанетост на рацете и нозете кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=4,0$; $CI=95\%$; $1,22 < OR < 13,10$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници имаат за 2,5 пати поголем ризик за појава на вкочанетост на рацете и нозете во однос на неекспонираните лица. ($RR=2,5$; $CI=95\%$; $1,10 < RR < 6,18$). (табела 27 и графикон 28)

Анализата на потврдено чувство на вкочанетост на рацете и нозете само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O не претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници ($OR = 3,07$; $CI=95\%$; $0,78 < OR < 12,12$). Ризикот од појава на вкочанетост на рацете и нозете кај експонираните од одделението за анестезија не е значаен во однос на неекспонираните ($RR=2,17$; $CI=95\%$; $0,80 < RR < 5,86$). (табела 26 и графикон 27)

Табела 157 - Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на вкочанетост на рацете и нозете

Вкочанетост на рацете и нозете	Изложени на N_2O	Неизложени на N_2O	Вкупно
Има	37	4	41
Нема	37	16	53
Вкупно	74	20	94

Грфикон 18- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на вкочанетост на рацете и нозете



5.2.8. Трпнење на рацете и нозете

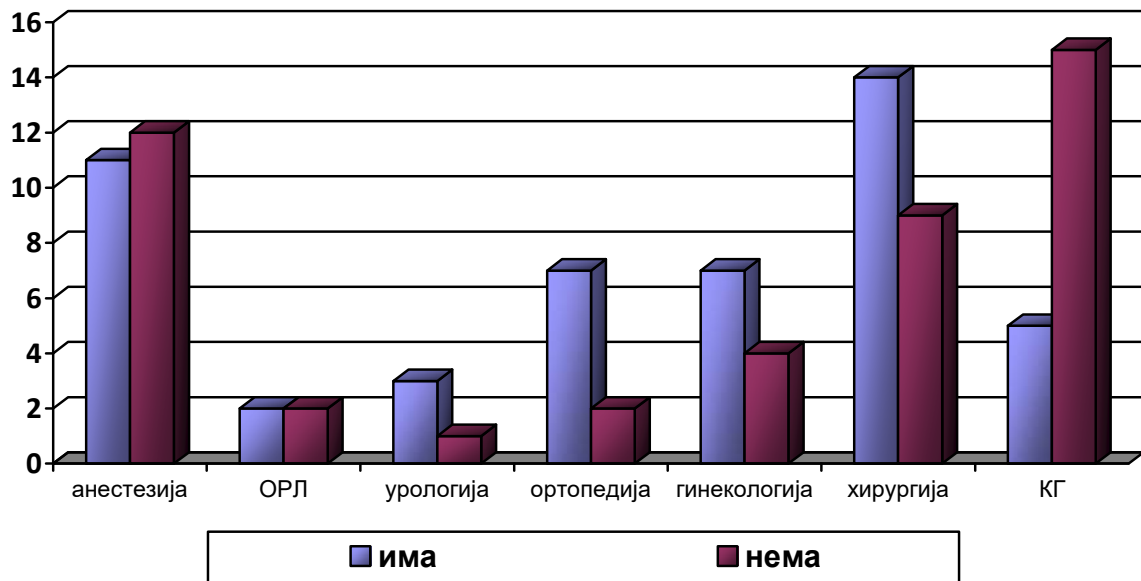
Во однос на појавата на трпнење на рацете и нозете, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 13,09$ $p = 0,0430$). Појава на трпнење на екстремитетите

беше најмногу потврдена од здравствени работници на одделенијата за Ортопедија (77,8%) и Урологија (75% - примерокот е мал). Во однос на контролната група (неизложени на N₂O /ppm), вработените на Анестезија (p=0,0445), Ортопедија (p=0,0087) и на Хирургија (p=0,0195) имаат значајно почеста појава на трпнење на рацете и нозете. (табела 28 и графикон 29)

Табела 168- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на трпнење на рацете и нозете

Одделение	Трпнење на рацете и нозете		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	11(47,8%)	12(52,2%)	23
Оториноларингологија	2(50,0%)	2(50,0%)	4
Урологија	3(75,0%)	1(25,0%)	4
Ортопедија	7(77,8%)	2(22,0%)	9
Гинекологија	7(63,6%)	4(36,4%)	11
Хирургија	14(60,9%)	9(39,1%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	5(25,0%)	15(75,0%)	20
вкупно	49(52,1%)	45(47,9%)	94

Графикон 29- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничка болница во Штип според одделенија и појава на трпнење на рацете и нозете



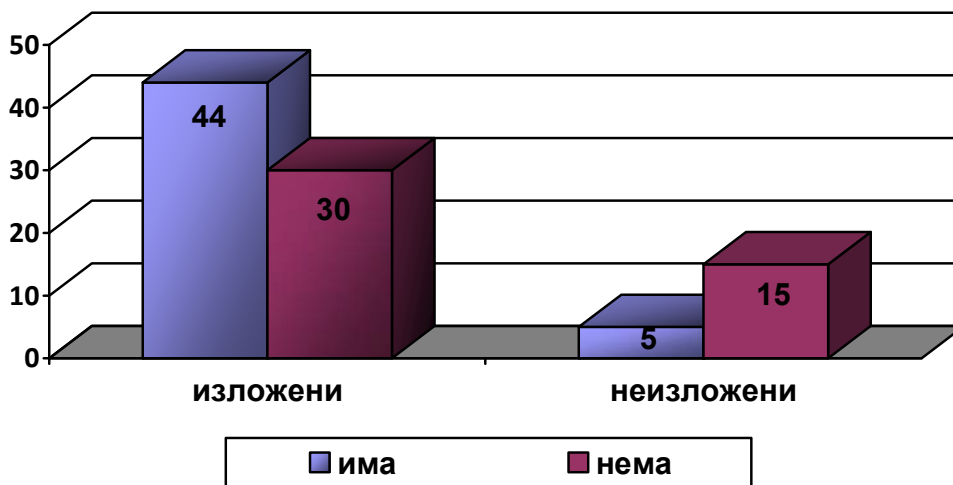
Од вкупниот број на здравствените работници кои се изложени на анестетичкиот гас во текот на работата, 44 лица потврдиле појава/чувство на трпнење на рацете и нозете. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, претставува ризик фактор за појава на трпнење на рацете и нозете кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип ($OR=4,41$; $CI=95\%$; $1,45 < OR < 13,39$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници имаат за 2,37 пати поголем ризик за појава на трпнење на рацете и нозете во однос на неекспонираните лица. ($RR=2,37$; $CI=95\%$; $1,09 < RR < 5,20$). (табела 29 и графикон 30)

Анализата на потврдено чувство на трпнење на рацете и нозете само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O не претставува значаен ризик фактор за појава на овој ефект кај нашите експонирани испитаници ($OR = 2,75$; $CI=95\%$; $0,74 < OR < 10,10$). Ризикот од појава на трпнење на рацете и нозете кај експонираните од одделението за анестезија не е значаен во однос на неекспонираните. ($RR=1,91$; $CI=95\%$; $0,83 < RR < 4,57$). (табела 28 и графикон 29)

Табела 29-17 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на трпнење на рацете и нозете

Трпнење на рацете и нозете	Изложени на N_2O	Неизложени на N_2O	Вкупно
Има	44	5	49
Нема	30	15	45
Вкупно	74	20	94

Графикон 30- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на трпнење на рацете и нозете



5.2.9. Покачен крвен притисок

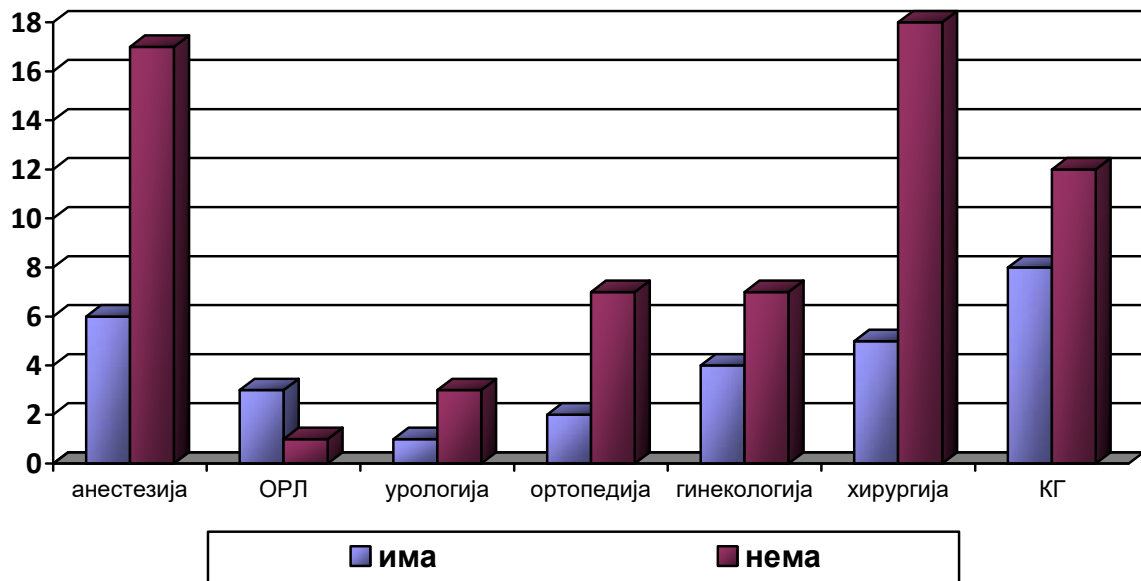
Во однос на појавата на покачен крвен притисок, не постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 6,05$ $p = 0,4177$). Покачен крвен притисок беше регистриран кај

релативно мал процент на здравствени работници од сите одделенијата на Клиничката болница во Штип. Во однос на контролната група (неизложени), како вработените на Анестезија, така и вработените на останатите одделенија, немаат значајно почеста појава на покачен крвен притисок (кај сите тестирања за значајност на разлики, при CI=95% вредноста за „р“ е поголема од 0,05). (табела 30 и графикон 31)

Табела 30- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничка болница во Штип според одделенија и појава на покачен крвен притисок

Одделение	Покачен крвен притисок		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	6(26,1%)	17(73,9%)	23
Оториноларингологија	3(75,0%)	1(25,0%)	4
Урологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Ортопедија	2(22,2%)	7(77,8%)	9
Гинекологија	4(36,4%)	7(63,6%)	11
Хирургија	5(21,7%)	18(78,3%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	8(40,0%)	12(60,0%)	20
вкупно	29(30,9%)	65(69,1%)	94

Графикон 31- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничка болница во Штип според одделенија и појава на покачен крвен притисок



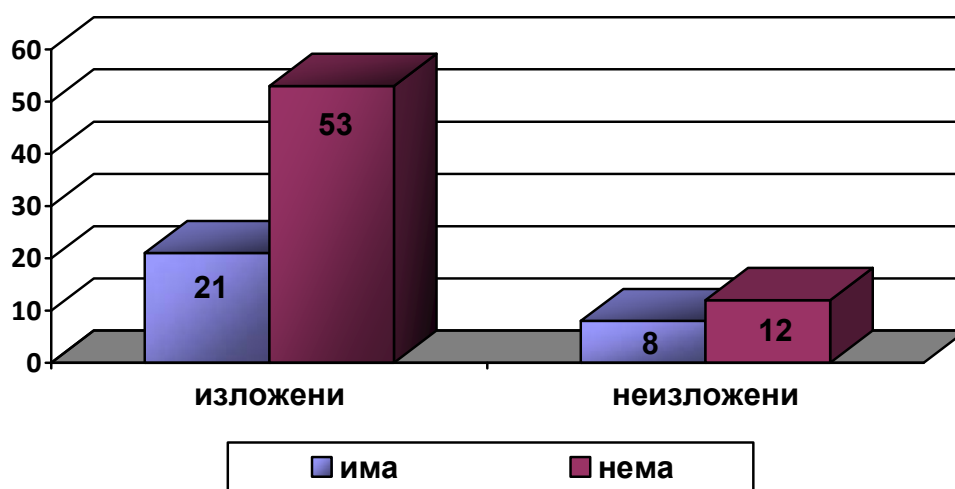
Од вкупно 74 здравствени работници кои се изложени на анестетичкиот гас во текот на работата, 21 лице имаше покачен крвен притисок. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на покачен крвен притисок ($OR=0,59$; $CI=95\%$; $0,21 < OR < 1,66$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници немаат зголемен ризик за појава на покачен крвен притисок во однос на неекспонираните лица ($RR=0,71$; $CI=95\%$; $0,37 < RR < 1,35$). (табела 31 и графикон 32)

Анализата само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O не претставува значаен ризик фактор за појава на покачен крвен притисок кај нашите експонирани испитаници ($OR = 0,53$; $CI =95\%$; $0,14 < OR < 1,92$). Ризикот од појава на покачен крвен притисок кај експонираните од Одделението за анестезија не е значаен во однос на неекспонираните ($RR=0,65$; $CI=95\%$; $0,27 < RR < 1,56$). (табела 30 и графикон 31)

Табела 31- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на покачен крвен притисок

Покачен крвен притисок	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	21	8	29
нема	53	12	65
вкупно	74	20	94

Графикон 32- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на покачен крвен притисок



Просечниот систолен крвен притисок на здравствените работници кои работат во операционите сали и одделенијата кои не се изложени на анестетичкиот гас изнесуваше $126,6 \pm 24,1$ mmHg (min = 90 и max = 210). Просечниот дијастолен крвен притисок изнесуваше $79,5 \pm 11,6$ mmHg (min = 60 и max = 120). Анализата на

варијанса покажа дека нема значајни разлики во однос на средните вредности на систолниот (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 2,61$ $p = 0,8558$) и во однос на дијастолниот крвен притисок (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 3,19$ $p = 0,7837$) на здравствените работници од различните одделенија во болницата. (Табела 32 и Графикон 33)

Табела 32- Средни вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок кај здравствените работници од одделите кои беа вклучени во истражувањето

Одделение	Крвен притисок			
	просек	СД	min	max
систолен	126,6	24,1	90	210
дијастолен	79,5	11,6	60	120

Графикон бр. 33- Средни вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок кај здравствените работници од одделите кои беа вклучени во истражувањето



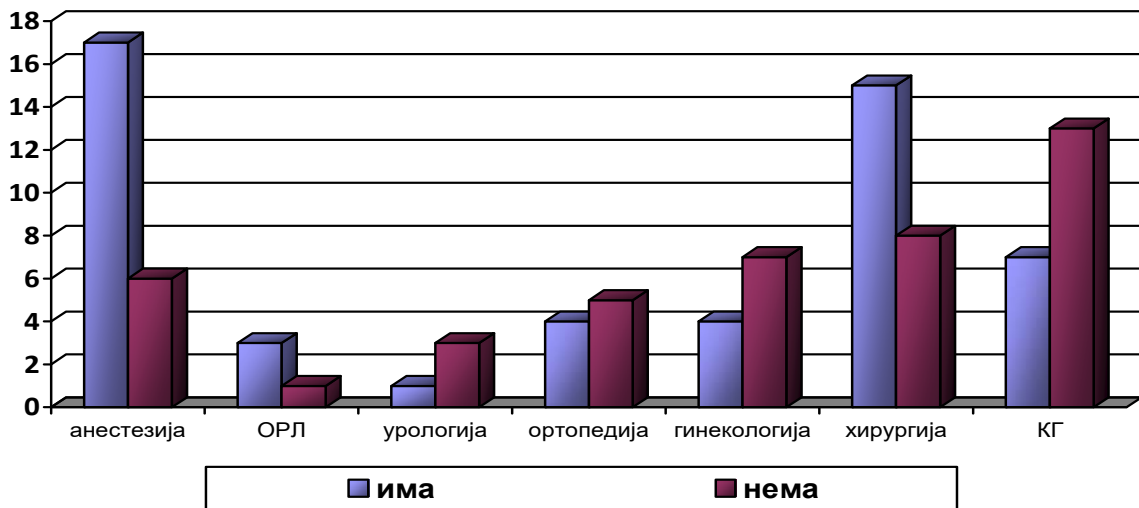
5.2.10. Забрзана срцева фреквенција

Во однос на појавата на забрзана срцева фракфенција, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 13,37$ $p = 0,0288$). Појава на забрзана срцева фракфенција беше најмногу потврдена од здравствените работници на одделенијата за Анестезија (73,9%), ОРЛ (75%) и Хирургија (65,2%). Во однос на контролната група (неизложени на N_2O /ppm), вработените на Анестезија ($p=0,0293$) и на Хирургија ($p=0,0406$) имаат значајно почеста појава на забрзана срцева фракфенција. (табела 33 и графикон 34)

Табела бр. 33- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на забрзана срцева фракфенција

Одделение	Забрзана срцева фракфенција		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	17(73,9%)	6(26,1%)	23
Оториноларингологија	3(75,0%)	1(25,0%)	4
Урологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Ортопедија	4(44,4%)	5(55,6%)	9
Гинекологија	4(36,4%)	7(63,6%)	11
Хирургија	15(65,2%)	8(34,8%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	7(35,0%)	13(65,0%)	20
вкупно	51(54,3%)	43(45,7%)	94

Графикон 34- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на забрзана срцева фраквенција



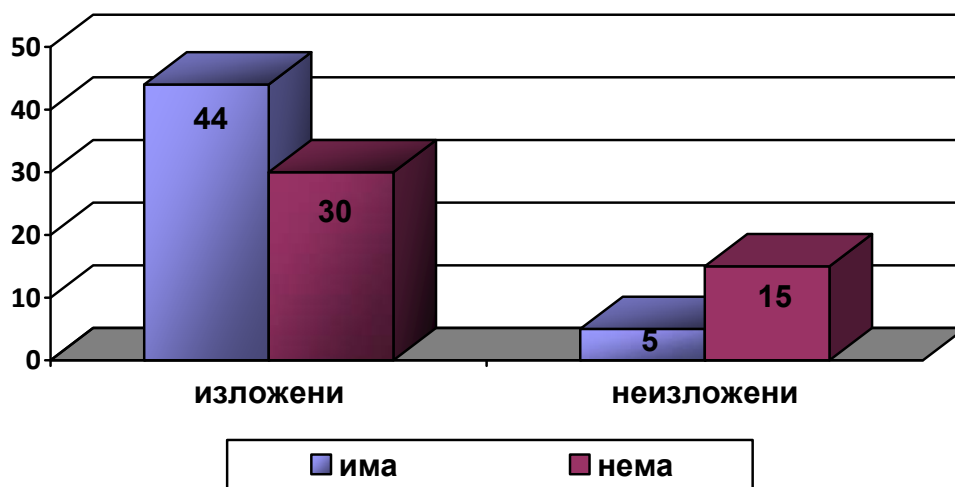
Кај вкупно 51 лице кои потврдија честа забрзана срцева фреквенција, појавата е присутна просечно $7,4 \pm 5,3$ години (min 1 год. и max 25 год.). Измерената срцева фреквенција во време на истражувањето изнесуваше просечно $81,3 \pm 10,9$ во минута (min = 70/мин. и max = 120/мин.). Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на забрзана срцева фраквенција (OR=2,72; CI =95%; $0,97 < OR < 7,62$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници немаат поголем ризик за појава на забрзана срцева фраквенција во однос на неекспонираните лица (RR=1,69; CI=95%; $0,91 < RR < 3,18$). (табела 34 и графикон 35)

Анализата на присутната забрзана срцева фраквенција само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници (OR = 5,26; CI =95%; $1,42 < OR < 19,46$). Ризикот од појава на забрзана срцева фраквенција кај експонираните од Одделението за анестезија е значаен, односно, за 2 пати поголем во однос на неекспонираните (RR=2,11; CI=95%; $1,11 < RR < 4,02$). (табела 33 и графикон 34)

Табела 34- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на забрзана срцева фраквенција

Забрзана срцева фраквенција	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	44	7	51
нема	30	13	43
вкупно	74	20	94

Графикон 35- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на забрзана срцева фраквенција



На сите испитаници кои беа вклучени во истражувањето, беа направени ЕКГ и лабораториски анализи (хемоглобин, серумско железо и хепатални ензими).

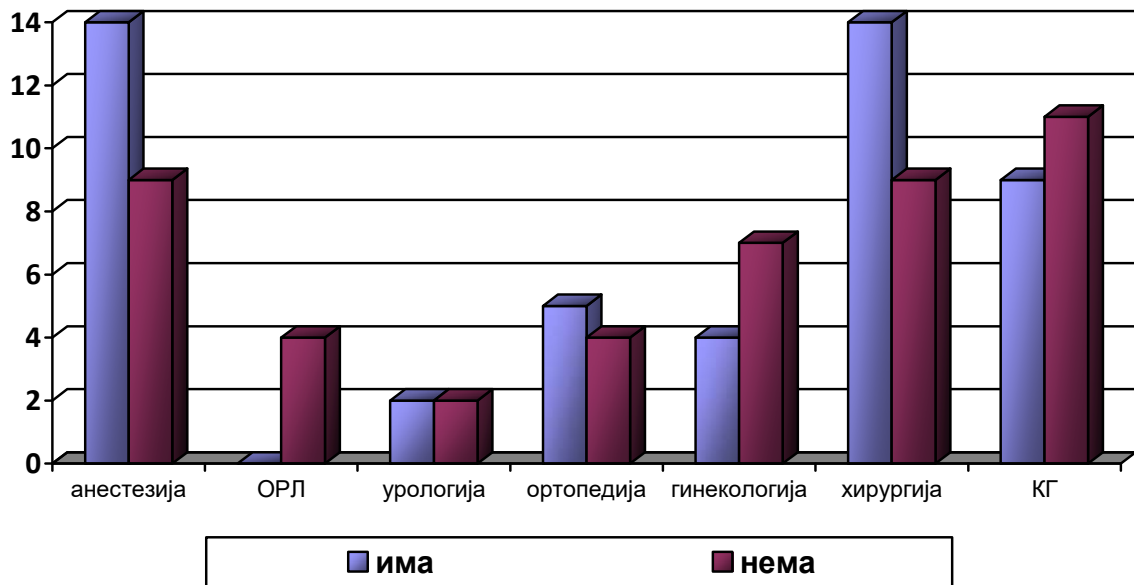
Во однос на присутна тахикардија на ЕКГ, не постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 7,187$ $p = 0,3039$). Појава на тахикардија беше најмногу

регистрирана кај здравствените работници на одделенијата за анестезија (60,9%), Ортопедија (55,6%) и Хирургија (60,9%). Во однос на контролната група (неизложени на N₂O), вработените на Анестезија (p=0,3741), Ортопедија (p=0,3036) и на Хирургија (p=0,3741) немаа значајно почеста појава на тахикардија на ЕКГ.(табела 35 и графикон 36)

Табела 35- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на тахикардија на ЕКГ

Одделение	Тахикардија на ЕКГ		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	14(60,9%)	9(39,1%)	23
Оториноларингологија	0(0,0%)	4(100,0%)	4
Урологија	2(50,0%)	2(50,0%)	4
Ортопедија	5(55,6%)	4(44,4%)	9
Гинекологија	4(36,4%)	7(63,6%)	11
Хирургија	14(60,9%)	9(39,1%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	9(45,0%)	11(55,0%)	20
вкупно	48(51,1%)	46(48,9%)	94

Графикон 36- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на тахикардија на ЕКГ



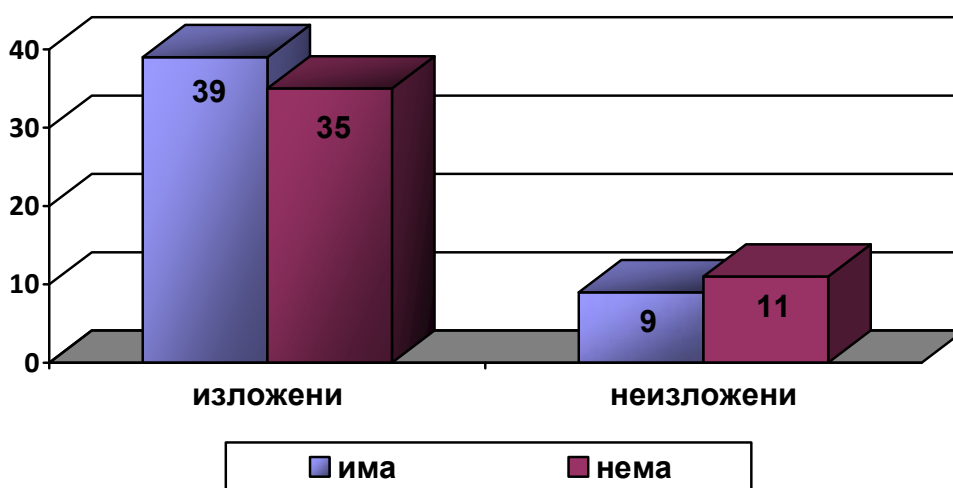
Кај вкупно 48 лица (изложени и неизложени) регистрирана е тахикардија на ЕКГ. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на тахикардија ($OR=1,36$; $CI=95\%$; $0,51 < OR < 3,67$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници немаат поголем ризик за појава на тахикардија во однос на неекспонираните лица ($RR=1,17$; $CI=95\%$; $0,68 < RR < 1,99$). (табела 36 и графикон 37)

Анализата на присутната тахикардија на ЕКГ само помеѓу вработените од одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O не претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници ($OR = 1,90$; $CI = 95\%$; $0,56 < OR < 6,41$). Ризикот од појава на тахикардија кај експонираните од Одделението за анестезија во однос на КГ, според интервалот на доверба не е значаен ($RR=1,35$; $CI=95\%$; $0,75 < RR < 2,43$). (табела 35 и графикон 36)

Табела 36. Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на тахикардија

Тахикардија на ЕКГ	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	39	9	48
нема	35	11	46
вкупно	74	20	94

Графикон 37- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на тахикардија



5.2.11. Покачени ензми при лабораториски анализи

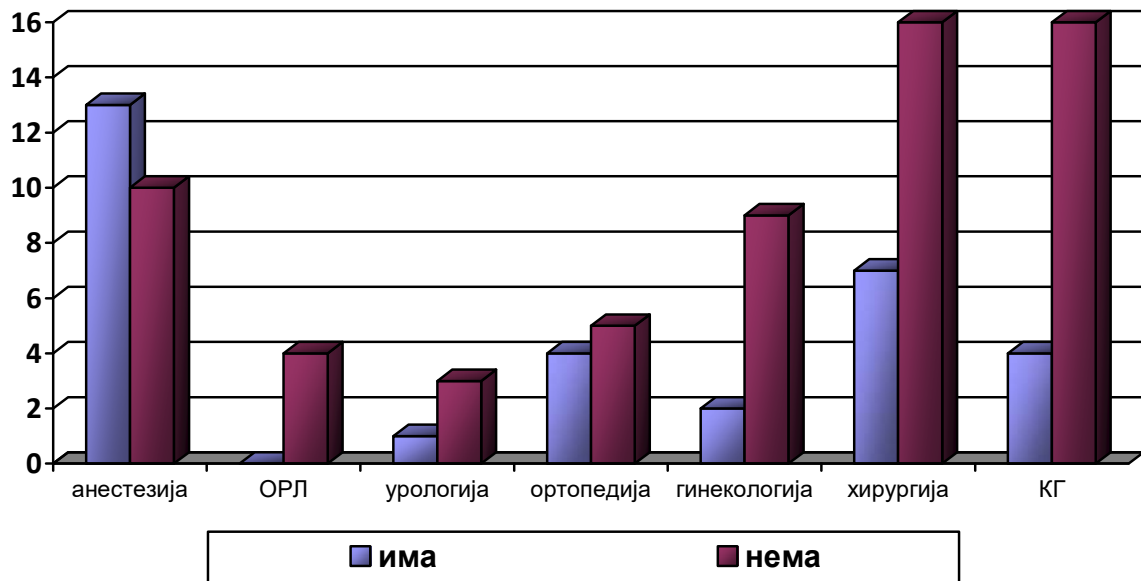
Во однос на појавата на покачени ензми при лабораториските анализи, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 12,98$ $p = 0,0448$). Појава на покачени ензми беше најмногу регистрирана кај здравствените работници на одделенијата за Анестезија (56,5%), Ортопедија (44,4%) и Хирургија (30,4%). Во однос на контролната група (неизложени на N₂O), вработените на Анестезија имаа

значајно повеќе наод на покачени ензими ($Z = -2,41$ $p=0,0157$), додека, помеѓу КГ и вработените на Ортопедија ($p=0,1806$) и на Хирургија ($p=0,4394$) разликите не се значајни.(Табела 37 и Графикон 38)

Табела37- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничка болница во Штип според одделенија и појава на покачени ензими

Одделение	Покачени ензими		
	Има	нема	вкупно
Анестезиологија	13(56,5%)	10(43,5%)	23
Оториноларингологија	0(0,0%)	4(100,0%)	4
Урологија	1(25,0%)	3(75,0%)	4
Ортопедија	4(44,4%)	5(55,6%)	9
Гинекологија	2(18,2%)	9(81,8%)	11
Хирургија	7(30,4%)	16(69,6%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	4(20,0%)	16(80,0%)	20
вкупно	31(33,0%)	63(67%)	94

Графикон 38- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на покачени ензими



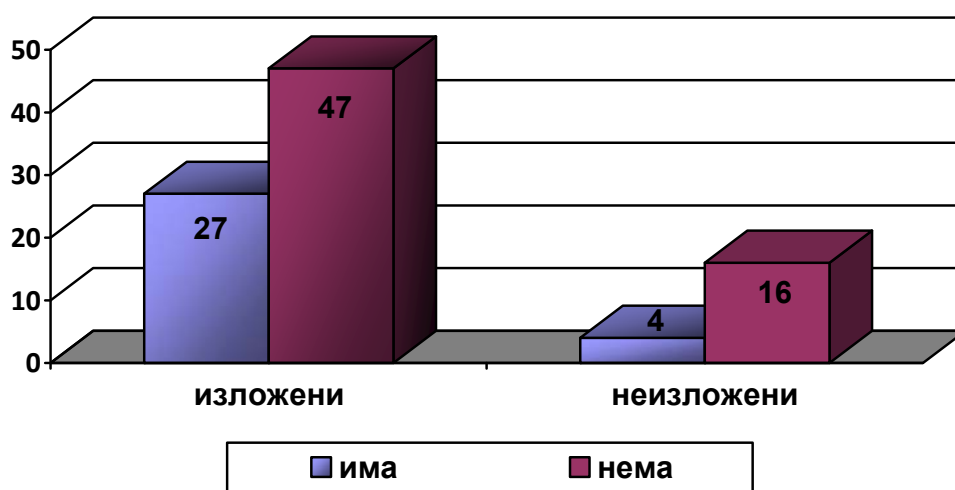
Кај вкупно 31 лице (изложени и неизложени) беше регистрирано покачување на ензимите во време на истражувањето. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на покачени ензими ($OR=2,29$; $CI=95\%$; $0,69 < OR < 7,58$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници немаат поголем ризик за појава на покачени ензими во однос на неекспонираните лица ($RR=1,82$; $CI=95\%$; $0,72 < RR < 4,61$). (табела 38 и графикон 39)

Анализата на наод на покачени ензими само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај нашите експонирани испитаници ($OR = 5,20$; $CI=95\%$; $1,32 < OR < 20,48$). Ризикот од појава на променети/покачени вредности на ензимите кај експонираните од Одделението за анестезија во однос на КГ, според интервалот на доверба, е значаен, односно зголемен за 2,8 пати ($RR=2,82$; $CI=95\%$; $1,09 < RR < 7,28$). (табела 37 и графикон 38)

Табела 38- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на покачени ензими

Покачени ензими	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	27	4	31
нема	47	16	63
вкупно	74	20	94

Графикон 39- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на покачени ензими



5.2.12. Анемија

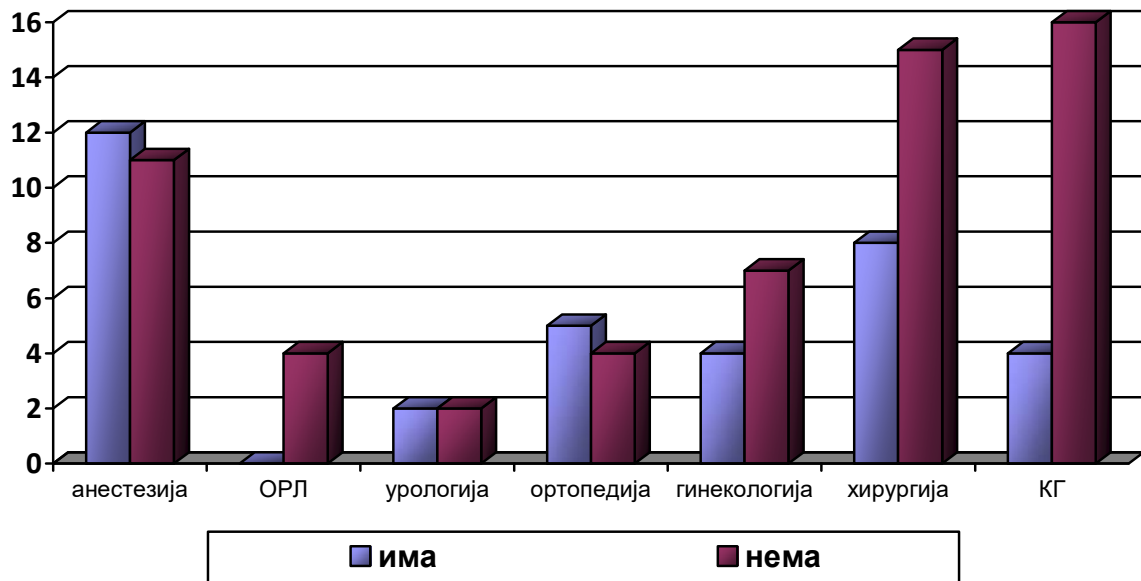
Во однос на појавата на анемија при лабораториските анализи, не постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата (Kruska-Wallis ANOVA: $H = 8,65$ $p = 0,1941$). Појава на анемија беше најмногу регистрирана кај здравствените работници на одделенијата за анестезија (52,2%), Ортопедија (55,6%) и Урологија (50,0% - 2/4). Поединечните тестирања покажаа дека во однос на контролната група (неизложени на N₂O), вработените на анестезија, сепак, имаа значајно повеќе наод на анемија ($Z = -2,151$ $p=0,0314$).

Помеѓу КГ и вработените на Ортопедија ($p=0,0599$) и на Хирургија ($p=0,2867$) разликите не се значајни.(табела 39 и графикон 40)

Табела 39- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничка болница во Штип според одделенија и појава на анемија

Одделение	Анемија		
	има	нема	вкупно
Анестезиологија	12(52,2%)	11(47,8%)	23
Оториноларингологија	0(0,0%)	4(100,0%)	4
Урологија	2(50,0%)	2(50,0%)	4
Ортопедија	5(55,6%)	4(44,4%)	9
Гинекологија	4(36,4%)	7(63,6%)	11
Хирургија	8(34,8%)	15(65,2%)	23
неизложени – КГ (Интерно одделение и Неврологија)	4(20,0%)	16(80,0%)	20
вкупно	35(37,2%)	59(62,8%)	94

Графикон 40- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничка болница во Штип според одделенија и појава на анемија



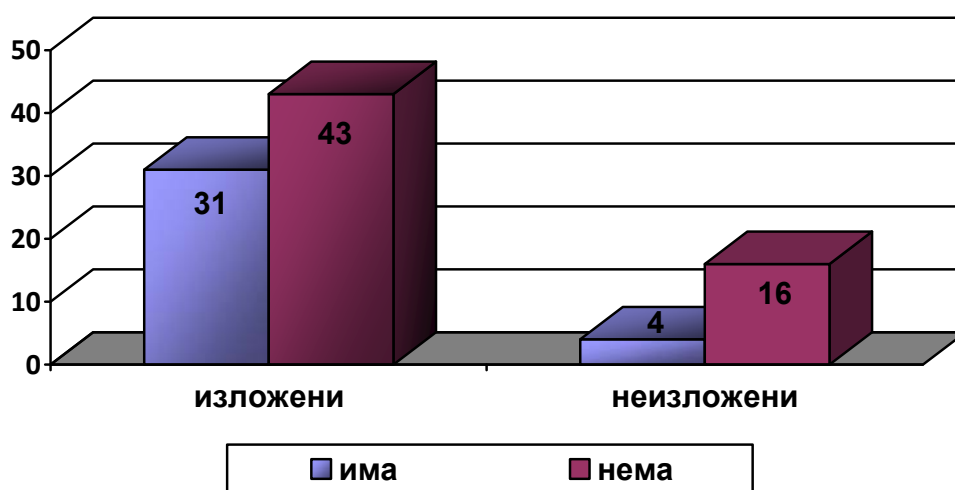
Кај вкупно 35 лица (изложени и неизложени) беше регистрирана анемија во време на истражувањето. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O , кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на анемија ($OR=2,88$; $CI=95\%$; $0,87 < OR < 9,46$). Релативниот ризик (RR) покажува дека вкупниот број на експонирани испитаници немаат поголем ризик за појава на анемија во однос на неекспонираниите лица ($RR=2,09$; $CI=95\%$; $0,83 < RR < 5,23$). (табела 40 и графикон 41)

Анализата на наод на присутна анемија само помеѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен проблем кај нашите експонирани испитаници ($OR = 4,36$; $CI = 95\%$; $1,11 < OR < 17,13$). Ризикот од појава на анемија кај експонираниите од Одделението за анестезија во однос на КГ, според интервалот на доверба, е гранично значаен, но сепак, може да се каже дека е зголемен за 2,6 пати ($RR=2,61$; $CI=95\%$; $0,999 < RR < 6,81$). (табела 39 и графикон 40)

Табела 40- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на анемија

Анемија	Изложени на N ₂ O	Неизложени на N ₂ O	Вкупно
има	31	4	35
нема	43	16	59
вкупно	74	20	94

Графикон 41- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N₂O и појава на анемија



5.2.13. Други клинички манифестации

Појава на бубрежна калкулоза потврдија само 5 лица од групата на експонирани на анестетички гас здравствени работници. Кај нив калкулозата е присутна просечно $10,4 \pm 8,9$ години (минимум 1 и максимум 20 години). Бубрежна калкулоза не потврди ни еден од здравствените работници кои не се изложени на анестетичкиот гас.

Во истражувањето за здравствените ефекти на анестетичкиот гас, беа вклучени вкупно 60 жени. Од нив, **спонтан абортус** имале 11 жени кои се

експонирани на анестетичкиот гас при секојдневната работа и 3 жени од контролната група. Анализата покажа дека нема асоцијација помеѓу појавата на спонтан абортус и изложеноста на анестетичкиот гас. (Fisher exact test: $p = 0,5131$).

Во истражувањето беа вклучени вкупно 34 здравствени работници од машки пол (29 експонирани и 5 неекспонирани), при што никој од нив не потврди појава на **азоспермија и ологоспермија**. (табела бр. 41)

Табела 41- Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N_2O и појава на бубрежна калкулоза, спонтан абортус и азоспермија/олигоспермија

Испитаници	Бубрежна калкулоза (N = 94)		Спонтан абортус (N = 60)		Азоспермија/ Олигоспермија (N = 34)	
	има	нема	има	нема	има	нема
експонирани	5	69	11	34	0	29
Неекспонирани	0	20	3	12	0	5

6.0. ДИСКУСИЈА

6.1.Изложеност на диазот оксид

Познато е дека соодветен метод за дефинирање на реалната изложеност на N₂O е по пат на квантитативна и квалитативна анализа на персоналот кој работи во операционите сали. Поради специфичноста на условите на примена (операциони сали и соби за реанимација), која било стратегија треба да го минимизира влијанието на редовните процеси на работа, а притоа да се обезбедат доволно прецизни информации за изведување релевантни заклучоци.

Имајќи ги во предвид спецификите на условите на примена, методите на мониторинг варираат во широк дијапазон, како од аспект на применетата стратегија, така и од аспект на опремата и методите на анализа.

Во најголем број случаи, процената на изложеност на диазотен оксид е вршена врз основа на комбинација на мерења на амбиенталните концентрации на стратешки локации и мерења на персоналната изложеност за одреден временски период [Yagiela JA(2), Szymanska J(109), J. Baek at al.(110), Sessler DI(5), Henderson, KA(111), Henderson KA at al.(112), Davenport HT at al.(113), Borm PJA at al.(114), Wood C at al.(115)].

Амбиенталните концентрации се мерени со статички инструменти, најчесто со разни типови на инфрацрвени спектрофотометри како, на пример, Bruel & Kjaer 1302 или Foxbro Miran, лоцирани во неспоредна близина на локацијата за земање примероци или поврзани преку автоматски предизвикувачи со повеќе локации од зоната на интерес [Branpton P.(116), Henderson, KA (111), Henderson KA at al.(112)]. Персоналната изложеност е одредувана преку активно земање на примероци од зоната на дишење на персоналот, со фиксни или мобилни пумпи за предизвикување и субсеквентна анализа на примероците со спектрофотометрија. Поради можната интерференција со јаглерод диоксидот кај спектрофотометрите се мерени концентрациите на јаглерод диоксид и е вршена корекција на резултатите

[Szymanska J (109), J.Baek at al.(110), Sessler DI(5),Henderson KA(111) ,Henderson KA at al.(112), Davenport HT at al.(113), Borm PJA at al.(114)].

Овие методи вообичаено вклучуваат поврзаност на персоналот со опремата преку флексибилни црева, што значително го ограничуваат движењето на персоналот и го менуваат вообичениот начин на работа.

Од друга страна значително попрактична и во поново време сè почеста е употребата на пасивни дифузни семплери (цевки или значки) со молекуларни сита, кои субсеквентно се анализираат со гасна хроматографија GC-ECD во соодветни лаборатории. Сепак, примената на овие мерни техники е лимитирна со постоењето на соодветни лаборатории во близина на местата на предизвикување, како и со прецизноста која во голема мера зависи од условите на примена.

Имајќи ги во предвид сите претходно изнесени податоци и констатации, за потребите на истражувањата во рамките на оваа докторска теза, користевме портабилен инструмент со инфрацрвен сензор со две бранови должини и референтен канал, кој овозможува висока точност во дефинирање на концентрациите на диазот оксид, со што се покажа дека избраната методологија дава реална слика на изложеност.

Целта беше да се одреди дневното просечното ниво на експозиција на анестетичкиот гас диазотен оксид кај лекарите, сестрите анестетичарки и инструментарки и болничари кои работат во операционите сали во Клиничка болница – Штип според одделенија и беа направени вкупно 1332 мерења.

Во ова испитување беа вклучени испитаници кои во однос на полот, возраста, работниот стаж, стажот поминат во операциона сала во години како и бројот на работни часови дневно, немаат значајни, сигнификантни разлики меѓу изложените и неизложените, односно постои хомогеност во испитуваните групи. Со тоа се избегна влијанието на овие параметри (пол, возраст, стаж) врз здравствената состојба на изложениот vs. неизложениот персонал.

Непостоењето значајни разлики во однос на возраста, годините работен стаж како и годините поминати во операциона сала кај здравствените работници е очекувана

бидејќи се работи за слични возрастни групи како и голем број млади луѓе кои вообичено се вработени во операционите сали.

Со ова истражување се потврди претпоставката дека вработените во Одделот за анестезија поминуваат најмногу работни часови во операционите сали во однос на останатите вработени од оперативниот блок, така што меѓу нив и останатите вработени постои значителна разлика во бројот на часови поминати во операционите сали (О.С.). Се претпоставува дека ова се должи на големиот број дадени анестезии во текот на работното време и на недостатокот од персонал во Одделот. Исто така, се установи дека постои разлика во присуството во О.С. меѓу кадарот од Хирургија и Гинекологија – хирурзите значајно повеќе се присутни во операционите сали наспроти колегите гинеколози. Ова се должи на малиот број гинеколошки интервенции и поголемиот број на извршители на Гинекологија од друга страна, за разлика од Хирургија.

Со ова истражување, исто така, се покажа дека не постои асоцираност меѓу возраста на здравствените работници од сите одделенија кои се вклучени во истражувањето и просечниот број на часови дневно кои ги поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип.

Загриженоста за потенцијалните здравствени ризици поврзани со изложеност на анестетички гасови резултираа со дефинирање на гранични вредности на изложеност од страна на голем број национални агенции кои ја регулираат областа на безбедноста и здравје при работа, при што граничните вредности на изложеност варираат во широк дијапазон од 25 до 100 ppm за осумчасовна просечна изложеност. Минималните барања за обезбедување на здравјето на вработените од ризиците поврзани со влијанието на хемиските супстанции кои се присутни во работната средина, на национално ниво се регулирани со посебен Правилник за минималните барања за безбедност и здравје при работа на вработени од ризици поврзани со изложување на хемиски супстанции [„Службен весник“ на РМ(1)].

Согласно овој Правилник граничната вредност на изложеност е дефинирана како просечна концентрација на опасни хемиски супстанции во воздухот на

работното место, во зона на дишење, која обично не предизвикува штета врз здравјето на работникот, доколку работникот е изложен 8 часа на ден / 40 часа неделно полно работно време, при нормални услови и микроклима (природна светлина 20°C и 101,3 kPa). Најчесто концентрацијата на хемиската штетност се изразува во единица волумен во mg/m³ или во ml/m³ (ppm).

Дополнително, за одредени супстанции се дефинираат и т.н. краткотрајни вредности на изложеност кои претставуваат концентрација на хемиски супстанции во воздухот на работното место внатре во зона на дишење, на која работникот без опасност по здравјето може да е изложен на покусо време. Изложеноста на краткотрајни вредности може да трае највеќе 15 минути и не смее да се повтори повеќе од четирипати во работната смена, при што меѓу две изложености на оваа концентрација мора да измине најмалку 60 минути.

Овој Правилник, иако во најголем дел е усогласен со релевантните европски директиви 2006/15/ЕЕС и 2009/161/ЕЕС, не ја дефинира граничната вредност за изложеност на диазотен оксид. Сепак, гранични вредности за изложеноста на диазот оксид се поставени во најголем број земји членки на ЕУ, САД, Канада, Австралија, Сингапур, Кореја и други [Yagiela JA (2) ,Szymanska J(109) ,J. Baek et al.(110)]. Карактеристично е што граничните вредности дефинирани од страна на различните институции и тела, варираат во релативно широк дијапазон и имаат различен пристап при дефинирање на опфатот и формата на истите. Националниот институт за безбедност и здравје при работа (National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH) на САД и Агенцијата за безбедна работа (SWA) од Австралија препорачуваат максимална просечна изложеност од 25 ppm по анестетичка процедура, без да се специфицира просечното траење на процедурата [J. Baek et al.(110)].

Американската конференција на владини индустриски хигиеничари (American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH), како и надлежните министерства и агенции на Белгија, Данска, Нов Зеланд, Сингапур, Виетнам, Колумбија, Јордан, Аргентина, Колумбија, Бугарија и Јужна Кореја

пропишуваат просечна гранична вредност на изложеност од 50 ppm при 8 часовна дневна изложеност за 40 часа неделно работно време. [Yagiela JA (2), J. Baek et al. (110)].

Кај поголем дел од европските земји како: Германија, Италија, Норвешка, Шведска, Швајцарија, Велика Британија и Финска пропишуваат просечна гранична вредност на изложеност од 100 ppm (180 mg/3) при 8 часовна дневна изложеност за 40 часа неделно работно време, иако пропишаната гранична вредност од 100 ppm во моментот е предмет на ревизија од страна на Британската комисија за безбедност и здравје (Yagiela JA (2)). Вредностите дефинирани од страна на агенциите, во најголем дел се резултат на критичка анализа на досега публикуваните научни истражувања и обемни епидемиолошки студии, иако според Rooks [Judith P. Rooks, (3)], нивото од 25 ppm препорачано од NIOSH во САД е повеќе резултат на принципите на предострожност отколку на квантитативни податоци. Голем број автори, според Yagiela (2) [J. Baek, M. Uhm, S. Bae, and K. P. Singh], сугерираат дека просечна 8 часовна изложеност од 100 ppm или просечна изложеност од 400 ppm по една анестетичка процедура обезбедуваат доволно ниво на заштита на изложениот персонал и би можеле да бидат постигнати со расположливите методи на контрола. Дополнително, согласно препораките за класификација на хемиските супстанции (Директива 93/21/ЕЕС), а поради можните ефекти врз фертилитетот-плодноста и неродениот плод, диазот оксидот е класифициран во категорија 3 и задолжително пакувањата на оваа супстанца се означуваат со R62 (можен ризик за нарушување на плодноста) и R63 (можен ризик за плодот) [Health Council of the Netherlands (4)].

Покрај граничните вредности, голем број агенции, како OSHA од САД, препорачуваат и минимални услови на примена на овој гас. Па, така, според оваа агенција задолжителна е континуирана вентилација на просториите каде се аплицира овој гас, со 8 до 20 измени на час без рециркулација на воздухот. Дополнително сите уреди со кои се аплицира гасот мораат да имаат вградени системи за локална вентилација (евакуација) кои ќе обезбедат константен

негативен притисок во зоната на ослободување на гасовите во атмосферата и нивно извлекување надвор од просторијата. [Judith P. Rooks(3)].

Според актуелните прописи во Република Македонија, граничната вредност на изложеност на диазотен оксид не е дефинирана. Бидејќи на национално ниво не е дефинирана граничната вредност за изложеност на диазотен оксид, како референтна вредност во нашето истражување се користени препорачаните вредности кои се дефинирани во поголем дел од европските земји. Во Германија, Италија, Норвешка, Шведска, Швајцарија, Велика Британија и Финска, се пропишува просечна гранична вредност на изложеност од 100 ppm (180 mg/3) при 8 часовна дневна изложеност за 40 часа неделно работно време (x).

Со мерењата направени во ова истражување се покажа дека концентрациите на N₂O (ppm) на кои беа изложени лекарите и сестрите во ОС во КБ Штип, беа од 2 до 12 пати поголеми во однос на дозволените.

Во ова истражување се утврди дека има значајни разлики во изложеноста меѓу лекарите и сестрите како и во Одделението за анестезија ($p = 0,0075$), така и меѓу лекарите и сестрите од сите други одделенија заедно. Сестрите (анестетичари) се значајно поизложени од лекарите анестезиолози на анестетичкиот гас.

Кај лекарите, вредностите на N₂O (ppm) на кои се изложени се двојно покачени над дозволените вредности по само два часа работа во операционите сали (200 ppm во 10:17 часот). Енормно високи вредност на изложеност, со пикови до 1200 ppm, се регистрираат во текот на целиот работен ден. (табела бр. 11 и графикн бр. 11). За разлика од лекарите, концентрациите на N₂O (ppm) на кои беа изложени сестрите беа од 3 до 25 пати поголеми во однос на дозволените. Кај сестрите, вредностите на N₂O (ppm) на кои се изложени се тројно покачени над дозволените вредности по само половина час на работа во операционите сали (323 ppm во 08:30 часот). (табела бр. 12 и графикон бр. 12).

Со овие мерења, се воочува дека постои значајна разлика на изложеност меѓу сестрите инструментарки и анестетичарите споредени со лекарите анестезиолози,

а која се должи на поголемата мобилност на лекарите, кои заради природата на работата престојуваат покус временски период во операционата сала. Истата се должи на фактот дека медицинските сестри во текот на целиот работен процес се наоѓаат во близината на изворот на емисија на N₂O (анестезиолошкиот апарат), па затоа покажаа поголем степен на изложеност. За разлика од нив лекарите анестезиолози во текот на работниот процес помалку се во близина на анестезиолошкиот апарат, се помобилни и почесто ја напуштаат операционата сала и се помалку изложени.

Ценејќи ја просечната дневна изложеност на N₂O (ppm) кај лекарите и сестрите во операционите сали во текот на еден работен ден, со оваа студија се констатираше сличен степен на изложеност кај лекарите и сестрите во текот на работниот процес ($p > 0,05$). Меѓутоа, споредени со светски дозволени нормативи, концентрациите на N₂O (ppm) на кои беа изложени лекарите и сестрите беа од 2 до 12 пати поголеми во однос на дозволените. (5,111,4,112,114,128,131,133,137,138,139)

Компаративната студија на просечната изложеност на лекарите и сестрите на N₂O (ppm) во операционите сали во Штип, Кочани и Скопје, мерењата покажаа дека постојат големи, статистички значајни разлики на просечната изложеност меѓу лекарите од Штип и Кочани, Штип и Скопје, како и меѓу Кочани и Скопје. Најголема изложеност, која е многу над дозволените вредности, е измерена кај лекарите од Штип. Кај лекарите од Кочани, условите на работа се слични со оние во Штип, но вредностите се значајно пониски, најверојатно заради помалиот број на хируршки интервенции во текот на денот. Изложеноста на N₂O (ppm) во операционите сали на лекарите во Скопје се во дозволените - граничните вредности, што говори за постоење на добри услови за работа (придржување кон пропишаните стандарди: добра вентилација и прочистување на операционите сали, проветрување на салите). Ефикасен систем за прочистување може да го намали нивото на изложеност на диазот оксид, од 94% според Sanabria CP al.(145).

Пред сè, прочистување на операционите сали (scavenger system) -Andrea

Messeri et al.(148), каде употребата на Double face mask (DFM) системот наместо обична маска, со или без вентил, поврзан со преносен систем за евакуација за време на N₂O администрација го одржуваат нивото на N₂O во локалната средина под препорачаните граници.

Според J.Van Der Kooy et al.(160), се користи Anevac P-system- кој содржи двојна маска и маска поврзана за брадата и е поврзан со системот за евакуација надвор од зградата.

Sartini M et al.(146) во својот труд покажале дека вентилацијата може да го намали не само целокупното ниво на изложеност, туку, исто така, и нивото на изложеност на анестезиологот во споредба со останатиот персонал.

Истекувањето т.е. ликиџот од анестезиолошката машина е важно прашање, како што покажал и во својата студија Сартини, каде истекувањето од апаратот за анестезија било поврзано со највисока средна концентрација на диазотен оксид во операционите сали (146).

Sanabria CP et al.(145) во своето истражување докажале дека евакуацијата на гас, односно изведувањето на гасот надвор од операционата сала преку специјален систем од цевки ќе го намали нивото на изложеност на персоналот до 94%, а со тоа и постигнување на нивоа на загаденост кои се под препорачаните граници.

Споредбената анализа за изложеноста на сестрите во трите испитувани центри покажа, исто така, дека постои статистички значајна разлика ($p < 0.05$). Добиените вредности од мерењата на сестрите од Штип и Кочани покажа разлика, која статистички не е значајна. Меѓутоа, се покажаа дека изложеноста на N₂O (ppm) на сестрите во операционите сали во Скопје е во дозволените гранични вредности. Тоа е резултат на постоење на добри услови за работа, односно добар систем за проветрување на салите кое ги отстранува заостанатите количини на диазот оксид од просторијата преку зголемен проток на воздухот, а кој игра важна улога во заштита од изложеност на високи концентрации на диазот оксид. Според авторите Krajewski W et al.(137) адекватна климатизација и ефикасна вентилација (над 12 размени на воздухот/ h), заедно со ефикасни активни системи за прочистување се

доволни за да се одржи N₂O изложеноста во операционите сали на нивоа кои се подолу или во рамките на вредноста OEL (occupational exposure limit) од 180mg / m³. Само обични природни системи за вентилација комбинирани со систем за прочистување биле несоодветни за одржување на N₂O концентрацијата под дозволената вредност на OEL (occupational exposure limit).

Поголем е бројот на ангажирани сестри во салите, односно тие престојуваат покусо просечно време во операционите сали во текот на еден работен ден. (71,72,73,74,89,90,1,2,110,3,4,5,111,112,113,115,120,121,123,125,127,128,129,30,131,123,134)

6.2.Изложеност и ефекти врз здравјето

Како што е познато акутната и хронична изложеност на анестетичкиот гас N₂O го афектира здравјето на персоналот кој работи во операционите сали [61-65]. Во достапната литература постојат повеќе соопштенија за високата инциденца од појава на рак, хепатални заболувања, спонтани абортуси, предвремено раѓање и конгенитални деформитети кои се припишуваат на штетното дејство на диазот оксидот [66]. Green уште во 1968 година покажал дека под дејството на N₂O евидентно се изменува односот на RNA/DNA во хематопоеетските органи на глувците, коскената срцевна, како и во тимусот (73).

Со оваа научна студија се покажаа и потврдија некои од овие наоди. Се установи дека во Клиничката болница – Штип постојат значајни разлики во појавата на **чести главоболки** меѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата. Вработените на Одделението за анестезија споредени со контролната група (неизложени на N₂O /ppm) имаат значајно повеќе чести главоболки (p = 0,0040). Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N₂O претставува ризик фактор за појава на честа главоболка кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип односно кај

експонираните ризикот за појава на чести главоболки е за 1.34 пати поголем во однос на неекспонираните лица.

Во однос на појавата на вртоглавица, се покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O претставува значаен ризик фактор за појава на вртоглавица кај експонирани испитаници, односно ризикот од појава на вртоглавица кај експонираните од анестезија е за 2,85 пати поголем во однос на неекспонираните.

Што се однесува до појавата на гадење и повраќање, се покажа дека ризикот е за 1,89 пати поголем кај експонираните во однос на неекспонираните вработени во ОС.

Појавата на еуфорија беше карактеристична за сите здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип. Меѓутоа, оваа студија покажа дека ризикот кај експонираните вработени во Одделението за анестезија е за 3,13 пати поголем во однос на неекспонираните.

Една од честите ризик фактори од долготрајна експозиција на N_2O опишана во литературата е појавата на екцитираност (108, 5). Со оваа студија се покажа дека изложеноста предизвикува појава на екцитираност кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип. Меѓутоа за вработените од Одделението за анестезија тоа претставува значаен ризик фактор кој е за 2 пати поголем во однос на неекспонираните.

Во однос на појава на депресија, со ова испитување се покажа дека експозицијата на N_2O не претставува ризичен фактор за појава на овој здравствен проблем.

Исто така, во оваа научна студија се направи анализа на појавата на вкочанетост на рацете и нозете (58-67). Се установија значајни разлики во појавата меѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N_2O кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, претставува ризик фактор за појава на вкочанетост на рацете и нозете кај здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип. Експонираните испитаници имаат за 2,5 пати поголем

ризик за појава на вкочанетост на рацете и нозете во однос на неекспонираните.

Од невролошките испади, кои најчесто се јавуваат поради експозиција на N₂O, е опишана појавата на трпнење на рацете и нозете (117,118). Резултатите добиени во оваа студија покажаа дека постојат значајни разлики меѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N₂O претставува ризик фактор за појава на трпнење на рацете и нозете кај сите здравствени работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип. Експонираните испитаници имаат за 2,37 пати поголем ризик за појава на трпнење на рацете и нозете во однос на неекспонираните лица.

Во студијата посебно место зазема анализа на ефектите на анестетичкиот гас N₂O врз кардициркулаторниот систем. Во тој контекст беа анализирани артерискиот крвен притисок и срцевата фреквенција. Се анализираше појавата на покачен крвен притисок и се покажа дека не постојат значајни разлики меѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата, односно покачен крвен притисок беше регистриран кај релативно мал процент на здравствени работници од сите одделенијата на Клиничката болница во Штип. Се покажа дека изложеноста на N₂O, кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на покачен крвен притисок. Компаративната студија меѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажа дека N₂O и кај нив не претставува значаен ризик фактор за појава на покачен крвен притисок. Анализата на варијанса, исто така, покажа дека нема значајни разлики во однос на средните вредности на систолниот и во однос на дијастолниот крвен притисок на здравствените работници од различните одделенија во болницата. Ова, веројатно, се должи на тоа што старосната група на вклучени испитаници се релативно млади луѓе, па овој здравствен ефект не може да се вклучи како значаен иако се појави кај одреден процент.

Во однос на појавата на забрзана срцева фраквенција, постојат значајни разлики помеѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата.

Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N₂O кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на забрзана срцева фраквенција во однос на неекспонираните лица. Се направи споредбена анализа меѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), на случаите кај кои беше установена присутна забрзана срцева фраквенција се покажа дека N₂O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен ефект кај експонираните испитаници. Тој ризик кај експонираните од Одделението за анестезија е значаен, односно, тој е за 2 пати поголем во однос на неекспонираните.

Уште во 1973 година Cohen опишал дека анестетиците ја афецираат хепаталната функција(119,120). Во оваа студија за следење на ефектите на анестетичкиот гас N₂O врз хепаталната функција на вработените експонирани лица, се анализираа вредностите на хепаталните ензими во крвта. Покачени вредности на ензимите се сметаа за суспектни. Добиените резултати покажаа дека постојат значајни разлики во вредностите на ензимите во крвта, меѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата во Штип. Анализата покажа дека изложување на анестетичкиот гас N₂O, кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не е ризик фактор за појава на покачени ензими. Додека, пак, споредбената анализа меѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N₂O претставува значаен ризик фактор за појава на покачени ензими кај експонираните испитаници. Ризикот од појава на променети/покачени вредности на ензимите кај експонираните од Одделението за анестезија во однос на КГ, според интервалот на доверба, е значаен, односно зголемен за 2,8 пати. Со ова, всушност, се потврдија наодите претходно објавени во литературата (114-121).

Во однос на појавата на анемија при лабораториските анализи, не постојат значајни разлики меѓу здравствените работници од различните одделенија во болницата. Анализата покажа дека изложеноста на анестетичкиот гас N₂O, кај вкупниот број на изложени од сите одделенија, не претставува ризик фактор за појава на анемија во однос на неекспонираните лица. Анализата, пак, на наод на

присутна анемија само меѓу вработените од Одделението за анестезија и контролната група (неизложени), покажува дека N₂O претставува значаен ризик фактор за појава на овој здравствен проблем кај експонираните испитаници. Ризикот од појава на анемија кај експонираните од Одделението за анестезија во однос на КГ, според интервалот на доверба, е гранично значаен, но, сепак, може да се каже дека е зголемен за 2,6 пати.

Кога се зборува за несаканите ефекти на анестетиците, најчесто се истражуваат нивните тератогени ефекти и влијание врз фертилноста. Во литературата постојат повеќе рандомизирани трудови со кои јасно се покажува дека експозицијата на N₂O кај вработените на Анестезија, ја зголемува опасноста од појава на абортуси кај жените, се јавува азоспермија кај мажите и е причина за малигни заболувања (122-127). Во овој докторски труд беа следени појавата на бубрежна калкулоза, спонтан абортус и олиго и азооспермија. Анализите не покажаа значајни разлики кај експонираните во однос на неекспонираните за разлика од прикажаните резултати во литературата. Ова може да се објасни со фактот дека се работи за мала група на испитаници (вкупен број на вработени експонирани во Клиничка болница Штип). На поголем дел од изложените, репродуктивната фаза, односно раѓањето им е завршено уште порано, пред вработувањето во соодветните оддели, а дел од испитаниците не сакаа воопшто да одговараат на овие прашања.

7.0. ЗАКЛУЧОК

7.1. Главни заклучоци

Според мерењата и добиените резултати од ова истражување може да се заклучи дека:

1. Со ова истражување се докажа дека во операционите сали и единицата за интензивно лекување во Клиничка болница Штип и Општата болница во Кочани, медицинскиот персонал е изложен на хронична експозиција на N₂O . Хроничната изложеност на анестетичкиот гас диазот оксид беше во концентрации кои беа од 2 до 12 пати поголеми во однос на дозволените што е асоцирано со здравствени ефекти врз истите.
2. Хроничната експозиција на N₂O на персоналот од одделот на анестезија при Клиничка болница Штип предизвикува 1.34 пати поголем ризик за појава на честа **главоболка** во однос на неекспонираните лица
 3. Експонираниот персонал од анестезија во Штип има за 2,85 пати поголем ризик за појава на **вртоглавица** во однос на неекспонираните
 4. Ризикот за појава на **гадење и повраќање** е за 1,89 пати поголем кај експонираните во однос на неекспонираните вработени во ОС.
 5. Ризикот кај експонираните вработени во Одделението за анестезија за појава на **еуфорија** е за 3,13 пати поголем во однос на неекспонираните.
 6. Се установи појава на **тахикардија**, кој ризик кај експонираните од одделението за анестезија е значаен, односно е за 2 пати поголем во однос на неекспонираните.

8.0.ПРИЛОЗИ

8.1.Главни научни придонеси од ова истражување

Од сето досега кажано може да се извлечат научните придонеси од оваа докторска теза.

Со ова научно истражување се докажа дека заради непостоење на соодветни мерки за заштита на персоналот во операционите сали во Клиничка болница Штип и Општата болница во Кочани, персоналот е изложен на штетното дејството на анестетичкиот гас диазотен оксид.

Ова истражување покажа дека во РМ треба да се донесат регулативи за дозволено ниво на експозиција на анестетички гасови, согласно со регулативите кои постојат во земјите во Европа и УСА.

8.2. Применливост на наодите од истражувањето

Наодите од ова истражување покажаа дека итно треба да се преземаат соодветни мерки за заштита на персоналот во операционите сали кои се состојат во повеќе постапки. Мерењата во споредбената студија меѓу Клиничка болница-Штип и Општата болница Кочани со Клиниката за ОРЛ-Скопје, всушност, ги покажаа разликите во изложеноста меѓу послабо опремената болница во Штип и Општата болница во Кочани и Клиниката во Скопје.

Подобрување на состојбата и заштита на персоналот може да се постигне само преку заеднички труд од страна на сите засегнати страни, во согласност со концептот на постојано подобрување на условите за работа на здравствениот персонал.

Во мерките спаѓаат: обука на персоналот за правилно ракување со анестезиолошката опрема во операционите сали, како и обезбедување на достапноста на соодветен систем за климатизација што овозможува ризикот од изложеност на диазотен оксид да се сведе на минимум. Потоа, употреба на современи анестезиолошки апарати каде испуштањето на диазот оксидот во просторот, односно во операционите сали (ликиџот на диазот оксидот) е сведен на минимум.

Затоа потребно е да се врши редовна проверка на апаратот за анестезија, системот за прочистување и системот за вентилација и евакуацијата на гас, односно изведувањето на гасот надвор од операционата сала преку специјален систем од цевки што ќе го намали нивото на изложеност на персоналот, а со тоа и постигнување на нивоа на загаденост кои се под препорачаните граници и значително намалување на професионалниот ризик.

Со сите овие мерки ќе се постигне намалување на штетното влијание врз здравјето на персоналот изложен на анестетичкиот гас диазот оксид .

8.3. Препораки

Како резултат на ова истражување произлегуваат и следните препораки за подобрување на состојбата:

- Примена и набавка на соодветен систем на прочистување, вентилација и евакуација на гасовите од операционите сали.

Важна улога во заштита од изложеност на високи концентрации на диазот оксид во операционите сали има и адекватно проветрување, односно вентилација на истите, кое ги отстранува заостанатите количини на диазот оксид од просторијата преку зголемен проток на воздухот. Според авторите Krajewski W et al.(137) адекватна климатизација и ефикасна вентилација (над 12 размени на воздухот/ h), заедно со

ефикасни активни системи за прочистување се доволни за да се одржи N (2)O изложеноста во операционите сали на нивоа кои се подолу или во рамките на вредноста OEL(occupational exposure limit) од 180mg / m (3). Само обични природни системи за вентилација комбинирани со систем за прочистување биле несоодветни за одржување на N(2)O концентрацијата под дозволената вредност на OEL (occupational exposure limit).

- Обука на персоналот за работа со анестезиолошките апарати и нивно редовно одржување

- Намалување на времето на изложеност на персоналот со што ќе се постигне намалување на изложеноста во граници на дозволените лимити и ќе се отстрани влијанието на анестетичките гасови врз здравјето на персоналот кој работи во операционите сали.

- Скратување на работното време на персоналот поминато во операциони сали, односно скратување на времето на изложеност, исто така, игра важна улога во заштитата на персоналот, на што се укажува во сите правилници за заштита при работа, како на светско, така и на европско ниво, а кое треба и ние да го следиме. [Yagiela JA (2), Szymanska J(109), J. Baek et al.(110), Judith P. Rooks,(3) „Службен весник на РМ“(1),].

8.4.Ограничувања

Применливоста на низа од предвидените мерки се врзани со политиката на Министерството за здравство и Министерството за животна средина. Примената на истите е врзана со донесување на регулативи на државно ниво.

9.0.АНЕКС-ПРАШАЛНИК

АНКЕТЕН ПРАШАЛНИК

БР._____

(Прашалникот се пополнува со заокружување на одговор или запишување одговор на линијата)

ОПШТИ ПОДАТОЦИ

1. Професија: а) Доктор-анестезиолог
 б) Доктор-оператор
 в) Сестра-анестетичар
 г) Сестра-инструментарка
 д) помошен персонал во сала

2. Пол: а) Машки б) Женски

3. Возраст / години: _____

4. Години на работен стаж: _____

5. Години на работен стаж во оперативни сали: _____

6. Просечен број на часови / дневно во операциона сала: _____

СУБЈЕКТИВНИ ТЕГОБИ

7. Дали имате појава на главоболка:

a) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

8. Дали имате појава на вртоглавица:

a) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

9. Дали имате појава на гадење и повраќање:

a) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

10. Дали сметате дека сте еуфорични:

a) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

11. Дали сметате дека сте ексцитирани:

a) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

12. Дали сметате дека сте депресивни:

а) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

13. Дали имате чувство на вкочанетост на рацете и нозете:

а) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

14. Дали имате чувство на трнење на рацете и нозете:

а) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

15. Дали имате покачен крвен притисок:

а) Не б) Да

16. Колку години имате покачен крвен притисок: _____

17. Дали имате забрзана срцева фреквенција / пулс:

а) Не б) Да, често в) Да, понекогаш

18. Колку години имате забрзана срцева фреквенција: _____

19. Дали имате појава на бубрежна калкулоза:

а) Не б) Да

20. Колку години имате појава на бубрежна калкулоза: _____

21. Жени: Спонтан абортус:

а) Не б) Да

22. Мажи: Азооспермија/Олигоспермија:

а) Не б) Да

ОБЈЕКТИВНИ НАОДИ

22. Вредности на крвен притисок: _____

23. Вредности на срцева фреквенција: _____

24. Вредности на крвна слика:

Диференцијална кр. сл. _____

Хемоглобин _____

Серумско железо _____

Еритроцити _____

Датум: _____

10. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА / РЕФЕРЕНЦИ

1. Службен Весник на РМ, бр. 46/2010.
2. Yagiela JA: Health hazards and nitrous oxide: a time for reappraisal. *Anesth Prog* 1991, 38, 1-11.
3. Judith P. Rooks, CNM, MPH, MS. Safety and Risks of Nitrous Oxide Labor Analgesia: A Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 2011. doi:10.1111/j.1542-2011.2011.00122.x.
4. Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Nitrous oxide; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/03OSH.
5. Sessler DI: Risks of occupational exposure to waste-anesthetic gases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(suppl 111):237-9.
6. Mustafa O.: Exposure of dental staff to nitrous oxide. *International Dental Journal of student's research*; 2013, 1(3).
7. J R Partington, *A history of chemistry, volume 3*. London, UK: Macmillan, 1962.
8. W D A Smith, *Br. J. Anaesth.*, 1972, 44, 297 (DOI: 10.1093/bja/44.3.297).
9. H Davy, *Researches chemical and philosophical; chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration*. London, UK: J Johnson, 1800.
10. B M Duncum, *The development of inhalation anaesthesia*. London, UK: Royal Society of Medicine Press, 1994.
11. N Pirogoff, *Researches on etherization*, St. Petersburg, Russia, 1847.
12. Reynolds JEF, ed (1989) *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, London, 1123-1124.
13. Adriani J (1983). *General Anaesthetics*. In: Haddad LM, Winchester JEF. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Canada, WB Saunders Company, 762-763.
14. Frost EAM (1985). In: *Nitrous oxide*. Eger EI, ed. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 157-176.
15. Budavari S (1989). *The Merck Index*, USA, Merck and Co Inc, 1051.
16. Prideaux BR & Lambourne H, eds (1928). *Textbook of Inorganic Chemistry Vol VI, Part I*. London, Charles Griffin & Co, 142-145.
17. Greene NM. A consideration of factors in the discovery of anesthesia and their effects on its development. *Anesthesiology*.1971; 35:515–522.[PubMed].
18. Jastak JT. Nitrous oxide in dental practice. *Int Anesthesiol Clin*.1989; 27:92–97.
19. Reynolds JEF, ed. *The Extra Pharmacopoeia*. The Pharmaceutical Press. London: Martindale;1989. p.1123-1124.

20. Prasad AB. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain .1988;15: 417-419.
21. Frost EAM. In: Nitrous oxide. Eger EI, ed. Edward Arnold (Publishers) Ltd. London:1985. p.157-176.
22. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide.*Anesth Prog.* 2007 Spring. 54(1):9-18.
23. Coke JM, Edwards MD. Minimal and moderate oral sedation in the adult special needs patient.*Dent Clin North Am.* 2009 Apr. 53(2):221-30, viii.
24. American Academy of Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Guideline on appropriate use of nitrous oxide for pediatric dental patients.*Pediatr Dent.* 2005-2006. 27(7 Suppl):107-9.
25. Parlow JL, Milne B, Tod DA, Stewart GI, Griffiths JM, Dudgeon DJ. Self-administered nitrous oxide for the management of incident pain in terminally ill patients: a blinded case series.*Palliat Med.* 2005 Jan. 19(1):3-8.
26. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review.*Am J Obstet Gynecol.* 2002 May. 186(5 Suppl Nature):S110-26.
27. Furuya A, Ito M, Fukao T, et al. The effective time and concentration of nitrous oxide to reduce venipuncture pain in children.*J Clin Anesth.* 2009 May. 21(3):190-3.
28. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology.* 1996 Nov. 85(5):1055-62.
29. Katz J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions.*Eur J Anaesthesiol.*1995. pp. 8–13.
30. Cleary AG, Ramanan AV, Baildam E, Birch A, Sills JA, Davidson JE. Nitrous oxide analgesia during intra-articular injection for juvenile idiopathic arthritis.*Arch Dis Child.*2002;86:416–418.
31. Gerhardt RT, King KM, Wiegert RS. Inhaled nitrous oxide versus placebo as an analgesic and anxiolytic adjunct to peripheral intravenous cannulation.*Am J Emerg Med.*2001;19:492–494.
32. Harding TA, Gibson JA. The use of inhaled nitrous oxide for flexible sigmoidoscopy: a placebo-controlled trial.*Endoscopy.*2000; 32:457–460.
33. Forbes GM, Collins BJ. Nitrous oxide for colonoscopy: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51:271–277.
34. Olfert SM. Reproductive outcomes among dental personnel: a review of selected exposures. *J Can Dent Assoc.* 2006 Nov. 72(9):821-5.
35. Dundee JW, Moore J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. IV. The effect of sub-anaesthetic concentrations of inhalation agents. *Br J Anaesth.* 1960;32:453–459.
36. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol.* 2002;25:167–189.

37. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, Hashimoto T, Maze M: Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of α 2B adrenoceptors. *J Neurosci* 2000; 20:9242–51.
38. Fang F, Guo TZ, Davies MF, Maze M: Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 336:137–41.
39. Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K: Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats. *Anesthesiology* 2003; 99:708–15.
40. Lee S, Rivier C, Torres G: Induction of c-fos and CRF mRNA by MK-801 in the parvocellular paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24:192–8.
41. Ohashi Y, Guo T, Orii R, Maze M, Fujinaga M: Brain stem opioidergic and GABAergic neurons mediate the antinociceptive effect of nitrous oxide in Fischer rats. *Anesthesiology* 2003; 99:947–54.
42. Orii R, Ohashi Y, Halder S, Giombini M, Maze M, Fujinaga M: GABAergic interneurons at supraspinal and spinal levels differentially modulate the antinociceptive effect of nitrous oxide in Fischer rats. *Anesthesiology* 2003; 98:1223–30.
43. Orii R, Ohashi Y, Guo T, Nelson LE, Hashimoto T, Maze M, Fujinaga M: Evidence for the involvement of spinal cord α 1 adrenoceptors in nitrous oxide-induced antinociceptive effects in Fischer rats. *Anesthesiology* 2002; 97:1458–65.
44. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, Maze M: The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1999; 91:1401–7.
45. Ohashi Y, Stowell JM, Nelson LE, Hashimoto T, Maze M, Fujinaga M: Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats. *Pain* 2002; 100:7–18.
46. Goto T, Marota JJ, Crosby G: Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane. *Anesthesiology* 1994; 80:409–16.
47. Vahle-Hinz C, Detsch O, Hackner C, Kochs E: Corresponding minimum alveolar concentrations of isoflurane and isoflurane/nitrous oxide have divergent effects on thalamic nociceptive signalling. *Br J Anaesth* 2007; 98:228–35.
48. Sawamura S, Obara-Nawata M, Takeda K, Hanaoka K: General anesthetics inhibit the nitrous-oxide-induced activation of corticotropin releasing factor containing neurons in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 503:49–53.
49. Janiszewski DJ, Galinkin JL, Klock PA, Coalson DW, Pardo H, Zacny JP: The effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide, alone and in combination, on analgesia, mood, and psychomotor performance in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88:1149–54.
50. Hornbein TF, Eger EI, 2nd, Winter PM, Smith G, Wetstone D, Smith KH. The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg*. 1982; 61:553–556.
51. Epstein RM, Rackow H, Salanitro E, Wolf GL. Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: the second gas effect. *Anesthesiology*. 1964; 25:364–371.
52. Franks NP, Lieb WR. Do general anesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature*. 1984; 310:599–601.

53. Krasowski MD, Harrison NL. General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55:1278–1303.
54. Wachtel RE. Relative potencies of volatile anesthetics in altering the kinetics of ion channels in BC3H1 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274:1355–1361.
55. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology.* 2000; 93:1095–1101.
56. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, Zorumski CF, Olney JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Med.* 1998; 4:460–463.
57. Sommer N, Romano C, Jevtovic-Todorovic V. Chronic exposure to nitrous oxide increases [3H]MK801 binding in the cerebral cortex, but not in the hippocampus of adult mice. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1053:301–308.
58. Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff ND, Olney JW. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Res.* 2001; 895:264–267.
59. Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney JW. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience.* 2003; 122:609–616.
60. Jevtovic-Todorovic V, Benshoff N, Olney JW. Ketamine potentiates cerebrocortical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats. *Br J Pharmacol.* 2000; 130:1692–1698.
61. Jackson DL, Johnson BS. Inhalational and enteral conscious sedation for the adult dental patient. *Dent Clin North Am.* 2002;46:781–802.
62. American Academy of Pediatric Dentistry. Clinical guideline on the elective use of minimal, moderate, and deep sedation and general anesthesia for pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* 2004;25:95–103.
63. Quock RM, Wojcechowskyj JA, Emmanouil DE. Comparison of nitrous oxide, morphine and diazepam effects in the mouse staircase test. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;92:324–326.
64. Emmanouil DE, Quock RM. Effects of benzodiazepine agonist, inverse agonist and antagonist drugs in the mouse staircase test. *Psychopharmacology (Berl)*1990;102:95-97.
65. Quock RM, Emmanouil DE, Vaughn LK, Pruhs RJ. Benzodiazepine receptor mediation of behavioral effects of nitrous oxide in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107:310–314.
66. Emmanouil DE, Johnson CH, Quock RM. Nitrous oxide anxiolytic effect in mice in the elevated plus maze: mediation by benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 115:167–172.
67. Li S, Quock RM. Comparison of N2O- and chlordi-azepoxide-induced behaviors in the light/dark exploration test. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; 68:789–796.
68. Czech DA, Green DA. Anxiolytic effects of nitrous oxide in mice in the light-dark and holeboard exploratory tests. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 109:315–320.
69. Quock RM, Wetzel PJ, Maillefer RH, Hodges BL, Curtis BA, Czech DA. Benzodiazepine receptor-mediated behavioral effects of nitrous oxide in the rat social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 46:161–165.

70. Czech DA, Quock RM. Nitrous oxide induces an anxiolytic-like effect in the conditioned defensive burying paradigm, which can be reversed with a benzodiazepine receptor blocker. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 113:211–216.
71. Bruce DL, Bach MJ, Arbit J.: Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive and motor skills, *Anesthesiology*, 40:453-458, 1974.
72. Webman MS: The Effects Of Nitrous Oxide On Rat Pregnancy, *The American Academy of Pedodontics*, 1980, 2 (3) :208-216.
73. Green, C. D.: "The Effect of N₂O on RNA and DNA Content of Rat Bone Marrow and Thymus," in B. R. Fink, (ed.), *Toxicity of Anesthetics*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1968 : 114-122.
74. Linde HW, Bruce DL, Occupational exposure of anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation, *ANESTHESIOLOGY* 30:363-368, 1969.
75. Corbett TH: Retention of anesthetic agents following occupational exposure. *Anesth. Analg (Cleve)* 52:614-617, 1973.
76. Bruce DL: A simple way to vent anesthetic gases. *Anesth. Analg (Cleve)* 52:595-598, 1973.
77. Layzer, 1978.
78. Drummond JT, Matthews RG. Nitrous oxide inactivation of cobalamin-dependent methionine synthase from *Escherichia coli*: characterization of the damage to the enzyme and prosthetic group. *Biochemistry* 1994;33:3742-50. [CrossRef Medline Google Scholar](#).
79. Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM. The interaction between nitrous oxide and cobalamin Biochemical effects and clinical consequences. *Acta Anesthesiol Scand* 1994;44:653-7. [Google Scholar](#).
80. Iee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277-83.
81. Badner NH, Drader K, Freeman D, Spence JD. The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative elevations in plasma homocysteine. *Anesth Analg* 1998;87:771-3. [Google Scholar](#).
82. Badner NH, Beattie S, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide-induced elevated homocysteine concentrations are associated with increased myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2001;91:1073-9. [CrossRef Web of Science Google Scholar](#).
83. Foschi D, Rizzi A, Zighetti ML, et al. Effects of surgical stress and nitrous oxide anaesthesia on peri-operative plasma levels of total homocysteine. *Anaesthesia* 2001;56:676-7. [CrossRef Medline Web of Science Google Scholar](#) 17-20.
84. Banks RGS, Henderson JR, Pratt JM: Reactions of gases in solution. III. Some reactions of nitrous oxide with transition metal complexes. *J Chem Soc (A)* 1968;3:2886-2890.
85. Amess JAL, Burman JF, Rees GM, Nancekivill DG, Mollin DL: Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet*. 1978;2:339-34.
86. Nunn JF, Chanarin I: Nitrous oxide inactivates methionine synthetase. In: Eger EI II, ed., *Nitrous Oxide/N₂O*, New York, Elsevier Science Publishing Co., 1985.

87. Poston JM: Cobalamin-dependent formation of leucine and β -leucine by rat and human tissue. *J Biol Chem* 1980;255:10067-10072.
88. Koblin DD, Tomerson BW: Dimethylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, impedes the inactivation of methionine synthase by nitrous oxide in mice. *Br J Anaesth* 1990;64:214-223.
89. Bosterling B, Trudel JR, Hong K, Cohen EN: Formation of free radical intermediates during nitrous oxide metabolism by human intestinal contents. *Biochem Pharmacol* 1980; 29:3037-3038.
90. Kugel G, Letelier C, Zive MA, King JC: Nitrous oxide and infertility. *Anesth Prog* 1990;37:176-180.
91. Cohen EN, Gift HC, Brown BW, Greenfield W, Wu ML, Jones TW, Witcher CE, Driscoll EJ, Brodsky JB. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc.* 1980 Jul;101(1):21-31.
92. Ferstandig LL. Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential. *Anesth Analg.* 1978 May-Jun;57(3):328-345.
93. Fujinaga M, Baden JM, Yhap EO, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology.* 1987 Dec;67(6):960-964.
94. Skacel PO, Hewlett AM, Lewis JD, Lumb M, Nunn JF, Chanarin I. Studies on the haemopoietic toxicity of nitrous oxide in man. *Br J Haematol.* 1983 Feb;53(2):189-200.)
95. Nunn JF, Sharer NM, Gorchein A, Jones JA, Wickramasinghe SN. Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. *Lancet.* 1982 Jun 19;1(8286):1379-1381.
96. Eger, 1985.
97. Brodsky JB (1985). In: Nitrous oxide. Eger EI, ed. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 259-279.
98. Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Witcher CE, Brodsky JB, Gift HC, Greenfield W, Jones TW, Driscoll EJ (1980). Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anaesthetic gases. *J Am Dental Assoc* 101: 21-31.
99. Amess JAL, Burman JF, Rees GM, Nancekivill DG, Mollin DL (1978). Megaloblastic erythropoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 2: 339-342.
100. Peric et al.,1991, *Anaesthesia*_46:531-7.
101. Baden JM (1985). In: Nitrous oxide. Eger EI, ed. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 235-247.
102. Aldridge LM & Tunstall ME (1986). *Br J Anaesth* 58: 1348.
103. Padmavati P., Prabhavathi P.A., Prasad M.H., Fatima S.K., Reddy P.P. Chromosomal aberrations in operating theatre staff. *Med. Sci. Res.* 1995;23:279-283. [Google Scholar](#).
104. Singh N.P., McCoy M.T., Tice R.R., Schneider E.L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp. Cell Res.* 1988;175:184-191. [CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar](#).
105. Collins A.R., Dobson V.L., Dusinska M., Kennedy G., Stetina R. The comet assay: what can it really tell us? *Mutat. Res.* 1997;375:183-193. [CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar](#).

106. Stich H.F., Stich W., Parida B.B. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: betel quid chewers. *Cancer Lett.* 1982;17:125-134.CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar.
107. Salama S.A., Serrana M., Au W.W. Biomonitoring using accessible human cells for exposure and health risk assessment. *Mutat. Res.* 1999;436:99-112.CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar.
108. Pool Zobel B.L., Lotzmann N., Knoll M., Kuchenmeister F., Lambertz R., Leucht U., Schroder H.G., Schmezer P. Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. *Environ. Mol. Mutagen.* 1994;24:23-45.CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar.
109. Szymanska J, Environmental health risk of chronic exposure to nitrous oxide in dental practice. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, Lublin, Poland, 2001, 8, 119–122.
110. J. Baek, M. Uhm, S. Bae, and K. P. Singh. Assessing Operating Room Nurses Occupational Exposure to Nitrous oxide. 18th World IMACS/ MODSIM Congress, Cairns, Australia, July, 2009.
111. Henderson, KA: *Environmental Monitoring of Nitrous Oxide in Operating Theatres* (1998), MPhil.
112. Henderson KA, Matthews IP. An environmental survey of compliance with Occupational Exposure Standards (OES) for anaesthetic gases. *Anaesthesia*;1999; 54(10):941-947.
113. Davenport HT, Halsey MJ, Wardley-Smith B, Bateman PE: Occupational exposure to anaesthetics in 20 hospitals. *Anaesthesia* ;1980; 35:354-9.
114. Borm PJA, Kant I, Houben G, van Rijssen-Moll M, Henderson PT. Monitoring of nitrous oxide in operating rooms: Identification of sources and estimation of occupational exposure. *J Occup Med* ;1990; 32:1112-6.
115. Wood C, Ewen A, Goresky G. Exposure of operating room personnel to nitrous oxide during paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth* ;1992; 39:682-6.
116. Branpton P. *Review of Toxicological Data on Nitrous Oxide*. Brussels: European Industrial Gases Association (EIGA); 2008.
117. Vaisman, A. I.: "Working Conditions in Surgery and Their Effect on the Health of Anesthesiologists," *Eksp Khir Anesteziol*, 1967, 12:44.
118. Bruce, D. B., Eide, K. A., and Kinde, H. W.: "Causes of death among anesthesiologists: A Twenty-Year Survey," *Anesth*, 1968, 29:565.
119. Cohen, E. N.: "Occupational Disease Among Operating Room Personnel," *A National Study*, *Anesth*, 41:321, 1974.
120. Cohen, E. N., Brown, B. W., Bruce, D. L., Cascorbi, H. F., and Corbett, T. H.: "A Survey of Anesthetic Health Hazards Among Dentists," *J Am Dent Assoc*, 90:1291, 1975.
121. Fink, B. R. and Cullen, B. F.: "Anesthetic Pollution: What is Happening to Us?" *Anesth*, 1976, 45:79.
122. Askrog, V. and Harvold, B.: "Teratogenic Effects on Inhalation Anesthetics," *Nordisk Medicin*, 83:498, 1970.

123. Cohen, E. N., Belville, J. W., and Brown, B. W.: "Anesthesia, Pregnancy, and Miscarriage: A Study of Operating Room Nurses and Anesthetists," *Anesth*, 35:345, 1971.
124. Corbett, T. H.: "Anesthetics as a Cause of Abortion," *Fertil Steril*, 23:866, 1972.
125. Corbett, T. H., Cornell, R. G., Lieding, K., and Endres, J. L.: "Incidence of Cancer Among Michigan Nurse-Anesthetists," *Anesth*, 38:260, 1973.
126. Corbett, T. H., Cornell, R. G., Endres, J. L., and Lieding, K.: "Birth Defects Among Children of Nurse-Anesthetists," *Anesth*, 41:341, 1974.
127. Knill-Jones, R. P., Moir, D. B., and Rodrigues, L. V.: "Anesthetic Practice and Pregnancy: A Controlled Survey of Women Anesthetists in the United Kingdom," *Lancet*, 2:1326, 1972.
128. Ng JM, Hwang NC. Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirements of propofol. *Anesth Analg*. 2000;90:1213–16.
129. Hopkins PM. Nitrous oxide: a unique drug of continuing importance for anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:381–89.
130. Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomized comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics*. 2006;118:e1078–e1086.
131. Olfert SM. Reproductive outcomes among dental personnel: a review of selected exposures. *J Can Dent Assoc*. 2006;72:821–25.
132. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 2008;109:707–22.
133. Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer JR, et al. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 2007;99:812–18.
134. Scapellato ML, Mastrangelo G, Fedeli U, Carrieri M, Macca I, Scozzato L, et al. A longitudinal study for investigating the exposure level of anesthetics that impairs neurobehavioral performance. *Neurotoxicology*. 2008;29:116–23.
135. Sardas S, Izdes S, Ozcagli E, Kanbak O, Kadioglu E. The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anaesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80:154–159.
136. Levine J, Chengappa KN. Exposure to nitrous oxide may be associated with high homocysteine plasma levels and a risk for clinical depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:238–239.
137. Krajewski W, Kucharska M, Wesolowski W, Stetkiewicz J, Wronska-Nofer T. Occupational exposure to nitrous oxide - the role of scavenging and ventilation systems in reducing the exposure level in operating rooms. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210:133–38.
138. 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;75:1924–27.
139. Nayebzadeh A. Exposure to exhaled nitrous oxide in hospitals post-anesthesia care units. *Ind Health*. 2007;45:334–37.

140. Ekbohm K, Lindman N, Marcus C, Anderson RE, Jakobsson JG. Health aspects among personnel working with nitrous oxide for procedural pain management in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:573–74.
141. Lukaszewski M, Kubler A, Durek G. [Spectrophotometric evaluation of nitrous oxide pollution in the work place of the anesthesiologic personnel in operating rooms] *Pol Merkuri Lekarski*. 2004;17:438–42.
142. Westberg H, Egelrud L, Ohlson CG, Hygerth M, Lundholm C. Exposure to nitrous oxide in delivery suites at six Swedish hospitals. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008;81:829–36.
143. Henderson KA, Matthews IP, Adishes A, Hutchings AD. Occupational exposure of midwives to nitrous oxide on delivery suites. *Occup Environ Med*. 2003;60:958–61.
144. Rovesti S, Ferrari A, Faggiano D, Vivoli G. [Monitoring occupational exposure to volatile anaesthetics in the operating theatre: environmental and biological measurements] *Ann Ig*. 2005;17:219–30.
145. Sanabria CP, Rodriguez PE, Jimenez ME, Palomero RE, Goldman TL, Gilsanz RF, et al. [Occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric anesthesia: evaluation
146. Sartini M, Ottria G, Dallera M, Spagnolo AM, Cristina ML. Nitrous oxide pollution in operating theatres in relation to the type of leakage and the number of efficacious air exchanges per hour. *J Prev Med Hyg*. 2006;47:155–59.
147. G Staubli, M Baumgartner, JO Sass... - Pediatric emergency ... , 2016 - journals.lww.com Laughing Gas in a Pediatric Emergency Department—Fun for All Participants: Vitamin B12 Status Among Medical Staff Working With Nitrous Oxide.
148. Andrea Messeri, Elena Amore, Stefano Dugheri, Alessandro Bonari, Ilenia Pompilio, Giulio Arcangeli and Giuliana Rizzo. Occupational exposure to nitrous oxide during procedural pain control in children: a comparison of different inhalation techniques and scavenging systems .*Pediatric Anesthesia.*, September 2016, Volume 26, Issue 9 (pages 919–925).
149. A Garakani, RJ Jaffe, D Savla, AK Welch. *American Journal on ...*, 2016 - Wiley Online Library. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature.
150. ACGIH [2001]. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
151. Environmental Health & Radiation Safety (EHRS), OHSU. Nitrous Oxide Use Policy. Replaces revision of July 7, 2004; February 2008; March 2011; March 2014.
152. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH AND SENIOR SERVICES: Hazardous substance fact sheet. March 1998 Revision: September 2004.
153. Prabhavathi P.A., Prasad M.H., Fatima S.K., Reddy P.P.. Chromosomal aberrations in operating theatre staff, *Med. Sci. Res.* , 1995, vol.23 (pg.279-283).
154. Bilban M., Bilban Jakopin C., Ogrinc D.. Cytogenetic tests performed on operating room personnel (the use of anaesthetic gases), *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2005, vol. 8 (pg. 60-64).
155. Wiesner G., Hoerauf K., Schroegendorfer K., Sobczynski P., Harth M., Reudiger H.W.. High-level but not low-level occupational exposure to inhaled anaesthetics is associated with genotoxicity in the micronucleus assay, *Anesth. Analg.* , 2001, vol. 92 (pg. 118-122).

156. Rozgaj,R. and Kasuba,V. (2000) Chromosome aberrations and micronucleus frequency in anaesthesiology personnel. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 51, 361–368.
157. Rozgaj,R., Kasuba,V. and Jazbec,A. (2001) Preliminary study of cytogenetic damage in personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis*, 16, 139–143.
158. OSHA, (2000) Anaesthetic gases: guidelines for workplace exposure. Occupational safety and health administration. Directorate for Technical support. Office of Science and Technical Assessment. Government Printing Office. Washington, DC.
159. LacassieHJ,Nazar C,YonishB,SandovalP,MuirHA, MelladoP.Reversible nitrous oxide myelopathy and a polymorphism in the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase,*Br J Anaesth* ,2006, vol.96 (pg.222-5).
160. J. VAN DER KOOY, J. P. DE GRAAF, Z. M. KOLDER, K. D. WITTERS, E. FITZPATRICK, J. J. DUVEKOT, I. J. J. DONS-SINKE, E. A. P. STEEGERS, G. J. BONSEL:A newly developed scavenging system for administration of nitrous oxide during labour: safe occupational use. *Pediatric Anesthesia*. September 2016,Volume 26, Issue 9 (pages 919–925).

Додаток

Слика 1 Nitrous Oxide.....	18
Слика 2 Joseph Priestley.....	18
Слика 3 Humphry Davy.....	19
Слика 4 МОРТОН ВО ОП.САЛА.....	21
Слика 5 Забава со балони полни оксидул-1820г.....	22
Слика 6.....	22
Слика 7.....	26
Слика 8.....	27
Слика 9 John L. Bezzant,M.D.- library.med.utah.edu/kw/derm/pages/ni05_3.htm.....	32
Слика 10.....	33
Слика 11.....	35
Слика 12 Механизам на N2O индуцирана анксиолиза.....	38
Слика 13 Слика бр. 1. Гас анализатор G 200-Bedfont Scientific Ltd, England.....	54
Табела 1. Гранични вредности на изложеност.....	53
Табела 2 Табела бр. 1- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија.....	60
Табела 3 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и пол.....	62

Табела 4	Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и возраст.....	64
Табела 5	Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и години на стаж.....	66
Табела 6	Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничката болница во Штип според одделенија и години на стаж во операционите сали.....	68
Табела 7	Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничка болница во Штип според одделенија и просечен број на часови дневно во операционите сали.....	70
Табела 8	Значајност на разлики во однос на просечниот број на часови дневно кои здравствените работници го поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија.....	72
Табела 9	Најниски средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	75
Табела 10	Највисоки средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	77
Табела 11	Просечни средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	79
Табела 12	Просечната дневна изложеност на N ₂ O (ppm) кај лекарите според време (час и минути) во операционите сали во еден ден.....	81
Табела 13	Просечната дневна изложеност на N ₂ O (ppm) кај сестрите (анестетичарки и инструментарки) според време (час и минути) во операционите сали во еден ден.....	84
Табела 14	Средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип, Кочани и Скопје мерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	88
Табела 15	Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на честа главоболка.....	91
Табела 16	Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на честа главоболка.....	93
Табела 17	Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на вртоглавица.....	95
Табела 18	Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на вртоглавица.....	97
Табела 19	- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на гадење и повраќање	99
Табела 20	Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на гадење и повраќање	101
Табела 21	Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на еуфорија.....	103
Табела 22	Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на еуфорија.....	105
Табела 23	- Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката	

болница во Штип според одделенија и појава на екцитираност	107
Табела 24 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на екцитираност	109
Табела 25 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на депресија.....	111
Табела 26 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на депресија.....	113
Табела 27 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на вкочанетост на рацете и нозете	115
Табела 28 - Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на вкочанетост на рацете и нозете.....	117
Табела 29 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Кл. болница во Штип според одделенија и појава на трпнење на рацете и нозете.....	119
Табела 30 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на трпнење на рацете и нозете.....	121
Графикон 1 . Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според оддели.....	61
Графикон 2 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и пол	63
Графикон 3 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и возраст.....	65
Графикон 4 Дистрибуцијата на здравствените работници од операционите сали во Клиничката болница во Штип според одделенија и стаж.....	67
Графикон 5 Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничката болница во Штип според одделенија и години на стаж во операционите сали.....	69
Графикон 6 Дистрибуцијата на здравствените работници во Клиничка болница во Штип според одделенија и просечен број на часови во операционите сали.....	71
Графикон 7 Корелација помеѓу возраста на здравствените работници и просечниот број на часови дневно кои ги поминуваат во операционите сали во Клиничката болница во Штип.....	74
Графикон 8 Најниски средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	76
Графикон 9 Највисоки средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	78
Графикон 10 Просечни средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип измерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	80
Графикон 11 Просечната дневна изложеност на N ₂ O (ppm) кај лекарите според време (час и минути) во операционите сали во еден ден.....	83
Графикон 12 Просечната дневна изложеност на N ₂ O (ppm) кај сестрите (анестетичарки и	

инструментарки) според време (час и минути) во операционите сали во еден ден.....	86
Графикон 13 Корелација помеѓу возраста на здравствените работници и.....	87
Графикон 14 Средни вредности на N ₂ O (ppm) во операциони сали во Штип, Кочани и Скопје мерени кај лекарите и сестрите (анестетичарки и инструментарки).....	89
Графикон 15 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на честа главоболка.....	92
Графикон 16 - Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на честа главоболка.....	94
Графикон 17 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на вртоглавица.....	96
Графикон 18 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на вртоглавица.....	98
Графикон 19 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на гадење и повраќање	100
Графикон 20 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на гадење и повраќање	102
Графикон 21 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на еуфорија.....	104
Графикон 22 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на еуфорија.....	106
Графикон 23 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на екцитираност	108
Графикон 24 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на екцитираност	110
Графикон 25 Дистрибуцијата на здравствените работници кои работат во Клиничката болница во Штип според одделенија и појава на депресија.....	112
Графикон 26 Дистрибуцијата на здравствените работници според изложеност на анестетичкиот гас N ₂ O и појава на депресија.....	114