Indice

Introduzione…….3

Obiettivi dello studio……....5

Materiali e metodi……...6

Risultati relativi alla prima fase dello studio.……....14

Risultati relativi alla fase conclusiva dello studio…….16

Conclusioni…….21

Bibliografia..……...23

Introduzione

I farmaci definiti anestetici sono tutte quelle sostanze che determinano la soppressione totale e reversibile della sensibilità algogena. In relazione alle necessità dell'intervento chirurgico, si distingue, un tipo di anestesia generale o narcosi, che agisce sullo stato di coscienza poiché gli effetti vengono esercitati sul SNC ed un tipo di anestesia che agisce sul sistema nervoso periferico, detta infatti anestesia periferica.

L'anestesia che può essere ritenuta causa di potenziale inquinamento ambientale e quindi anche di possibile esposizione per l'operatore sanitario è quella generale, effettuata per via inalatoria.

Negli ultimi anni sono sostanzialmente cambiati i modelli di esposizione professionale ad anestetici volatili in ambito ospedaliero. Sono state in primo luogo adottate tecniche che non utilizzano anestetici volatili. Nell'ambito invece dell'anestesia generale gassosa è stato progressivamente ridotto l'impiego di protossido di azoto e, almeno nel nostro paese, i tradizionali alogenati sono stati sostituiti principalmente dal Sevoflurano (1).

Gli anestetici oggetto dello studio sono quelli più impiegati in anestesia per via inalatoria e sono rappresentati dal protossido di azoto e dagli alogenati (sevoflurano ed desflurano). Gli anestetici gassosi presentano una bassa solubilità nel sangue per cui la loro eliminazione dall'organismo tende ad avvenire rapidamente attraverso l'emuntorio renale, dopo una biotrasformazione in metaboliti idrosolubili. La quota di anestetico alogenato che subisce biotrasformazione è molto bassa anche se comunque differisce da anestetico ad anestetico. La quantità rimanente è eliminata in forma immodificata attraverso la via respiratoria ed in una percentuale molto contenuta, con le urine.

L'uso degli anestetici si associa alla loro aerodispersione nel comparto operatorio, tale condizione può determinare quindi una cronica esposizione, anche se a basse dosi, per tutta la durata dell'attività professionale in sala operatoria e potenzialmente anche nei locali adiacenti.

La conoscenza degli effetti tossici che questi gas possono esercitare sui lavoratori esposti ha reso necessaria la standardizzazione di tecniche di monitoraggio ambientale e biologico e la identificazione dei valori limite occupazionali. Numerosi studi hanno evidenziato la potenziale tossicità di queste sostanze sia a carico degli organi deputati alla loro biotrasformazione ed eliminazione (fegato e rene), sia a carico di altre strutture (sistema nervoso periferico e midollo osseo), oltre ai documentati effetti neurocomportamentali (cefalea, astenia, sonnolenza, insonnia, crisi depressive etc..). In relazione a questo rischio sono state emanate norme, linee guida e definiti limiti di esposizione per prevenire l'esposizione professionale e tutelare la salute degli operatori. La circolare n. 5 del 1989 fornisce delle indicazioni sui possibili interventi di prevenzione nell'esposizione professionale ai gas anestetici e indica inoltre dei limiti di riferimento ambientali per protossido di azoto, mentre per gli alogenati ci si riferisce ai valori di TLV previsti dal NIOSH e dal ACGIH. Nell'ambito della suddetta circolare vengono indicati i fattori potenzialmente causa di inquinamento ambientale e le metodologie di monitoraggio delle sale operatorie. L'ACGIH raccomanda per il protossido di azoto un TLV TWA di 50 ppm pari a 91mg/mc per le sale operatorie di nuova costruzione o in ristrutturazione, mentre per quelle dotate vecchi sistemi di areazione e di smaltimento dei gas i valori massimi raccomandati sono di 100 ppm. Il NIOSH e l'OSHA hanno raccomandato limiti più restrittivi cioè 25 ppm per il protossido di azoto e 2 ppm (ceiling) per gli alogenati, mentre nelle associazioni N2O e alogenati i valori limite di questi ultimi saranno di 0,5 ppm.

Nel 1993 la regione Lombardia con la circolare n. 40 del 2 settembre, ha emanato le linee guida con le raccomandazioni operative per ridurre la presenza di gas e vapori anestetici in sala operatoria e la relativa sorveglianza sanitaria degli esposti. Inoltre va citato il DPR n. 37 del 14 gennaio 1997 nel quale vengono definiti i requisiti minimi e generali che devono possedere i comparti operatori in termini di prevenzione dell'esposizione a gas e vapori anestetici.

Nell'ottobre del 1999 l'ISPESL ha pubblicato le linee guida per la definizione degli standard di sicurezza e di igiene ambientale dei reparti operatori.

Il progetto di ricerca sviluppato ha richiesto l'attuazione di due fasi nell'arco dei 3 anni di Dottorato. La prima fase si è sviluppata nell'ambito dei primi 2 anni.

Nel corso del primo anno è stata messa a punto, in collaborazione con l'Istituto di chimica e Tecnologie Farmaceutiche la metodica per il monitoraggio biologico nelle urine del personale esposto; inoltre sono state selezionate le sale operatorie oggetto dello studio nell'ambito di Ospedali palermitani, in collaborazione con Servizio di Prevenzione e Protezione dell'Azienda Universitaria Ospedaliera del Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, che ha fornito la strumentazione per il monitoraggio ambientale delle sale Operatorie. Durante questo primo anno è stato studiato il protocollo da seguire nello studio, attraverso la creazione di schede di raccolta dati relativi all'ambiente di lavoro e alle caratteristiche temporali, e al tipo di anestesia impiegata e questionari da somministrare al personale di sala operatoria riguardanti la selezione di informazioni utili allo scopo della ricerca svolta.

Nel corso del secondo anno si è cercato di mettere in relazione le concentrazioni ambientali degli anestetici inalatori riscontrati attraverso i monitoraggi eseguiti con i requisiti impiantistici, strutturali e tecnologici dei comparti operatori esaminati, e sono stati valutati all'interno del campione studiato, gli eventi accidentali più frequentemente causa di inquinamento ambientale nelle sale operatorie;

Nel 2010 ha avuto luogo la seconda fase dello studio che si è basata sulla contemporanea associazione del campionamento ambientale degli anestetici al monitoraggio biologico degli stessi. Il monitoraggio biologico ha previsto la ricerca, nelle urine di inizio e fine turno degli lavoratori, del sevorane e desflurane e del HFIP (alcol esafluoroisopropilico, metabolita del sevorane).

Obiettivi dello studio

Nella prima fase dello studio sono stati raccolti dati relativi a 20 sale operatorie per un periodo di 6 anni. Le sale operatorie oggetto dell'indagine sono state raggruppate e confrontate per

caratteristiche strutturali, impiantistiche e tecnologiche. E' stata effettuata anche una valutazione che ha riguardato gli eventi occasionali più frequentemente causa di inquinamento dei suddetti comparti operatori.

L' ultima fase dello studio è stata condotta attraverso un' indagine che ha coinvolto 4 sale operatorie di Ospedali Palermitani. In queste sale è stato effettuato in contemporanea il monitoraggio ambientale e il prelievo del campione di urina ad inizio e fine turno dei lavoratori per valutare la concentrazione degli anestetici e dei metaboliti nel personale esposto prima e dopo la seduta operatoria.

L'attività di ricerca svolta si è proposta in conclusione i seguenti obiettivi:

- mettere in relazione le concentrazioni ambientali degli anestetici inalatori con i requisiti impiantistici, strutturali e tecnologici dei comparti operatori esaminati.
- valutare gli eventi accidentali più frequentemente causa di inquinamento ambientale nelle sale operatorie;
- Correlare i dati del monitoraggio ambientale alla concentrazione urinaria di idonei indicatori biologici che sono stati misurati nelle urine degli operatori, al fine di determinare il rischio individuale di esposizione alle sostanze chimiche presenti nell'ambiente di lavoro.
- dosare il sevoflurano e il desflurano in forma immodificata e il metabolita del sevoflurano: esofluoroisopropanolo (HFIP). Il campione di urina è stato raccolto ad inizio e a fine turno. La raccolta ad inizio turno ha avuto la finalità di rilevare concentrazioni residue degli alogenati o del metabolita, nei soggetti che hanno avuto una precedente esposizione.
- Determinare quanto possano influire il numero di ore di attività in sala operatoria sulle condizioni di benessere psico-fisico del lavoratore, in relazione ai requisiti impiantistici, strutturali e tecnologici e alla qualità dell'aria dei comparti operatori esaminati.
- individuare eventuali vizi di procedura che possano portare ad un maggiore rischio di

esposizione dei lavoratori;

- proporre strategie per il miglioramento delle norme comportamentali e dei sistemi di prevenzione primaria nella popolazione professionalmente esposta.

Materiali e metodi

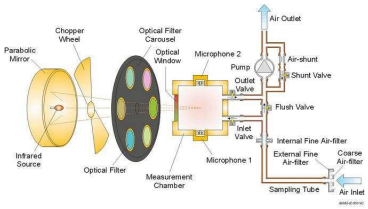
Lo studio è stato condotto attraverso un'indagine che ha coinvolto venti sale operatorie selezionate tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Palermo e di altri ospedali Palermitani. Le sale operatorie oggetto dell'indagine sono state raggruppate sulla base della compilazione di una scheda tecnica, che ha permesso di confrontare caratteristiche strutturali e impiantistiche e tecnologiche come: la cubatura e la forma dei locali, la presenza di un efficiente sistema di ventilazione per il ricambio d'aria, sistema di erogazione e smaltimento dei gas etc..

La suddetta scheda è stata stilata sulla base delle linee guida ISPESL che prescrivono gli standard di sicurezza e di igiene ambientale dei reparti operatori.

Nel corso del 2010, dal primo campione esaminato sono state selezionate 4 sale operatorie. La misurazione delle concentrazioni ambientali di protossido di azoto, sevorane, desflurane è stata effettuata con campionamento fisso in continuo, il principio del metodo analitico è la spettroscopia fotoacustica ad infrarossi (Bruel e Kjaer Mod. 1302 Multigas Monitor). E' stata stilata una cartella di rilevamento compilata nel corso di ogni seduta operatoria, nella quale sono state indicate informazioni necessarie all'interpretazione dei dati ottenuti dal campionamento ambientale come: orario inizio e fine intervento; orario aperture e chiusura gas; durata degli interventi numero e tipo di interventi programmati durante il campionamento, l'orario di intubazione, tipo di anestesia, anestetico impiegato, il numero di persone costituenti l'equipe operatoria.

Lo strumento impiegato per il monitoraggio ambientale ha permesso di valutare contemporaneamente il protossido di azoto, gli alogenati e anche l'anidride carbonica. L'apparecchio è stato inoltre calibrato per possibili interferenze crociate con sostanze presenti in sala operatoria che assorbono la stessa lunghezza d'onda (alcool isopropilico e vapor acqueo); permette di calcolare valori massimi (T.L.V.–Ceiling) e di valori minimi, calcolo statistico delle concentrazioni medie (T.L.V.-T.W.A.) e della deviazione standard di ogni singolo gas monitorato. Infine esiste la possibilità effettuare un monitoraggio in continuo con acquisizione istantanea di misure.

PRINCIPIO DEL METODO ANALITICO



Spettroscopia fotoacustica *P.A.S.* *Photo Acoustic Spectroscopy*
Metodica consigliata dal NIOSH

Il meccanismo di funzionamento è caratterizzato da un primo stadio nel quale una pompa aspira l'aria dal punto di campionamento. Il campione di aria viene ermeticamente sigillato nella cella di analisi, chiudendo le valvole di aspirazione e di espulsione. La luce emessa da una sorgente ad infrarossi viene riflessa da uno specchio, passata attraverso un modulatore meccanico, e trasmessa ad impulsi attraverso uno dei filtri ottici del carosello di filtraggio. La luce trasmessa dal filtro ottico viene selettivamente assorbita dal gas monitorato, causando un incremento di temperatura del gas. La temperatura del gas aumenta e diminuisce a seconda dell' impulso della luce, e questo causa, nella cella chiusa, un aumento o una riduzione della pressione del gas. Le onde di pressione generano il segnale acustico che viene captato da due microfoni ad altissima sensibilità.

La concentrazione del gas nella cella è proporzionale all'onda di pressione (segnale acustico) che si verifica (Legge di Beer-Lambert) e viene misurata dai 2 microfoni montati sulla parete della cella .

Successivamente il carosello di filtraggio gira in modo che la luce sia trasmessa attraverso il filtro ottico seguente e venga misurato il nuovo segnale. Il numero di volte che questa fase viene ripetuta dipende dal numero di gas che vengono misurati.

MODALITÀ DI CAMPIONAMENTO ADOTTATA

La strumentazione per il campionamento è stata istallata almeno 30 minuti prima dell'inizio dell'attività di sala operatoria al fine di consentire la valutazione di eventuali condizioni di inquinamento residuo (bianco di sala). Il campionamento è stato esteso fino a 30 minuti dopo la seduta operatoria. (7-8)

I limiti di rilevabilità ambientale con la strumentazione impiegata sono di seguito elencati:

0,025 ppm per il protossido di azoto;

0,006 ppm per il desflurano;

0,005 ppm per il sevoflurano.

La valutazione dei dati del monitoraggio ambientale è stata effettuata sulla base dei valori di riferimento della Circolare del Ministero della Sanità n. 5 del 1989, del NIOSH e dell'ACGIH per il protossido di azoto, desflurano e sevoflurano.

Il monitoraggio biologico è stato effettuato attraverso gascromatografia associata a spettrometria di massa con la tecnica dello spazio di testa su campioni di urine raccolti al termine della seduta operatoria in contenitori a tenuta di gas. Sono stati dosati: il desflurano e il sevoflurano e i rispettivi metaboliti urinari (esofluoroisopropanolo) (9). I lavoratori coinvolti nello studio hanno compilato inoltre un questionario che permetta di indagare su alcuni elementi di rilevanza per l'indagine come: precedente esposizione nell'arco delle 24 h prima della raccolta del campione, particolari condizioni fisiologiche e patologiche, abitudini di vita etc..

Gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC/MS).

La procedura sperimentale applicata ha previsto la raccolta di un sufficiente volume di urine, suddiviso in due aliquote di 4 ml, immediatamente introdotti all'interno di vials da 8 ml dotate di setti in silicone ptfe e contenenti una soluzione di enzima b-glucuronidasi, e un opportuno

volume di soluzione di standard interno (alotano). Il volume finale del campione è di 5 ml.

L'iniziale incubazione del campione è stata effettuata a 37°C in stufa per 24 ore ed una successiva estrazione in fase solida degli analiti dallo spazio di testa utilizzando fibre SPME di tipo trifasico carboxen-divinilbenzene-pdms, con un tempo di esposizione di 30 minuti a 25 °C, e un tempo di desorbimento di 1 minuti a 220°C nell'iniettore del gas cromatografo in modalità splitless, ed un successivo periodo di pulizia di 4 minuti 220°C (fig. 1).

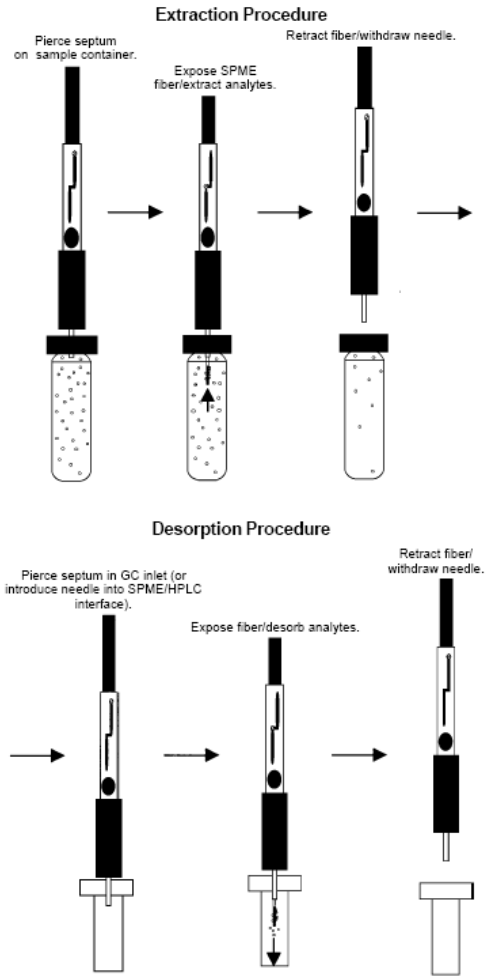


Figura 1

La determinazione dei livelli urinari di anestetico è stata effettuata attraverso analisi gas cromatografica di ioni selezionati, elencati in tabella I in modalità Selected Ion Monitoring (SIM).

E’ stato utilizzato uno strumento Thermo DSQII interfacciato con un gas cromatografo Thermo Focus GC Colonna cromatografica di tipo capillare Supelco SupelQ-Plot utilizzando le seguenti condizioni sperimentali:

Temperatura dell’iniettore 220° C, temperatura della transfer line 250°, temperatura sorgente EI 250°C, energia degli elettroni 70 eV, Carrier gas Elio a 35 cm/sec.

Il metodo gas cromatografico ha previsto una temperatura iniziale della colonna di 35°C, mantenuta per 3 minuti (isoterma), una successiva rampa termica di 40°C min^{-1} fino a 130°C e una isoterma finale di 7 minuti a 130°C.

Anestetico	Ioni monitorati
Desflurano	m/z 51; m/z 69; m/z 101
Sevoflurano	m/z 69; m/z 131;m/z 181
HFIP	m/z 57; m/z 117; m/z 195
Alotano (standard interno)	m/z 67; m/z 117; m/z 195

Tabella I

Analisi degli anestetici nelle urine

Il processo di determinazione degli analiti in urina, ha inizialmente richiesto la messa a punto di un metodo gas cromatografico e di un corrispondente metodo di analisi per spettrometria di massa. sono state inoltre valutate 5 tipi di fibre diverse (pdms, pdms-carboxen, carboxen - divinlbenzene, divinilbenzene, e pdms-carboxen-divinilbenzene) per valutare le sensibilità e selettività caratteristiche di ogni fibra. La scelta finale è ricaduta sulla fibra pdms-carboxen-divinilbenzene di tipo di trifasico che è risultata la più adeguata soprattutto in termini di sensibilità. I risultati sono osservabili in figura 2 dove vengono evidenziate la separazione cromatografica dei picchi relativi a singoli anestetici, ottenuti da un campione fortificato con 4 ng di ciascun anestetico.

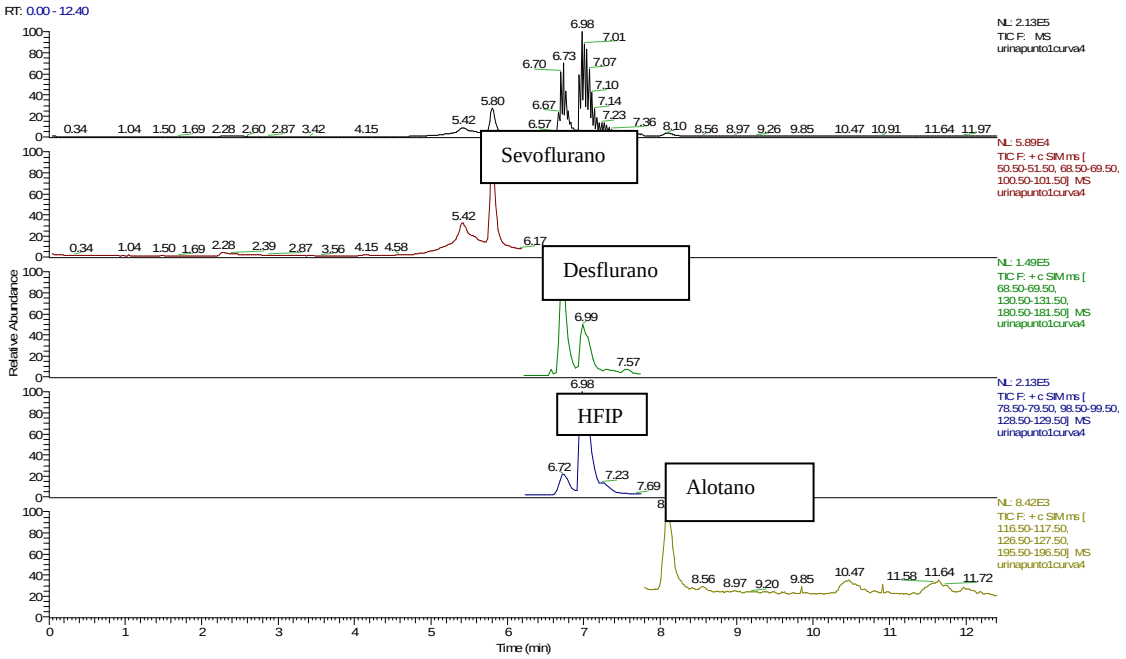


Figura 2

Ai fini di una successiva analisi di tipo quantitativo sono state successivamente valutate la linearità e ripetibilità introducendo campioni a diverso livello di fortificazione. E' stato successivamente valutato l'effetto della matrice raccogliendo un pool di urine di soggetti sicuramente non esposti agli anestetici in studio, e si è proceduto alla valutazione della linearità e ripetibilità dell'analisi in matrice.

Le curve di taratura ottenute comprese nell'intervallo 0.025ppb -25ppb hanno mostrato una buona linearità (R^2>0.99). La ripetibilità delle misure valutata dall'introduzione in triplicato dei singoli punti della retta di taratura, ed è risultata buona, con uno scarto tipo relativo mediamente compreso tra il 5% e il 10% (figura 3).

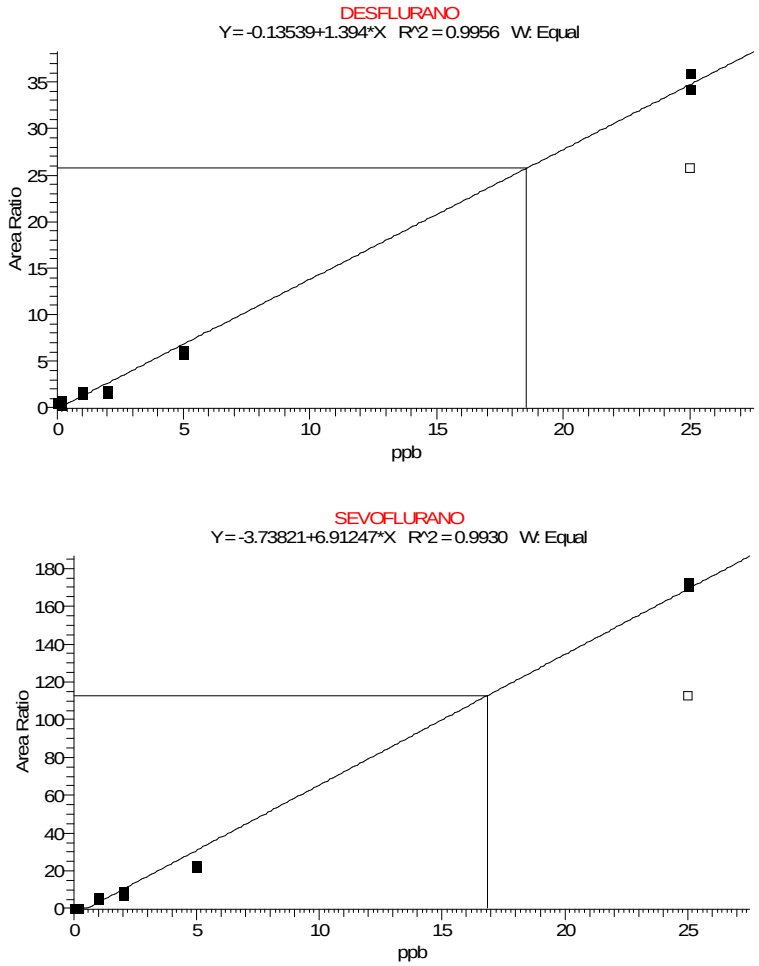


Figura 3.

Alla luce di questi risultati si è stimato un limite di rilevabilità (LOD) e un limite di quantificabilità (LOQ) in matrice per ciascun anestetico (tabella VII). Per il Desflurane, come per gli altri anestetici volatili, l'eliminazione renale avviene per diffusione, che è regolata dall'equilibrio della pressione parziale tra urina e plasma. Come conseguenza, il rapporto delle concentrazioni di Desflurane nell'urina e nel sangue tende ad essere uguale al coefficiente di distribuzione tra urina e sangue. La correzione del valore urinario di una sostanza non è giustificata se i suoi meccanismi di escrezione differiscono da quelli della creatinina, pertanto i valori di Desflurane urinario non sono stati corretti. Nella tabella II sono elencate le caratteristiche chimico-fisiche degli anestetici in studio, oltre al livello di stabilità in calce sodata e la percentuale di anestetico metabolizzata.

	DESFLURANO	SEVOFLURANO	ISOFURANO	ENFLURANE
PESO MOLECOLARE	**168**	200	184,5	184,5
PUNTO DI EBOLLIZIONE	**22,8**	58,5	48,5	56,5
STABILITÀ IN CALCE SODATA	**Stabile**	Discretamente Stabile	Stabile	–
PERCENTUALE DI ANESTETICO METABOLIZZATO	**0,02%**	<5%	0,20%	2,0%

tabella II. Proprietà chimico-fisiche e percentuali di metabolizzazione di alcuni anestetici.

Risultati relativi alla prima fase dello Studio

N.20 sale operatorie	Impianti prima della ristrutturazione		Impianti dopo ristrutturazione o costruzione nuova sala	
	Evacuazione gas	Climatizzazione	Evacuazione gas	Climatizzazione
6	Si	no	Si	Si
1	Si	no	Non ristrutturata	
7	Si	si	Non necessitano ristrutturazione	
2	No	si	Poco efficiente	Si
3	No	no	Si	Si
1	No	no	Si	No

Tabella III. sale operatorie indagate dal 2004 al 2009 e distinte per caratteristiche.

Sono stati confrontati i dati relativi a tre gruppi di sale operatorie con caratteristiche impiantistiche comuni (tabella III). Le concentrazioni di CO2 rappresentano un indice di un efficiente ventilazione, in quanto si mantengono a livelli nettamente inferiori nelle sale operatorie con impianto di climatizzazione funzionante (fig. 4), dove quindi saranno garantiti un numero sufficiente di ricambi d'aria (almeno15/h). Le figure 5 e 6 mettono in evidenza come le concentrazioni ambientali di anestetici inalatori siano invece, maggiormente influenzate dall'impianto di evacuazione gas attivo ed in minor misura da quello di climatizzazione, anche se la presenza di entrambi i requisiti migliora notevolmente la qualità dell'aria in sala operatoria.

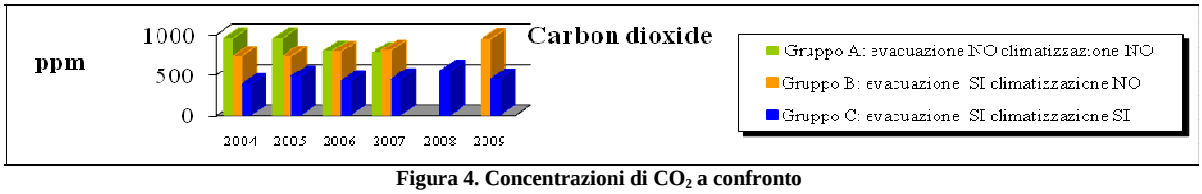


Figura 4. Concentrazioni di CO_2 a confronto

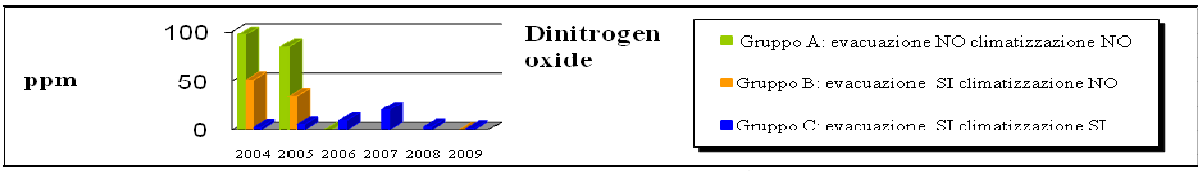


Figura 5. Concentrazioni di N_2O a confronto.

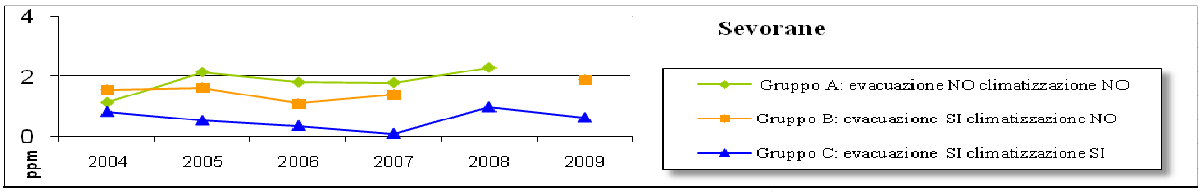


Figura 6. Concentrazioni di Sevorane a confronto.

Sono state confrontate 2 sale operatorie di cubatura grande e due di cubatura piccola con identiche caratteristiche impiantistiche, cioè tutte con impianto d'evacuazione gas attivo ma prive di climatizzazione. I valori ottenuti sono una media di 7 monitoraggi/sala operatoria effettuati nell'arco di 6 anni. I dati confrontati rivelano che le concentrazioni ambientali degli anestetici inalatori e di CO_2 risultano nettamente superiori nelle sale di cubatura inferiore, quindi la carenza dell'impianto di climatizzazione assume maggiore peso nelle sale di minore cubatura, di contro nelle sale operatorie provviste di adeguati impianti di climatizzazione ed evacuazione la cubatura non determina differenze significative delle concentrazioni (dati non riportati).

MONITORAGGI	N°2 SALE $M^3$60 (DIMENSIONE MEDIE)	N°2 SALE M^3 36 (DIMENSIONI MEDIE)
CO_2 (ppm)	726	1050
N_2O (ppm)	45.39	71.68
Sevorane (ppm)	1.580	2.884

Tabella IV. Confronto dei dati relativi a due sale operatorie di diversa cubatura.

A seguito di ripetuti monitoraggi è stato possibile inoltre evidenziare come il tipo di respiratore utilizzato possa influire sulla dispersione ambientale degli anestetici gassosi, a parità di caratteristiche impiantistiche e strutturali (fig. 7). Sono state calcolate le concentrazioni medie relative a: 12 monitoraggi di 2 sale operatorie con un tipo di respiratore e 14 monitoraggi di 3

sale con un secondo tipo di respiratore. Le sale indagate possedevano efficiente impianto di climatizzazione e di evacuazione gas.

TIPO RESPIRATORE	SEV(ppm)	N_2O(ppm)
RESPIRATORE 1	0,635	33,94
RESPIRATORE 2	0,371	1,63

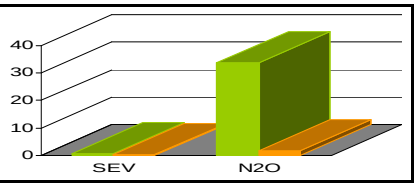


Figura 7. Concentrazioni di sevorane e N_2O in sale operatorie con diverso tipo di respiratore.

Sono stati inoltre, considerati tutti gli eventi occasionali che si sono determinati dal 2005 ad oggi nelle 20 sale studiate. L'evento più frequentemente riscontrato è rappresentato dalla perdita per malfunzionamento del sistema di scarico gas (Fig.8).

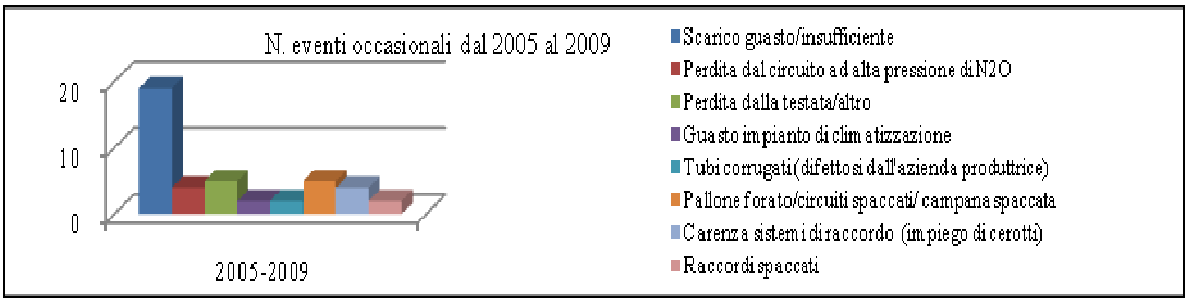


Figura 8. Numero eventi occasionali riscontrati tra il 2005 e il 2009.

Risultati relativi alla fase conclusiva dello studio

L'indagine condotta tramite il campionamento ambientale fisso in continuo attraverso la Spettroscopia foto acustica ad infrarossi e il monitoraggio biologico nelle urine degli esposti con gas cromatografia associata a spettrometria di massa, ha permesso di evidenziare alcuni

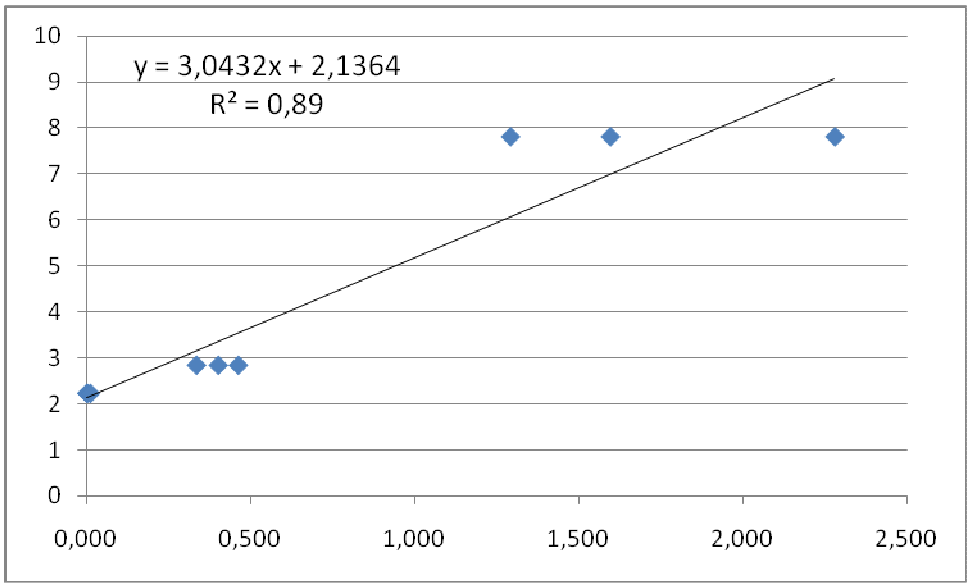


Fig. 9. **Correlazione tra i livelli urinari di sevoflurano e picchi di concentrazione registrati**

dati interessanti relativi alla correlazione tra le concentrazioni ambientali di sevorane e i livelli di anestetico riscontrati nelle urine. Si è osservato una buona correlazione tra i livelli urinari di anestetico e i valori di concentrazione massima registrati durante l'attività dei comparti operatori. Non c'è invece alcuna correlazione tra dose totale di anestetico (registrata come integrale delle concentrazioni nel turno di lavoro) o la concentrazione ambientale media e i livelli urinari dello stesso. Sembrerebbe invece, che esistano dei valori soglia (tra 2,8 e 2,3 ppm di concentrazione istantanea ambientale) oltre i quali gli assorbimenti di anestetico diventano significativi.

I lavoratori coinvolti nello studio, hanno compilato una questionario relativo ai dati anamnestici, la precedente esposizione in sala operatoria, il numero di ore di esposizione settimanale, anzianità lavorativa, eventuali disturbi accusati all'uscita dalla sala operatoria.

In totale hanno partecipato allo studio 33 soggetti: 12 di sesso femminile e 21 di sesso maschile con una età media tra i 26 e i 63 anni, 19 anestesisti, 5 chirurghi, 8 infermieri ed 1 OTA.

Sono stati analizzati campioni di urine di inizio turno e fine turno. Anche nelle urine di inizio turno è stata evidenziata la presenza di concentrazioni di alogenati e HFIP al di sopra dei limiti

di rilevabilità. Dai dati esaminati si è evidenziata una significativa differenza tra le concentrazioni ad inizio turno e quelle di fine turno, con un incremento dei valori in questa fase.

Dei 29 campioni biologici risultati significativi, 8 sono per il sevorane e 21 per il desflurane. Su 8 campioni di soggetti esposti al sevorane 3 presentavano nelle urine di inizio turno concentrazioni significative di anestetico immodificato, 4 presentavano l' HFIP e 2 presentavano nelle urine di inizio turno sia l'alogenato che il metabolita.

Su 21 campioni di soggetti esposti al desflurane, 9 sono risultati positivi ad inizio turno.

Dai questionari somministrati agli operatori di sala operatoria, si è potuto risalire ad una esposizione del giorno precedente. Ciò dimostra la persistenza in circolo dell'anestetico e dei metaboliti nei soggetti esposti nell'arco delle 24h precedenti, tale tempo può quindi risultare insufficiente all'eliminazione degli alogenati sevorane e desflurane e dell'HFIP e quindi turni ravvicinati possono esporre l'operatore a possibili effetti tossici determinati da un potenziale accumulo delle sostanze in studio.

Dai questionari fatti compilare sono emersi una serie di elementi di rilevante importanza:

L'esposizione media settimanale è risultata di 29 ore, 27 soggetti su 33 avevano lavorato in sala operatoria il giorno antecedente al campionamento con una media di 6,4 h di esposizione. La media di esposizione nel giorno del campionamento è risultata di 6 h.

Su un totale di 33 soggetti 14 presentavano almeno uno di questi disturbi: cefalea, sonnolenza, deficit della concentrazione, astenia, 8 di questi soggetti avevano svolto attività in una stessa sala (chirurgia d'urgenza II).

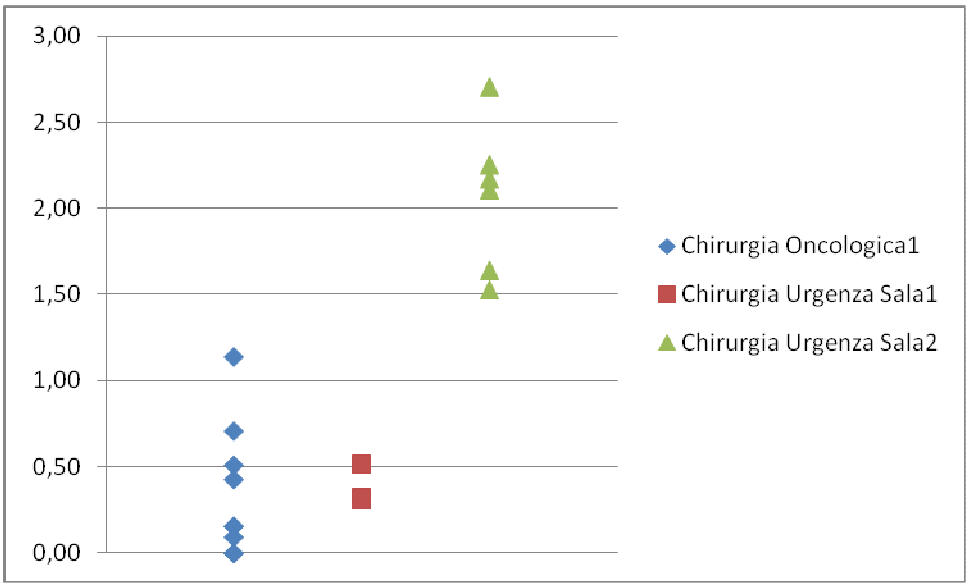


Fig.10. Relazione tra la concentrazione urinaria di desflurane e sala operatoria

Inoltre appare interessante come le concentrazioni urinarie degli analiti (desflurane) si presentavano nettamente superiori proprio nella stessa sala dove quasi tutti gli operatori lamentavano disturbi soggettivi (nella sala di Chirurgia d'Urgenza II).

I valori ambientali riscontrati nei rilevamenti effettuati superano spesso il valore limite di TLV ceiling di 2 ppm, con un valore medio compreso tra 0,2 a 2,11 ppm. La sala più a rischio, con il riscontro di valori urinari di analiti più elevati (chirurgia d'urgenza II), presentava valori medi di concentrazioni ambientali di desflurane compresi tra 0,54 e 2,11 ppm con numerosi picchi oltre i 2 ppm. A questi valori si associa il frequente riscontro di ripetuti picchi di protossido di azoto. L'associazione con il protossido di azoto prevede secondo il NIOSH un abbassamento dei valori ceiling a 0,5 ppm per gli alogenati.

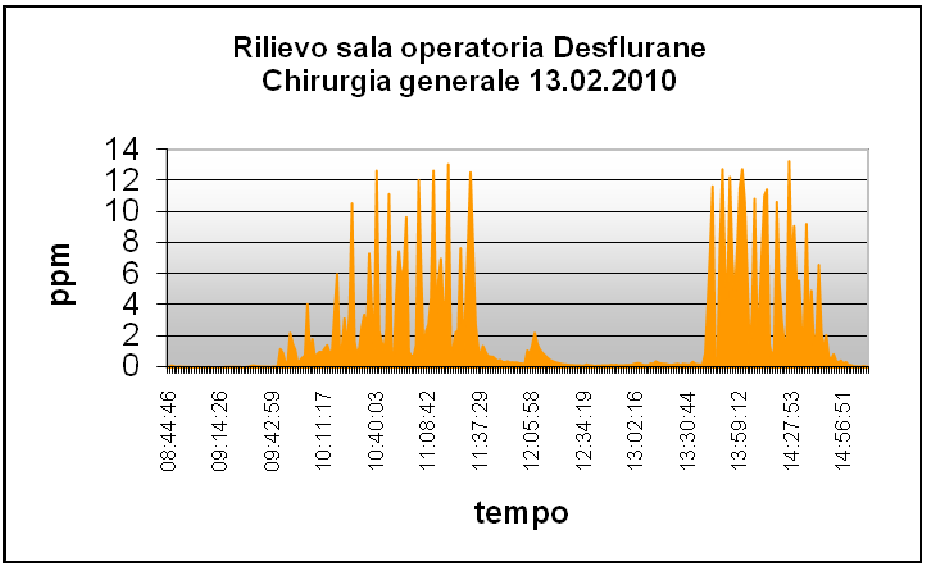


Fig.11. Rilevamento ambientale con presenza di ripetuti picchi che superano il valore ceiling di 2ppm (chirurgia d'urgenzaII).

La figura 11 rappresenta uno dei grafici della sala operatoria più a rischio per il superamento dei valori ceiling di 2 ppm.

		Sevoflurane		HFIP		Desflurane	
Surgical theater	**Sampling**	**range**	**Mean**	**range**	**Mean**	**range**	**mean**
Neonatology 18 samples/9individuals	Pre-shift	0	0	0 – 1.0	0.38	-	-
	Post-shift	0 - 3.3	1.1	0.5 - 10.4	4.3	-	-
Emergency1 8 samples/4individuals	Pre-shift	0-0.3	0.2	0.0	0	-	-
	Post-shift	0.1-3.1	1.7	0.3-2.4	1.1	-	-
Oncology 10 samples/5individuals	Pre-shift	-	-	-	-	0 - 0.4	0.1
	Post-shift	-	-	-	-	0.5-1.1	0.5
Emergency 1 6 samples/3individuals	Pre-shift	-	-	-	-	0-0.1	0.03
	Post-shift	-	-	-	-	0.3-0.5	0.4
Emergency 2 8 samples/4individuals	Pre-shift	-	-	-	-	0-1.6	0.6
	Post-shift	-	-	-	-	0-3.7	2.0

Tabella n. V. Mean levels (in ppb) of anesthetics in urine.

Mentre la tabella V ci indica i range di valori tra inizio e fine turno e la media delle concentrazioni di sevoflurano, l'HFIP, e il desflurano riscontrate nelle urine, con distinzione per sala operatoria.

Sale operatorie	**Numero di soggetti/sala**	**n. soggetti che presentavano disturbi: cefalea, deficit concentrazione, sonnolenza, astenia.**	**n. soggetti esposti il giorno precedente**
Chirurgia d'urgenza I	2	2	1
Chirurgia d'urgenza II	19	10	2
Chirurgia oncologica I	9	-	8
Chirurgia Pediatrica	3	2	1

Tabella. VI

Conclusioni

Sulla base della casistica esaminata, in questi 3 anni appare evidente come, notevoli siano le variabili che influenzano le concentrazioni ambientali degli anestetici inalatori nei comparti operatori esaminati. I requisiti impiantistici e strutturali e tecnologici rappresentano gli elementi base che permettono di mantenere uno standard alto di qualità dell'aria nell'ambiente lavorativo, ma oggi attraverso la ristrutturazione o la nuova costruzione, nella maggior parte delle sale operatorie, i suddetti requisiti rappresentano un problema quasi superato, infatti i valori riscontrati dalle misurazioni ambientali, nella maggior parte dei casi rientrano nei limiti di legge. La presenza di elevati livelli di inquinanti aerodispersi è più spesso associata ad eventi occasionali che interessano le strumentazioni di erogazione, convogliamento e smaltimento dei gas. La risoluzione di tali eventi richiede la presenza nel comparto operatorio di personale competente che attraverso il valido impiego di strumentazioni idonee al rilevamento della perdita, può individuare le cause ed avviare le procedure di rimozione delle stesse. Inoltre l'attuale orientamento delle tecniche anestesiologiche, volte verso forme alternative rispetto all'anestesia gassosa, assume un ruolo importante nel ridurre l'inquinamento ambientale dei comparti operatori. Le tecniche anestesiologiche influenzano l'entità della dispersione dei gas anestetici nei comparti operatori pertanto andrebbero privilegiate, quando possibile, tecniche di anestesia loco-regionale o endovenosa.

Occorrerebbe altresì favorire un elevato turnover di personale medico e paramedico nelle sale operatorie soprattutto durante le sedute operatorie di lunga durata a maggiore rischio di inquinamento ambientale. Le misure preventive da realizzare riguardano attualmente la possibilità di applicare correttamente norme organizzative e ambientali. Il personale di sala operatoria deve possedere un adeguata formazione ed informazione, periodicamente rinnovata, su quali sono i rischi e le corrette procedure da attuare prima e durante le sedute operatorie. La

semplice ispezione dei circuiti (palloni forati, circuito di scarico scollegato, valvola di scarico del respirato chiusa, altro), può ridurre una serie di potenziali cause di dispersione di anestetici gassosi. In particolare risulta necessario intensificare nel tempo i programmi di manutenzione e revisione dei sistemi e degli impianti, con verifica della loro applicazione.

I risultati del monitoraggio biologico in correlazione con il campionamento ambientale ci forniscono utili indicazioni sulle condizioni di qualità dell'aria delle sale operatorie indagate in relazione ai requisiti impiantistici e strutturali osservati. Anche l'integrazione di tali dati con lo studio dei questionari di raccolta anamnestica, compilato dagli operatori sanitari coinvolti nello studio, è risultato di rilevante importanza nel valutare il benessere psico-fisico dei lavoratori. I lavoratori che lamentavano disturbi soggettivi nella maggior parte dei casi, si trovavano ad operare in una stessa sala con evidenti segni di carenza del sistema di erogazione gas, tutto ciò richiederà una indagine più approfondita degli addetti alla manutenzione dei suddetti impianti. Sulla base degli esiti dello studio si potrà delineare un protocollo di eventuali ulteriori indagini che valutino la funzionalità degli organi deputati alle funzioni di metabolizzazione ed escrezione della sostanze coinvolte nel monitoraggio biologico. Sarebbe auspicabile, sulla base di questa traccia continuare lo studio ampliando il campione al fine dare maggiore rilevanza statistica ai dati osservati.

Anestetico	LOQ (ppb)	LOD (ppb)
Desflurano	0.2	0.1
Sevoflurano	0.1	0.05
HFIP	0.2	0.1

Tabella VII. Concentrazione limite di quantificabilità (LOQ) e di rilevabilità (LOD) per gli anestetici analizzati

Sicuramente la metodica messa in atto per il monitoraggio biologico risulta accurata, precisa e riproducibile, e ha il vantaggio di potere determinare simultaneamente i 2 anestetici alogenati e

il metabolita del sevorane, HFIP e inoltre permette di ottenere valori di LOD e LOQ di almeno 1 unità di ordine inferiore rispetto a quelli precedentemente segnalati. Tale sensibilità analitica del metodo rappresenta un utile strumento per studiare gli effetti dell'esposizione cronica in persone professionalmente esposti.

Bibliografia

1. P.Apostoli et al. "*La valutazione del rischio chimico nelle aziende sanitarie*". 59° Congresso della Societa' Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. 1996 Montecatini.

2. G.Gobbato, C. Negro, "*Rischi da esposizione a gas anestetici*". Atti I° Congresso Nazionale di Medicina preventiva dei Lavoratori Ospedalieri. Abano Terme. 1991

3. C. Minoia, L.Perbellini. "*Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a xenobiotici*". Vol.4. 2001; 36-83.

4. F.Barbic, M.Bagnati, M. Basile, V. Zanoli, L. Carettoni, C. Cassani, P. Porta, A. Fortina, C. Mantovani, G. Bellomo *"L'esafluoroisopropanolo urinario nella valutazione dell' esposizione professionale a Sevoflurano aspetti metodologici e punti critici"*. Giornale Italiano Medicina del Lavoro ed Ergonomia, 3°suppl.2003; 95-97.

5. Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodoglio E. *The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents*. Am Ind Hyg Assoc J 1987; 48: 786-790.

6. A.Alessio, P.Zadra, S.Negri, L.Maestri, R.Imberti, S.Ghittori, M.Imbriani, A.Cavalleri. "*Monitoraggio biologico dell'esposizione occupazionale al Desflurano*". Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia. Febbraio. 2, 2003;137-141

7. D. D'alessandro, et al. "Studio multicentrico sull' inquinamento ambientale delle sale operatorie", View & Review , Marzo 1996; 13-23.
8. A.R.P.A.T., *Rischi e soluzioni - "comparto sala operatoria. Prevenzione da gas anestetici"*. Aprile 1996.
9. R. A. Harvey, M. J. Mycek, P.C.Champe. *Farmacologia*, seconda edizione, Zanichelli, 2007**,** 107-118.
10. C. R. Ries, E. Puil. "*Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons"*. J.Neurophysiol., 1999, 81,1795-1801.
11. R. A. Nicoll, D. V. Madison. "*General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system"*.Science, 1982, 217, 1055-1057.
12. M. B. MacIver, A. A. Mikulec, S. M. Amagasu, F. A. Monroe. "*Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions"*, Anesthesiology, 1996, 85, 823-834.
13. B. van Swinderen, O. Saifee, L. Shedester, R. Roberson, M. L. Nonet, C. M. Crowder. **"***A neomorphic syntaxin mutation blocks volatile-anesthetic action in Caenorhabditis elegans"*. Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.,1999, 96, 2479-2484.
14. E. I. Eger II, L. J. Saindman, B. Brandstater. "*Minimum alveolar anesthetic concentration:A standard of anesthetic potency"*. Anesthesiology, 1965, 26, 756.
15. Accorsi, S. Valenti, A. Barbieri, G. B. Raffi, F. S. Violante. "*Enflurane as an internal standard in monitoring halogenated volatile anaesthetics by headspace gas chromatography–mass spectrometry"*, Journal of Cromatography A, 2003, 985, 259-264
16. Accorsi, B. Morrone, M. Benzo, C. Gandini, G. B. Raffi, F. S. Violante. "*Simultaneous determination of unmodified sevoflurane and of its metabolite hexafluoroisopropanol in urine by headspace sorptive extraction–thermal desorption–capillary gas chromatography–mass spectrometry"*, Journal of Cromatography A, 2005, 1071, 131-134

17. D. Poli, E. Bergamaschi, P. Manini, R. Andreoli, A. Mutti. "*Solid-phase microextraction gas chromatographic–mass spectrometric method for the determination of inhalation anesthetics in urine*". Journal of Chromatogafhy B, 1999, 732, 115-125.

18. S. Ulrich, *Solid-phase microextraction in biomedical analysis*, Journal of Chromatogafhy *A*,2000**,** 902, 167-194

19. G. Vas, K. Vékey. *"Solid-phase microextraction: a powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis"* Journal of Mass Spectrometry, 2004, 39, 233-254

20. R. Cozzi, P. Protti, T. Ruaro**.** *Analisi chimica strumentale,*Volume C, Zanichelli, 2007**,** 101-173.

21. D. Skoog, J. Leary, *Chimica Analitica Strumentale,* ed. Edises, 2000**,** 602-658.