

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI



İSOFLURANIN PEDIATRİK ANESTEZİDE
İNDÜKSİYON VE DERLENME ÖZELLİKLERİNİN
HALOTHAN İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müslüm ŞAHİN /

ESKİŞEHİR - 1991

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| KISALTMALAR DİZİNİ | i |
| I - GİRİŞ | 1 |
| II - GENEL BİLGİLER | 2 |
| A - İSOFLURAN | 2 |
| a - Tarihçe | 2 |
| b - Fiziksel Özellikler | 3 |
| 1 - Isofluranın anestezi indüksiyonundaki konsantrasyonu ve dağılımı | 5 |
| c - Sistemik Etkiler | 6 |
| 1 - Merkez sinir sistemine etkisi | 6 |
| 2 - Kardiovasküler sisteme etkisi | 7 |
| 3 - Solunum sistemine etkisi | 9 |
| 4 - Nöromusküler etkisi | 10 |
| 5 - Karaciğer üzerine etkisi | 10 |
| 6 - Böbrek üzerine etkisi | 11 |
| 7 - Diğer organlara etkisi | 11 |
| 8 - Karsinojen etkisi | 12 |
| 9 - Hormonal etkisi | 12 |
| III - GEREÇ VE YÖNTEM | 13 |
| IV - BULGULAR | 20 |
| V - TARTIŞMA | 31 |
| VI - SONUÇ | 36 |
| VII - ÖZET | 38 |
| VIII - KAYNAKLAR | 40 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | | |
|-------------------|---|--|
| N ₂ O | - | Azot protoksid |
| O ₂ | - | Oksijen |
| M.A.C. | - | Minimal alveoler konsantrasyon |
| CO ₂ | - | Karbondioksit |
| PaCO ₂ | - | Parsiyel karbondioksit |
| S.G.O.T | - | Serum glutamic oksalasetik transaminaz |
| S.G.P.T | - | Serum glutamic piruvik transaminaz |
| L.D.H | - | Lakdic dehidrogenaz |
| A.S.A | - | Amerikan Anesteziistler Cemiyeti |
| T | - | Tonsillektomi |
| A | - | Adenoidektomi |
| P.S | - | Parasentez |
| V.T | - | Ventilasyon tüpü |
| P.E.K.K.E | - | Planlı ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu |
| D.K.Ç | - | Doğuştan kalça çıkığı |
| S.S.V.L | - | Sol spermatik ven ligasyonu |
| A.R.İ.F | - | Açık redüksiyon internal fiksasyon |
| İ.V | - | İntravenöz |
| İ.M | - | İntramüsküler |
| SKB | - | Sistolik kan basıncı |
| DKB | - | Diastolik kan basıncı |
| EKG | - | Elektrokardiografi |
| TA | - | Tansiyon arter |
| S | - | Sistolik |
| D | - | Diastolik |
| K | - | Kız |
| E | - | Erkek |
| KBB | - | Kulak boğaz burun |
| NRŞ | - | Nöroşirürji |
| Kas. | - | Kasılma |
| Ağl. | - | Ağlama |
| Aji. | - | Ajitasyon |

I. GİRİŞ

Genel anesteziye yaygın biçimde kullanılan halothan ve enfluran gibi volatil anestetiklerin bazı olumsuz etkileri nedeni ile araştırmacılar daha güvenli ve etkin bir ajan arayışına yönelmişlerdir. İlk kez R.C. Terrel tarafından 1965 yılında sentez edilen isofluran üzerindeki çalışmalar giderek yoğunlaşmış ve 1979 da klinik uygulamaya geçilmiştir (1,2,3,4,5).

Isofluran, özellikle hemodinamik stabilite ve serebral otonöregülasyonu koruyucu etkilerinden dolayı, halothan ve enflurana belirgin üstünlük sağlamış ve yaygın kullanım alanı bulmuştur (1,2,3,4,5).

Pediyatrik cerrahide isofluran anestezi üzerine yapılan çalışmalar, bu ajanın diğer ajanlarla karşılaştırıldığında, olumlu ve olumsuz yönleri olduğunu göstermiştir.

Ülkemiz için oldukça yeni olan bu ajanın pediyatrik anesteziye klinik değerini halothan ile karşılaştırmalı olarak saptamak amacıyla kliniğimizde bu çalışmayı gerçekleştirdik.

II. GENEL BİLGİLER

A. İSOFLURAN

a - Tarihçe

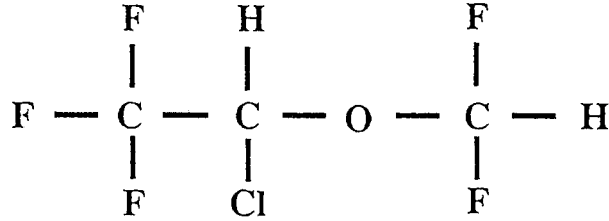
İlk defa 1965 yılında Dr. Ross Terrel ve arkadaşlarınca enfluranın bir izomeri olarak (347. bileşik) bulunan isofluranın tek başına sentez edilmesi ve saflaştırılması güç olmuştur (1,2,3,5). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan sonra insanlar üzerinde de araştırılmış ve diğer volatil anestetiklere daha üstün olabileceği kanısına varılmıştır (1).

İlk kez 1971' de W.C. Stevens tarafından California Üniversitesinde klinik uygulamaya geçilmiş (1,4), ancak karsinojenik potansiyeline ilişkin kuşkular nedeni ile U.S.Federal Drug Administration tarafından klinik çalışmalar durdurulmuştur (1,4,5). 1975' te Corbett tarafından yapılan çalışmalarda da hepatokarsinojen olduğu ileri sürülmüş, ancak daha sonra 1978 yılında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla bu tez çürütülmüş ve 1979' da U.S. Federal Drug Administration tarafından klinik kullanıma izin verilmiştir (1,2,3,4). Böylece bu tarihten itibaren isofluranın kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.

b - Fiziksel Özellikleri

İsofluran, enfluranın bir izomeri olup birçok fiziksel özellikleri bakımından enflurana çok benzeyen bir metil etil eterdir (1,2,3,4,5).

1. Chloro- 2,2,2-trifluroethyl difluoromethyl ether şeklinde formüle edilen isofluranın şekil I' de açık formülü görülmektedir.



Şekil I: İsofluranın açık formülü

Tablo I: İsofluranın Fiziksel Özellikleri (1,2)

| | |
|---|-------------------------|
| Mol ağırlığı | 184.5 |
| Özgül ağırlığı | 1.50 |
| Kaynama noktası | 48.5 |
| Buhar basıncı (20 °C) mmHg | 240 |
| Laboratuvar koşullarında O ₂ de minimum yanma konsantrasyonu % 70 N ₂ O + % 30 O ₂ ile | 7 |
| Korunma | Gerekmez |
| Sodalime stabilitesi | Stabil |
| Ultraviyole ışığında | Stabil |
| Koku | Keskin, acı (Eter gibi) |
| Metallerle | Etkileşmez |
| Alkalide | Stabil |
| Patlayıcılığı | Yok |

Tablo II: İsofluranın çözünlükleri (1,2)

| | |
|-------------------------------|------|
| 37 °C' de Kan / gaz | 1.4 |
| Oda sıcaklığında kauçuk / gaz | 62 |
| Beyin / gaz | 3.65 |
| Yağ / gaz (Fat.) | 94.5 |
| Yağ / gaz (Oil.) | 97.8 |
| Karaciğer / gaz | 5.6 |
| Kas / gaz | 5.6 |
| Su / gaz | 0.6 |

İsofluran, yapısındaki 5 florin ve 1 clorin ile yanmaz özelliği kazanmış bir ajandır. Açık renk şişelerde indirekt güneş ışığına 5 yıl dayanıklı olup ultraviole ışınına 30 saat maruz kaldığında stabilitesini muhafaza eder. Hafif eterimsi bir kokusu vardır. Metallerle etkileşmez. İçerisinde koruyucu özellikli kimyasal stabilizatör madde yoktur. Buhar basıncının enflurandan çok halothana yakın oluşu pratikte kullanılan vaporizörlerin birbirine karıştırılmasına neden olabilir (1,3).

Minimal Alveoler Konsantrasyon (M.A.C) değeri erişkinlerde % 100 O₂ ile % 1.15 dir. % 70 N₂O + % 30 O₂ ile kullanıldığında bu değer % 50 kadar azalır (1,3). M.A.C. değeri yaşla ilgili olup, yaş ilerledikçe düşer (3,6). Çocuklarda ise yüksektir (7). Cameron ve Robinson' un yapmış olduğu çalışmalara göre yenidoğan ve çocuklardaki M.A.C. değerleri aşağıda gösterilmiştir.

Tablo III: İsofluranın çeşitli yaşlardaki çocuklarda M.A.C. değerleri (7)

| | |
|--------------------------|--------|
| 0 - 1 Aylıktaki bebekler | % 1.6 |
| 1 - 6 " " | % 1.87 |
| 6 - 12 " " | % 1.8 |
| 1 - 3 Yaşındaki çocuklar | % 1.6 |
| 3 - 6 " " | % 1.6 |

Tablo IV: Çeşitli yaşlardaki erişkinlerde isofluranın N₂O siz ve % 70 N₂O ile verildiğinde ölçülen M.A.C değerleri

| | | | | |
|---------------|---------------|-------------------------|-----|---------------|
| Gençlerde | % 1.28 ± 0.01 | + % 70 N ₂ O | ile | % 0.56 ± 0.07 |
| Orta yaşlarda | % 1.15 ± 0.06 | + % 70 N ₂ O | ile | % 0.50 ± 0.07 |
| Yaşlılarda | % 1.05 ± 0.05 | + % 70 N ₂ O | ile | % 0.37 ± 0.04 |

1 - İsofluranın anestezi indüksiyonundaki konsantrasyonu ve dağılımı

İsofluranın kan/gaz çözünürlük katsayısının diğer volatil ajanlardan düşük oluşu, anestezi indüksiyonunun hızlı ve derlenmenin daha çabuk olmasına neden olur (1,2,3). Alveoler konsantrasyon, anestezinin ilk 5 - 10 dakikasında inspire olan oranın % 50' sine ulaşır (1,3,5). İndüksiyonda M.A.C. dan % 50 daha fazla alveoler konsantrasyona ulaşılması gerekmektedir. Böylece % 70 N₂O ile % 1.1 isofluran, N₂O siz ise % 1.7 isofluran verildiğinde indüksiyon için yeterlidir (1). İndüksiyon düşük M.A.C. düzeylerinden başlayıp kısa aralıklarla yükseltilerek ve belirli pick konsantrasyonuna ulaşılması ile sağlanır (1,8). Bu değere % 0.25 ile başlanıp % 3.4 e kadar yükseltilerek ulaşılabilir. % 2.2 ile % 3.4 arasında yükseltilerek verildiğinde ise hızlı bir indüksiyon sağlanmış olur. İdame doz için ise % 70 N₂O ile % 1.3 - 1.4 arasında veya N₂O siz % 2 - 2.1 arasında isofluran vermek gerekmektedir (1).

İsofluranın indüksiyon esnasında keskin kokusu ve irritan etkisi nedeni ile hastada nefes tutma, öksürük, laringospazm gibi yan etkilerinin oluştuğu görülmektedir. Uygun alveoler ventilasyonla verildiğinde arteryel basıncın hızla düştüğü görülür. Buna bağlı olarak derlenmede hızlıdır (1,3,4,5,8,9,10,11,12). Fakat anestezi süresinin de derlenmeyi etkilediği bilinmektedir (1,12).

Kan doku solubilitésinin düşük olması ve metabolik solubilitésini nedeni ile oluşturduğu metabolik ürünler minimal düzeydedir (3). Yaklaşık olarak absorbe edilen dozun % 0.17 si metabolize edilmektedir (5,12). Metabolizması oksidasyonla

diflorometanol ve trifloro asetik asit oluşması şeklindedir. Minimal düzeyde metabolize olması nedeni ile uzun süren uygulamalardan sonra bile serum floride iyon konsantrasyonu çok düşük bulunmuştur. Bunun içindir ki hepatik ve renal toksisitesi yok sayılır (1,5).

c - Sistemik Etkiler

1- Merkez sinir sistemine etkisi

Merkez sinir sistemine yapmış olduğu olumlu etkileri, bu ajanın özellikle tercih edilmesini sağlar. Doza bağımlı olarak santral sinir sistemi depresyonu yapar. % 0.25 M.A.C. da amnezi gelişir (1). Yüksek anestetik konsantrasyonlarda, isofluran anestezisi esnasında hipokapni ya da yüksek sesli uyarılarla izomeri olan enfluran gibi konvulsif etki oluşturmaz (1,3).

İnhalasyon anestetikleri barbitüratlara göre kafa içi basıncını daha fazla arttırmazlar (13). İsofluran ve halothan serebrovasküler etkileri bakımından birbirlerinden farklı özelliklere sahiptir. İsofluranın intrakranial basınçta belirgin bir artışa neden olmadığı (1,3,13,14,15,16,17) hiperventilasyonla intrakranial basınçta önemli derecede düşme sağladığı belirtilmiştir (18). Köpeklerde yapılan bir çalışmada, isofluran anestezisi ile diğer volatil anestetiklere göre intrakranial basıncın daha az arttığı gözlenmiştir (19). Bir diğer çalışmada ise isofluran, intrakranial basıncı en az arttıran inhalasyon anestetigi olarak bildirilmiş, bu artışı da hiperventilasyon uygulayıp hipokapni meydana getirerek ortadan kaldırmak mümkün olmuştur (14). Böylece isofluranın bilinen vazodilatör etkisini de hiperventilasyonla yok etmek mümkündür.

Yapılan çalışmalarla isofluranın 1 M.A.C. düzeyinde verildiğinde serebral kan akımında herhangi bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (15,17).

CO₂ miktarının da serebral kan akımına etkisi vardır. İsofluran anestezisi sırasında CO₂ basıncında meydana gelen artış, serebral kan akımını ileri derecede arttırırken PaCO₂ in düşmeside serebral kan akımında önemli düzeyde düşüşe neden olur ve bu düşüş N₂O ile olandan daha fazladır (20).

İsofluranın serebral metabolik etkilerinin barbitüratlara benzer derecede serebral koruma sağladığı bildirilmiştir. Hipoksemi ve iskemiye karşı isofluran, muhtemelen elektriksel aktiviteyi ve serebral metabolizmayı deprese ederek serebral korumayı sağlayabilmektedir (21).

Kan gaz çözünürlüğünün düşük olması, hızlı derlenmeyi ve postoperatif nörolojik fonksiyonlarının daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Uzun süreli isofluran anestezisi uygulanan hastalarda entellektüel fonksiyonlarda kalıcı bir azalma görülmemiştir. Fakat derlenmenin süresini geciktirebilir. Derlenmede mental dönüşte hızlıdır. Eliminasyonun daha hızlı oluşu, postoperatif derlenmenin de hızlı olmasına neden olur. Buna bağlı olarak da nörolojik fonksiyonlar daha erken değerlendirilebilir. Bir diğer olumlu yönü de derlenmede bulantı kusma komplikasyonunun daha az görülmesidir (1).

Derlenmedeki tüm bu olumlu özellikleri nedeniyle isofluran intrakranial cerrahide önemli bir avantaj olarak görülmektedir ve diğer volatil anestetiklere tercih sebebidir.

2 - Kardiovasküler sisteme etkisi

İsofluran kalbin kontraktilitesini deprese eden bir ajandır (1,3,5,9,22,23,24). Bu depresyon kedilerin kalp kası üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25). İsofluranın kalp kasına yaptığı depresif etkisi halothandan daha az olup (9,26) enflurandan fazla olduğunu öne süren yayınlarda dikkati çekmektedir (3,5,22). Bu etkilerde doza bağlı olarak artmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, isofluran anestezisinin myokard fonksiyonunu halothana göre daha iyi koruduğu (27), ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşün halothandan daha az olduğu bildirilmiştir (28).

Sistemik arteriyollerdeki dilatasyon etkisi ile beraber koroner vazodilatasyona da neden olur (5). Myokardı katekolaminlere karşı duyarlılaştırma özelliği çok azdır (3,5) ve bu özelliğinden dolayı kalbin ritminin de stabil düzeyde kalmasını sağlar. Bu olumlu etkilerinden dolayı halothana göre iyi bir avantaj sağlar ve diğer volatil anestetiklerden daha güçlü olduğu da ortaya çıkmaktadır (3).

Yapılan çalışmalarda myokardın O₂ tüketimini azalttığından bahsedilmektedir.

Köpeklerde yapılan çalışmalarda myokardın O₂ tüketimini azalttığı, koroner vasküler direnci düşürdüğü, koroner kan akımını değiştirmedeği, koroner venöz O₂ saturasyonunu da arttırdığı gözlenmiştir (1,3).

Klinik konsantrasyonlarda kalbi deprese etmese de, yine de kan basıncında düşmeye sebep olur. Eğer derin anestezi uygulanıyorsa, cerrahi stümlüs bu basınç düşüşünü önler. Yüksek konsantrasyonlarda da kardiovasküler kollaps oluşabilir (1).

Prametüre doğan bebeklerde yapılan bir çalışmada sistolik arteryel basınç ve ortalama arteryel basıncın kontrol değerlerine göre önemli derecede düştüğü, kalb atım hızında ise belirli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (29). Cerrahi stümlasyonlarla kan basıncındaki düşüş de ortadan kalkarak normal değerlere gelir. Kardiak cerrahiye giden pediatrik vakalarda da minimal derecede kardiovasküler depresyon yaptığı gözlenmiştir (24). Hayvan çalışmalarında, yeni doğan tavşan yavrularında ve infantlarda isofluranın myokartta yapmış olduğu depresyon ve hipotansiyon, erişkin tavşanlarda yaptığı depresyon ve hipertansiyondan daha azdır (23).

Erişkinlerde, isofluranın kardiovasküler etkileri konusunda birçok yazarın ortak görüşü kalb atım hızında artış ve kan basıncında düşüş oluşturduğu yönündedir. Burada stroke volüm azalmakta, ancak kalb hızındaki artışla kardiak out-put korunmaktadır (3). Pediatrik olgularda yapılan benzer çalışmalarda da kalb atım hızında artış ve kan basıncında düşüş saptanmıştır (30).

İsofluran, anestezi süresince kalbin ritminin etkilenmediği ve stabil kaldığı görülmüş, bazen de his-purkinje liflerindeki iletimin yavaşlamamasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (3,31). Atrial, nodal ya da ventriküler aritmilerin insidensi, isofluranla preoperatif değerlerin üstüne çıkmaz (1,3). Spontan aritmiler çok nadir de olsa isofluranla da meydana gelebilir ama bunlar halothanla görüldüğünden çok daha azdır (3). W.R. Casson yaptığı bir çalışmada, isofluranın aritmi insidensinin halothandan daha az olduğunu, kalb atım hızının ise halothandan biraz daha fazla arttığını göstermiştir (31). Epinefrin ve diğer sempatomimetik ilaçlar kullanıldığında da aritmi çıkma olasılığı isofluranda halothandan daha azdır (3).

İsofluran Adenizin Mono Fosfat (A.M.P) yapımını artırır ve vasküler düz kasları

da relakse eder (3). Periferik vasküler sistemde vazodilatasyon oluşturur ve buna bağlı olarak total periferik direnç azalır, kan basıncı düşer (1,3,32). Santral venöz basınç değişmez ya da minimum seviyede artar. Kardiovasküler emniyet sınırları, diğer inhalasyon anestetiklerden daha fazladır. Pulmoner hemodinamik üzerinde de hemen hemen hiç etkisi yoktur.

3 - Solunum sistemine etkisi

İsofluran, keskin kokusu nedeniyle solunum yollarında irritasyona, nefes tutma, öksürük ve laringospazma neden olabilen bir ajandır (1,3). Hipoksiye ventilatuvar cevabı belirgin olarak deprese eder (1,3).

Respiratuvar depresiftir (1,2,3,4,5,33,34). Bu depresyon N_2O suz verildiğinde daha fazla görülmüştür (33). M.A.C. yükseltildiğinde ve anestezi derinliği arttırıldığında halothandan daha fazla depresyon oluşur. Ventilasyon ajanının miktarıyla orantılı olup ajan konsantrasyonu arttıkça depresyon olma olasılığı daha da artar ve anestezi derinleştikçe $PaCO_2$ de yükselir (1,4). Tidal volüm düşer, ventilasyon sayısı artar (1,3,5). Ajanın dozu ile birlikte cerrahi stümülyasyonun da ventilasyon sayısını arttırıcı etkisi vardır (1,4,33).

Total Akciğer kompliansında ve rezidüel volümde küçük düşüşler yapar (3,4,35). İsofluran anestezisi sırasında respiratuvar rezistansı bronkomotor tonüsteki değişmeden ziyade, akciğer volümündeki azalmadan kaynaklandığı sanılmaktadır. Yapay olarak bronkokonstriksiyon oluşturulan çalışmalarda ise isofluranın bronşial düz kasları gevşettiği, bu özelliğinden dolayı da halothanla aynı düzeyde olduğu bildirilmiştir (36).

Pulmoner dolaşım üzerine minimal etkileri vardır ve pulmoner vazodilatatördür (3). İyi bir bronkodilatatör olan isofluranın bu olumlu yönleri, astımlı olan hastalarda rahatlıkla kullanılabilmesi ile kanıtlanmaktadır. İki gün gibi uzun süre status astmatikus tedavisinde herhangi bir komplikasyon çıkarmadan başarıyla uygulandığı da literatürde bildirilmiştir (37).

İsofluranın bronkomotör tonüste artışa neden olmadığı, aksine azalmaya eğilimi olduğu Heneghan'ın (37,38) çalışmasında belirtilmiştir.

İsofluranın vücuttan atılışı da yine solunum yolu ile olmaktadır.

4 - Nöromusküler etkileri

İsofluran, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyalize eder (1). Doz artırıldığında nöromusküler iletimde depresyon yapar ve iyi bir kas gevşemesi sağlar (1,3,5). Relaksasyon özelliği diğer inhalasyon anestetiklerden daha güçlüdür (1). İsofluran anestezisi altında pancronium, gallamin, süksinilkolin ve d-tüboküarin ile oluşturulan nöromusküler bloğun halothan anestezisindeki bloktan daha etkin olduğu gösterilmiştir (11). 1 M.A.C düzeyinde verildiğinde tetanik cevabı halothandan daha fazla deprese eder (1). Yüksek konsantrasyonlarda kas gevşeticilerine olan ihtiyaç da azalır (39).

İn vivo olarak isofluran, süksinilkolinin etkisini enfluran ve halothandan daha fazla artırır (1). Bu kas kan akımındaki artış nedeniyle nöromusküler kavşağa daha hızlı ve daha fazla miktarda süksinilkolin gelmesiyle açıklanmaktadır (3). Ayrıca plazmakolinesterazın süksinilkolini parçalaması için gereken süre de kısalmıştır (1).

5 - Karaciğer üzerine etkisi

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda isofluranın hepatotoksik olmadığı bildirilmiştir (1). İsofluran anestezisi sonrasında S.G.O.T, S.G.P.T, L.D.H ve Alkalen Fosfataz gibi karaciğer enzim düzeylerinde bir artışa rastlanmamıştır (1,3). Bu nedenle, karaciğer patolojisi olanlarda veya daha önceden halojenli anestetik alanlarda isofluran kullanılmasının hiç bir sakıncası yoktur, kontrendike değildir (3).

İsofluranın total karaciğer kan akımını ve portal kan akımını azaltıcı, hepatic arteriyel kan akımını da arttırıcı etkisi vardır. Ancak karaciğer kan akımında meydana gelen bu değişiklikler halothandan daha az olarak görülmektedir ve halothana göre daha

stabil olduğu bildirilmiştir (40).

6 - Böbrek üzerine etkisi

İsofluranın nefrotoksik olmadığı belirtilmektedir (1). İnorganik floridlere transformasyonu hafif düzeyde olup hayvanlarda ve insanlarda anestezi sonrası fonksiyonel ve patolojik böbrek hasarlarına neden olmaz (1,3). Anestezi esnasında böbrek üzerinde bazı anlamsız değişiklikler görülmesine rağmen anestezi sonrasında ise bu değişikliklerin normale döndüğü, böbreğin de eski halini aldığı saptanmıştır (3).

İsofluran, glomeruler filtrasyon hızını (% 30-50), böbrek kan akımını (% 40-60) ve idrar kan akım hızını (% 34) azaltır (1,3). Böbrekte, patolojisi olanlarda emniyetle kullanılabilir, herhangi bir kontrendikasyon söz konusu değildir (3).

7 - Diğer organlara etkisi

Çocuklarda göz içi basıncını arttırmadığı bildirilmekte ise de (41) erişkinlerde göz içi basıncı ile ilgili yeterli bilgi elde edilememiştir.

Uterus kasları üzerinde yaptığı relakse edici etkisi ve vazodilatasyon nedeniyle atoni meydana getirebileceği ve kanamaları arttıracığından dolayı sectiolarda ve kanamalı vakalarda çok dikkatli kullanılması önerilmektedir (1).

Postnatal sürvi, abortus ve döllenme üzerinde yapılan hayvan deney çalışmalarında da isofluranın olumsuz bir etkisine rastlanmadığını bildiren yayınlarda vardır (42). Bu konuda insanlar üzerinde çalışmalar yetersiz olup tatmin edici bilgi alınamamıştır.

İsofluranın malign hipertermi meydana getirmediği söylenilmekte ise de 1987'de bir vaka da malign hipertermi görülmüş, alınan biopsi sonucu ile oluşan patolojinin muhtemelen isofluranla geliştiği bildirilmiştir (43).

8 - Karsinojen etkisi

İsofluran karsinojenik etkileri hakkında değişik yorumlar ileri sürülmesine rağmen, birçok araştırmacının ortak görüşü karsinojenik olmadığı yönündedir. Corbett ve arkadaşları karaciğer üzerine karsinojenik olduğunu iddia etmişlerse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu fikir kabul görmemiştir (1). Yapılan çeşitli araştırmalarda isofluranın karaciğer ve böbrek üzerinde kanser yapıcı olumsuz bir etkisi gösterilememiştir (1,2,3,9,44). Ancak Steves' in farelerde yaptığı çalışmalarda, isofluranın karaciğer üzerinde hafif bir dejeneratif etkisi olduğu bildirilmiştir (45). Eger ve arkadaşları da farelerde tesbit ettikleri karsinojenik bulguların kontrol grubunda da görülmesi üzerine, isofluranın karsinojenik olmadığını belirtmişlerdir (46).

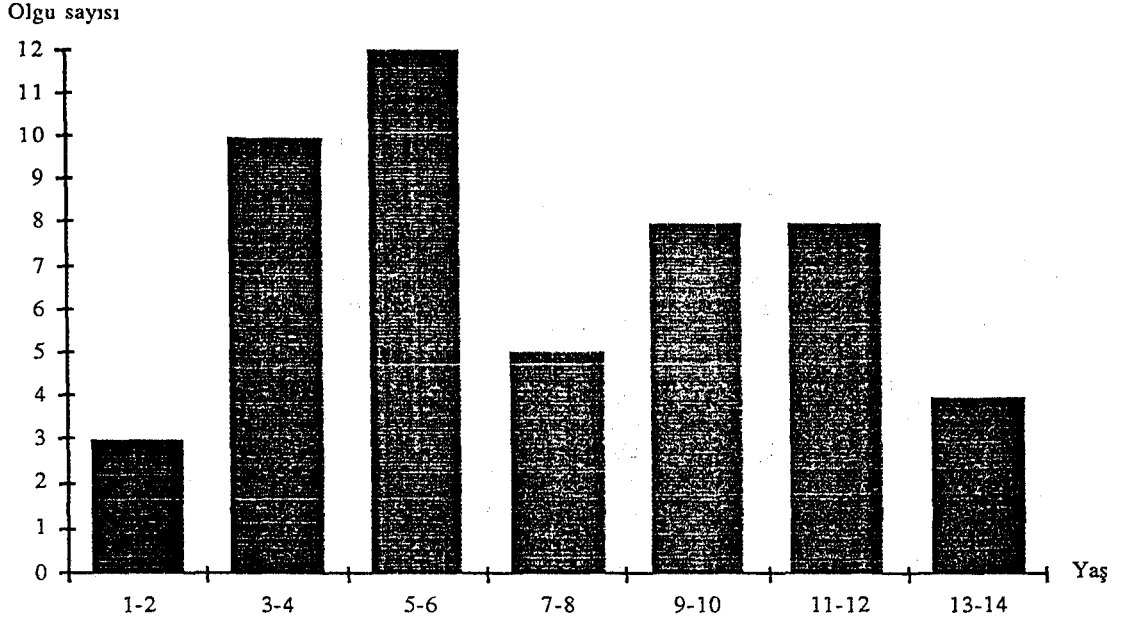
9 - Hormonal etkisi

İsofluran anestezisi sırasında büyüme hormonu ve kortizon kan düzeylerinin arttığı, plazma insulin düzeylerinde de önemli derecede bir artış olmadığı, cerrahi stümülüs ile kan dolaşımındaki tiroksin düzeyinde bir miktar artış saptandığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (3).

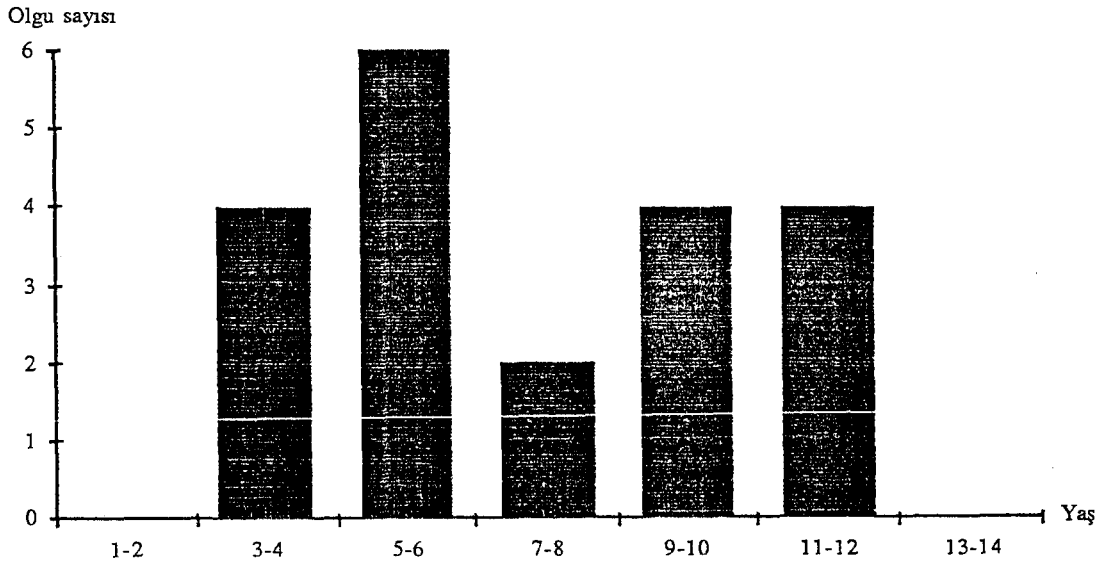
III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezioloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında değişik cerrahiye giden 70 çocuk üzerinde isofluran ve halothan anestezisi uygulanarak gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına alınan çocukların yaşları 2-14 arasında olup 29' u kız, 41' i ise erkekti. Hastaların tümü ASA Klasifikasyonuna göre I. gruba dahil olup operasyona neden patolojileri dışında herhangi sistemik bir hastalığı olmayan çocuklardan oluştu. 70 pediatrik hastanın 50 sine (30 erkek, 20 kız) isofluran, 20 sine de (11 erkek, 9 kız) halothan uygulandı. Isofluran çalışmasına alınan pediatrik hastaların yaş ortalaması 7.280 (yıl) olup ağırlık ortalaması ise 23.150 kg. dı. Halothan çalışmasına alınan pediatrik hastaların yaş ortalaması 7.300 (yıl), ağırlık ortalaması ise 22.375 kg.dı.

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı grafik I ve II de gösterilmektedir.



Grafik I: İsofluran alan olguların yaş gruplarına göre dağılımı.



Grafik II: Halothan alan olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

Tablo V: Olguların ağırlık gruplarına göre dağılımı.

| Ağırlık Grupları (kg) | 11 - 15 | 16 - 20 | 21 - 25 | 26 - 30 | 31 - 35 | 36 - 40 | 41 - 45 | Toplam |
|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| ISOFLURAN alan hastalar (sayı) | 9 | 14 | 10 | 9 | 4 | 3 | 1 | 50 |
| HALOTHAN alan hastalar (sayı) | 2 | 11 | 1 | 4 | — | 2 | — | 20 |

Tüm hastalara uygulanan cerrahi türe göre, isofluran ve halothan alan grupların dağılımları da Tablo VI ve Tablo VII de gösterilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan pediatrik hastaların tümündeki anestezi uygulamaları yarı kapalı dolaşımli devre ile isotek ve halotek vaporizörleri ile bulunan ohio ve ohmeda marka anestezi cihazları ile yapıldı.

Tablo VI: İsofluran uygulanan pediatrik olgularda cerrahi tipleri.

| Cerrahi bölümü | Operasyon çeşidi | Adet | | |
|----------------|------------------------------------|------|---|--------|
| | | K | E | Toplam |
| KBB | Adeonid | 1 | 4 | 5 |
| | T + A | 6 | 3 | 9 |
| | T + A + PS | - | 1 | 1 |
| | T + A + PS + VT | - | 1 | 1 |
| | T + A + PS + VT + Sinüs ponksiyonu | - | 1 | 1 |
| | T + Sinüs ponksiyonu | 1 | - | 1 |
| | Sinüs ponksiyonu | - | 1 | 1 |
| | A + PS | 2 | 1 | 3 |
| | A + PS + VT | 1 | 2 | 3 |
| | A + VT | 1 | - | 1 |
| | Kitle ekstirpasyonu | 2 | 1 | 3 |
| | Tympanoplasti | 2 | - | 2 |
| | | | | |
| Göz | Sklera da kitle | - | 1 | 1 |
| | P.EKKE | - | 1 | 1 |
| | Şaşılık | - | 1 | 1 |
| | | | | |
| Üroloji | SSVL | - | 1 | 1 |
| | Orchiopeksi | - | 3 | 3 |
| | Sistoskopi + Sünnet | - | 1 | 1 |
| | Hypospadias onarımı | - | 1 | 1 |
| | Kordon kistektomi | - | 1 | 1 |
| | Sistoskopi + Dilatasyon | 1 | - | 1 |
| | | | | |
| Ortopedi | DKÇ | 1 | 1 | 2 |
| | Cilt grefti | 1 | - | 1 |
| | Asiloplasti | - | 1 | 1 |
| | Plak çıkarılması | - | 1 | 1 |
| | | | | |
| NRŞ | Craniumda litik lezyon | 1 | - | 1 |
| | Duraplasti | - | 1 | 1 |
| Genel Cer. | Batında kitle | 1 | 1 | 2 |
| | | | | |

Tablo VII: Halothan uygulanan pediatrik olgularda cerrahi tipleri.

| Cerrahi bölümü | Operasyon çeşidi | Adet | | |
|----------------|--|------|---|--------|
| | | K | E | Toplam |
| KBB | T + A | 4 | 2 | 6 |
| | T + A + PS | - | 1 | 1 |
| | T + A + PS + VT | - | 1 | 1 |
| | A + PS + VT + Sinüs ponksiyonu | - | 1 | 1 |
| | A + Facial sinir dekompresyonu | - | 1 | 1 |
| | Direkt laringoskopi + Polip extirpasyonu | 1 | - | 1 |
| | Nasal Polip extirpasyonu | 1 | - | 1 |
| | Radikal masteidektomi | 1 | - | 1 |
| | Boyunda kitle extirpasyonu | - | 1 | 1 |
| | | | | |
| Ortopedi | Plak çıkarılması | 1 | - | 1 |
| | A.R.İ.F. | - | 1 | 1 |
| | DKÇ | 1 | - | 1 |
| | Metotarsus primeus varus | - | 1 | 1 |
| | | | | |
| Ürdoloji | Orchiopeksi | - | 1 | 1 |
| | | | | |
| NRŞ | Cranioplasti | - | 1 | 1 |
| | | | | |

Operasyondan bir gün önce genel tıbbi muayeneleri yapılan hastalara premedikasyon amacıyla atropin sülfat (0.015mg/kg) ile diazepam (0.2mg/kg) operasyondan 30-60 dk önce i.m. uygulandı. Operasyon odasına alınan pediatrik hastaların 50 sine isofluran anestezi indüksiyonu, 20 sine de kontrol amacıyla halothan anestezi indüksiyonu planlandı.

Tüm hastalara indüksiyondan önce kardiyak monitorizasyon amacıyla göğüs elektrotları takıldı. D₂ derivasyonundan kardiyak ritim izlenerek elektrokardiografik kayıtlar yapıldı ve kalp atım hızları (K.A.H.) saptandı. Kan basıncı noninvasif teknikle kola uygulanan manşonla sistolik ve diastolik olarak mekanik aneroid ölçümler yapıp tüm hastaların preoperatif kan basınçları başlangıç değeri olarak kaydedildi. Kontrol kayıtlar

yapıldıktan sonra uygun bir maske ile % 65 N₂O + % 35 O₂ içinde isofluran inhalasyon anesteziği 50 hastaya başlangıçta % 1 konsantrasyonlarda bir dakika süre ile, daha sonra % 2 konsantrasyonlarda bilinç kayboluncaya kadar uygulandı. Halothan grubundaki 20 hastaya da aynı şekilde, aynı dakika ve konsantrasyonlarda uygulama yapıldı. Hastanın anestezi indüksiyonuna başladığı dakikadan itibaren kirpik refleksi kayboluncaya kadar geçen zaman, sözlü uyarılara cevap alınmaması, bilincin kayboluş kriteri olarak kabul edilip, bilincin kaybolma süresi de saniye üzerinden değerlendirilip kaydedildi. Bu arada kardiyak ritm monitörden izlendi. İnhalasyon anestetiklerinin verildiği konsantrasyonlarda hastanın gösterdiği reaksiyonlar tolerasyon olarak kabul edildi. Bilinç kaybı oluncaya kadar olabilecek komplikasyonlar gözlemlendi. Bunlar, öksürük, nefes tutma, bulantı, kusma, laringospazm, sekresyon veya bunların dışında olabilecek komplikasyonlardı.

Bilinç kaybını takiben D₂ derivasyonunda elektrokardiogram, kalp atım hızı ve kan basınçları sistolik ve diastolik olarak ölçülüp kaydedildi. Bundan sonra el üzerinden uygun bir vane intravenöz kanül girilerek damar yolu açıldı. 1/3 Serum Fizyolojik veya % 5 Dextroz içeren serumlar ile intravenöz infüzyona başlandı. İntravenöz damar yolunun bilinç kaybından sonra açılmasının nedeni, çocukların yapılan intravenöz girişiminden tedirgin olması ve ajitasyon göstermeleriyle oluşacak stresin kardiovasküler sistemde meydana getireceği değişiklikleri önlemek amacıyla taşıyordu.

Entübasyonu sağlamak amacıyla Süksinilkolin 1.5 mg/kg. İntravenöz verilerek relaksasyon sağlandı. Uygun bir endotrakeal tüp ile entübasyon yapılarak anestezi idamesine geçildi. Bu arada entübasyonu takiben üçüncü kez D₂ de elektrokardiogram, kalp atım hızı ve kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Tüp tesbiti yapılarak anesteziye devam edildi. Anestezinin idamesinde, inhalasyon anesteziği konsantrasyonları cerrahinin süresine ve hastanın gereksinimine göre uygulandı. Anestezi idamesi süresince hastanın rutin kontrolleri sürdürüldü.

Cerrahi sona erdirildikten sonra kayıtlar yapılarak sürdürülen anesteziye son verildi ve üç dakika süreyle hasta oksijenasyona tabi tutuldu. Hastanın reflekslerinin geri döndüğü ve solunumun yeterli olduğuna karar verilerek entübasyona geçildi. Bu esnada

oluşabilecek öksürük, nefes tutma, bulantı, kusma, laringospazm, sekresyon veya bunların dışında oluşan diğer komplikasyonlar gözlemlendi, var ise kaydedildi.

Anestezi sona erdirildikten sonra hastanın bilincinin yerine gelmesi için geçen süre derlenme süresi olarak belirlendi. Derlenme dönemi ayılma odasında takip edildi. Hastanın sözlü uyarılara cevap vermesi, ismini söylemesi, elini sıkması, gözü ile olayları takip etmesi derlenme parametreleri olarak alındı. Bu parametrelerden en az birine olumlu cevap vermesi, hastanın bilincinin yerine geldiğini, ayıldığını gösterdiği kabul edilerek bu süre de belirlendi. Derlenme döneminde oluşan komplikasyonlar da gözlenerek kaydedildi ve bu şekilde çalışma sonlandırıldı.

IV. BULGULAR

İsofluran ve halothan uygulanan hastalarda saptanan veriler Tablo VIII ve Tablo IX da toplu olarak görülmektedir.

Tablo IX: Halothan uygulanan olgulardaki ham veriler.

| Yaş | Ağırlık | Cins | Preop. Kontrol | | Bilinç Yitimi | | | Entübasyon sonu | | | Ekstübasyon öncesi | | | Bilinç Yitimi (sn) | Sözlü uyarılara cevap (sn) | Kırpık refleksi (sn) | İndüksiyon dönemi | | | | | | | Derlenme dönemi | | | | | | Derlenme süresi (sn) | | | | | | | |
|-----|---------|------|----------------|--------|---------------|--------|-----|-----------------|-----|--------|--------------------|-----|-----|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------|---|-----|-------|---------|-------------|-------|-----------------|---------------|-----------|-------|---------|-------------|----------------------|-------|----------|---------------|-----------|-------------|-------------|----|
| | | | T. A + K.A.H | | T.A + K.A.H | | | T.A + K.A.H | | | T.A + K.A.H | | | | | | DİĞER | | | | | | | DİĞER | | | | | | | | | | | | | |
| | | | S | D KAH | S | D | KAH | S | D | KAH | S | D | KAH | | | | S | D | KAH | DİĞER | Öksürük | Nefes tutma | Kusma | Bulanlık | Larango-spazm | Sekresyon | DİĞER | Öksürük | Nefes tutma | | Kusma | Bulanlık | Larango-spazm | Sekresyon | DİĞER | | |
| 1 | 6 | 20 | E | 110/60 | 106 | 100/70 | 106 | 120/90 | 125 | 120/80 | 125 | 140 | 140 | 120 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Ağlama | 14 | | |
| 2 | 12 | 38 | K | 120/80 | 91 | 90/50 | 87 | 120/75 | 124 | 110/75 | 124 | 170 | 170 | 160 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 20 | | |
| 3 | 7 | 20 | K | 120/90 | 140 | 110/70 | 132 | 130/100 | 155 | 120/80 | 145 | 150 | 150 | 140 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 15 | | |
| 4 | 7 | 17 | K | 95/45 | 136 | 80/60 | 109 | 120/80 | 160 | 110/70 | 115 | 160 | 160 | 150 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Ağlama | 20 | | |
| 5 | 10 | 30 | E | 120/70 | 140 | 110/50 | 123 | 120/70 | 143 | 120/55 | 133 | 130 | 150 | 150 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 13 | | |
| 6 | 10 | 27 | E | 120/80 | 108 | 120/60 | 102 | 140/100 | 140 | 135/90 | 144 | 240 | 220 | 240 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 16 | | |
| 7 | 11 | 40 | K | 130/80 | 112 | 120/80 | 110 | 140/80 | 130 | 130/90 | 134 | 180 | 200 | 200 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Ajite | 11 | |
| 8 | 5 | 17 | K | 110/80 | 152 | 100/60 | 150 | 110/80 | 165 | 120/70 | 164 | 120 | 120 | 110 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Aji. + Ağl. | 16 | |
| 9 | 4 | 17 | K | 120/80 | 160 | 100/60 | 144 | 140/90 | 145 | 130/70 | 140 | 120 | 120 | 110 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 17 | | |
| 10 | 5 | 18 | E | 120/80 | 147 | 95/70 | 130 | 100/70 | 136 | 100/70 | 138 | 135 | 140 | 130 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 7 | | |
| 11 | 5 | 18 | K | 110/80 | 130 | 100/80 | 139 | 120/90 | 144 | 110/80 | 130 | 135 | 130 | 135 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 24 | | |
| 12 | 4 | 16 | E | 120/80 | 120 | 120/80 | 112 | 120/90 | 114 | 100/80 | 110 | 110 | 120 | 120 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 20 | | |
| 13 | 11 | 20 | E | 100/70 | 99 | 90/50 | 100 | 100/70 | 125 | 105/60 | 106 | 120 | 120 | 120 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Kas. + Ağl. | 16 | |
| 14 | 4 | 15 | K | 105/70 | 153 | 80/60 | 142 | 90/60 | 160 | 80/50 | 110 | 105 | 90 | 90 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 10 | | |
| 15 | 3 | 13 | E | 100/60 | 120 | 100/70 | 164 | 100/70 | 122 | 95/65 | 125 | 135 | 135 | 145 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 22 | | |
| 16 | 9 | 25 | E | 100/60 | 130 | 100/70 | 124 | 100/70 | 144 | 90/50 | 116 | 150 | 130 | 130 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Aji. + Ağl. | 8 | |
| 17 | 5 | 16.5 | E | 110/60 | 130 | 110/70 | 115 | 130/80 | 135 | 120/70 | 157 | 160 | 110 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Ağlama | 14 | |
| 18 | 10 | 30 | E | 110/80 | 102 | 110/70 | 85 | 100/70 | 159 | 120/90 | 120 | 135 | 130 | 130 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 17 | | |
| 19 | 6 | 20 | E | 130/80 | 125 | 90/60 | 77 | 120/100 | 119 | 115/85 | 97 | 180 | 190 | 190 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 17 | | |
| 20 | 12 | 30 | K | 120/95 | 155 | 120/60 | 140 | 130/100 | 155 | 120/80 | 140 | 160 | 160 | 150 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Aji. + Ağl. | 18 |

İsofluran ve halothan alan hastalardaki preoperatif kontrol, bilinç yitimi, entübasyon sonrası ve ekstübasyon öncesinde saptanan ortalama SKB, DKB ve K.A.H larındaki değerler Tablo X da görülmektedir.

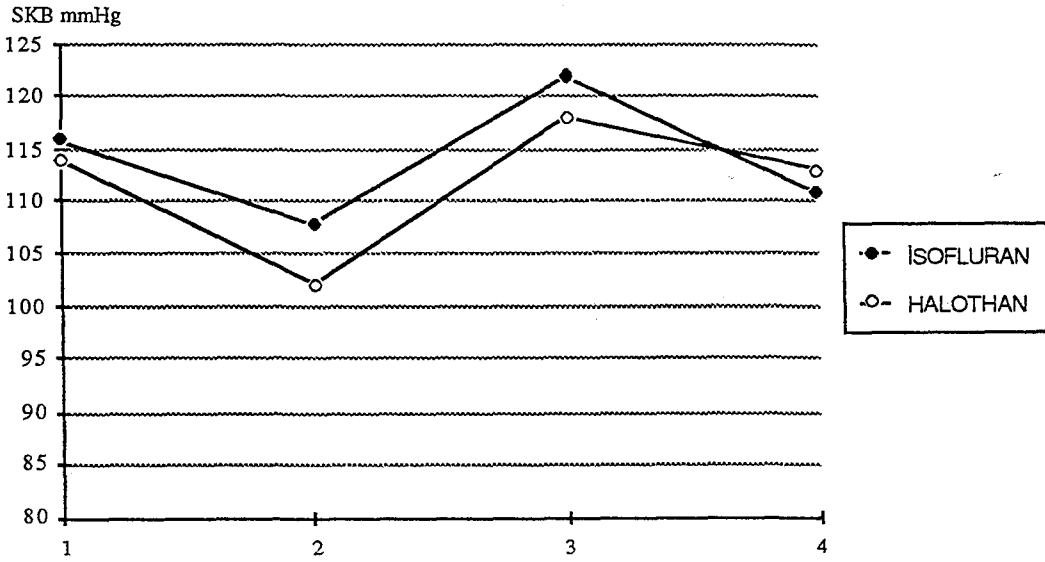
Tablo X: İsofluran ve halothan gruplarındaki sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg), kalp atım hızı (dakika) ortalama değerleri.

| | | Preoperatif Kontrol | Bilinç yitimi | Entübasyon sonrası | Ekstübasyon öncesi |
|--|-----|---------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| İsofluran grubundaki, kan basınçları ve kalp atım hızları ortalama değeri. | SKB | 116.1 ± 1.8 | 108.1 ± 1.9 | 122.1 ± 2.0 | 110.9 ± 2.4 |
| | DKB | 70.5 ± 1.6 | 67.1 ± 1.4 | 75.8 ± 1.9 | 66.2 ± 1.6 |
| | KAH | 123.7 ± 3.7 | 128.5 ± 2.9 | 140.6 ± 2.8 | 128.1 ± 2.9 |
| Halothan grubundaki, kan basınçları ve kalp atım hızları ortalama değeri. | SKB | 113.5 ± 2.2 | 102.3 ± 2.8 | 117.5 ± 3.4 | 112.5 ± 3.2 |
| | DKB | 74 ± 2.7 | 67 ± 2.7 | 81.8 ± 2.8 | 73 ± 2.8 |
| | KAH | 127.8 ± 4.6 | 119.6 ± 5.2 | 140 ± 3.5 | 128.7 ± 3.8 |

Tablo X da da görüldüğü gibi isofluran alan hastaların SKB nın preoperatif kontrol değeri 116.1 ± 1.8 mmHg dan bilinç yitimi sonunda 108.1 ± 1.9 a düşmesi ve entübasyon sonunda da 122.1 ± 2 ye yükselmesi ileri düzeyde anlamlı görülmüş ($P < 0.001$), fakat ekstübasyon öncesindeki 110.9 ± 2.4 e düşmesiyle de önemini kaybetmemiştir ($P < 0.05$). Bilinç yitiminde 108.1 ± 1.9 luk değer entübasyon sonunda 122.1 ± 2 ye çıkmasında da önemli düzeyde farklılık vardır ($P < 0.001$). Tabloda da belirtildiği gibi bilinç yitimi ile ekstübasyon öncesindeki arter basınçlarında bir fark gözlenememiştir ($P > 0.05$). Entübasyon sonu ile ekstübasyon öncesindeki değerler arasındaki çok belirgin olan fark ise son derece anlamlıdır ($P < 0.001$).

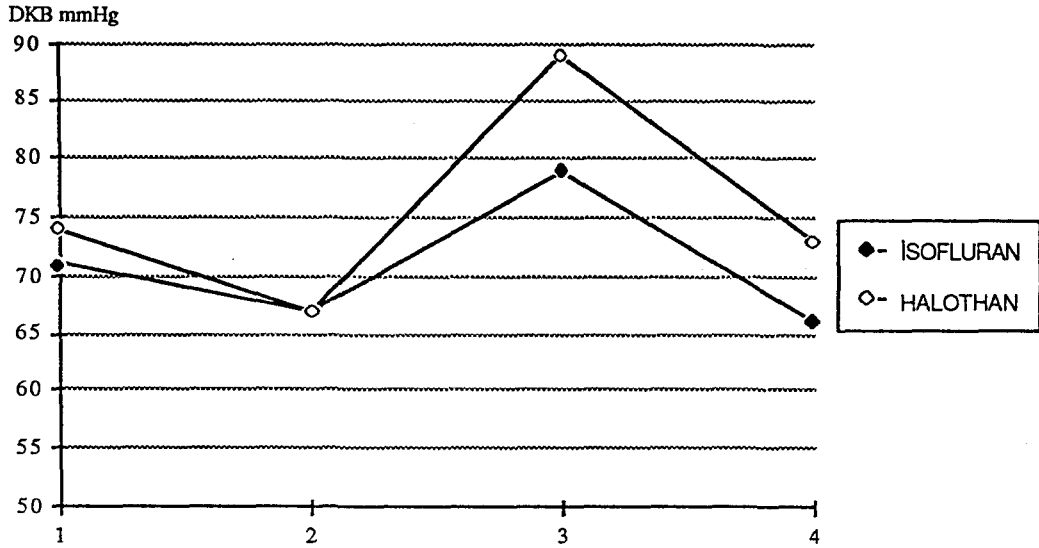
İsofluranın DKB. ndaki preoperatif kontrol değeri, diğer dönemler ile karşılaştırıldığında da bir takım farklı sonuçlar ortaya çıkar. 70.5 ± 1.6 mmHg olan preoperatif kontrol değer entübasyon sonunda 75.8 ± 1.9 a çıkması, ekstübasyon öncesinde ise 66.2 ± 1.6 ya düşmesiyle önemli düzeyde farklılıklar ($P < 0.05$)

görülmektedir. Bilinç yitimi sonundaki 67.1 ± 1.4 olan değerin entübasyon sonunda 75.8 ± 1.9 a çıkmasındaki önem, ileri düzeyde anlamlı olup ($P < 0.001$) ekstübasyon öncesindeki değerle aralarında hiç bir fark yoktur ($P > 0.05$). Fakat entübasyon sonundaki değerin ekstübasyon öncesinde 66.2 ± 1.6 ya düşmesi arada son derece önemli bir farkın oluştuğunu ($P < 0.001$) göstermektedir.



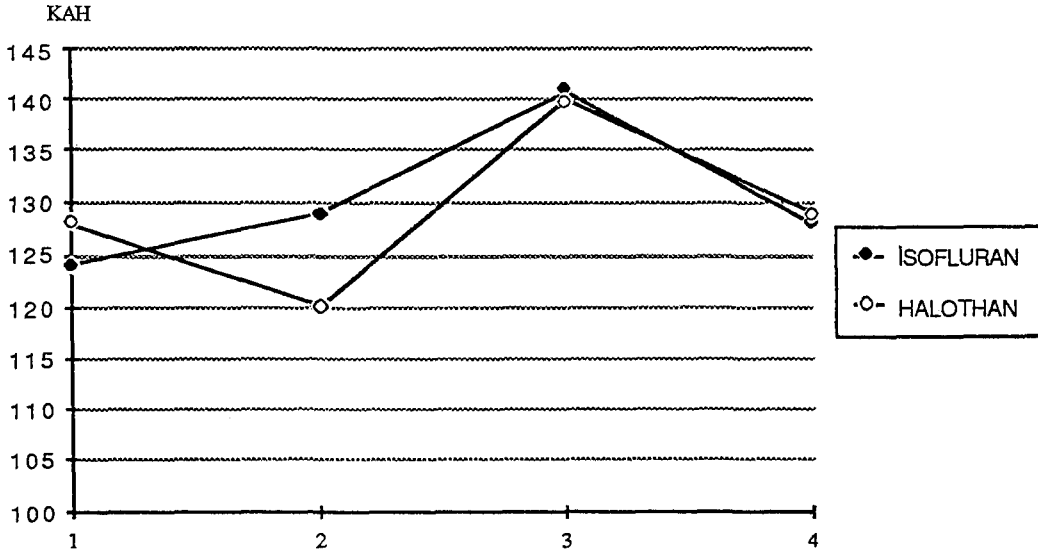
1. Preoperatif kontrol değeri 2. Bilinç yitimi
3. Entübasyon sonu 4. Ekstübasyon öncesi

Grafik III: İsofluran ve halothan gruplarında ortalama SKB daki değerlerin karşılaştırılması.



1. Preoperatif kontrol değeri 2. Bilinç yitimi
3. Entübasyon sonu 4. Ekstübasyon öncesi

Grafik IV: İsofluran ve halothan gruplarında ortalama DKB daki değerlerin karşılaştırılması.



1. Preoperatif kontrol değeri 2. Bilinç yitimi
3. Entübasyon sonu 4. Ekstübasyon öncesi

Grafik V: İsofluran ve halothan gruplarında ortalama kalb atım hızındaki değerlerin karşılaştırılması.

İsofluranla KAH. ındaki 123.7 ± 3.7 olan preoperatif kontrol değerin bilinç yitiminde 128.5 ± 2.9 a çıkması anlamlı ($P < 0.05$) olup entübasyon sonunda ise 140.6 ± 2.8 e yükselmesi çok önemlidir ($P < 0.001$). Entübasyon öncesinde ki düşüş ile preoperatif kontrol değeri arasında bir fark yoktur ($P > 0.05$). Fakat bilinç yitimi süresi ile entübasyon sonu arasında ve entübasyon sonu ile ekstübasyon öncesi değerler arasında önemli düzeyde farklılıklar olmuştur ($P < 0.001$). Bilinç yitimi ile ekstübasyon öncesindeki değerler birbirine çok yakın olup aralarında bir fark yoktur ($P > 0.05$).

Halothan grubunda ise SKB nin bilinç yitimi sonundaki değerin 102.3 ± 2.8 mmHg ya düşmesi, preoperatif kontrol 113.5 ± 2.2 entübasyon sonu (140.6 ± 2.8) ve ekstübasyon öncesindeki (112.5 ± 3.2) değerlerle karşılaştırıldığında son derece dikkat çekici bir sonuç ortaya çıkmaktadır ve çok anlamlıdır ($p < 0.001$). Entübasyon sonunda 117.5 ± 3.4 olan değerin ekstübasyon öncesinde 112.5 ± 3.2 ye düşmesi de anlamlı bir fark ($P < 0.05$) oluşturmaktadır. S.K.B. ındaki diğer dönemler arasındaki düşüş ve yükselişlerde bir anlam taşımamaktadır ($P > 0.05$).

Halothanın D.K.B. a olan etkilerinde, entübasyon sonrasındaki değerin 81.8 ± 2.8 e yükselmesi, bilinç yitimi sonunda ve ekstübasyon öncesindeki değerlere göre ileri derecede anlamlı farklılıklar oluşturmuş ($P < 0.001$), preoperatif kontrol değeri ile aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$). Yine preoperatif değerin 74 ± 2.7 den bilinç yitimi sonunda 67 ± 2.7 ye düşmesi de anlamlıdır ($P < 0.05$). Ekstübasyon öncesindeki değerin preoperatif kontrol değere yakın çıkması da tabii bir sonuç olup istatistiksel bir anlam taşımamaktadır ($P > 0.05$).

K.A.H ındaki halothanın etkileri ise 127.8 ± 4.6 olan preoperatif kontrol değerin entübasyon sonunda 140 ± 3.5 a çıkması ve buradan ekstübasyon öncesinde 128.7 ± 3.6 ya düşmesi önemli ($P < 0.05$) olup, bilinç yitimi ile entübasyon sonrası arasındaki fark ise çok önemli ($P < 0.001$) olarak bulunmuştur.

Tablo X da da görüldüğü gibi isofluran ve halothan alan hastaların SKB, DKB ve KAH birbirileriyle karşılaştırıldığında hiçbir anlamı olmayan sonuçlar ortaya çıktı ($P > 0.05$). Yalnız isofluran alan hastalardaki 66.2 ± 1.6 olan DKB nin halothan

alanlardaki 73 ± 2.8 lik DKB değeri karşılaştırıldığında ise önemli sayılabilecek bir fark görüldü ($P < 0.05$).

İsofluran ve halothan uygulanan pediatrik olgulardaki bilinç yitimi süresi, sözlü uyarılara cevap ve kirpik refleksi kaybı da saniye olarak değerlendirilmiş ve tablo XI de gösterilmiştir.

Tablo XI: Olgulardaki bilinç yitimi süresi, sözlü uyarılara cevap, ve kirpik refleksi kaybının saniye olarak karşılaştırılması.

| | Bilinç yitimi süresi | Sözlü uyarılara cevap | Kirpik refleksi kaybı |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| İSOFLURAN alan hastalar | 135 ± 4.7 | 130.9 ± 4.5 | 131.3 ± 4.4 |
| HALOTHAN alan hastalar | 144.3 ± 7.1 | 143.8 ± 7.2 | 140.8 ± 8 |

İndüksiyon ve derlenme döneminde görülen komplikasyonlar aşağıda Tablo XII ve Tablo XIII de görülmektedir. Komplikasyonlar hasta sayısı ve % oranıyla belirtilmiş ve buna göre değerlendirilmiştir.

Tablo XII: İndüksiyon döneminde görülen komplikasyonlar.

| | Öksürük | Nefes tutma | Bulanı | Kusma | Laringospazm | Sekresyon |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|--------------|-----------------|
| İSOFLURAN alan hastalar | 2 hasta % 4 | 2 hasta % 4 | 1 hasta % 2 | — | — | 5 hasta % 10 |
| HALOTHAN alan hastalar | — | — | — | — | — | — |

Tablo XIII: Derlenme döneminde görülen komplikasyonlar.

| | Öksürük | Nefes tutma | Bulanı | Kusma | Laringospazm | Sekresyon |
|-------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|
| İSOFLURAN alan hastalar | 10 hasta % 20 | 7 hasta % 14 | 8 hasta % 16 | 5 hasta % 10 | 3 hasta % 6 | 12 hasta % 24 |
| HALOTHAN alan hastalar | 4 hasta % 20 | 3 hasta % 15 | 2 hasta % 10 | 1 hasta % 5 | — | — |

Parametrelerimiz dışında görülen değişik bir takım komplikasyonları "diğer komplikasyonlar" adı altında toplamıştık. Bu komplikasyonlar da tablo XIV ve tablo XV de gösterilmiştir. Yine hasta sayısı ve % oranıyla belirtilmiş ve buna göre değerlendirilmiştir.

Tablo XIV: İndüksiyon döneminde görülen diğer komplikasyonlar.

| | Ağlama | Ajitasyon | Kasılma |
|-------------------------|--------|-----------------|-----------------|
| İSOFLURAN alan hastalar | — | 5 hasta % 10 | 5 hasta % 10 |
| HALOTHAN alan hastalar | — | — | 1 hasta % 5 |

Tablo XV: Derlenme döneminde görülen diğer komplikasyonlar.

| | Ağlama | Ajitasyon | Kasılma |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| İSOFLURAN alan hastalar | 8 hasta % 16 | 7 hasta % 14 | 4 hasta % 8 |
| HALOTHAN alan hastalar | 7 hasta % 35 | 4 hasta % 20 | 1 hasta % 5 |

Aşağıdaki tablo XVI da da görüldüğü gibi, isofluran ve halothanın çocuklardaki derlenme sürelerinde anlamlı düzeyde bir fark görülmüş ($P<0.001$) olup, isofluranın derlenme süresinin halothanın derlenme süresine göre önemli ölçüde kısa olduğu saptanmıştır.

Tablo XVI: İsofluran ve halothan derlenme süreleri.

| | Derlenme süresi (dakika) |
|----------------------------|-----------------------------|
| İSOFLURAN alan hastalar | 12.000 ± 0.529 |
| HALOTHAN alan hastalar | 15.750 ± 0.997 |

Tüm hastalarda kardiak değerler de araştırılmış, yapılan elektrokardiografi bulgularında patolojik bir görüntüye rastlanmamıştır. EKG ler değerlendirilmeye alındığında her iki gruptaki hastalarda da ritimlerin stabil olduğu görülmüştür. Kalb ritmi, gerek indüksiyondaki stümülasyonlarla, gerekse anestezinin derin veya yüzeysel oluşu ile paralellik göstererek belirli bir çizgide kalmış, ortaya çıkan bu bulgular kalb atım hızındaki değerler olarak belirlenmiştir.

V. TARTIŞMA

İsofluran, yakın zamanda inhalasyon anestetiği olarak, hem erişkinlerde, hem de pediatrik olgularda çeşitli avantajları nedeniyle geniş kullanım alanı bulmuştur. Çalışmamızda, pediatrik olgularda isofluranın indüksiyon ve derlenme dönemindeki etkisi değerlendirilerek halothan ile karşılaştırılmıştır.

isofluran indüksiyonu sırasında, SKB' ında (sistolik kan basıncı) meydana gelen ve istatistiki bakımından önemli olan düşüşün nedeni, total periferik direncin azalmasıyla açıklanmaktadır (1,3,8,22,23,29,47). Halothan anesteziğinde ise sistolik kan basıncındaki bu düşüş, periferik etki kadar, kalb üzerine olan etkisi sonucu kardiyak outputun azalmasıyla izah edilmektedir (1,26,27,30,31). İki grubun karşılaştırılmasında, halothanın isoflurana göre daha fazla kan basıncını düşürdüğünü belirten yayınlar olmasına rağmen (3,22) isofluranın da halothan kadar kan basıncını düşürdüğü, aralarında fark olmadığını ileri süren çalışmalarda (28,44) dikkati çekmektedir. Biz de isofluran ile sistolik kan basıncında meydana gelen düşüş ve halothanla meydana gelen düşüş arasında önemli bir fark saptamadık. Bu açıdan bizim sonuçlarımız ile Kingston⁴⁴ ve Murray²⁸ ın sonuçları arasında bir paralellik görülmektedir.

Entübasyonu takiben sistolik kan basıncında görülen önemli artışın, muhtemelen solunum yollarının mekanik uyarımı sonucunda glassofaringeal sinirler yoluyla medulla

da inspiratuvar merkezi uyarması, inspiratuvar ve ekspiratuvar merkezle beyin sapındaki vazomotor merkez arasındaki bağlantı yoluyla servikal sempatik liflerin uyarılması sonucunda olduğu sanılmaktadır (48). Buradan her entübasyonu takiben sistolik kan basıncının yükselmesinin tabii olduğu sonucu çıkabilir. Diastolik kan basıncındaki artışlar ve düşüşlerde sistolik kan basıncına paralellik gösterir ve klinik olarak önem taşımamaktadır.

Sistolik kan basıncında, entübasyon öncesindeki değerlerin preoperatif kontrol düzeyinden önemli oranda düşük görülmesi, hipotansiyonun cerrahi süresince devam ettiğini göstermektedir. İsofluranın bu belirgin hipotansif etkisi, cerrahi stümülyasyonların etkisi ile ancak bilinç yitimi süresindeki seviyeye çıkmıştır (1). Muhtemelen cerrahi stümülyasyon olmasa kan basıncı daha da düşük seyredecektir. Bir çok yayınlarda da induksiyonda meydana gelen bu hipotansiyonun varlığından bahsedilmektedir (1,3,8,23,27,28,29,30,32).

Halothan alan hastalardaki kan basınçlarında ki düşüş ve yükselişlerde isoflurana benzer. Ancak preoperatif kontrol değeri ile ekstübasyon öncesindeki değerler arasında bir fark olmaması, halothanın yaptığı hipotansiyonun cerrahi stümülyasyonla yaklaşık preoperatif kontrol değere kadar yükselmesini sağladığı görülmektedir.

Operasyonun devam ettiği sürece, inhalasyon anestetiklerin normal konsantrasyonunun çok üstünde verilmesi halinde veya çok uzun sürmesi de kan basıncında düşmeye neden olur (26).

İsofluran anestezisi süresince kalb atım hızlarında önemli bir değişiklik saptamadık. Bu sonuçlarımız pek çok yazarın belirttiği sonuçlarla da uyum göstermektedir. Gördüğümüz en önemli özellik, entübasyon sırasında gerek isofluran, gerekse halothan grubunda kalb atım hızında meydana gelen artışın yine refleks mekanizma yolu ile olduğu şeklinde izah edilebilir (1,3,8,9,10,26,29,30,31,32,47).

İsofluranın kardiak ritmi değiştirmedeği pek çok araştırmacının çalışmalarında belirtilmiştir (1,3,9,10,47). Bizim çalışmamızda da her iki grupta disritmiye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda bilinç yitiminin isofluran alanlarda ortalama 135 saniyede, halothan alanlarda ise 144 saniyede oluştuğunu saptadık. Wren'in⁹ yapmış olduğu çalışmada da isofluranla şuur kaybı 90 saniye olarak belirlenmiş, Fisher ve arkadaşları⁴⁹ ise bu sonucu 198 saniye olarak bulmuşlardır. Fisher, halothanla yaptığı karşılaştırmalı çalışmasında ise şuur kaybını 162 saniye gibi bir değerle sonuçlandırmıştır. Pandit ve arkadaşlarınınca⁵⁰ da induksiyon zamanı olarak 336 saniye gibi bir süre tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçların aralarında oluşan sayısal farkın istatistiki bir önemi yoktur. Yayınlanan çalışmaların bir çoğunda isofluran anestezisi induksiyonunun daha hızlı olduğu bildirilmekte ve isofluranın bu üstünlüğünün kan gaz stabilite katsayısının düşük olmasına bağlanmaktadır (9,10,44,51,52).

Ancak isofluran induksiyonunun halothandan daha uzun olduğunu belirtilen yayınlarda dikkati çekmektedir (47,49,50). Çalışmamızda ki induksiyon süreleri arasında sayısal bir fark olmasına karşın bu farkın önemsiz olması, muhtemelen isofluran induksiyonu sırasında oluşabilen öksürük, nefes tutma, aşırı sekresyon gibi komplikasyonların görülmesiyle, inspire edilen konsantrasyonların alveollere ulaşmasını geciktirmesi nedeniyle açıklanabilir.

İndüksiyonda en fazla tartışılan konu, isofluranın solunum yollarında meydana getirdiği irritasyona bağlı çeşitli komplikasyonlardır. Saptadığımız öksürük, nefes tutma, aşırı sekresyon, ajitasyon, kasılma gibi yan etkiler genelde yayınlanan sonuçlara uymaktadır (9,10,11,30,36,44,47,49,50,52,53). İsofluranın solunum yollarında yaptığı irritasyon, ajanın acı ve keskin kokusunun inhale edilmesiyle oluşmaktadır (47,49,50). Bununla beraber, isofluran ilaç konsantrasyonu yavaş yavaş yükseltildiğinde, önemli komplikasyon görülmediğini iddia eden A. Mayne⁸ nin yanısıra, havayolu problemlerinin halothanla aynı oranda olduğunu söyleyen araştırmacılarda vardır (54).

Komplikasyon olarak belirlediğimiz öksürük, nefes tutma, kusma, bulantı, sekresyon ve daha başka benzer yan etkiler çeşitli araştırmacılar tarafından da görülmüştür. Wren⁹ % 17.6 olguda öksürük, Pandit¹⁰ premedikasyonsuz % 67 olguda öksürük tesbit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ki öksürük oranı son derece düşük olup % 4 dür.

Kingston⁴⁴ ve arkadaşları induksiyonda görülen toplam komplikasyonları (öksürük nefes tutma, sekresyon, laringospazm) % 19 olarak bulmuşlardır. Aynı komplikasyonlar bizde ise % 18 olarak görülmüştür.

İndüksiyonda laringospazm tüm olguların hiçbirinde görülmedi. Kingston ise premedike edilmemiş bir vakada laringospazm tesbit etmiştir. Mc Ateer¹¹ ise 40 çocukta diş çekiminde isofluran anestezisi altında 7 olguda laringospazm görmüştür ki son derece yüksek bir orandır (% 17.5). Aynı yazar % 17.5 öksürük, % 22.5 sekresyon gördüğünden bahsetmektedir. R. Friesen³⁰ in yaptığı bir çalışmada, induksiyonda isofluranla premedikasyonsuz % 40, premedikasyonla % 23 çocukta laringospazm görmüştür. Premedike edilmiş olgularda ki laringospazm görülme oranının düşük olması, bizim olgularda uyguladığımız premedikasyonun etkisinin, laringospazm görülmesini önlediği şeklinde yorumlanabilir.

İsofluranla sekresyon görülme oranının halothana göre daha fazla olduğu birçok yayında belirtilmiştir (10,11,30,44). Sekresyonu azaltmak için isofluran anestezisinde premedikasyonda atropin kullanılması tavsiye edilmektedir. Tüm olgularda premedikasyonda atropin kullanmamıza rağmen, induksiyonda halothan grubunda hiç sekresyon görülmemesine karşılık, isofluran grubundaki olguların % 10 unda aşırı sekresyon artışı dikkati çekmektedir. Bu da literatürdeki yayınlarla benzerlik göstermektedir. İsofluran alan 50 hastanın 10 unda (% 20 oranında) ajitasyon ve kasılma görülmesine karşılık, bu oran halothan grubunda 20 hastanın ancak birinde (% 5 oranında) kasılma şeklinde görülmüştür. Bu sonuç da literatürdeki yayınlarla uyum içindedir (9,52).

İndüksiyonda isofluranın halothan ile aynı veya daha iyi olduğunu savunan yazarların (8,52,54) yanısıra büyük bir çoğunluk halothanın induksiyonda isoflurandan daha iyii olduğunu söylemektedirler (10,11,44,47,49,50,53).

Derlenme döneminde ise, isofluran ve halothanda görülen veriler birbirine uygunluk göstermektedir. İsofluran induksiyonunda görülen öksürük, nefes tutma, bulantı ve aşırı sekresyon artışı halothan grubuna göre olumsuz özellikler olarak ortaya çıkarken, derlenme döneminde her iki ajandaki aynı verilerin birbirine yakın oranda

görülmesi dikkati çekmektedir. Derlenme döneminde saptadığımız en çarpıcı sonuç, isofluran grubundaki laringospazmın 50 hastanın üçünde % 6 ve aşırı sekresyon artışının 50 hastanın 12sinde % 24 oranında görülmesine karşılık, halothan grubunda hiçbir olguda bu komplikasyonların görülmemesidir. Elde ettiğimiz bu sonuç, Pandit (10,50) ve Mc Ateer'in (11) klinik çalışmalarının sonuçları ile uyum içindedir. Derlenmede isofluranın haloithandan daha iyi olduğunu söyleyen Pandit^{10,49} ve Herbert⁵⁵ gibi araştırmacıların yanısıra halothan ile derlenmenin daha iyi olduğunu veya önemli bir fark olmadığını iddia eden araştırmacılar da vardır (11,44,54).

Derlenme süresinin isofluran alan hastalarda 12.000 ± 0.529 dk, halothan alan hastalarda ise $15,750 \pm 0.997$ dk. olduğu görüldü. Çıkan bu sonuçtan isofluranın derlenme süresinin haloithandan çok daha kısa olduğu saptandı. Ortaya çıkan bu önemli fark Pandit^{10,50} ve Herbert⁵⁵'in çalışmalarıyla doğrulanırken Fisher'in⁴⁹ çalışmasıyla da çelişki gösteriyordu. Zira Fisher derlenme döneminin isofluran ile daha uzun süreli olduğunu ileri sürmektedir.

VI. SONUÇ

İsofluranın pediatrik anestezide, arteryel basınç,kalb atım hızı, bilinç yitimi süresi, indüksiyon komplikasyonları, derlenme süresi ve derlenme komplikasyonları üzerine etkisini halothan ile karşılaştırmalı olarak saptamayı amaçlayan çalışmamızdaki bulguların değerlendirilmesiyle;

- Her iki ajanın da arteryel basıncı benzer oranda düşürdüğü, ancak ekstübasyon öncesinde isofluran grubundaki arteryel basıncın halothan grubuna oranla daha düşük bulunduğu,

- Kalb atım hızı, bilinç yitimi sonunda isofluran ile yükselirken halothan ile önemsiz düzeyde azaldığı ve her iki ajanla da entübasyon sonrası refleks artışın benzer oranda görüldüğü,

- Her iki grupta da herhangi bir aritmi oluşmadığı,

- Bilinç yitimi süresinin isofluran grubunda halothan grubuna oranla önemsiz düzeyde daha kısa olduğu,

- İndüksiyon komplikasyonları olarak isofluranla düşük oranda öksürük, bulantı, nefes tutma, sekresyon, ajitasyon ve kasılma görülürken halothan ile çok düşük oranda kasılma saptandığı,

- Derlenme süresinin isofluran grubunda halothan grubuna oranla önemli düzeyde kısa bulunduğu,

- Derlenme komplikasyonları olarak sekresyon, laringospazm, bulantı, kusma isofluran grubunda daha fazla görülürken ağlama ve ajitasyonun halothan grubunda çok görüldüğü; öksürük, nefes tutma ve kasılmanın her iki grupta da benzer oranda saptandığı

sonucuna varıldı.

VII. ÖZET

Hemodinamik stabilite ve serebral otonöregülasyonu koruyucu etkilerinden dolayı halothan ve enflurana belirgin üstünlük sağlayarak yaygın kullanım alanı bulan isofluranın pediatrik anestezide olumlu ve olumsuz yönleri olduğu bildirilmiştir. Kliniğimizde yapılan bu çalışmada, isofluranın pediatrik anestezideki klinik değerinin halothan ile karşılaştırmalı olarak saptanması amaçlandı.

ASA Klasifikasyonuna göre I. grupta 2-14 yaş arasındaki 70 pediatrik olgunun 50 sine isofluran, 20 sine de halothan uygulandı. Tüm hastalarda induksiyon öncesi, bilinç yitimi sonrası, entübasyon sonrası ve ekstübasyon öncesi dönemlerde arteriyel basınç, kalp atım hızı ölçümleri yapıldı ve ritim için D II derivasyonunda EKG kayıtları alındı. İndüksiyonda % 65 N₂O+ % 30 O₂ ile birlikte her iki ajan da bir dakika süreyle % 1, bilinç yitimine dek te % 2 konsantrasyonda verildi. Bilinç yitimi ve derlenme süreleri yanısıra, öksürük, nefes tutma, bulantı, kusma, laringospazm, sekresyon, ağlama, kasılma ve ajitasyon gibi olası komplikasyonlar dikkatle gözlemlendi.

Elde edilen veriler, istatistiksel olarak "t" testi ile değerlendirildiğinde; isofluranın arteriyel basınç, kalp atım hızı ve ritmi üzerindeki etkilerinin halothana benzediği, bilinç yitimi süresinin isofluran ile 135 ± 4.7 saniye, halothan ile 144.3 ± 7.1 saniye olduğu, derlenme süresinin ise isofluran ile $12,000 \pm 0,529$ dk, halothan ile de 15.750 ± 0.997 dk bulunduğu ve bu farkın önem taşıdığı belirlendi. Komplikasyonların induksiyon döneminde, isofluran grubunda toplam % 32, halothan grubunda % 5 oranında

görüldüğü, derlenme döneminde ise isofluran ile % 62, halothan ile % 55 oranında bulunduğu ve sekresyon, laringospazm, bulantı, kusmanın isofluranda, ağlama ve ajitasyonun halothanda daha sık ortaya çıktığı saptandı.

Veriler, literatürdeki benzer çalışmalarla uygunluk gösterdi ve çelişkili olan sonuçlara da tartışmada yer verildi, değerlendirilmeleri yapıldı.

Sonuçta; isofluranın hemodinamik etkilerinin halothana benzerliği yanısıra, bilinç yitimi ve derlenme süresindeki kısalığından dolayı tercih edilebileceği, komplikasyonlar yönünden yeterli önlem alındığında pediatrik anesteziye uygun bir ajan olarak rahatlıkla kullanılabilirliği kanısına varıldı.

VIII. KAYNAKLAR

1. Eger EI: *Isoflurane; A Review*. Anesthesiology. 55: 559-576, 1981.
2. Vitcha JF: *A history Forane*. Anesthesiology. 35: 4-7, 1971.
3. Wade JG, Stevens WC: *Isoflurane; An anesthetic for the eighties?* Anesth. Analg. 60: 666-682, 1981.
4. Churchill H.C-Davidson: *Isoflurane (Forane) A Practice of Anaesthesia* Lloyd-Luke. 5Th. 212-214, 1986.
5. A.R. Aitkenhod, Gisneith: *Isofluran Textbook of Anesthesia* S: 164-165, 1990.
6. Stevens WC, Dolan WM, Gibbons RT et al: *MAC of isoflurane with and without N₂O in patients of various ages*. Anesthesiology 42: 197-200, 1975.
7. Calvin B, Cameron MD, Scott Rabinson, MD and George A Gregory: *The minimum anesthetic Consetration of isofluran in Children*. Anest. Analg. 63: 418-20, 1984.

8. A.Mayne, P. Randour and K. Joucken: *Halothan versus isofluran fort short ENT procedures with spontoneous respiration in children*. Acta Anaesth. Belg. 38. 139-146, 1987.
9. Wren WS, Mc Shane A.J. Mc Carthy JG et al: *Isofluran in pediatric anaesthesia*. Anaesthesia. 40: 315-323, 1985.
10. Pandit UA. Sleude GM. Leach AB: *Induction and recovery characteristic of isoflurane and halothane anesthesia for short outpatient operations in children*. Anesthesia. 40: 1226-1230, 1986.
11. Mc Ateer P.M, Carter J.A, Cooper G.M et al: *Comparison of isoflurane and halothane in outpatient pediatric dental anesthesia*. Br. J. Anaesth. 58. 390-393, 1986.
12. Cromwell TH, Eger EI, Stevens WC, Dolan WM: *Forane uptake excretive and blood solubility in man*. Anesthesiology. 35: 401-408, 1971.
13. Smith AL, Morgue J.J: *Anesthetics and cerebral edema*. Anesthesiology. 45: 64-72, 1976.
14. Adams RW, Cuchiara RF, Granert G.A. et al: *Isoflurane and cerebraspinal Plaid pressure in neurosangical patients*. Anesthesiology. 54: 97-99, 1981.
15. Eintrei C, Leszniewski W, Corisson C: *Local application of 133-Xenon for measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) during halothone, enflurane and isoflurane anesthesia in humans*. Anesthesiology. 57: 276-282, 1985.

16. Todd MM, Drummond JC: *Comprasion of the cerebrovasküler and metabolic effects or halothone and isoflurane in the cat.* Anesthesiology. 60: 276-282, 1984.
17. Todd MM, Drummond JC et al: *Comparative cerebrovasküler and metabolic effects or halothone, enflurane and isoflurane.* Anesthesiology. 57: A. 332, 1982.
18. Campkin TU: *Isoflurane and ekstradural pressure.* Br. J. Anaesth. 56: 1083-1087, 1983.
19. Artru AA: *Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with isoflurane or fentanyl in dogs.* Anesthesiology. 60: 575-579, 1984.
- 20 Todd MM, Drummond JC et al: *CO₂ responsiveness of the cerebral circulation during isoflurane anesthesia and N₂O sedation in cats.* Anesthesiology. 57: A. 333, 1982.
21. Newberg LA, Mighenfelder JD: *Cerebral prodection by isoflurane during hipoxemia or ischemia.* Anesthesiology. 59: 29-35, 1983.
22. Broadbent BA, PC Swan BSc et al: *Effect of halothone, enflurane and isoflurane on contractilite force in isoloted quinea-pic atria.* Anesthesiology. 61 No3 A. A 54, 1984.
23. Rao CC, Boyer M, Krisma G et al: *Effects of halothone, isoflurane and enflurane on the isometric controction on the neonotal isolated rat atria.* Anesthesiology. 61 A 424, 1984.

24. Glenski JH, Friesen R.H. Berglunt NL. et al: *Comparasion of the cardiovascular effects of sufentanyl, fentanyl, isoflurane and halothone during pediatric cardiac surgery.* Anesthesiology. 65: A 438, 1986.
25. Kemmotsu O, Hoshimoto Y, Shimosato S: *Inotropic effects of isoflurane or mecanics of cotraction in isoloted cat papillary muscles from normal and failing hearts.* Anesthesiology. 39: 470-477, 1973.
26. Eger EL. II, Smith N.T, Stoelting R.K. et al: *Cardiovascular Effects of halothan in man.* Anesthesiology. 32: 396-409, 1970.
27. Wendy J, Wolf MD, Mary B, Neal MD, Mary Dahlen Peterson: *The hemodynamic and cardiovascular effects of isoflurane and halothone anesthesia in chilldren.* Anesthesiology. 64: 328-333, 1986.
28. Murray D, Forbes R, Murphy K. et al: *Nitrous Oxide: Cardiovascular effects in infants and small chilldren during halothone and isoflurane anesthesia.* Anest. Analg. 67: 1059-64, 1988.
29. Friesen RH, Henry DB: *Cardiovascular changes in preterm Neonates Receiving Isoflurane, Halothone and Ketamine.* Anesthesiology. 64: 238-242, 1986.
30. Friesen RH, Lichtor JL: *Cardiovascular effects of inhalation induction with isofluran in infants.* Anesth. Analg. 62: 411-414, 1983.
31. Casson WR, Jones RM: *Cardiac rate and rhythm during anesthesia for dental extration.* Br. J. Anaesth. 57: 476-481, 1985.

32. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ et al: *The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane in human volunteers at constant arterial CO₂ tension.* Anesthesiology. 35: 8-16, 1971.
33. Eger EL, Dolan WM, Stevens WC et al: *Surgical stimulation antagonizes the respiratory depression produced by forane.* Anesthesiology. 36: 544-549, 1972.
34. Fourcode HE, Stevens WC, Larson CP et al: *The ventilatory effects of Forane a new inhaled anesthetic.* Anesthesiology. 35: 26-31, 1971.
35. Rehder K, Mallow JE, Fibuch EE et al: *Effects of isoflurane anaesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man.* Anesthesiology. 41: 477-485, 1974.
36. Hirshman CA, Edeistein G, Peets S et al: *Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways.* Anesthesiology. 56: 107-111, 1982.
37. Rewell S, Greenhalgh D, Absolom SR, Joni N: *Isoflurane in the treatment of asthma.* Anesthesia. 43: 477-479, 1988.
38. Heneghan CP, Bergwan NA, Jordon C et al: *Effects of isofluran on broncomotor tone in man.* Br. J. Anaesth. 58: 24-28, 1986.
39. Miller RD, Way WL, Dolan WM et al: *The dependence of pancronium d-tubocurarin-induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations halothone and forane.* Anesthesiology. 37: 573-581, 1972.

40. Gelman S et al: *Liver Circulation and Function during Isoflurane and Halothane Anesthesia*. *Anesthesiology*. 61: 726-730, 1984.
41. Ausinch B, Graves S.A et al: *Intraocular Pressures in Children during isoflurane and halothane anesthesia*. *Anesthesiology*. 42: 167-172, 1975.
42. Mazze RI: *Fertility reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to isoflurane*. *Anesthesiology*. 63: 663-667, 1985.
43. Thomas DW, Dev VJ, Whitehead MJ: *Malignant hyperpyrexia and isoflurane*. *Br. J. Anaesth.* 59: 1196-1198, 1987.
44. Kingston HG: *Halothan and isoflurane anesthesia in pediatric outpatients* *Anesth. Analg.* 65: 181-184, 1986.
45. Stewens WC, Eger EI, White A et al: *Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyleter at subanesthetic concentrations in laboratory animals*. *Anesthesiology*. 42: 408-419, 1975.
46. Eger EI, White AE, Brawn CL: *A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane and N₂O in mice*. *Anest. Analg.* 57: 678-694, 1978.
47. A.J. Phillips, J.R. Brimacombe, DL Simpson: *Anesthetic induction with isoflurane or halothane*. *Anesthesia*. 43: 927-929, 1988.
48. Tomori Z, Widdicombe J.G: *Muscular Broncomotor and cardiovascular Reflexes Elicited by Mechanical Stimulation of the Respiratory*. *Troct J.Physiol.* 200: 25-49, 1969.

49. Fisher DM, Robinson J, Brett CM et al: *Comparison of enflurane halothane and isoflurane for diagnostic and therapeutic procedures in children with malignancies*. *Anesthesiology*. 63: 647-650, 1985.
50. U.A. Pandit, A.B. Leach, G.M. Steude: *Induction and recovery characteristics of halothane and isoflurane anaesthesia in children*. *Anesthesiology*. 59. 3. A445, 1983.
51. I. Salvo, M. Bedoni, E. Colderini, P. Righi, G. Zuccoli, G. Torri: *Inhalation induction in pediatric anaesthesia*. *Acta Anaesth Belg*. 36: 246-250, 1985.
52. Joseph MM, Win KK, Nelson DH et al: *Mask induction responses to a pre-determined technique and recovery characteristics of isoflurane anaesthesia in children*. *Anest. Analg*. 64: 185-304, 1985.
53. E. Martier, L. Versichelen, L. Herregoods, G. Rally, H. Vermeersch: *Comparison of induction with halothane or isoflurane for short ENT pediatric procedures*. *Acta. Anaest. Belg*. 38: 139-146, 1987.
54. G.P. Johannesson, S.G.E. Lindohl, G:H. Sigurdsson and N.E. Norden: *Halothane, enflurane and isoflurane anaesthesia for adenoidectomy in children, using two different premedications*. *Acta. Anaesthesiol. Scand*. 31: 233-238, 1987.
55. Herbert M, Vandenberg H, Macleod S. et al: *Assessment of immediate post anesthetic recovery in young children following intravenous morphine infusions, halothane and isoflurane*. *Can. Anaesth. Socj*. 31: 28-35, 1984.