

Ilokaasu nykypäivän anesteettina

Matti Salo

Ilokaasu kuuluu vanhastaan yleisanestesian peruselementteihin, mutta sen asemasta käydään aika ajoin keskustelua. Ilokaasu tuli tavallaan itsestään lääketieteelliseen käyttöön, mutta vasta viime vuosikymmeninä on opittu tuntemaan lähemmin sen ominaisuuksia, etuja ja haittoja. Siksi tässä yleiskatsauksessa käydään suppeasti läpi ilokaasun käytössä keskeisesti huomioitavat seikat.

Kuten tunnettua Joseph Priestley keksi ilokaasun (N_2O , typpioksiduuli) v. 1772. Aina 1800-luvun puoliväliin saakka sitä käytettiin pääasiassa huvitilaisuuksissa. Kiertävät viihdetaitelijat huvittivat yleisöä koehenkilöiden toikkaroidessa lavalla ilokaasun vaikutuksen alaisena. Eräässä tällaisessa tilaisuudessa yleisön joukossa ollut hammaslääkäri Horace Wells sai idean kokeilla ilokaasua hampaan poistossa nähtyään, ettei pahanlaisesti kaatunut koehenkilö ilmeisesti tuntenut kipua. Wells pyysikin kollegaansa John Riggs'ia vetämään 11.12.1844 itseltään hampaan ilokaasuanalgesianssa, mistä voidaan katsoa ilokaasun lääketieteellisen käytön alkaneen. Tosin ilokaasun kipua poistava vaikutus oli raportoitu jo v. 1798 (1,2).

Ilokaasun lääketieteellinen käyttö 1800-luvulla tapahtui alkuun pääasiassa hammaslääketieteen piirissä hampaita poistettaessa. Ilokaasun käyttäjänä ja sen käytön edistäjänä on Horace Wellsin ohella mainittava erityisesti Gardner Quincy Colton, joka perusti Colton Dental Institute -laitoksen v. 1863 ja toi menetelmän Eurooppaan. Täällä mm. Englannin Odontologinen seura totesi joulukuussa 1868 ilokaasun olevan käyttökelpoinen analgesiamenetelmä lyhyissä toimenpiteissä. Ilokaasu valmistettiin aluksi paikan päällä, sen laatu vaihteli ja siinä oli epäpuhtauksia. Alkuun potilaat hengittivät ilokaasua sellaisenaan, vasta v. 1868 tuli mahdollisä mukaan ja vähitellen kehitettiin antolaitteita.

Vasta modernin anestesian aikana 1900-luvulla ilokaasun käyttö laajeni ja tuli vakiintuneeksi osaksi yleisanestesiaa. Kuitenkin vasta 1950-luvulta ilokaasun ominaisuuksia on alettu paremmin tuntea ja samalla on opittu tuntemaan sen käyttörajoituksia, mikä on selkeyttänyt käyttöindikaatioita ja samalla tehnyt ilokaasun käytön aikaisempaa turvallisemmaksi.

Ilokaasun vaikutusmekanismit

Ilokaasun vaikutusmekanismeista ei ole kokonaiskuvaa. Jo vanhastaan ilokaasun tiedetään vaikuttavan opioidergiseen systeemiin, jossa se vapauttaa endogeenisiä opioideja (3). Tätä ei kuitenkaan pidetä ainoana vaikutusmekanismina, tuskin edes pääasiallisena (4). Flumatseniili estää rotilla N_2O :n aiheuttamia käytösmuutoksia ja vapaaehtoisilla N_2O :n aiheuttamia subjektiivisia tuntemuksia, joten se vaikuttaa myös bentsodiatsepiinireseptoreihin (5). Ilokaasun α_2 -adrenergisiin reseptoreihin kohdistuva vaikutus ilmenee siten, että reseptorin antagonistit johimbiini ja idatsononi estävät rotalla N_2O :n aikaansaamaa analgesiaa (6). Toisessa työssä selkäytimen α_2 -adrenergisten reseptorien osoitettiin olevan välttämättömiä N_2O :n analgeettiselle vaikutukselle (7). Uusimpana ilokaasun vaikutuskohteena on esitetty glutamaatin NMDA (N-me-

tyyli-D-aspartaatti)-reseptoreja siten, että N₂O on NMDA-antagonisti (8). Tämä rotilla tehty työ toi esille myös kysymyksen ilokaasun neurotoksisuudesta. Koska useimmat yleisanesteetit vaikuttavat GABA-systeemiin, minkä katsotaan vaimentavan N₂O:n neurotoksisia vaikutuksia, neurotoksinen kokonaisvaikutus annettaessa N₂O:a anestesian osana lienee siten vähäinen. On myös huomattava, että tulokset on saatu kudosiseläimillä ja koe-eläimillä. Siten ilmeisesti N₂O vaikuttaa useampaan eri reseptorisysteemiin ja vaikutus on erilainen eri alueilla keskushermostoa (9).

Ilokaasun farmakologiset ominaisuudet

Jakaumakoeffisientit, jotka kuvaavat inhalaatioanesteettien liukoisuusominaisuuksia, ovat ilokaasulla pieniä. Tämä viittaa nopeaan induktioon, hyvään säädettävyyteen ja nopeaan heräämiseen, joihin verenkierron ja ventilaation muutoksilla on vain vähäinen vaikutus. Ilokaasun uptake elimistöön voidaan kunakin hetkenä laskea kaavasta $N_2O_{\text{uptake}} = 1000 \text{ ml} \times t(\text{min})^{-1/2}$. 70 kg painavan henkilön hengittäessä 60% ilokaasua ensimmäisen minuutin aikana elimistöön jää 800 ml N₂O, ensimmäisen tunnin aikana on jäänyt 15,5 litraa ja toisen tunnin aikana jää vielä 3,5 litraa lisää (10). Ilokaasu ei asiallisesti ottaen metaboloidu ja sopii käytettäväksi niin maksa- kuin munuaispotilaillakin. Ilokaasun liukoisuusominaisuuksista suhteessa tyypeen seuraava, että lopetettaessa ilokaasun antaminen veren happisaturaatio ja -osapaine laskevat, ellei potilaalle anneta tässä vaiheessa lisähappea (11). Loppu-uloshengitysilman O₂-osapaine laskee 2-3 kPa N₂O lopettamisen jälkeen normoventilaatioissa, mutta potilaan hypoventiloitavissa lasku on 15 min. jälkeen jopa 12-15 kPa (12). Toipuminen pelkän ilokaasun vaikutuksesta tapahtuu nopeasti. Tutkimusten mukaan puolen tunnin ilokaasusedaation jälkeen psykomotorinen toipuminen tapahtuu noin 30 minuutissa (13).

Analgeettinen vaikutus

Ilokaasu on hyvä analgeetti mutta huono hypnootti (MAC = 104%). 15-40% ilokaasu nostaa selvästi kipukynnystä. 20-30% ilokaasu vastaa 15 mg morfiinia ihonalaisesti annettuna ja 50% ilokaasu vastaa 100 mg petidiiniä. Naloksoni estää ilokaasun analgeettista vaikutusta (14). Ilokaasulla on myös sedatiivinen ja amnestinen vaikutus pitoisuuksilla,

joissa vielä puhekontakti säilyy potilaaseen. Nämä yhdessä ilokaasun nopean vaikutuksen ja hyvän ohjattavuuden kanssa muodostavat perustan sen käytölle sedaatiassa mm. hammashoidossa ja endoskopiaissa.

Vaikutus verenkiertoon

Yleisesti ottaen N₂O lamaa yleisanestesiassa käytettävillä pitoisuuksilla sydänlihasta, mutta toisaalta N₂O aktivoi sympaattista tonusta. Siten N₂O:n kokonaisvaikutus verenkiertoon on terveellä henkilöllä vähäinen eikä sillä ole verenkiertoa lamaavaa vaikutusta. Verenkiertosairalla potilaalla ilokaasun verenkiertovaikutukset riippuvat siitä minkälaisen anesteetti/lääkekombinaation yhteydessä sitä annetaan ja minkälaisesta potilaasta on kysymys (15). Käytettäessä anestesiatappaa, esim. suuriannoksisesti opiaatteja, mikä vaimentaa sympatikuksen aktiiviteettia, ilokaasun negatiivinen ionotrooppinen vaikutus tulee esiin. N₂O:n verenkiertovaikutus on kliinisesti merkityksellinen sydänsairailla, joilla vasemman kammion toimintakyky on huono. Ilokaasu heikentää vähemmän lämmönsäätelyn kynnyksarvoa (threshold vasoconstriction) kuin sevofluraani tai isofluraani (16), mikä on potilaiden lämpötilouden kannalta eduksi.

Ilokaasu lisää aivojen verenvirtausta ja hapenkulutusta (17, 18). Se nostaa kallonsisäistä painetta aivokasvainpotilailla ja hypokapnisilla aivovammapotilailla. Vaikutukset riippuvat siitä minkälaisessa anesteetikombinaatioissa N₂O käytetään. Laskimoanesteettien kanssa käytettynä vaikutukset aivojen verenkiertoon ovat vähäisemmät kuin käytettäessä inhalaatioanesteettien kanssa (19).

Vaikutus hengitykseen

Ilokaasun vaikutukset hengitykseen ovat vähäiset. Yleisanestesiassa käytettävissä pitoisuuksissa ilokaasu vähentää hengityksen kertatilavuutta, lisää hengitysfrekvenssiä ja hengityksen minuuttitulavuutta. Osassa tutkimuksia on todettu hengitysvasteen heikentyneen hyperkapnialle ja hypoksialle, osassa tutkimuksia muutoksia ei ole todettu.

Ilokaasun haittavaikutukset

Pahoinvointi ja oksentaminen

Äskettäin on julkaistu kolme meta-analyysiä ilokaasun vaikutuksesta postoperatiiviseen pahoinvointiin ja oksentamiseen (PONV) (20-22). Ilokaasu yleis-

anestesian osana lisää PONV:a potilailla, joilla on taipumusta postoperatiiviseen pahoinvointiin ja oksenteluun, samoin kuin leikkauksissa, joissa PONV:a yleisimmin esiintyy. Sitä vastoin ilokaasusedaatiassa PONV:n esiintyminen on vähäistä.

Ilmapitoisten onteloiden laajeneminen

Ilokaasu on elimistöön 30 kertaa liukoisempi kuin typpi. Tästä seuraa, että ilokaasua annettaessa elimistön ilmapitoisten onteloiden tilavuus tai paine kasvaa, ellei ontelo pysty dreneerautumaan. Volyymin muutos voidaan laskea kaavasta: Muutos (%) = $N_2O_{\text{alv\%}} / (1 - N_2O_{\text{osuus}})$. Tämä on huomioitava erityisesti aivoleikkauksissa, suolistoleikkauksissa, ilmarintapotilailla, silmän verkkokalvon irtoamisleikkauksissa, synnynäisessä palleatyräleikkauksessa ja vastaavissa sekä käytettäessä kalvosimella varustettuja intubaatioputkia tai katetreja anestesian aikana. Täytettäessä intubaatioputken mansetti ilmalta, sen paine nousee ilokaasua käytettäessä, mutta tämä ei välttämättä johda kliiniseen haittavaikutukseen (23). Kuitenkin suositellaan, että paineen nousu otetaan huomioon. Jos ilmaa pääsee verenkiertoon esim. avosydänleikkauksissa tai aivoleikkauksissa avokammioihin, ilokaasu anestesian osana laajentaa kaasukuplia.

Ilokaasu ja verenkuva sekä epämuodostumalttius

1950-luvulla todettiin, että sedatoitaessa ventilaattorihoidossa olevia poliopotilaita 50% ilokaasulla heille kehittyi 4-10 vrk:ssa neutropenia, trombosytopenia ja megaloplastinen anemia. Muutokset hävisivät muutamassa päivässä. Syynä tähän on se, että N_2O inaktivoi B_{12} -vitamiinia (kobalamiini) ja vaikuttaa sitä kautta foolihappoaineenvaihduntaan ja DNA-synteesiin. Reaktiossa biologisesti aktiivi kobalamiini hapettuu inaktiiviksi kobalamiiniksi. B_{12} -vitamiini on välttämätön koentsyyminä metioniinisyntetaasi- ja metyyylimalonyyliCoA-mutaasi-entsyymien toiminnalle. Metioniinisyntetaasi on herkkä N_2O/B_{12} (metyylikobalamiini)-vaikutuksille. 60-70% ilokaasu laskee jo 1,5-3 tunnin kuluessa ihmisellä metioniinisyntetaasin aktiviteettia. Sitä vastoin metyyylimalonyyliCoA on huomattavasti resistentimpi N_2O/B_{12} (adenosyylikobalamiini)-vaikutuksille (24). Ilokaasu lamaa *in vitro* ohimenevästi useita immuunivasteen osatekijöitä pitoisuudesta riippuen (25).

Koe-eläimillä N_2O on teratogeeninen (26). Tämä ei johdu yksistään B_{12} -vitamiinin inaktivoimisesta

ta, vaan ilokaasun α_1 -adrenergisilla vaikutuksella ja mahdollisesti muillakin tekijöillä on myös osuutensa (9). Ilokaasun käytön anestesian osana ei ole kuitenkaan todettu lisäävän kohdunsuun ympärisedon-ta (cerclage)-leikkauksissa epämuodostumien määrää (27). Ilokaasun käytöstä esim. hammashoidossa kannattaa kuitenkin pidättäytyä raskauden aikana. Useimmissa tutkimuksissa leikkaussalihenkilökunnan jälkeläisissä ei ole todettu lisääntyntä epämuodostuma-alttiutta (28), vaikutus aborttiaalttiuteen käsitellään kohdassa ”Ilokaasualtistuksen terveydelliset riskit”.

Ylläpitää palamista

Ilokaasu ylläpitää palamista. Laparoskooppisissa suolistoleikkauksissa voi syntyä tilanne, että vatsaonteloon diffundoitunut ilokaasu ylläpitää räjähdysmäisesti palamista suolistokaasujen sytyttyä elektrokauterisoitaessa palamaan (29). Tästä huolimatta ilokaasua on käytetty yksittäisraporteissa CO_2 :n sijasta laparoskooppisessa kirurgiassa aikaansaamaan pneumoperitoneum (30).

Ilokaasun nykykäyttö

Yleisanestesiassa N_2O käytetään määrällisesti eniten. Potilaiden hengittämässä kaasuseoksessa on yleensä 50-70% ilokaasua ja vastaavasti 50-30% happea. Käytettäessä ilokaasua yhdessä vahvojen inhalaatioanesteettien tai laskimoanesteettien kanssa ilokaasu vähentää näiden tarvetta (31). Ilokaasun ja vahvan inhalaatioanesteetin yhteisvaikutukset ”concentration effect” ja ”second gas effect” (32) ilmenevät ensisijaisesti vain spontaanisti hengittävillä potilailla isoja kaasuvirtauksia käytettäessä eikä niillä ole käytännön työssä merkitystä (33). Ilokaasu anestesiakomponenttina lyhentää myös heräämisvaihetta ja sopii siten käytettäväksi ”fast tracking”-tekniikoissa. Kalliimpien anesteettien tarpeen pieneneminen ja lyhentynyt heräämisvaihe ilokaasua käytettäessä vähentävät kustannuksia.

Synnytyssanalgesiassa ilokaasu saa aikaan kivun lievityksen, mutta synnytyksen hoidossa sen ovat korvanneet suurelta osin tehokkaammat kivunlievitysmenetelmät, ensisijaisesti vyöhyke-epiduraali-puudutus (34).

Ilokaasuhammashoidossa N_2O on vakiinnuttanut paikkansa nopean vaikutuksensa, nopean eliminaationsa, hyvän ohjattavuutensa ja analgeettisten ominaisuuksiensa takia. Suomessa ilokaasu-

hammashoitokursseja hammaslääkäreille on järjestetty v:sta 1984. Koulutuksen saaneita hammaslääkäreitä meillä on hieman alle 200, joista 70% käyttää ilokaasua praktiikassaan, keskimäärin 10 t/kk, enimmillään 60 t/kk (35).

Tapaturmapotilaiden kivun hoidossa kuljetuksen aikana, (50:50 ilokaasu/happi-seos) (36), jossa sen käyttö ei ole yleisesti hyväksytty. Käytettäessä valmista ilokaasu-happiseosta matalissa lämpötiloissa ilokaasu painuu säiliön pohjalle. Silloin alussa saat-
taa tulla happirikasta ja lopussa happiköyhää seosta.

Alkoholismien hoidossa yhdistettynä muuhun hoitoon, vähäinen käyttö. Kontrolloituja rando-
misoituja tutkimuksia ei ole.

Ilokaasun käytön kontraindikaatiot

Kontraindikaatio voi tilanteesta riippuen olla ehdoton tai relatiivinen.

Käyttö aivoleikkauksissa. Ilokaasun käytöstä aivoleikkauksissa tulee pidättäytyä, jos on ilmaembo-
lian tai pneumoenkefaluksen vaara tai aivokudos on iskeeminen.

Avosydänleikkauksissa ilokaasua ei yleisesti käytetä ilmaembo-
liavaaran eikä sen sydänlihasta lamaavan vaikutuksen takia.

Oireellinen sydäninsuffiensi tai muu vaikeasteinen sydänsairaus, jossa sympaattinen aktiiv-
aatio pitää tilanteen kompensoituna.

Keuhkoverenkierron hypertensio. Ilokaasun aiheuttama α -adrenerginen vaste johtaa keuhkoveren-
kierron vasokonstriktioon, mikä saattaa olla kliinisesti merkityksellinen potilailla, joilla keuhkoveren-
kierron paine on entuudestaan kohonnut.

Ilokaasun kertyminen kehon onteloihin haitallinen. Eräissä tutkimuksissa paksusuolen leikkauk-
sessa suolisto oli vähemmän ilmatäyteinen ja leikkausolosuhteet olivat paremmat, suolen toiminta palautui nopeammin ja potilaat pääsivät aikaisem-
min sairaalasta, kun ilokaasua ei käytetty isofluraanipohjaisessa anestesiassa (37). Tätä ei kuitenkaan ole todettu kahdessa muussa vastaavassa tutkimuk-
sessa propofoli-pohjaisen anestesian yhteydessä (38, 39). Ilokaasun käyttö anestesiassa laparoskooppisissa sappileikkauksissa ei huononna leikkausolosuhteita (40). Ilokaasun käyttö korvan tympanoplastiois-
sa voi olla haitallinen, ellei keskikorva dreneeraudu.

Hoitamaton B₁₂-vitamiinin puutos. Kirjallisuudessa on kuvattu tapauksia, joissa potilaalle on tul-

lut N₂O sisältäneen anestesian jälkeen välittömästi (41, 42) tai vasta viikkojen kuluttua neurologisia oireita kuten raajojen tunnottomuutta, ataksiaa, jäykkyyttä ja jopa paraplegia (43), mitkä on tulkit-
tu johtuneen potilaiden B₁₂-vitamiinin puutteesta. B₁₂-vitamiinin, foolihapon ja metioniinin profylak-
tista antoa on ehdotettu näillä potilailla (24), mutta siitä ei ole kliinisiä kokemuksia.

Luuytimen otto siirtoa varten. Käytettäessä N₂O luuytimen otossa 75-120 min. kestäneen toimen-
piteen aikana on todettu lievä solujen DNA-syn-
teesin häiriö (44). Kuitenkaan toisessa työssä tut-
kittaessa CFU-GM, mikä mittaa myeloidisen sar-
jan esiasteita, N₂O ei todettu vaikuttaneen haital-
lisesti otettaessa luuydintä siirtoa varten (45).

Kerättäessä munasoluja hedelmättömyyden hoi-
dossa tai otettaessa operatiivisesti spermaa on asial-
lista välttää N₂O käyttöä, vaikka niissä tarvittavas-
sa 5-15 min. anestesoissa N₂O ei olekaan osoitettu olevan kiistattomasti haitallinen (46).

Hengitysteiden lasertoimenpiteet palovamma-
vaaran takia.

Voimakas pahoinvointi- ja oksentamistaiipumus.

Lyhyin väliajoin toistettu pitkä hoito, varsinkin jos luuydin on kärsinyt. Sitä vastoin muutoin ter-
veillä potilailla 10 t leikkaus, jossa käytettiin N₂O ei vaikuttanut veren valkosolujen määrään eikä muihin seuranta-arvoihin (47).

Vuorokausien mittainen hoito verenkuvamuu-
tosten takia.

Henkilökunnan altistuminen ilokaasulle

Toimenpidetilojen ilokaasupitoisuudet

Ennen kaasunpoistosysteemien käyttöönottoa ilokaasun pitoisuus leikkaussaleissa oli anestesiahenkilökunnan työskentelyalueella <10 - 500 ppm (ppm = parts per million; 1000 ppm = 0.1%), huippupitoisuudet jopa > 5000 ppm. Ilokaasua voitiin mitata myös henkilökunnan uloshengitysilmassa ja verinäytteissä. Kaasunpoistosysteemien käyttöönotto ja huomion kiinnittäminen anestesiakaasujen altistukseen pudotti pitoisuudet työhygienisten arvojen alapuolelle, joskin tietyissä tilanteissa kuten lapsilla maski-induktiossa ja yleisestikin maskianestesi-
oissa varsinkin hengitystä avustettaessa, synnytysanalgesian yhteydessä ja ilokaasuhammashoidon aika-
na, samoin kuin laitevioissa tavataan näitä ylittäviä pitoisuuksia (48-50). Kuitenkaan lyhytaikaisella

huippupitoisuudella ei välttämättä ole terveydellistä merkitystä. Sitä tärkeämpää on saada kuva kokonaisaltistuksesta: kauanko työskentelee ilokaasupitoisessa ympäristössä ja mikä on ko. ajanjakson keskiarvoistettu ilokaasupitoisuus. Työperäistä ilokaasualtistusta arvioitaessa voidaan käyttää tunnuslukuja: ilokaasualtistus (ppm) x työskentelytunnit/viikko.

Ilokaasualtistuksen raja-arvot

USA:n National Institute for Occupational Safety and Health (NIOHS):n antama raja-arvo N_2O :lle on leikkaussaleissa 25 ppm ja hammaslääkärin vastaanotolla 50 ppm. Ruotsissa (Svenska Arbetskyddstyrelsen v. 1981) antama raja-arvo on N_2O :lle 100 ppm, lyhytaikaisessa altistuksessa 500 ppm. Muuttumassa tasolle 50 ppm. Saksassa ei tiettävästi ole virallista raja-arvoa, mutta siellä noudatetaan suositustasoa 100 ppm. Suomi noudattaa samaa raja-arvoa 100 ppm kuin Ruotsi.

Altistustason mittaaminen

Viranomais määräykset edellyttävät, että huoneilman ilokaasupitoisuus ei ylitä työhygienisiä raja-arvoja. Anestesiakaasut luetaan sairausvakuutusasetuksen 11 a §:n (717/91) mukaan kemiallisiin aineisiin, jotka voivat aiheuttaa vaaraa sikiön kehitykselle tai raskaudelle. Näille alttiina oleva, raskaana oleva nainen on pyrittävä siirtämään muihin sopiviin tehtäviin, jollei vaaratekijää voida poistaa työolosuhteista. Jos hänelle ei kuitenkaan voida järjestää muuta työtä ja hän tästä syystä joutuu olemaan poissa työstään, hänellä on oikeus saada erityisäitiyslomaksi aika, jolta suoritetaan erityisäitiysrahaa (51, 52). Siten periaatteessa on tiedettävä, mikä on työpaikan altistustaso. Siitä kuinka usein mittauksia on suoritettava ei Suomessa ole määräyksiä. Meillä TYKS:ssä on ohjelma, jonka puitteissa kerran vuodessa mittaamme omilla laitteilla kunkin leikkaussalin ilokaasupitoisuuden. Lisäksi olemme käyttäneet Työterveyslaitoksen palveluita tarkistaaksemme ilokaasumittarimme tarkkuuden ja mitattaessa muiden inhalaatioanesteettien pitoisuuksia. Huoneilman ilokaasupitoisuus antaa jo sinänsäkin viitteitä siitä, että työtävät ovat oikeat, leikkaussaleissa on riittävä ilmasto ja että kaasunpoistosysteemit ja anestesia-laitteisto ovat kunnossa.

Ilokaasualtistuksen terveydelliset riskit

Riskeinä tutkimuksissa, joissa ei yleensä ole eroteltu eri tekijöiden vaikutuksia, on mitattu mm. hen-

kilökunnalla esiintyviä subjektiivisia oireita, suorituskykyä, keskenmenojen esiintymistä, lasten epämuodostumia, syöpää, maksavikoja, munuais-sairauksia, immuunifunktiota, neurologisia häiriöitä, hematologisia häiriöitä ja kuolleisuutta. Useat tutkimukset perustuvat pieniin aineistoihin, pelkätään kyselykaavakkeiden antamiin tarkistamattomiin tietoihin, mittaavat vanhan altistustason vaikutuksia ja useista tutkimuksista puuttuu asiallinen verrokkiryhmä (53). Selvimmät muutokset on todettu keskenmenoalttiudessa ja raskaaksituloherkkydessä. Vaikutukset on selvimmän pystytty osoittamaan ilokaasusedaatiota/analgesiaa käyttävällä hammashoitohenkilökunnalla (54-57) ja kättilöillä (58) silloin kun nämä eivät käytä kaasunpoistosysteemejä. Sitä vastoin suomalaisten anestesiologien ja lastenlääkärin keskenmenoalttiudessa ei ole todettu eroja (59). Myöskään sperman määrään tai laatuun ei leikkaussalityöskentelyllä ole todettu olevan vaikutusta (60).

Pitkäaikaiseen korkeaan altistukseen, mikä yleensä liittyy ilokaasun väärinkäyttöön huumaavana aineena tai vuotavaan laitteistoon, liittyy neurologisia muutoksia, lähinnä polyneuropatian kuva. Apinoilla pitkän ilokaasualtistuksen on todettu aiheuttavan selkäytimen takajuosteen degeneraatiota, samoin kuin muutoksia lateraalissa ja anteriorisissa kortikospinaalisissa ja spinocerebellaarisissa radoissa (61). Näitä voi kuitenkin esiintyä muutenkin raskaaseen N_2O -altistukseen liittyen hammashoitohenkilökunnalla (62).

Ilokaasun aiheuttama addiktiovaara

Varsinkin USA:ssa lääkintähenkilökunnan keskuudessa esiintyy ilokaasun väärinkäyttöä, mikä aiheuttaa neurologisia muutoksia polyneuropatian taudinkuvalla: käsissä ja jaloissa tunnottomuutta, ataksiaa, alaraajojen heikkoutta, rakon ja suoliston toimintahäiriöitä, muutoksia persoonallisuudessa ja muistihäiriöitä.

Ilokaasu ja luonnon tasapaino

Ilokaasu säilyy ilmakehässä 150 v, jossa sen pitoisuus kasvaa 0,3% vuodessa. Kaksi kolmasosaa ilokaasusta tulee luonnosta, jossa se on osa luonnon tyypin kiertoa. Yksi kolmasosa tulee lannoitteista, energiantuotannosta, autoista jne. Vain 1% N_2O :sta tulee maailmanlaajuisesti anestesiasta, joskin korkean elintason maissa lääkkeellisen N_2O :n päästöosuus on huomattavasti korkeampi.

Ilokaasu on vahva kasvihuonekaasu. Sen osuus ilmastoa lämmittävien yhdisteiden kokonaisvaikutuksesta on 0,05%, mutta sen vaikutus on 250-kermainen hiilidioksidiin verrattuna. Ilokaasu hajottaa myös stratosfääriin otsonikerrosta. Ilokaasun hajotessa fotolyysissä syntyy tyypen korkeampia oksideja (NO_x). Tällöin otsonin hajoaminen kiihtyy suhteessa sen muodostumiseen. Ilokaasun osuus otsonikerroksen hajoamisessa on arvioitu 70%:ksi (63).

Yhteenveto

Ilokaasu on nopea, hyvin ohjattavissa oleva halpa inhalaatioanesteetti, yleisesti käytetty peruskaasu, jonka käyttö vähentää muiden anesteettien tarvetta. Se on hyvä analgeetti mutta heikkotehoinen hypnootti. Tutkimustulokset puoltavat sen käyttöä edelleen anestesian osana (47, 64), mutta käyttö on harkittava potilaskohtaisesti. Haittavaikutuksina ilokaasulla on ilmapitoisten onteloiden laajentaminen, pahoinvointi ja oksentaminen sekä verenkuvamuutokset pitkäaikaisessa käytössä. Henkilökunta-altistus ja ympäristöasiat on otettava huomioon kuten muillakin inhalaatioanesteeteilla. N₂O:lla on siten edelleen vankka asema anestesiologiassa, mutta vuosien kuluessa sen käyttö tulee todennäköisesti vähemmään mutta tuskin kokonaan häviämään. Lähinnä xenon voisi sen korvata, mutta toistaiseksi kehitystyön esteenä on ollut xenonin kallis hinta (65, 66).

Kirjallisuusviitteet:

- Edmont I, Eger I. Nitrous oxide. London: Edward Arnold; 1985.
- Schirmer U. Lachgas. Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Anaesthesist* 1998; 47: 245-255.
- Berkowitz BA, Ngai SH, Finck AD. Nitrous oxide "analgesia": Resemblance to opiate action. *Science* 1976; 194: 967-968.
- Zacny JP, Conran A, Pardo H, ym. Effects of naloxone on nitrous oxide actions in healthy volunteers. *Pain* 1999; 83: 411-418.
- Zacny JP, Yajnik S, Coalson D, ym. Flumazenil may attenuate some subjective effects of nitrous oxide in humans: a preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 815-819.
- Fukuhara N, Ishikawa T, Kinoshita H, ym. Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1123-1129.
- Zhang C, Davies ME, Guo T-Z, 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: 1401-1407.
- Jevtovic Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, ym. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998; 4: 460-463.
- Fujinaga MM. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. (Pääkirjoitus). *Anaesthesia* 2000; 55: 311-314.
- Stenqvist O. Nitrous oxide kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 757-760.
- Brodsky JB, McKlveen RE, Zelcer J, Margary JJ. Diffusion hypoxia: a reappraisal using pulse oximetry. *J Clin Monit* 1988; 4: 244-246.
- Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, ym. Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo- and hypoventilation. *Br J Anaesth* 1993; 71: 189-193.
- Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, ym. Time course of mental and psychomotor effects of 30 per cent nitrous oxide during inhalation and recovery. *Anesthesiology* 1981; 54: 220-226.
- Yang JC, Clark WC, Ngai SH. Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxone in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 414-417.
- McKinney MS, Fee JP. Cardiovascular effects of 50% nitrous oxide in older adult patients anaesthetized with isoflurane or halothane. *Br J Anaesth* 1998; 80: 169-173.
- Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, ym. Nitrous oxide decreases the threshold for vasoconstriction less than sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 1995; 80: 1212-1216.
- Field LM, Dorrance DE, Krzeminska EK, Barsoum LZ. Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. *Br J Anaesth* 1993; 70: 154-159.
- Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG. Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 653-658.
- McKinlay J, Moss E. Pharmacology of drugs used in neuroanaesthesia. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 1999; 13: 499-510.
- 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; 85: 1055-1062.
- Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesth Analg* 1996; 83: 114-116.
- Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996; 76: 186-193.
- Mitchell V, Adams T, Calder I. Choice of cuff inflation medium during nitrous oxide anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54: 32-36.
- Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM. The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 753-756.
- Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 201-220.
- Keeling PA, Locke DA, Nunn JF, ym. Folinic acid protection against nitrous oxide teratogenicity in the rat. *Br J Anaesth* 1986; 58: 528-534.
- Crawford JS, Lewis M. Nitrous oxide in early human pregnancy. *Anaesthesia* 1986; 41: 900-905.
- Baden JM. Mutagenicity, carcinogenicity, and teratogenicity of nitrous oxide. In: Eger EII, editor. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Edward Arnold; 1985. p. 235-247.
- Neuman GG, Sidebotham G, Negoianu E, ym. Laparoscopy explosion hazards with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 78: 875-879.
- Aitola P, Airo I, Kaukinen S, Ylitalo P. Comparison of N₂O and CO₂ pneumoperitoneums during laparoscopic cholecystectomy with special reference to postoperative pain. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8: 140-144.

31. Jakobsson I, Heidvall M, Davidson S. The sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 411-414.
32. Taheri S, Eger EI, 2nd. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. *Anesth Analg* 1999; 89: 774-780.
33. Sun XG, Su F, Shi YQ, Lee C. The "second gas effect" is not a valid concept. *Anesth Analg* 1999; 88: 188-192.
34. Irestedt L. Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 771-772.
35. Salo M, Karjalainen S, Ruokola L. Postgraduate courses on nitrous oxide sedation in Finland since 1984. *SAAD Digest* 1997; 14: 9-11.
36. Baskett PJ. Nitrous oxide in pre-hospital care. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 775-776.
37. Scheinin B, Lindgren L, Scheinin TM. Peroperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery. *Br J Anaesth* 1990; 64: 154-158.
38. Krogh B, Jørn Jensen P, Henneberg SW, ym. Nitrous oxide does not influence operating conditions or postoperative course in colonic surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 55-57.
39. Pedersen FM, Wilken Jensen C, Knudsen F, ym. The influence of nitrous oxide on recovery of bowel function after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 692-696.
40. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993; 76: 1120-1133.
41. Sesso RM, Iunes Y, Melo AC. Myeloneuropathy following nitrous oxide anaesthesia in a patient with macrocytic anaemia. *Neuroradiology* 1999; 41: 588-590.
42. Flippo TS, Holder WD, Jr. Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B12 deficiency. *Arch Surg* 1993; 128: 1391-1395.
43. Hadzic A, Glab K, Sanborn KV, Thys DM. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 863-866.
44. Carmel R, Rabinowitz AP, Mazumder A. Metabolic evidence of cobalamin deficiency in bone marrow cells harvested for transplantation from donors given nitrous oxide. *Eur J Haematol* 1993; 50: 228-233.
45. Lederhaas G, Brock Utne JG, Negrin RS, ym. Is nitrous oxide safe for bone marrow harvest? *Anesth Analg* 1995; 80: 770-772.
46. Ros A. Lachgas bei Follikelpunktion und Spermiengewinnung. (Kysymys- ja vastauspalsta). *Anaesthetist* 2000; 49: 151-152.
47. Lampe GH, Wauk LZ, Donegan JH, ym. Effect on outcome of prolonged exposure of patients to nitrous oxide. *Anesth Analg* 1990; 71: 586-590.
48. Hoerauf K, Funk W, Harth M, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 215-219.
49. Jenstrup M, Fruergaard KO, Mortensen CR. Pollution with nitrous oxide using laryngeal mask or face mask. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 663-666.
50. Kanmura Y, Sakai J, Yoshinaka H, Shirao K. Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. *Anesthesiology* 1999; 90: 693-696.
51. Sairausvakuutusosaston ohje 30.5.1991/n:o 50 L: Kansaneläkelaitos; 1991.
52. Taskinen H. Ohjeet vaaran arvioimisesta erityisäitiysloman tarvetta harmittaessa. *Suomen lääkärilehti* 1991; 91: 1816-1819.
53. Buring JE, Hennekens CH, Mayrent SL, ym. Health experiences of operating room personnel. *Anesthesiology* 1985; 62: 325-330.
54. Cohen EN, Brown BW, Jr., Bruce DL, ym. A survey of anesthetic health hazards among dentists. *J Am Dent Assoc* 1975; 90: 1291-1296.
55. Cohen EN, Gift HC, Brown BW, ym. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 1980; 101: 21-31.
56. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, ym. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992; 327: 993-997.
57. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, ym. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531-538.
58. Ahlborg G, Jr., Axelsson G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 783-790.
59. Rosenberg PH, Vanttinen H. Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and paediatricians. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978; 22: 202-207.
60. Wyrobek AJ, Brodsky J, Gordon L, ym. Sperm studies in anesthesiologists. *Anesthesiology* 1981; 55: 527-532.
61. Brodsky JB. Toxicity of nitrous oxide. In: Eger EII, editor. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Edward Arnold; 1985. p. 259-279.
62. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW, Jr., ym. Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals. *Anesth Analg* 1981; 60: 297-301.
63. Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth* 1989; 63: 645-647.
64. Eger EII, Lampe GH, Wauk LZ, ym. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg* 1990; 71: 575-585.
65. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1995; 74: 670-673.
66. Kawaguchi T, Mashimo T, Yagi M, ym. Xenon is another laughing gas. [Kirje]. *Can J Anaesth* 1996; 43: 641-642.

Matti Salo, professori, va ylilääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö, TYKS
PI 52, 20521 Turku
Sähköposti: matti.salo@tyks.fi