

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 21(3), 1-5
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

TOXICITY OF ANESTHETIC GASES: EXPOSURE IN OPERATING ROOMS AND INFLUENCE ON THE ENVIRONMENT

Maciej Bara*¹, Agata Janczak¹

¹Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

* Correspondence, e-mail: maaciej.bara@gmail.com

Received: 11.07.2023 / Accepted: 24.07.2023 / Published: 26.07.2023

ABSTRACT

Nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and desflurane are commonly used to provide anesthesia during surgical procedures. However, usage of inhaled anesthetics is not without its risks. Occupational exposure to those gases might have a harmful effect on medical personnel working not only at operating theaters, but also on post-operative wards and intensive care units. Long term exposure to volatile anesthetics may lead to liver and kidney damage and elevated plasma inflammatory markers. Episodes of miscarriage, preterm birth or congenital malformations have been observed in pregnant women. Neurotoxicity of these drugs also has been evidenced by recent studies. What is more, anesthetics are greenhouse gases that contribute to the climate crisis. Some of the gaseous anesthetics stay in the atmosphere for even 114 years after being released from the hospital environment. The aim of this paper is to review the dangers of occupational exposure to inhaled anesthetics and their impact on the environment, as well as to take a closer look at alternatives that could potentially replace the use of gaseous anesthetics.

KEYWORDS: environment toxicity, anesthetic gases, occupational risk

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Historia anestetyków wziewnych sięga połowy XIX w., kiedy to zostały podjęte pierwsze próby znieczulenia prostych zabiegów z pomocą eteru [1]. Obecnie gazy anestetyczne są powszechnie i szeroko stosowane, a z uwagi na ich łatwość rozprzestrzeniania się w powietrzu, zaczęły być obiektem wielu badań dotyczących bezpieczeństwa ekspozycji zawodowej na te środki. Dodatkowo, w związku z obecnym kryzysem klimatycznym coraz większą uwagę zwraca się na to, aby rozwiązania stosowane w ochronie zdrowia miały jak najmniejszy negatywny wpływ na środowisko. Anestetyki wziewne przyczyniają się do zmian klimatu, są bowiem gazami cieplarnianymi oraz zubożają warstwę ozonową [2]. Szacuje się, że wziewne anestetyki są odpowiedzialne za 0,01-0,1% całkowitego ekwiwalentu dwutlenku węgla emitowanego do atmosfery, a ich udział cały czas rośnie [3]. Stąd pytanie: czy są dostępne bezpieczniejsze alternatywy, zarówno dla pacjentów, personelu jak i środowiska? Celem niniejszej pracy był przegląd niebezpieczeństw jakie niesie ze sobą ekspozycja zawodowa na anestetyki wziewne oraz ich wpływu na środowisko. Dodatkowo dokonana została ocena alternatyw, które potencjalnie mogłyby zastąpić użycie gazowych środków znieczulających.

2. Charakterystyka gazów anestetycznych

Obecnie w praktyce klinicznej najczęściej używanymi anestetykami wziewnymi są podtlenek azotu, sewofluran,

izofluran i desfluran. Podtlenek azotu jako jedyny z nich w temperaturze pokojowej jest gazem. Anestetyki halogenowe są lotnymi cieczami, pochodnymi eteru etylowo-metylowego, oprócz sewofluranu, który jest halogenowanym eterem izopropylowo-metylowym. W celu przeprowadzenia anestetyków halogenowych w stan gazowy używane są parowniki, umożliwiające podanie pacjentowi mieszaniny o precyzyjnie określonym składzie. Desfluran, z uwagi na niską temperaturę wrzenia (22,8 °C) [4], wymaga zastosowania specjalnego parownika utrzymującego stałą temperaturę i ciśnienie gazu. Klasyczne parowniki regulują zawartość anestetyku sterując przepływem gazów przez komorę ze środkiem znieczulającym, podczas gdy parownik dla desfluranu wtłacza określoną ilość gazu do przepływającego strumienia gazów.

Jedną z istotnych klinicznie właściwości gazów anestetycznych jest ich rozpuszczalność we krwi, ponieważ im większa rozpuszczalność, tym wolniejsza indukcja i mniejsza sterowność znieczulenia. Parametrem określającym rozpuszczalność we krwi jest współczynnik rozdziału krew/gaz [5].

2.1 Podtlenek azotu (N₂O)

Podtlenek azotu jest bezbarwnym, niepalnym, praktycznie bezwonym gazem (Fig. 1.).



Fig. 1 Wzór strukturalny podtlenku azotu.

Wykazuje działanie znieczulające, przeciwbólowe i uspokajające. Efekt znieczulający jest spowodowany niekompetencyjną inhibicją receptora NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Działanie przeciwbólowe osiągane jest przez uwalnianie endogennych opioidów, a efekt anksjolityczny przez aktywację receptorów GABA_A [6]. W praktyce klinicznej nie jest używany jako samodzielny anestetyk do znieczulenia ogólnego z uwagi na niewystarczająco silne właściwości anestetyczne. Może być jednak łączony z innymi środkami w celu uzupełnienia bądź wzmocnienia znieczulenia. Jest także wykorzystywany do płytkiego znieczulenia bez utraty przytomności np. w analgezji okołoporodowej czy w trakcie zabiegów dentystrycznych. Wśród działań niepożądanych podtlenku azotu możemy wyróżnić m.in. umiarkowany spadek kurczliwości lewej komory. Z uwagi na niski współczynnik rozdziłu krew/gaz (Tabela 1.) jest szybko i w całości wydalany drogą oddechową, a jedynym jego efektem metabolicznym jest inaktywacja witaminy B₁₂, co wpływa na metabolizm kwasu foliowego, powodując zaburzenie syntezy DNA [7].

Tabela 1. Porównanie współczynnika rozdziłu krew/gaz poszczególnych gazów anestetycznych w temperaturze 37°C.

Związek chemiczny	Współczynnik rozdziłu krew/gaz
N ₂ O	0,47
Desfluran	0,42
Izofluran	1,46
Sewofluran	0,69

2.2 Sewofluran (C₄H₃F₇O)

Sewofluran jest klarowną, bezbarwną, lotną cieczą o łagodnym zapachu (Fig. 2.).

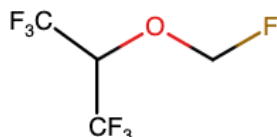


Fig. 2 Wzór strukturalny sewofluranu.

Powoduje utratę przytomności, zniesienie bólu i osłabienie odruchów autonomicznych. Chociaż dokładny mechanizm działania anestetyków halogenowych nie został jeszcze poznany, jednym z prawdopodobnych mechanizmów jest hamowanie neurotransmisji w OUN za pośrednictwem receptorów GABA_A i receptorów dla glicyny, oraz hamowanie aktywności receptorów dla kwasu glutaminowego, acetylocholin i serotoniny [8]. Z uwagi na niski współczynnik rozdziłu krew/gaz (Tabela 1.), sewofluran powoduje szybką indukcję znieczulenia oraz umożliwia sprawne wybudzenie pacjenta, zapewniając dużą sterowność anestezji. Używany jest zarówno do indukcji, jak i podtrzymania znieczulenia ogólnego. Z uwagi na szybką eliminację drogą oddechową, jedynie około 5% sewofluranu jest metabolizowane w organizmie przez cytochrom P450

2E1 z wytworzeniem dwutlenku węgla, fluoru oraz heksafluoroizopropanolu. Sewofluran charakteryzuje się nieznaczną toksycznością, a wśród działań niepożądanych wymienia się niewydolność nerek, depresję układu oddechowego oraz wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca [9].

2.3 Izofluran (C₃H₂ClF₅O)

Izofluran jest klarowną, bezbarwną cieczą o zapachu eteru (Fig. 3.).

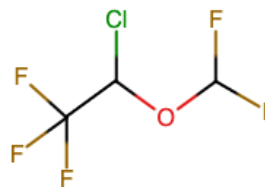


Fig. 3 Wzór strukturalny izofluranu.

Jest izomerem enfluranu, który został zastąpiony przez środki znieczulające nowszych generacji. Jest najsilniej działającym anestetykiem wziewnym. Charakteryzuje się dużym współczynnikiem rozdziłu krew/gaz (Tabela 1.), co wiąże się z niską sterownością znieczulenia. W większym stężeniu prowadzi do zatrzymania kaszlu i oddechu, w związku z czym preferowana jest indukcja znieczuleniem dożylnym. Używany jest do znieczulenia ogólnego. Metabolizowany jest przez organizm w stopniu minimalnym - 95% leku odzyskiwane jest w wydychanym powietrzu [10].

2.4 Desfluran (C₃H₂F₆O)

Desfluran jest klarowną, bezbarwną cieczą o gryzącym, nieprzyjemnym zapachu. Jego preparaty medyczne są mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów (Fig. 4.).

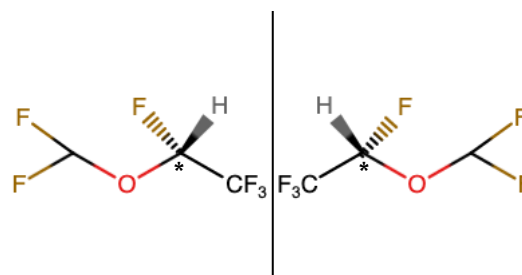


Fig. 4 Wzory strukturalne enancjomerów desfluranu. Od lewej: (R)-Desfluran i (S)-Desfluran.

Cechuje się słabym potencjałem działania, przez co do uzyskania znieczulenia wymagane są jego duże stężenia. Posiada najniższą ze wszystkich gazów anestetycznych rozpuszczalność we krwi, co pozwala na precyzyjną kontrolę głębokości anestezji. Usuwany jest z organizmu przez płuca, choć mała część leku (0,02%) wiąże się z białkami osocza i zostaje wyeliminowana z moczem. Stosowanie desfluranu wiąże się z ryzykiem hipertermii złośliwej, hiperkaliemii, wydłużeniem odstępu QT, niewydolności oddechowej, niewydolności wątroby i neurotoksyczności. Desfluran przy kontakcie ze

stosowanym w anestezjologii pochłaniaczem wydychanego dwutlenku węgla (wapno sodowane) rozkłada się do m.in. tlenku węgla, co w efekcie może prowadzić do zwiększania stężenia karboksyhemoglobiny u pacjentów [11]. Z uwagi na drażniące działanie na drogi oddechowe może powodować odruchowy skurcz głośni oraz kaszel, przez co posiada ograniczoną użyteczność w indukcji i używany jest głównie do podtrzymania znieczulenia [12].

3. Ekspozycja

Personel medyczny wykorzystując w codziennej pracy gazy anestetyczne jest narażony na przewlekły kontakt z nimi, co stwarza ryzyko powstania potencjalnych efektów ubocznych niebezpiecznych dla zdrowia.

Leki anestetyczne używane do znieczulenia podczas zabiegów są preparatami wziewnymi podawanymi drogą oddechową oraz usuwanymi z organizmu w ten sam sposób. Badania wykazały, że wyższe stężenie gazów anestetycznych można zaobserwować nie tylko w miejscach ich stosowania (sale operacyjne czy zabiegowe), lecz również na salach pooperacyjnych bądź na oddziale intensywnej terapii. Pacjenci po zabiegach poprzez oddech oczyszczali swoje organizmy z podawanych wcześniej gazów anestetycznych, które kumulowały się w otoczeniu, będąc dostępnymi dla personelu medycznego. Stąd też bardzo ważne jest odpowiednie zabezpieczenie pacjenta i personelu przed nadmiernym narażeniem na te leki [13]. Kolejnym potencjalnym zagrożeniem kontaktu personelu z wziewnymi środkami znieczulającymi jest etap napełniania parowników halogenowymi anestetykami. Obecnie stosowane systemy umożliwiają bezkontaktową i bezpieczną procedurę napełnienia parowników z pomocą specjalnych złączy, które zapobiegają otwarciu przelewaniu i ekspozycji na opary anestetyków. Udowodniono, że przewlekła ekspozycja na gazy anestetyczne może powodować uszkodzenie nerek czy wątroby. Porównano personel sal operacyjnych, mający stały kontakt z wysokimi stężeniami gazów, z osobami bez kontaktu i wykazano, że długi kontakt z gazami anestetycznymi powoduje znaczny ($p < 0,05$) wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, cząsteczek KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1* - marker uszkodzenia nerek), kreatyniny czy wapnia. Powoduje to subtelne, subkliniczne zmiany w narządach i może prowadzić do ich niewydolności [14]. Dodatkowo, w badaniu porównującym osoby nienarażone na kontakt z anestetykami z personelem pracującym na sali operacyjnej, zaobserwowano statystycznie wyższe parametry stanu zapalnego - interleukiny 2 i 4 oraz osoczowego IFN- γ tylko u anestezjologów pracujących bezpośrednio z gazami anestetycznymi [15]. Ponadto, praca w środowisku zagrożonym narażeniem na gazy anestetyczne sprzyja niepowodzeniom reprodukcyjnym w tym: bezpłodności, opóźnieniu płodności, wadom wrodzonym potomstwa czy poronieniom spontanicznym, z czego poronienia okazały się być najczęstszym skutkiem ubocznym [16,17]. Przeprowadzono również badania mające na celu ocenę neurotoksyczności gazów anestetycznych. Wykazały one, że praca w środowisku zawierającym wysokie stężenia tych gazów (więcej niż 500 ppm N_2O i więcej niż 15 ppm halotanu czy enfluranu) powoduje zmiany neurobehawioralne, w tym wolniejszy czas reakcji. Zmiany te powiązane były ze wzrostem stężenia prolaktyny, przy jednoczesnym wykluczeniu czynnika stresowego (prawidłowe stężenie kortyzolu w osoczu). Analizując powyższe dane, wydaje się, że za neurotoksyczność tych substancji odpowiada

interferencja w układ dopaminergiczny [18].

Przedstawione zagrożenia wzrastają wraz ze spadkiem zabezpieczenia technicznego sal operacyjnych, co było częste w przeszłości oraz w krajach, w których nie ma dostępu do odpowiedniej technologii. W związku z możliwymi zagrożeniami płynącymi z przewlekłego narażenia na lotne anestetyki, kraje rozwinięte wprowadziły szereg procedur mających na celu zmniejszenie ryzyka przewlekłej ekspozycji na powyższe leki. Najbardziej efektywną metodą unikania narażenia na gazy anestetyczne jest stosowanie systemów oczyszczania powietrza. Wskazane jest ich użycie zarówno na salach zabiegowych jak i na salach pooperacyjnych. Bardzo istotna jest ich regularna kontrola pod kątem przecieków (przy masce, jeśli jest źle dobrana, przy każdym łączyku, rurce). Wymagają one regularnych przeglądów technicznych, aby sprzęt był w pełni sprawny. Dodatkową ochronę stanowi stosowanie filtrów węglowych służących do wylapywania cząsteczek gazów, zapobiegając ich transmisji do atmosfery. Wprowadzono również limity dziennego narażenia na preparaty, w zależności od leku, którego się używa, podające stężenia leków w mg/m^3 bądź ppm podczas 8-godzinnej pracy. Limity te nie są wystandaryzowane i w zależności od kraju różnią się od siebie. Przeprowadzane są szkolenia personelu pod kątem redukcji ryzyka narażenia na gazy anestetyczne i zwiększające wiedzę i świadomość. Najnowsze zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego sugerują stosowanie systemu *low-flow*, czyli mieszanki przepływu świeżych gazów do 2l/min z 0,5-1l/min sewofluranu/desfluranu/izofluranu jako alternatywy dla stosowania N_2O . Działania takie zwiększają efektywność podaży leków przy jednoczesnym zmniejszaniu ryzyka ekspozycji dla personelu, co długofalowo ma pozytywny wpływ na jakość zdrowia personelu medycznego [19].

4. Wpływ na środowisko po opuszczeniu obiegu szpitala

W kontekście wpływu na klimat, gazy anestetyczne są gazami cieplarnianymi, powodującymi powolny, lecz stały wzrost temperatury panującej na Ziemi. Dodatkowo, N_2O oraz izofluran, zawierający w sobie atom chloru, są jednocześnie odpowiedzialne za destrukcję warstwy ozonowej, zmniejszając barierę dla promieniowania ultrafioletowego. Gazy te odpowiadają za mały procent (0,1%) udziału w zmianie klimatu w porównaniu do najważniejszego czynnika jakim jest rosnąca ilość CO_2 (82,2%). Mimo to, ich emisja związana jest z przeprowadzaniem procedur medycznych na całym świecie, których liczba stale rośnie, więc ich długoterminowy wpływ może być większy niż zakładano, stąd też wielka waga inicjatyw mających na celu redukcję emisji tych gazów do atmosfery. Określono wskaźnik mający na celu ocenę potencjału do wywołania ocieplenia klimatu GWP (*Global Warming Potential* - współczynnik ocieplenia globalnego) przez powyższe cząsteczki na podstawie ich parametrów w porównaniu do dwutlenku węgla. Okazało się, że halogenowym gazem z najwyższym GWP jest desfluran, którego czas występowania w atmosferze po uwolnieniu wynosi 9-21 lat oraz którego efekt kumuluje się wraz z używaniem N_2O . Dodatkowo, pomimo faktu, że desfluran jest najrzadziej używanym lekiem spośród 3 wymienionych, jego uwalnianie do atmosfery jest największe (Tabela 2.). Przeprowadzono wyliczenia, które dowiodły, że godzinny zabieg z użyciem desfluranu ma taki sam wpływ na klimat jak przejazd samochodem dystansu 235-470 mil, gdzie izofluran lub sewofluran były odpowiednikami 20-40 lub 18

mil [19,20].

Tabela 2. Porównanie czasu występowania w atmosferze wybranych gazów anestetycznych oraz dwutlenku węgla, jako punktu odniesienia, do GWP.

Związek chemiczny	Czas występowania w atmosferze (lata)	GWP (20 lat)
N ₂ O	114	289
CO ₂	5 - 200	1
Desfluran	8,9 - 21	3714
Izofluran	2,6 - 5,9	1401
Sewofluran	1,1 - 5,2	1980

5. Znieczulenie przyszłości

W związku z rosnącą świadomością zagrożeń z jakimi wiąże się stosowanie gazów anestetycznych, czy to w postaci zmian klimatu czy też ryzyka zawodowego, zaczęto szukać alternatyw w kwestii anestezji. Jedną z takich metod wydaje się być TIVA (*Total Intravenous Anesthesia* - całkowite znieczulenie dożylnie). Metoda ta eliminuje ryzyko wypuszczania do atmosfery gazów o potencjale cieplarnianym, jednak nie należy spodziewać się braku wpływu na otoczenie [21,22]. Istnieją doniesienia, które podnoszą kwestię stosowania propofolu, jako najczęściej używanej substancji anestetycznej w trakcie metody TIVA. Pomimo niskiego ogólnego ryzyka dla środowiska wykazano, że lek ten może mieć negatywny wpływ na środowisko wodne. Nie ustalono jednak dotychczas wystandardyzowanych schematów postępowania, mających na celu ograniczenie stosowania gazów anestetycznych przy jednoczesnym braku spadku efektywności tych procedur [19].

Wydaje się również, że możliwymi alternatywami może być zastosowanie filtrów z zeolitu w systemach oczyszczania powietrza. Wykazano, że jest on w stanie oczyścić mieszaninę powietrza z izofluranu zawierającą 1% tego gazu anestetycznego w ciągu 8 godzin. W związku z tym skonstruowano system ACD (*Anesthetic Conserving Device* - urządzenie oszczędzające gazy anestetyczne), posiadający zamknięty obieg dla gazów anestetycznych, ale otwarty dla tlenu, który dał efekt w postaci redukcji emisji lotnych anestetyków do atmosfery o 40-75%. Dane te sugerują, że rozwiązanie to może się stać alternatywą dla systemów *low-flow*.

Innym rozwiązaniem problemu emisji anestetyków może być zastosowanie ksenonu. Pozwala on uzyskać szybką, głęboką anelgezę i stabilność hemodynamiczną pacjenta. Działa również neuroprotekcynie, lecz jego największą zaletą jest fakt, iż jest gazem występującym naturalnie w atmosferze. Niestety, ogromny koszt produkcji tego gazu w porównaniu do innych anestetyków, wyklucza jego szerokie użycie z przyczyn ekonomicznych. Niemniej jednak, być może dalszy rozwój technologiczny z czasem pozwoli nam zoptymalizować pozyskiwanie tego gazu i umożliwi jego użycie na światową skalę [23].

6. Podsumowanie

Użycie gazów anestetycznych wiąże się z ryzykiem zdrowotnym dla personelu podlegającego ekspozycji zawodowej na te związki. Także po opuszczeniu obiegu szpitala związki te długo pozostają w atmosferze ziemskiej i przyczyniają się do ocieplania klimatu. Mimo swoich wad,

anestetyki wziewne są stosunkowo bezpiecznymi, łatwymi w użyciu środkami znieczulającymi. Ich użycie jest rozpowszechnione na całym świecie, więc ich potencjalna zamiana na inne środki musi być skoordynowana i następować stopniowo. Powstały już liczne inicjatywy, zarówno globalne, jak na przykład strategia *World Federation of Societies of Anaesthesiologists "Moving Towards Green Anaesthesia - Strategies for Environmental Sustainability"* [24], czy bardziej lokalne, takie jak inicjatywa *Green Anaesthesia Scotland* [25]. Wśród prawdopodobnych rozwiązań tego problemu znajdują się: opracowanie całkowitej alternatywy dla obecnych anestetyków wziewnych, wypracowanie systemów całkowicie odzyskujących te gazy z obiegu szpitalnego lub ograniczenie ich użycia do niezbędnego minimum.

Wkład autorów: Opracowanie koncepcji, M.B., A.J.; zasoby, M.B., A.J.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, M.B., A.J.; recenzja i edycja, M.B., A.J. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Podziękowania: Artykuł zilustrowano rysunkami wykonanymi przy użyciu Chem-space.com

Bibliografia

- World federation of societies of anaesthesiologists, "History of anaesthesia". Available from: <https://wfsahq.org/about/history/history-of-anaesthesia/> (accessed on 10 July 2023).
- Rübsam ML, Kruse P, Dietzler Y, Kropf M, Bette B, Zarbock A, Kim SC, Hönemann C. A call for immediate climate action in anesthesiology: routine use of minimal or metabolic fresh gas flow reduces our ecological footprint. *Can J Anaesth.* 2023;70(3):301-312. doi: 10.1007/s12630-022-02393-z.
- American Society of Anesthesiologists. Available from: <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2022/06/reduce-carbon-footprint-from-inhaled-anesthesia-with-new-guidance-published> (accessed on 22 June 2022).
- Drugbank online. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01189> (accessed on 24 July 2023).
- Larsen, współpraca Thorsen Anneck, Tobias Fink, redakcja wydania polskiego Andrzej Kübler, *Anestezjologia tom 1, wydanie polskie IV.*; Elsevier Urban & Partner, Wrocław, Polska, 2020; p 18.
- Kayla Knuf; Christopher V. Maani. Nitrous Oxide. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Sep 7. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532922/> (accessed on 10 July 2023).
- Drugbank online. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06690> (accessed on 24 July 2023).
- Trevor L. Edgington; Erind Muco; Christopher V. Maani. Sevoflurane StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jun 11. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534781/> (accessed on 10 July 2023).
- Drugbank online. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01236/>. (accessed on 24 July 2023).
- Drugbank online. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01236/>.

- com/drugs/DB00753 (accessed on 24 July 2023).
11. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Suprane. Available from: http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-09_suprane_spc_1x240_ml.pdf (accessed on 24 July 2023).
 12. Joohee Khan; Mark Liu. Desflurane. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jun 11. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537106/> (accessed on 10 July 2023).
 13. Keller M, Cattaneo A, Spinazzè A, Carrozzo L, Campagnolo D, Rovelli S, Borghi F, Fanti G, Fustinoni S, Carrieri M, Moretto A, Cavallo DM. Occupational Exposure to Halogenated Anaesthetic Gases in Hospitals: A Systematic Review of Methods and Techniques to Assess Air Concentration Levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 20(1):514. doi: 10.3390/ijerph20010514.
 14. Neghab M, Amiri F, Soleimani E, Yousefinejad S, Hassanzadeh J. Toxic responses of the liver and kidneys following occupational exposure to anesthetic gases. *EXCLI J*. 2020;19:418-429. doi: 10.17179/excli2019-1911. Erratum in: *EXCLI J*. 2021 Feb 15;20:338.
 15. Al-Rasheedi KA, Alqasoumi AA, Emara AM. Effect of inhaled anaesthetics gases on cytokines and oxidative stress alterations for the staff health status in hospitals. *Int Arch Occup Environ Health*.; 2021;94(8):1953-1962. doi: 10.1007/s00420-021-01705-y. Epub 2021 May 6.
 16. Marsters CM, Stafl L, Bugden S, Gustainis R, Nkunu V, Reimer R, Fletcher S, Smith S, Bruton Joe M, Hyde C, Dance E, Ruzycski SM. Pregnancy, obstetrical and neonatal outcomes in women exposed to physician-related occupational hazards: a scoping review. *BMJ Open*. 2023; 13(2):e064483. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064483.
 17. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*.; 1997; 54(8):541-8. doi: 10.1136/oem.54.8.541.
 18. Lucchini R, Placidi D, Toffoletto F, Alessio L. Neurotoxicity in operating room personnel working with gaseous and nongaseous anesthesia. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996; 68(3):188-92. doi: 10.1007/BF00381630.
 19. Varughese S, Ahmed R. Environmental and Occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesth Analg*. 2021; 133(4):826-835. doi: 10.1213/ANE.0000000000005504.
 20. Köner Ö. Anesthetic Gases Do Harm to the Environment, Is It Time for a Change? *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2022; 50(1):6-7. doi: 10.5152/TJAR.2022.7222.
 21. Koch S, Pecher S. Neue Herausforderungen für die Anästhesie durch den Klimawandel [New challenges for anesthesia due to the climate change]. *Anaesthesist*. 2020; 69(7):453-462. German. doi: 10.1007/s00101-020-00770-1. Erratum in: *Anaesthesist*. 2020 Jul 3.
 22. Yasny JS, White J. Environmental implications of anesthetic gases. *Anesth Prog*.; 2012; 59(4):154-8. doi: 10.2344/0003-3006-59.4.154.
 23. Ishizawa Y. Special article: general anesthetic gases and the global environment. *Anesth Analg*. 2011 ;112(1):213-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181fe02c2. Epub 2010 Nov 3.
 24. World Federation of Societies of Anaesthesiologists, "Moving Towards Green Anaesthesia - Strategies for Environmental Sustainability". Available from: <https://resources.wfsahq.org/atotw/moving-towards-green-anaesthesia-strategies-for-environmental-sustainability/> (accessed on 11 July 2023).
 25. Green Anaesthesia Scotland. Available from: <https://www.greenanaesthesia.scot/>. (accessed on 11 July 2023).