

TC.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**HİPOVOLEMİDE İZOFLURAN VE SEVOFLURANIN  
HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. MUHAMMED YEĞİT**

AFYONKARAHİSAR 2008

TC.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**HİPOVOLEMİDE İZOFLURAN VE SEVOFLURANIN  
HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. MUHAMMED YEĞİT**

AFYONKARAHİSAR 2008

DANIŞMAN: YARD. DOÇ. DR. HÜSEYİN FİDAN

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Hipovolemide izofluran ve sevofluranın hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması.  
**Tezi Hazırlayan** : Muhammed Yeğit  
**Tez Savunma Tarihi** : 08.02.2008  
**Tez Kabul Tarihi** : 08.02.2008  
**Tez Danışmanı** : Yard. Doç. Dr. Hüseyin Fidan

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Üye

Üye

Üye

Üye

ONAY  
DEKAN  
Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, hocalarım Doç. Dr. Remziye Gül Sıvacı, Yard. Doç. Dr. Demet Erol, Yard. Doç. Dr. Canan Balcı, Yard. Doç. Dr. Yüksel Ela ve tez danışmanı hocam Yard. Doç. Dr. Hüseyin Fidan'a, tüm çalışma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Muhammed YEĞİT  
Afyonkarahisar 2008

## TABLolar

- Tablo-I : İnhalasyon anesteziğlerinin kan/gaz partiyon katsayıları
- Tablo-II :Türlere göre inhalasyon anesteziğlerinin Minimum Alveolar Konsantrasyon değeri
- Tablo-III :Hipovolemi nedenleri
- Tablo-IV : Çalışmamızda elde edilen veriler
- Tablo-V : Çalışmaya alınan tavşanların bazal MAK ve hipovolemik dönemdeki MAK değeri ve birbirlerine oranları
- Tablo-VI : Normovolemik durum ile hipovolemik durum esnasındaki p değeri karşılaştırılması

## ŞEKİLLER

- Şekil-I : Sevofluran'ın kimyasal yapısı
- Şekil-II : İzofluran'ın kimyasal yapısı
- Şekil-III : Sol femoral arter ve ven.
- Şekil-IV : Sağ femoral venin kanülize edilmesi ve içinden kavafiks gönderilmesi.

## **KISALTMALAR**

MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
RAS	: Retiküler Aktive Edici Sistem
PAOP	: Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı
ADH	: Anti Diüretik Hormon
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendrom
MOF	: Multiple Organ Yetmezliği
SVB	: Santral Venöz Basınç
EEG	: Elektroensefalogram
HFIP	: Hegzofloroizopropanolol
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
SS	: Solunum Sayısı

## İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNHALASYON ANESTEZİSİ VE İNHALASYON ANESTEZİKLERİ	3
2.1.1. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN TARİHÇESİ	3
2.1.2. İNHALASYON ANESTEZİSİ	3
2.1.3. ANESTEZİ MEKANİZMALARI	6
2.1.3.1. NARKOZUN BİRİMSEL TEORİSİ	6
2.1.3.2. HİDROFOBİK ALAN: MEYER-OVERTON KURALI	6
2.1.3.3. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN ADDİTİF ETKİLER	7
<b>2.1.4. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN ETKİNLİĞİ</b>	<b>7</b>
2.1.4.1. MAK'I ETKİLEYEN FAKTÖRLER	9
2.1.5. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN ETKİSİ	11
2.1.5.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ	11
2.1.5.2. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLER	11
2.1.5.3. SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ	12
2.1.6. SEVOFLURAN	13
2.1.6.1. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER	13
2.1.6.2. ORGAN SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ	14
2.1.6.3. BİYOTRANSFORMASYON VE ATILIM	16
2.1.7. İZOFLURAN	16
2.1.7.1. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER	16
2.1.7.2. ORGAN SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ	16
2.1.7.3. BİYOTRANSFORMASYON VE ATILIM	18
2.2.HİPOVOLEMİ VE HİPOVOLEMİK ŞOK	18
2.2.1. HİPOVOLEMİ	18



2.2.2. HİPOTANSİYON	19
2.2.3 HİPOVOLEMİK ŞOK	20
2.2.4. HİPOVOLEMİK ŞOKUN PATOFİZYOLOJİSİ	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR	26
V. TARTIŞMA	30
VI. SONUÇ	33
VII.ÖZET	34
VIII. SUMMARY	35
IX. KAYNAKLAR	36

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi sırasında hemodinamik parametrelerin korunması esastır. Bu açıdan genel anestezi sırasında hemodinamik etkilerin en az etkilenmesi için gerekli olan tedbirleri anesteziistin alması gereklidir. Hem hemodinamiyi en az etkileyen ajanların kullanılması hem de genel anestezinin konforlu şekilde sağlanabilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda en çok kullandığımız anestezi ajanlarından inhalasyon anesteziiklerinin etkileri tam olarak bilinmelidir.

Tüm modern anesteziikler konsantrasyona bağı olarak arteriyel basınçta düşüşe neden olurlar (1). İzofluran, sevofluran ve desfluran anesteziisi sırasındaki arteriyel tansiyon düşüşleri sol ventrikül ardyükündeki azalmaya bağıdır (2). Bu ajanlar kardiyak kontraktilitede eski ajanlara göre daha az azalmaya neden olurlar. İzofluran sevoflurana göre otonomik sistemin regülasyonunu daha iyi koruyabilir (3). Zaman içerisinde bu etkiler değışikliğe uğrayabilmektedir. Miyokardiyal kontraktilite ve kardiyak output zaman içerisinde artmakta, sol ventrikül ardyüğü ve önyükünde artış olmaktadır.

Hipovolemi efektif damar içi alan volümünün azalmasıdır (4). Kan kaybı, şiddetli 3.boşluğa sıvı kaybı , üriner kaybın yerine koyulmaması, vazodilatasyonla birlikte septisemi ve sıvının kapiller kaybı gibi sebeplerden dolayı intravasküler volüm azalabilir (5).

Anestezi pratiğinde hipovolemi sık karşılaşılan sorunlardan bir tanesidir. Hipovolemi değışik hemodinamik etkilere neden olur. Bunun yanında hipovolemi esnasında genel anestezi, dolayısı ile inhalasyon anestezi uygulanması durumunda meydana gelecek hemodinamik etkiler merak edilen konulardandır. Anestezi gazların Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) değıerlerinin hipovolemi ile düştüğü bilinmektedir (6). Ancak hipovolemi durumunda hemodinamik etkilerin değışik inhalasyon anesteziikleri ile farklılık oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Hipovolemik hastalarda hipovoleminin derecesini standardize etmek ve durumun aciliyeti nedeniyle insanlar üzerinde çalışma yapmak kanımızca mümkün gözükmemektedir. Biz hipovolemi gibi yaşamsal tehdit oluşturan bir durumla karşılaşıldığında inhalasyon anesteziiklerinden sevofluran ve izofluranın

hemodinamik etkileri açısından farklılık olup olmadığını Yeni Zelanda tipi tavşanlarda çalışmayı amaçladık.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNHALASYON ANESTEZİSİ VE İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

#### 2.1.1. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN TARİHÇESİ

İnhalasyon anestezisi, genel anesteziyi sağlamak için kullanılan bir anestezi yöntemidir. Bu anlamda inhalasyon anestezikleri ile ilgili araştırmalar tarih boyunca süregelmiştir. Horace Wells 1844 yılında dental işlemlerde nitroz oksidi kullanarak ilk inhalasyon anestezisini uygulamıştır. Sonra sırasıyla eter (William Morton,1846) ve kloroform (James Simpson,1847) kullanılmaya başlanmıştır (7). Nitroz oksit, eter ve kloroform yaklaşık bir asır kadar ameliyatlarda kullanılmıştır. 1920 ve 1940 yılları arasında aileye etilen, siklopropan ve divinil eter katılmıştır (7).

Modern inhalasyon anesteziklerinin keşfi, nitroz oksit hariç diğer inhalasyon anesteziklerinin yerini almıştır (8). Dietil eter,divinil eter, etilen ve siklopropandan yanıcı olmaları nedeniyle, kloroform, etilen klorid ve trikloretilenden toksisiteleri nedeniyle pratik uygulamalarda vazgeçilmiştir. Modern florürlenmiş inhalasyon anesteziklerin keşfi fluroksen ile başlamış ve halotanın aileye katılması ile devam etmiştir (9). Dr. Ross C. Terrell 1959 ve 1980 yılları arasında 700 florürlenmiş bileşim sentez etmiştir (9,10). Bu bileşimlerden 347.'si enfluran ve 469.'su izofluran idi. Bu bileşimlerden enfluran 1970'li, izofluran 1980'li yıllarda anestezide kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşimlerden 653.'sü desfluran idi (9). Ancak bu inhalasyon anestezisi 1980'den sonra hatırlanmış ve kullanılmaya başlanmıştır.

Sevofluran 1960'ların sonuna doğru Wallin ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (11). Ancak 1990 yılında Japonya'da kabul görmüş ve kullanılmaya başlanılmıştır, sonra tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır (12).

## 2.1.2. İNHALASYON ANESTEZİSİ

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar alveollere, oradan da kana diffüze olur. Santal sinir sistemine (SSS) ulaşan anestezi madde miktarı belirli seviyeye ulaştığında genel anestezi meydana gelir. Anesteziklerin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, doğrudan doğruya bu maddelerin SSS'ndeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim gradientine bağlıdır (13).

SSS'ndeki anestezi ajan basıncı, hemen daima arteriyel kandaki basınca çok yakındır (14). Bu basınçları kontrol eden etkenler ise şunlardır :

1. İnspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi madde yoğunluğu: İnspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi madde yoğunluğu veya basıncı dolayısıyla alveoler anestezi madde yoğunluğu ne kadar fazla ise, anestezi indüksiyonu o kadar hızlı olur (15).

2. Pulmoner ventilasyon: Her inspirasyon ile bir miktar gaz akciğerlere ulaştırılır. Bu gaz, fonksiyonel rezidüel hava ile dilüe olur. Alveoler yoğunluğun, inspire edilen yoğunluğa ulaşması için belli bir süre geçmesi gerekir. Eğer dakika solunum volümü büyük ise, alveolde dolayısı ile arteriyel kanda anestezi madde basıncı yükselir. Bu şekilde solunumun hızlı olduğu durumlarda indüksiyon hızlanırken, deprese olduğu durumlarda yavaş olacaktır.

3. Anestezi maddenin alveolden kana transferi: Normal alveolokapiller membran, anestezi gazların parsiyel basınçlarına göre her iki yönde geçişine olanak verir. Ancak ventilasyon bozukluğu, ventilasyon-perfüzyon oranındaki bozukluklar bu geçişi yavaşlatır. Ventilasyon-perfüzyon bozukluğu olmayan durumlarda bu geçişin hızı üç etkene bağlıdır:

a) Ajanın kanda erirliği; kan/gaz partiyon katsayısı volatil ajanın kan ve alveol içindeki parsiyel basınçları denge halinde iken yoğunluklarının oranıdır. Yüksek partiyon katsayısındaki bir ajanda alınımları daha yüksek olacaktır. Bazı inhalasyon anesteziklerinin kan/gaz partiyon katsayıları tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo-I.** İnhalasyon anesteziklerinin kan/gaz partisyon katsayıları

Anestezik Ajan	Kan/Gaz Partisyon Katsayısı
Desfluran	0.45
Nitröz Oksit	0.47
Sevofluran	0.67
İzofluran	1.4
Enfluran	1.8
Halotan	2.5
Dietil eter	12
Metoksifluran	15

b) Pulmoner kan akımı; dolayısı ile kardiyak output ne kadar fazla ise alveolden o kadar çok anestezik madde alınır. Ancak bu etki de ajanın erirliği ile sınırlıdır.

c) Anestezik maddenin alveol ve venöz kandaki parsiyel basınçları arasındaki fark. Akciğerlerden anestezik maddeyi alan kan, dokulara dağılır ve anestezik madde dokular tarafından tutulur. Ancak bir kısmı venöz kan ile tekrar akciğerlere döner. Bu şekilde alveol ile venöz kan arasındaki anestezik madde basınçları arasındaki fark giderek azalır ve alveolden geçiş, denge oluşuncaya kadar daha yavaş olmak üzere devam eder.

4. Anestezik maddenin dokulara dağılması. Gazın kandan dokulara geçiş hızı; gazın dokudaki erirliği, dokuların kan akımı ve doku ile kandaki anestezik ajanın parsiyel basıncına bağlıdır. Başta SSS olmak üzere, kan-doku anestezik madde dengesinin oluştuğu vital organlardan, kan akımı daha az olan organlara doğru denge oluşuncaya kadar bir redistribüsyon devam eder (13).

### 2.1.3. ANESTEZİ MEKANİZMALARI

#### 2.1.3.1. NARKOZUN BİRİMSEL TEORİSİ

Anestezikler birçok büyük (spinal kord, retiküler aktive edici sistem) veya mikroskopik (presinaptik, postsinaptik) alanları etkileyebilir. Bu farklı alanların doğası moleküler düzeyde tek bir etkinin olmasını sağlamaz. Örnek olarak, presinaptik nörotransmitterlerin salınımının depresyonu ve postsinaptik membran alımın blokajı aynı molekülde, fakat molekülün farklı yerleşim alanlarında, anestezik karışımla ortaya çıkabilir. Tüm inhalasyon anesteziklerin spesifik moleküler yapıya fakat ortak etki moduna sahip olduğu görüşü narkozun birimsel teorisi (*unitary theory of narcosis*) olarak adlandırılır. Bu tahmin edilen ortak alan anesteziklerin fiziksel özelliklerinin potens ilişkileriyle açıklanmıştır. Bu yaklaşımın arkasında; anestezik etkinin ve fizyolojik özellikler arasındaki en iyi ilişkinin, anestezik etki alanının oluşumu gösterir. Örneğin; MAK ve lipid solübilitesi arasındaki ilişki, etkinin hidrofobik olduğunu gösterir. Anestezik moleküller arasında kuvvete dayalı ilişkiler (anesteziklerin kaynama noktası) anestezik mekanizmaların çalışmasında önemli değildir; bu yüzden moleküller arası güçler, etkinin tek alanda oluşmasını sağlamazlar. Bu ilişkiler her anesteziğin ortak alandan ziyade kendisinin etkisini açıklar.

#### 2.1.3.2. HİDROFOBİK ALAN: MEYER-OVERTON KURALI

Anestezik etkide en iyi ilişki olan fiziksel özellik lipid çözünürlüğüdür (16,17,18). İki kişinin keşfinden dolayı bu ilişki *Meyer-Overton kuralı* olarak adlandırılmıştır. Birçok inhaler gaz için, anestezi parsiyel basıncı ve zeytin yağ- gaz partiyon katsayısı yaklaşık 100.000 kat oranla anestezi parsiyel basıncından çok az farklılık gösterir. Bu ilişkinin doğruluğu için, bu ürünün verilen hayvanlarda tüm anestezikler için aynı olması gereklidir. Verilen örnekler arasında, anestezik etki ve çözünürlük arasında daha iyi ilişki kurulmasını, lesitin, hidrofobik ve polar bileşimlerden oluşan amfipatik fosfolipid gibi zeytin yağından daha iyi çözücüler sağlayabilir (19). Bu ilişkinin kapanması tek moleküler etki yerini belirtir ve önemli sayıda anestezik molekülün SSS'de hidrofobik alanı tuttuğunda anestezinin

sonuçlandığını açıklar. Bu buluş birçok araştırmacının hücrel hidroforik alanlarda anesteziğin moleküler temelini bakmasına yol açar.

### 2.1.3.3. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN ADDİTİF ETKİLERİ

Meyer-Overton kuralı; anesteziğin etki alanında çözünen moleküllerin sayısı, anesteziyi oluşturan molekül tipleri olmadığını açıklar. Bir ajanın 0.5 MAK'ı ve diğer ajanın 0.5 MAK'ı 1 MAK düzeyinde etkisine benzer etkiye sahip olabilir. Genel olarak, bu tahminin hafif antagonist etkileri bulunmasına rağmen, klinik olarak hayvanlar ve insanlarda kullanılan ajanların doğruluğu saptanmıştır (20).

### 2.1.4. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN ETKİNLİĞİ

MAK, inhale edilen anesteziğin gazın deneklerin %50'sinde 'bir amaca yönelik' ağırlı uyarana yanıtı önleyen minimum alveolar konsantrasyon olarak tanımlanmıştır (21).

MAK kavramında dört temel bileşen vardır:

1. Supramaksimal ağırlı uyarandan sonrası eylemsizlik şeklinde yanıt alınması.
2. Beyinde anestezi meydana gelen konsantrasyonda alveolde end-tidal anesteziğin konsantrasyonu.
3. Alveolar anesteziğin konsantrasyonunun ölçülebilir cevap MAK'ın hesaplanmasında kullanılması.
4. MAK miktarının fizyolojik ve farmakolojik durumlarla değişebilmesi.

İnsanlarda MAK'ın belirlenmesinde standart ağırlı uyarandan cerrahi cilt insizyonudur (21). Bu terim  $MAK_{\text{deri insizyonu}}$  olarak kullanılır. Hayvanlarda standart ağırlı uyarandan hayvanın kuyruk tabanınının klemlenmesidir. Eger ve arkadaşları (21), hayvanlarda kuyruğu klemlenmenin en fazla ağırlı uyarandan verdiğini, klinik olarak tekrarlanabilir ve aşırı travmatik olmadığını göstermişlerdir. Stoelting ve arkadaşları (22),  $MAK_{\text{awake}}$  terimini anestezi altında sözlü komutla gözleri açma şeklinde belirlemişlerdir. Yakaitis ve arkadaşları (23),  $MAK_{\text{entübasyon}}$  terimini kullanmışlardır. Buna göre inhalasyon anesteziği altında entübasyon esnasında hareketsizliğin olması ve öksürüğün olmaması kriter olarak belirlenmiştir.  $MAK_{\text{BAR}}$  terimi Roizen ve



arkadaşları (24) tarafınca kullanılmış olup cerrahi insizyon sonrasında adrenerjik cevabın alınmadığı anestezi doz konsantrasyonu kastedilmiştir.

MAK konseptinde ikinci komponent, ilaç konsantrasyonunun gözlemlenmesinde anestezinin alveolar konsantrasyonunu kullanmaktır. Denge halindeki inhalasyon anestezinin parsiyel basıncı alveol, kan ve beyin dokularında benzer oranlardadır. Böylece ölçülen inhalasyon anestezinin end-tidal parsiyel basıncı beyindeki oranını yansıtır. Çünkü serebral kan akımı fazladır ve end-tidal anestezi konsantrasyonunun 15 dakika sabit olarak izlenmesinden sonra beyin, arteriyel kan, alveolar ve end-tidal konsantrasyonları denge halindedir.

MAK konseptinin üçüncü bileşeni doz ve cevap arasındaki ilgiyi matematiksel olarak hesaplamayı içerir. Bu anlamda Eger ve arkadaşları (21), insanlarda yürütülen çalışmalarda, sabitlenmiş end-tidal anestezi konsantrasyonlarında, her bir hastada cilt insizyonu ile hastanın oluşturacağı yanıt veya yanıtızlığı, başka bir hastada anestezi konsantrasyon ihtiyacının az veya çok olmasını inceleyerek doz ve cevap arasındaki ilişkiyi saptamaya çalışmışlardır. Hayvanlarda yürütülen çalışmalarda end-tidal anestezi konsantrasyonun veya kuyruğa verilen uyarın şiddetinin değiştirilmesi mümkündür. Araştırmacılar  $MAK_{\text{deri insizyonu}}$ , daha ağırlı bir uyarana sahip olan  $MAK_{\text{entübasyon}}$  ve daha az ağırlı uyarana sahip olan  $MAK_{\text{awake}}$  arasındaki ilgiyi çalışmışlardır.

MAK'ın dördüncü komponentinde MAK'ın anestezi ile ve santral sinir sistemini etkileyen inhalasyon anestezi ile değiştirildiği görülür. İnhalasyon anestezi dışında anestezi amacıyla kullanılan ilaçların MAK'ı azalttığı görülür. Değişen fizyolojik durumlar (örneğin, yaşlanma) inhalasyon anestezi ihtiyacını değiştirir.

MAK'ın ölçülmesinin avantajı santral sinir sisteminde anestezi dozu meydana getiren konsantrasyonu daha kısa sürede kullanmaya başlamaktır. Bir diğer avantajı da farklı hayvan veya türlerde farklı yoğunluklarda kullanıldığını bilmektir (25). Türler göre inhalasyon anestezi değerleri tablo-II'de gösterilmiştir.

**Tablo-II.** Türlerle göre inhalasyon anesteziklerinin MAK değerleri

	Desfluran	Halotan	İzofluran	Sevofluran	N2O
İnsan	0.0060 <sup>26</sup>	0.0074-0.0077 <sup>27</sup>	0.00115 <sup>28</sup>	0.0158-0.0205 <sup>29</sup>	1.05 <sup>30</sup>
Fare	0.066-0.091 <sup>31</sup>	0.0095-0.0016 <sup>31</sup>	0.013-0.018 <sup>32</sup>	0.027±0.002 <sup>33</sup>	
Sıçan	0.0071±0.004 <sup>34</sup>	0.0090-0.011 <sup>35</sup>	0.012-0.016 <sup>35</sup>	0.0229-2.40 <sup>36</sup>	1.99- 2.68 <sup>36</sup>
Köpek	0.072±0.010 <sup>37</sup>	0.0087-0.0089 <sup>38</sup>	0.0131-0.0150 <sup>38</sup>	0.0236±0.0046 <sup>38</sup>	1.88 <sup>39</sup>
Hamster	0.075±0.005 <sup>40</sup>	0.0110-0.0120 <sup>40</sup>	0.0154-0.0169 <sup>40</sup>	0.0222-0.0240 <sup>40</sup>	
At	0.076±0.004 <sup>41</sup>	0.0094±0.000 <sup>42</sup>	0.0131 <sup>43</sup>	0.0230±0.0011 <sup>44</sup>	2.33 <sup>45</sup>
Tavşan	0.089±0.003 <sup>37</sup>	0.0105±0.000 <sup>46</sup>	0.0139±0.0023 <sup>47</sup>	0.037±0.0016 <sup>48</sup>	
Kedi	0.098±0.007 <sup>49</sup>	0.0082-0.0119 <sup>50</sup>	0.0161±0.0010 <sup>50</sup>	0.0307 <sup>51</sup>	2.55- 2.58 <sup>52</sup>
Domuz	0.100±0.009 <sup>53</sup>	0.0094±0.000 <sup>54</sup>	0.0155-0.0156 <sup>54</sup>	0.024-0.027 <sup>55</sup>	

#### 2.1.4.1. MAK'I ETKİLEYEN FAKTÖRLER

##### Sıcaklığın Etkisi

Memelilerde MAK vücut sıcaklığının azalması ile tüm anestezik inhaler ajanlarla azalır (6). Hipertermi ile, eğer vücut sıcaklığı 42 derecenin üzerinde ise MAK değerinde azalma olur.

##### Yaşın Etkisi

Genç yaşta olmak MAK'ı artırır. Özellikle 6 aya kadar infantlarda MAK değeri daha yüksektir. Yaşın ilerlemesi ile özellikle 6. dekattan sonra MAK değeri düşer (56).

### **Fizyopatolojik Etkiler**

İnsanlarda hematokritin %10'un altında olması ile, PaCO<sub>2</sub>'nin 40 mmHg'dan düşük veya 95 mmHg'dan yüksek olması ile, ortalama arteriyel basıncın 40 mmHg'dan düşük olması ile MAK değeri düşer.

### **İyon Konsantrasyonlarının Etkisi**

Hiperkalsemi ve hiponatremi ile MAK değeri azalır. Bunun yanında hipernatremi ile MAK değeri artar.

### **Gebelik**

MAK değeri gebeliğin 8. haftasında üçte bire düşer. Doğumdan 72 saat sonra normale döner.

### **İlaçlar**

Lokal anestezipler, opioidler, ketamin, barbitüratlar, benzodiazepinler, verapamil, lityum, sempatolitikler (metildopa, rezerpin, klonidin, deksmedotimidin) MAK'ı azaltırlar. Sempatomimetikler (kronik ve akut amfetamin kullanımı), kokain, efedrin MAK'ı azaltırlar (57).

## **2.1.5. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN ETKİSİ**

### **2.1.5.1. SSS'İ ÜZERİNE ETKİLERİ**

İnhalasyon anesteziği SSS'de seçilmiş bölgelerde nöronal aktivitelerde değişikliklere neden olurlar. Retiküler aktive edici sistem (RAS) farkında olma, motor aktivitelerde değişiklik gibi durumlarda özellikle rol alır ve anestezide önemli rolü vardır. Bir düşünce olarak inhalasyon anestezisinde RAS'taki aktivitenin azalması sorumludur (58). Anestezinin RAS'taki etkinliği değişkendir. İnhalasyon anesteziğinin klinik konsantrasyonları memelilerde serebral korteks ve hipokampusta uyanık ve spontan aktivitelerde değişikliklere neden olurlar. Ek olarak volatil anesteziği inhibitör yolda etkili olabilirler (59).

İnhalasyon anesteziği spinal kordda hem inhibitör hem de eksitator yoldaki nöronal aktivitede değişiklik oluşturur (60). İnhalasyon ajanlarının uygulanması ile ağırlı olan veya olmayan uyarıları spinal dorsal boynuzdaki değişikliklere göre iletilir. Ayrıca inhalasyon ajanları spinal motor nöronları deprese eder. Klinik olarak bu ajanlar ratlarda ve insanlarda F dalgalarının (spinal motor nöronlarında eksitabilite göstergesi) amplitüdlerini deprese eder (61).

### **2.1.5.2. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tüm modern volatil anesteziği desfluran ve sevofluran dahil miyokardiyal kontraktiletiyi in vivo ve in vitro ortamlarda azaltırlar (62). Volatil anesteziği normal ventriküler miyokarda kontraktiletiyi halotan = enfluran > izofluran = desfluran = sevofluran sırasına göre deprese ederler (63). Volatil anesteziği miyokardiyal kontraktiletiyi, normal miyokard hücresindeki intrasellüler kalsiyum homeostazisini subsellüler hedeflerde değişikliğe uğratarak deprese ederler (64,65). Volatil ajanlar, L ve T tipi kalsiyum kanallarını etkileyerek transsarkolemmal kalsiyum geçişini doza bağımlı olarak inhibe ederler (66). Kalp yetmezliği kalbin kontraktilesinin zayıflaması yanında sol ventrikül diyastol basıncının değişmesinden de kaynaklanır (63). Volatil anesteziği doz bağımlı olarak in vivo ortamda izovolemik relaksasyonu geciktirir (67,68,69). İzovolemik relaksasyondaki

bu gecikme sol ventrikülün erken safhada dolmasında azalmaya neden olabilir (68,70). Sol ventrikül relaksasyonunun gecikmesi büyük olasılıkla eş zamanlı olarak myokardial kontraktilitede de depresyona neden olur (71).

Volatil anesteziğin in vitro ortamlarda sinoatriyal nodu deprese ederek direkt negatif kronotropik etkiye neden olurlar (72). Volatil anesteziğin kalp hızında oluşturdukları değişikliklerin baroreseptör refleksi aktivitesini değiştirerek yaptığı bilinmektedir (73, 74). Tüm modern volatil anesteziğin doza bağımlı olarak arteriyel basıncı düşürürler (1,75). İnsanlarda sağ atriyum basıncında doza bağımlı olarak ılımlı bir düşüş sağlarlar (76). Volatil anesteziğin kardiyovasküler etkileri anestezi süresi ile değişir (63). Birkaç saat sabit MAK'da devam eden anestezide myokardial kontraktilite ve kardiyak output artar ve sol ventrikül önyük ve ardyük azalır (77,78).

### **2.1.5.3. SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Volatil anesteziğin potent bronkodilatatördürler (79). Volatil anesteziğin düz kasların kontraktilesini deprese ederek solunum yollarında düz kasların gevşemesini sağlarlar. Bu deprese edici mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (79). Mukosilyer aktivite deprese olur (80). Özellikle koyu veya aşırı mukus sekresyonu olan kronik bronşit, astım, kistik fibrozis veya solunum yollarında enfeksiyon olan hastalarda postoperatif ateletazi ve enfeksiyon riski artış gösterir (79,81,82).

İnhalasyon ajanları ile pulmoner vasküler rezistansta bir miktar düşme olur ancak bu kardiyak outputun da düşmesi ile dengelenir. Net etki; pulmoner arter basıncında azalma ile pulmoner kan akımında bir miktar azalma olur (79). Tüm volatil anesteziğin tidal volümü düşürürler (79). Dakika ventilasyondaki azalma solunum hızının artması ile dengelenir (83). Laringeal iritan reseptörlerin aktivitesini artırır (84) ve pulmoner iritan reseptörleri inhibe ederler (85).

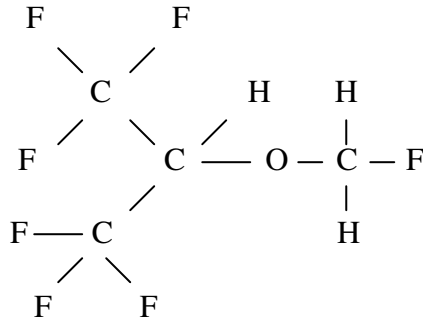
## 2.1.6. SEVOFLURAN

Sevofluran 1960'ların sonuna doğru Wallin ve ark. (11) tarafından sentezlenen florinle halojenlendirilmiş bir metil eter anesteziğidir. 1990 yılında Japonya'da kabul görmüş ve kullanılmaya başlanılmıştır (12).

### 2.1.6.1. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Formül yapısı;  $\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 'dir. (Şekil-I) Moleküler ağırlığı; 200 gr'dır. Özgül ağırlığı; 1.520'dir. Kaynama noktası;  $58.5\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir (86).  $37\text{ }^\circ\text{C}$ 'de kan-gaz partiyon katsayısı; 0.65, beyin-kan partiyon katsayısı; 1.7'dir.

Keskin olmayan kokusu ve alveolar konsantrasyonunun hızlı yükselmesi nedeniyle özellikle pediyatrik hastalarda ve erişkin hastalarda inhalasyon indüksiyonu için uygun bir seçenektir (87).



**Şekil-I:** Sevofluran'ın Kimyasal Yapısı

## **2.1.6.2. ORGAN SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

### **2.1.6.2.1. KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sevofluran da dahil olmak üzere, günümüzdeki bütün inhalasyon anesteziikleri doza bağımlı olarak negatif inotropik etki yapar (88). Sevofluran uygulanan olgularda kalp hızında genellikle değişme olmaz, kardiyak debi, atım volümü ve sistemik vasküler rezistans azalır. Sistemik kan basıncında doza bağımlı azalma oluşturur (75). Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda sevofluranın sempatik sinir sistemini uyarmadığı gösterilmiştir(89,90). Sevofluran kalsiyum kanallarına etki ederek miyokard kasılmasında azalma oluşturabilir (67,88). Ayrıca sevofluranın koroner arterleri genişletici özelliği bulunmakla beraber, koroner çalma sendromu oluşturmadığı bildirilmiştir (91). Sevofluran ne kalp hızında değişikliğe neden olmakta ne de anestezi ajan konsantrasyonunda ani artış ile kardiyovasküler stimülasyona neden olmaktadır (92,93).

### **2.1.6.2.2. SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sevofluran, solunumu doza bağımlı olarak baskılar. Bunu karbondioksite verilen cevapta azalma ve dakika ventilasyon sayısında azalma ile oluşturur (94). Tidal volüm azalır, solunum sayısı artar (95). Keskin olmayan kokusu, düşük çözünürlüğü ve solunum sistemini irrite edici etkisinin olmaması nedeniyle induksiyonda üstünlük sağlar (96).

### **2.1.6.2.3. NÖROMÜSKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

İnhalasyon anesteziikleri hem farmakolojik etki, hem de etki süresi açısından kas gevşeticilerin etkilerini artırır (97).

### **2.1.6.2.4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sevofluran normokarbide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır. Yüksek konsantrasyonlarda (>1.5 MAK) serebral kan

akımının otoregülasyonunu bozabilir. Serebral metabolik oksijen gereksinimi azalır ve nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (57).

#### **2.1.6.2.5. KARACİĞER FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Teorik olarak sevofluranın doğrudan veya immünolojik hepatotoksik bir cevap oluşturma riski azdır. Sevofluran düşük doku çözünürlüğü, akciğerlerden hızlı atılım ve yıkım ürünlerinin kararlılığı nedeniyle yaklaşık % 5 oranında metabolize olur (98). Sevofluran kullanıldığında, diğer inhalasyon anesteziğinin karaciğer mikrozomal proteinlerine bağlanarak oluşturduğu ve toksik madde olan trifloroasetik asit ve ilişkili bileşikler oluşmamaktadır. Sevofluranın organik yıkım ürünü olan hegzofloroizopropanolol (HFIP) ise kimyasal olarak trifloroasetik asitten daha az reaktiftir (99, 100, 101). Sevofluran uygulaması sonrası transaminaz düzeylerinin anlamlı derecede yükselmediği bildirilmiştir (102).

#### **2.1.6.2.6. BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sevofluran eliminasyonu, inorganik florür gibi yan ürünler oluşturarak gerçekleşir (103). Bazı çalışmalarda sevofluranın oluşturduğu inorganik florürün böbrek yetmezliğine neden olabileceği varsayılmış ancak bunların klinik öneminin olmadığı saptanmıştır (104). Sevofluranla serum inorganik florür düzeyleri 50 µmol/L düzeyleri üstünde olduğunda bile herhangi bir renal yetersizlik olgusu bildirilmemiştir (105). Yapılan bir çok çalışmada sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin olmadığı görülmüştür (106).

Sevofluran, karbondioksit absorbanlarından sodalaym ve baralaym ile temas edince Compound A (florometil-2-2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter) ve Compuond B (1-(metoksi)-2-(florometoksi)-1,1,3,3,3-pentafloropropan) oluşur.(107) Bu bileşiklerin hayvanlarda böbreklere toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (108) ancak insanlarda böyle bir bulgu elde edilmemiştir (109).



### 2.1.6.3. BİYOTRANSFORMASYON VE ATILIM

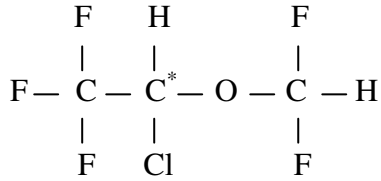
Sevofluranın yaklaşık %5'i biotransformasyona uğrar (110,112). Sitokrom P450 2E1 sistemi ile HFIP'ye ve inorganik florüre metabolize olur (111). HFIP daha sonra glukuronidle konjuge edilir (112).

### 2.1.7. İZOFLURAN

Dr. Ross C. Terrell 1959 ve 1980 yılları arasında sentezlediği bileşiklerden 469.'su olan izofluran 1980'lerde kullanılmaya başlanmıştır (9).

#### 2.1.7.1. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Formül yapısı; CH<sub>2</sub>F-O-CHClF<sub>3</sub>'dür.(Şekil-II) Moleküler ağırlığı; 184.5 gr'dır. Özgül ağırlığı; 1.502'dir. Kaynama noktası; 48.5 °C'dir (86). 37 °C'de kan-gaz partisyon katsayısı; 1.4, beyin-kan partisyon katsayısı; 1.6'dır.



Şekil-II: İzofluran'ın Kimyasal Yapısı

#### 2.1.7.2. ORGAN SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

##### 2.1.7.2.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

İzofluran in vivo olarak minimal kardiak depresyona neden olur (113). Negatif inotropik özelliği vardır (114). Sistemik kan basıncında azalmaya ve aynı zamanda kalp hızında artışa yol açar (115). Özellikle çocuklarda (116) ve izofluran konsantrasyonundaki hızlı yükselmelerde kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı ve noradrenalinin plazma düzeylerinde geçici yükselmeye yol açar (117). İnspire edilen

izofluran konsantrasyonu ani olarak arttırıldığında kalp hızı trakeopulmoner ve sistemik reseptörlerin aktivasyonu ile artmaktadır ve bu etki  $\beta$ -blokerler,  $\alpha$ -2 agonistler veya opioid agonistleri ile antagonize edilebilmektedir (118,119,120). İzofluran doza bağımlı olarak sistemik vasküler rezistansı ve kan basıncını düşürür (121). Koroner damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bu durum teorik olarak kanı stenotik alanlardan uzaklaştırarak miyokardiyal iskemiye neden olabilir (Koroner Çalma Sendromu) (122).

#### **2.1.7.2.2. SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Solunumu deprese eder (123). Tidal volüm azalır, solunum hızına etkisi minimaldir. Hipoksi ve hiperkapniye yanıtı baskılar (124). Solunum yollarına irritasyon fazladır (125). Üst solunum yolu reflekslerini uyarma eğilimine rağmen, izofluran iyi bir bronkodilatördür (79).

#### **2.1.7.2.3. NÖROMÜSKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

İnhalasyon anesteziikleri hem farmakolojik etki, hem de etki süresi açısından kas gevşeticilerin etkilerini arttırır (97).

#### **2.1.7.2.4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

İzofluran 1 MAK'dan büyük konsantrasyonlarda serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Bu etki hiperventilasyon ile geri çevrilebilir. İzofluran metabolik oksijen gereksinimini azaltır ve 2 MAK'da elektriksel olarak sessiz elektroensefalogram (EEG) oluşturur. EEG'nin baskılanması serebral iskemi ataklarında muhtemelen bir dereceye kadar beyin koruması sağlamaktadır (57).

#### **2.1.7.2.5. KARACİĞER FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Total hepatik kan akımını azaltır. Bunun yanında hepatik arter perfüzyonunu ve hepatik venöz oksijen saturasyonu korunur (57).

### **2.1.7.2.6. BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Böbrek kan akımını azaltır. Dolayısıyla glomerüler filtrasyon miktar ve idrar atılımı azalır (126).

### **2.1.7.3. BİYOTRANSFORMASYON VE ATILIM**

İzofluranın yaklaşık % 0.2'si biotransformasyona uğrar. Sitokrom P450 2E1 sistemi ile triflorasetikasit'e ve inorganik florüre metabolize olur (127). 6 saatlik izofluran anestezisinden sonra bile serum florür düzeyi 4 µmol/L'dir (128). İzofluran 20 MAK-saate kadar postoperatif renal fonksiyon bozukluğu olmadan 50 µmol/L'yi aşan florür düzeyine neden olabilir (57).

## **2.2. HİPOVOLEMİ VE HİPOVOLEMİK ŞOK**

### **2.2.1. HİPOVOLEMİ**

Hipovolemi efektif damar içi alan volümünün azalmasıdır (129). Damar içi alanın bir parçası olan hücre dışı volüm, sıklıkla azalmasına rağmen, hipovolemi normal veya artmış hücre dışı volümle bile görülebilir. (Tablo-III). Normal veya artmış hücre dışı volüm varlığında, damar içi volüm yeterliliğinin belirlenmesi, özellikle kritik hastalarda olmak üzere sıklıkla güçtür. Hipovolemi kavramında, total damar içi volümün azalmış olmasının gerekli olmadığı, ancak etkin damar içi volümün düştüğünün bilinmesi önemlidir. Normal efektif damar içi volüm, dolaşım yeterliliğini sağlamak için, dolaşımın uygun kısımlarında yeterli volüme sahip olunmasından ibarettir. "Etkili arteriyel volüm" terimi bazen damar içi volümün fizyolojik olarak etkin kısmını karakterize etmek için kullanılır (129).

**Tablo-III.** Hipovolemi nedenleri

<b>Azalmış hücre dışı volüm ile birlikte</b>
Artmış sıvı kayıpları
Gastrointestinal sistem (ishal, kusma, fistül, nazogastrik dekompresyon)
Böbrek (böbrek sodyum kaybıyla birlikte olan poliüri, ozmotik diürez)
Deri veya yaradan kayıplar (terleme, yanıklar)
Kanamalar (travma ve diğer kanama alanları)
Azalmış su ve sodyum alımı
Sodyum ve su tutulumunun bozulması
Böbrekten sodyum kayıpları (polikistik böbrek, diüretikler)
Adrenal yetmezliği
Ozmotik diürez (hiperglisemi)
<b>Artmış veya normal hücre dışı volüm ile birlikte</b>
Konjestif kalp yetmezliği
Asitli siroz
Protein kaybettiren enteropatiler
Artmış damar geçirgenliği (sepsis, şok, travma, yanıklar)

### 2.2.2. HİPOTANSİYON

Anesteziden kurtulma fazında genellikle ventriküler önyükte azalmayla birlikte miyokardiyal kontraktilitede azalma veya sistemik vasküler rezistansta derin azalma eşlik eder. Kan kaybı, şiddetli 3.boşluğa sıvı kaybı, üriner kaybın yerine koyulmaması, vazodilatasyonla birlikte septisemi ve sıvının kapiller kaybı gibi sebeplerden intravasküler volüm azalması ventriküler önyük azalmasına neden olur (130).

Akut masif pulmoner emboli kanın kalbin sol tarafına akışını bloke ederek hipotansiyon oluşturur. Anestezik ilaçların devam eden etkisi, ventriküler disfonksiyon varlığı veya peroperatif myokardial infarkt gelişiminden dolayı miyokardiyal kontraktilitede azalmalar oluşur. Sistemik vasküler rezistansta derin

azalmalar genellikle septisemi ile birlikte oluşur fakat bu azalmalar kronik karaciğer yetmezliğinde de görülebilir.

Hızlı tanı ve tedavi çok önemlidir çünkü uzamış hipotansiyon vital organların hipoperfüzyonu ile ve iskemik hasarla sonuçlanabilir. Eğer hipotansiyon intravasküler volümün korunmasına rağmen devam ediyorsa ventriküler önyük mutlaka değerlendirilmelidir. Normal sol ventrikül fonksiyonuna sahip hastalarda santral venöz basınç ventriküler önyüğü etkileyebilir.

Sol ventrikül disfonksiyon varlığında, santral venöz basınç (SVB) ventriküler dolum basıncını doğru olarak göstermez ve akış-göstergeli pulmoner arter kateteri mutlaka düşünülmelidir (131,132). Bu süre zarfında hemodinamik monitorizasyon sağlanarak vasopresör verilmesi hipotansiyon süresinin uzamasını önler. Ventriküler önyük pulmoner arter oklüzyon basıncını (PAOP) ölçerek değerlendirilebilir. Ayrıca hasta başı kardiyak output ölçümü de mümkündür.

Dolaşımdaki volümün belirgin olarak azalması kardiyak dolum volümlerini ve dolayısıyla stroke volümü azaltmaktadır. Kardiyak output başlangıçta taşikardi ile kompanze edilebilir. Kompanzatuvar mekanizmalar yenildiğinde hücrel kompenzasyon başlar. Dokulardan fazla oksijeni çekebilen dokular, arteriovenöz oksijen kontent farkının ( $CaO_2 - CvO_2$ ) artmasına ve mixed venöz oksijen saturasyonun azalmasına yol açar ( $SvO_2$ ).

### **2.2.3. HIPOVOLEMİK ŞOK**

Şok; vücut dokularında hipoksiye ve metabolizmanın bozulmasına neden olan, zayıf nabız bulguları, soğuk ve soluk cilt, mental durumdaki değişiklikler, normal ve stabil olmayan vital bulguların bulunduğu kan dolaşımının ve doku perfüzyonunun azaldığı semptomlar kompleksidir (133).

Şokda en önemlisi sorunun erken belirlenmesidir, esas amaç şoku etkileyen, tetikleyen ilk fizyopatolojik bozukluğun tedavisidir. Şok, çoğu kez hipovolemi ve hipotansiyona yol açan nedenlerle oluşur.

Hipovolemik şok düşük pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAOP<5-10 mmHg), normal veya düşük kardiyak output (2,5-4,0 L/dk/m<sup>2</sup>) ve normal veya artmış periferik vasküler rezistans ile karakterizedir (130).

#### **2.2.4. HIPOVOLEMİK ŞOKUN PATOFİZYOLOJİSİ**

Travmatik hemorajiye ilk cevap makrodolaşım düzeyindedir ve bu nöroendokrin sistem tarafından yönetilir. Kan basıncı düşüşü vasokonstrüksiyona ve katekolamin salınımına yol açar. Diğer bölgesel yataklar konstrükte olurken kalp, böbrek ve beyin kan akımı korunur. Ağrı, hemoraji ve travmatik yaraların kortikal algılanması renin-angiotensin, vasopressin, anti diüretik hormon (ADH), growth hormon, glukagon, kortizol, epinefrin, ve norepinefrin gibi birçok sayıda hormonun salınımına yol açar (134). Bu cevap takip eden mikrosirkulatuar yanıtı başlatır.

Hemorajiye iskemik hücrelerin cevabı olarak interstisyel sıvının alınmasıyla, intravasküler sıvı tüketimi olur (135). Bu şekilde alımla komşu kapilerler büzüşebilir ve bu yeterli makroperfüzyon oluşana kadar geri dönüşümlü iskemiye sağlayan 'no reflow' fenomeniyle sonuçlanır (136). İskemik hücreler dolaşımda perfüzyon azaldığında biriken laktat ve serbest radikalleri üretir. Bu bileşikler doğrudan hücreye zarar verirler, toksik yük oluştururlar ve bunlar akım yeniden sağlandığında santral dolaşıma uğrayıp geri dönebilirler. İskemik hücre aynı zamanda birçok inflamatuvar faktör oluşturur ve salınımına yol açar; prostosiklin, tromboksan, prostoglandinler, lökotrienler, endotelin, komplemanlar, interlökinler, tümör nekroz faktörü (TNF) ve diğerleri (137) şoka inflamatuvar cevabı gösterir ve immün sistem tetiklendiği zamanki genişlemeyi açıklar. İnflamatuvar cevabın önce başlaması ve orijinden bağımsız hastalık sürecinin oluşması değerli bir işarettir. Bu hastanın travmatik hemoraji sonrası kanama kontrol edildiğinde ve hasta normal vital değerlere, perfüzyonun devamı sağlandığında bile multiple organ yetmezliğinden ölebileceğinin nedenidir.

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **HAYVANLAR**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu onayı alındıktan sonra 16 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan çalışmaya alındı. 6-9 aylık denekler çalışmaya dahil edildi. Denekler, çalışma öncesinde oda ısısında serbest su ve yem verilerek saklandı.

#### **GRUPLAR**

Randomize olarak iki grup oluşturuldu.

Sevofluran grubu (n=8); tüm anestezi ve cerrahi işlemlerin sevofluran anestezisi altında yapılan grup.

İzofluran grubu (n=8); tüm anestezi ve cerrahi işlemlerin izofluran anestezisi altında yapılan grup.

#### **ANESTEZİ VE CERRAHİ İŞLEM**

Kullanılacak inhalasyon anestezisine göre tavşanlara maske ile % 8 sevofluran ya da % 5 izofluran ile indüksiyon yapıldı. Direkt laringoskopi 1 (Bir) numara düz AMS<sup>®</sup> bleydi ile gerçekleştirildi ve 3.0 no'lu balonlu endotrakeal tüp (MALLINCKRODT<sup>®</sup> Intermediate HI-LO E.T. Tube, 3.0 mm) ile denekler entübe edildi. Deneklerin vücut ısıları rektal olarak 37.5-38 °C derecede tutuldu. Hipotermiye eğilim olduğunda radyan ısıtıcılar ile vücut ısısı yükseltildi.

Anestezi idamesinde deneklerin, spontan solunumları korundu. Anestezi idamesi, sevofluran (LUMIC International<sup>®</sup>) ya da izofluran (LUMIC International<sup>®</sup>) vaporizatörlerine sürücü gaz olarak 2 l/dk oksijenin bağlandığı sistemle sağlandı. Deneğin inspire ettiği ve ekspire ettiği inhalasyon anestezisinin konsantrasyonu ve end-tidal karbondioksit oranları monitörize (Dräger Infinity Delta TR<sup>®</sup> Monitör) edildi. Tavşanlarda daha önce kullanılmış olan yöntemle bazal MAK değerleri tespit edildi (21,47,48). İlk başlangıçta diğer yapılmış çalışmalar göz önünde

bulundurularak bazal MAK değerleri önceden belirlenmiş değerlere yakın değerlere yükseltılarak başlandı. Tavşanların hem kuyruk sokumu hem de sol ön ekstremitte distalinden uyarı verildi. Denekte belirgin ya da hafif hareket olması gözlendi. Hareket olması halinde anestezi gaz konsantrasyonu % 10 arttırıldı. Bu arttırma hareket olmamasına değin sürdürüldü. Birbirine en yakın hareket gözlenen ve gözlenmeyen anestezi gaz konsantrasyonlarının aritmetik ortalaması o deneğin MAK değeri olarak kabul edildi. Bir MAK değere erişildikten sonra tavşanın sağ ve sol femoral bölgesi traş edildi. Sol femoral arter 20 gauge branül ile kanülide edildi (şekil-III). Sağ femoral ven 16 gauge branül ile kanülide edildi ve içinden 20 gauge kavafiks (Braun Cavafix MT 134<sup>®</sup>) yaklaşık 15-20 cm ilerletildi (şekil-IV). Ardından kateterin ucuna basınç transdüseri bağlanarak kateterin yeri doğrulandı. Tavşanın bazal santral venöz basıncı (SVB), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve kalp hızı BIOPAC MP 150<sup>®</sup> Data Acquisition System (Veri Toplama Sistemi) ile monitörize edildi. Değerlerin kayıtları uyaransız 15 dakika sonrasında alındı. Solunum sayısı göğüs hareketinin gözlemiyle tespit edildi. Hipovolemi oluşturmak için santral ven kateterinden 30 dakika içerisinde kademeli olarak toplam tavşan kan hacminin %25'i olan (138) 15 ml/kg kan aspire edildi. Hipovolemik dönemdeki MAK tespitine hipovolemiden 30 dakika sonrasında başlandı ve bazal MAK tespitinde kullanılan yöntem kullanıldı. Farklı olarak anestezi gaz konsantrasyonu % 10 azaltılarak uyarılara yanıt değerlendirildi. Yeni MAK değerinde uyaransız 30 dakika sonrasında santral venöz basınç, arteriyel basınç, kalp hızı ve solunum hızı yeniden kaydedildi. Bazal MAK değeri, hipovolemik MAK değerine oranlanarak yeni MAK değerinin değişim oranı belirlendi.

Çalışma sonunda deneklere 20 mg/kg tiyopental (Pental<sup>®</sup> I.E. ULAGAY) verilerek, denekler sakrifiye edildi.





**Şekil-III.** Sol femoral arter ve ven.



**Şekil-IV** Sağ femoral venin kanülize edilmesi ve içinden kavafiks gönderilmesi..

### **İSTATİKSEL YÖNTEMLER**

Elde edilen veriler Windowsa uyumlu SPSS 10.0 bilgisayar programı ile değerlendirildi. Tüm veriler nümerik olup gruplar arası değerlendirmede yalnızca iki grup olduğu için non-parametrik testlerde Mann Whitney U testi uygulandı, grup içi ardışık verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulandı ve  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen veriler tablo IV, V ve VI'da gösterilmiştir.

Gruplar arasında deneklerin ağırlıkları ve deneklerden hipovolemi oluşturmak için aspire edilen kan miktarları açısından fark bulunmamıştır.

Gruplar arası değerlendirmede bazal SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızı ve solunum sayısı açısından fark görülmedi ancak iki grup arasındaki bazal MAK değerleri anlamlı derecede farklı idi.

Gruplar arası değerlendirmede hipovolemik SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızı, solunum sayısı ve MAK değerleri açısından fark görülmedi.

Sevofluran grubunda hipovolemik dönemdeki SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve MAK değeri bazal değerlerine göre anlamlı derecede azalırken, kalp hızı ve solunum sayısı değerleri anlamlı derecede artmıştır.

İzofluran grubunda ise hipovolemik dönemdeki SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve MAK değeri bazal değerlerine göre anlamlı derecede azalırken, kalp hızı ve solunum sayısı değerleri benzer kalmıştır.

Grublardaki hipovolemik dönem ile bazal MAK değerlerinin değişim oranları iki grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

**Tablo IV** Çalışma sonucu elde edilen veriler

		Gruplar		Gruplar arası p değeri
		Sevofluran ortalama±SD	İzofluran ortalama±SD	
	Ağırlık (gr)	2800±232	2725±260	0.411
	Aspire edilen kan miktarı (ml)	42±3	41±4	0.411
Bazal değer	MAK	3.6±0.1	2,4±0.0	0.001*
Hipovolemik değer	MAK	1.02±0.6	1.37±0.0	0.380
	MAK Oranları	4.5±2.1	1.7±0.1	0.001*
Bazal değer	Kalp hızı (/dk)	200±41	215±37	0.462
Hipovolemik değer	Kalp hızı (/dk)	227±41	231±30	0.916
Bazal değer	SKB (mmHg)	76±14	74±4	0.875
Hipovolemik değer	SKB (mmHg)	53±12	60±8	0.269
Bazal değer	DKB (mmHg)	51±9	55±10	0.636
Hipovolemik değer	DKB (mmHg)	38±9	40±10	0.713
Bazal değer	SVB (mmHg)	3.9±0.8	3.3±0.6	0.145
Hipovolemik değer	SVB (mmHg)	2.3±0.4	2.2±0.4	0.441
Bazal değer	SS ( /dk)	37±12	43±11	0.417
Hipovolemik değer	SS ( /dk)	49±13	44±9	0.169

\* p < 0.05

MAK: Minimum Alveolar Konsantrasyon

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

SVB: Santral Venöz Basıncı

SS: Solunum Sayısı

**Tablo V** Çalışmaya alınan tavşanların bazal MAK ve hipovolemik dönemdeki MAK değerleri ve birbirlerine oranları

	Bazal MAK değerleri	Hipovolemik MAK değerleri	MAK Oranları
Sevofluran 1. Tavşan	3.7	1.8	2.06
Sevofluran 2. Tavşan	3.4	0.6	5.67
Sevofluran 3. Tavşan	3.5	1.8	1.94
Sevofluran 4. Tavşan	3.7	0.6	6.17
Sevofluran 5. Tavşan	3.7	0.6	6.17
Sevofluran 6. Tavşan	3.6	0.6	6.00
Sevofluran 7. Tavşan	3.8	0.6	6.33
Sevofluran 8. Tavşan	3.8	1.6	2.38
İzofluran 1. Tavşan	2.4	1.4	1.71
İzofluran 2. Tavşan	2.5	1.4	1.79
İzofluran 3. Tavşan	2.4	1.4	1.71
İzofluran 4. Tavşan	2.4	1.4	1.71
İzofluran 5. Tavşan	2.4	1.3	1.85
İzofluran 6. Tavşan	2.4	1.4	1.71
İzofluran 7. Tavşan	2.4	1.4	1.71
İzofluran 8. Tavşan	2.5	1.3	1.92

**TabloVI** Normovolemik durum ile hipovolemik durum esnasındaki p değerlerinin karşılaştırılması

Normovolemik ile hipovolemik durum esnasındaki p değerlerinin karşılaştırılması	Sevofluran grubu	İzofluran grubu
MAK	0.012	0.010
SKB (mmHg)	0.012	0.011
DKB (mmHg)	0.012	0.011
SVB (mmHg)	0.018	0.028
Kalp hızı ( /dk)	0.018	0.068
SS ( /dk)	0.043	0.588

MAK: Minimum Alveolar Konsantrasyon

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

SVB: Santral Venöz Basıncı

SS: Solunum Sayısı

## V. TARTIŞMA

Çalışmamızda normovolemi ve hipovolemi gibi iki farklı durumda eşdeğer anestezi derinliği sağlayan izofluran ve sevofluran konsantrasyonlarında iki anestezi gazının benzer hemodinamik etkilere yol açtığı gözlenmiştir. Ayrıca hipovolemi gibi MAK değerini düşürdüğü bilinen etkiden iki anestezi gazının farklı oranlarda etkilendikleri gözlenmiştir.

Hipovolemi anestezi uzmanlarının en çok karşılaştığı sorunlardan bir tanesidir. Bu problemin kendisinin oluşturduğu hemodinamik etkiler yanında genel anestezi ve dolayısıyla ile inhalasyon anestezi uzmanlarının oluşturdukları hemodinamik etkileri ne yönde etkilediği merak konusudur.

Anestezi uzmanlarının MAK değerlerinin hipovolemi ile düştüğü bilinmektedir (6). Ancak hipovolemi sırasında hemodinamisinin etkilenmesinin inhalasyon gazları arasında farklılık oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Hipovolemik hastalarda hipovoleminin derecesini standardize etmek ve durumun aciliyeti nedeniyle insanlar üzerinde çalışma yapmak kanımızca mümkün gözükmemektedir. Bu nedenle bu çalışma Yeni Zelanda tavşanları üzerinde planlanmıştır.

Hipovoleminin normovolemiye göre hipotansiyon ve taşikardi oluşturduğu bilinmektedir (139). Ancak bu etki çalışmamızda anestezi uygulanmayan bir grup olmadığı için doğrudan doğrulanmamış olup, izofluran ve sevofluran gruplarının her ikisinde de normovolemiden hipovolemiye geçildiğinde arteriyel kan basınçlarındaki anlamlı düşüşler ile dolaylı olarak doğrulanmıştır. Ayrıca sevofluran grubunda kalp hızı hipovolemik dönemde normovolemik döneme göre anlamlı derecede artmışken, izofluran grubunda olan artışta benzer istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Bunun nedeni izofluranın bilinen taşikardi yapıcı etkisinden kaynaklandığını düşündüğümüz iki grup arasındaki bazal kalp hızları arasındaki istatistiksel anlamlılığın olmayan farklılıktan kaynaklanabilir. Dolayısıyla izofluranın taşikardi yapıcı etkisi hipovoleminin oluşturduğu taşikardik etkiyi maskeleyebilir.

Hipovolemide pulmoner kan akımının azalmasına sekonder ventilasyon perfüzyon oranının bozulmasıyla solunum sayısı artırılarak ventilasyonun artırıldığı bilinmektedir (129). İnsanlarda sevofluran anestezisi altında solunum sayısının arttığı fakat solunum sayısının izofluran anestezisinden çok fazla etkilenmediği bildirilmiştir (95,124). Buna karşın çalışmamızda normovolemideki sevofluran grubunda izofluran grubuna göre istatistiksel anlamlılığı olmayan bir düşüklük gözlenmiştir. Bunun nedeninin türe özgü olabileceği kanaatindeyiz, çünkü köpeklerde yapılan bir çalışmada iki inhalasyon anestezisi arasında solunum sayıları benzer bulunurken (140) Garbillinae familyasından bir hayvan üzerinde yapılan bir çalışmada sevofluran grubunda solunum sayısı daha düşük bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda sevofluran grubunda hipovolemik döneme geçildiğinde solunum sayısı anlamlı şekilde artarken, izofluran grubunda benzer kalmıştır. Bu da izofluranın hipovolemide beklenen pulmoner akımdaki azaltıcı etkiyi sevofluran kadar yapmayabileceğini gösterebilir.

Hem izofluran hem de sevofluran gruplarında normovolemik döneme karşın hipovolemik dönemde hipovoleminin beklenen etkileri olan sistolik ve diastolik kan basınçları ile santral venöz basınçlarda düşüş gözlenmesi çalışmamızda hipovolemik modelin uygun biçimde oluşturulduğunu desteklemektedir. Bunun yanında gruplar arasında normovolemik dönemde ve hipovolemik dönemde sistolik ve diastolik kan basınçları ile santral venöz basınçlarda benzerlik bulunması iki anestezi gazının eşdeğer anestezik derinliği sağlayan birer MAK değerlerinde birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını düşündürmektedir.

İnhalasyon anesteziğinde farklı ajanlar arasındaki benzer etkilerin karşılaştırılmasında anestezi ilaç eşdeğer dozajlaması güçtür. Yapılan çalışmalar MAK terminolojisinin bu konuda yardımcı olacağını ve end-tidal anestezi gaz konsantrasyonları ile anestezi derinliğinin korele olabileceğini göstermiştir (21,142). Dolayısıyla iki anestezi gazının eşdeğer konsantrasyonlarında karşılaştırabilmek için her iki anestezi gazı için 1 MAK değerinin bulunması ve bu değerle karşılaştırmaların yapılması öngörülmüştür.



Her iki anestezi gazının hipovolemide MAK değerlerinin düşeceği bilindiği için hem normovolemik halde hem de hipovolemik halde MAK değerlerinin yeniden tespit edilmesi ve bu değerlerde karşılaştırma yapılması zorunlu olmuştur.

İnhalasyon anesteziplerinin hipovolemi geliştiğinde MAK değerlerinin düştüğü bilinmektedir (6). Ancak bugüne değin benzer etkiye maruz kalmış MAK değerlerini farklı oranda etkilendikleri gösterilmemiştir. Çalışmamızda MAK oranlarında normovolemik döneme göre hipovolemik dönemde MAK değişim oranları incelendiğinde, sevofluranın MAK değerinin değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu etkinin türe özgü bir özellik olup olmadığı ve inhalasyon anesteziplerinin etki mekanizmaları içerisinde ne gibi çıkarımlar sağlayacağı incelenmeye muhtaç bir konudur.

İnsanlarda da farklı inhalasyon anesteziplerinin hipovolemi gibi MAK'ı etkileyen nedenlerden farklı şekilde etkilenebilecekleri gösterildiği takdirde normovolemik hastada hemodinamik etkiler yönünden geçerli olan pek çok varsayımın hipovolemik dönemde geçerliliğini yitireceği aşikardır. Çünkü inhalasyon anesteziplerinin doza bağımlı olarak dolaşımı ve solunum sistemini etkilediği bilinmektedir (1,75,79,83). Hipovolemik durum geliştiğinde normovolemik döneme göre sevofluranda izoflurana göre daha yüksek bir değişim olduğundan sevofluranın hipovolemik durumda normovolemik durumdaki inhalasyon gaz konsantrasyonu oranlarında kalması durumunda hemodinamiyi daha fazla etkilemesi muhtemeldir. Bu özellik klinisyenler için büyük önem arz etmektedir.

Yapılan çalışmalarda MAK değerlerinin türlere göre farklılık gösterdiği gösterilmiştir (25). Daha önce yapılan çalışmalarda izofluran ve sevofluranın tavşanlar için MAK değerleri çalışmamızdaki normovolemik MAK değerleri ile örtüşmektedir (47,48).

## VI. SONUÇ

Sevofluran ve izofluran grubu arasında, bazal SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızı ve solunum sayısı açısından fark görülmedi ancak iki grup arasındaki bazal MAK değerleri anlamlı derecede farklıydı.

Sevofluran grubunda hipovolemik dönemdeki SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve MAK değeri bazal değerlerine göre anlamlı derecede azalırken, kalp hızı ve solunum sayısı değerleri anlamlı derecede artmıştır.

İzofluran grubunda ise hipovolemik dönemdeki SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve MAK değeri bazal değerlerine göre anlamlı derecede azalırken, kalp hızı ve solunum sayısı değerleri benzer kalmıştır.

Sonuç olarak; eşdeğer anestezi derinliği sağlayan birer MAK konsantrasyonlarında izofluran ve sevofluran hemodinamiği benzer şekilde etkilemektedir.

Hipovolemik durumda sevofluranın MAK değerinin izofluranın MAK değerine göre daha fazla düştüğü görülmektedir.

## VII. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı sevofluran ve izofluran anestezisinin hipovolemi durumunda Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) değerleri ve hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada yaşları 6 ile 9 ay arasında değişen 16 adet erkek Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Sevofluran (n=8) ve izofluran (n=8) grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Çalışma yapılacak ajanla anestezi induksiyonu yapıldı. Tavşan direkt laringoskopi sonrası entübe edildi ve sürücü gaz olarak 2 l/dk Oksijenin kullanıldığı vaporizatöre bağlandı. Bazal MAK değerleri saptandı. Tavşanda 1 MAK değerine ulaşıp hareketsizlik gözlemlendikten sonra, sol femoral arterden invaziv arter monitorizasyonu, sağ femoral venden santral venöz basınç monitorizasyonu yapıldı. 15 dakika sonra tavşanın bazal santral venöz basınç, arteriyel basınç, kalp hızı ve solunum sayısı kaydedildi. Hipovolemi oluşturmak için santral ven kateterinden 30 dakikada 15 ml/kg kan aspire edildi. Hipovolemi oluşturulduktan 30 dakika sonra sonra hipovolemideki MAK değeri kaydedildi. Tavşanın hipovolemideki santral venöz basınç, arteriyel basınç, kalp hızı ve solunum sayısı kaydedilerek çalışma sonlandırıldı.

**Bulgular:** Bazal ve hipovolemik dönemlerde gruplar arası SVB, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızı ve solunum sayısı açısından fark görülmedi. İki grup arasındaki bazal MAK değerleri anlamlı derecede farklı idi. Gruplardaki hipovolemik dönem ile bazal MAK değerlerinin değişim oranları iki grup arasında anlamlı derecede farklıydı.

**Sonuç:** Bu çalışmada eşdeğer anestezi düzeyi sağlayan bir MAK konsantrasyonlarında izofluran ve sevofluranın hemodinamik parametreleri benzer şekilde etkilemektedir. Hipovolemik durumda sevofluranın MAK değerinin izofluranın MAK değerine göre daha fazla düşmektedir.

## VIII. SUMMARY

### IN HYPVOLEMIA, THE COMPARISON OF ISOFLURANE AND SEVOFLURANE'S EFFECT ON HEMODYNAMIA

**Purpose:** The aim of this study was to compare the effect of sevoflurane and isoflurane anaesthesia on Minimum Alveolar Concentration (MAC) values and hemodynamic parameters in hypovolemia.

**Materials and Methods:** In this study 16 male New Zealand rabbits aged between 6 and 9 months were used. Two groups consisting sevoflurane (n=8) and isoflurane (n=8) were constituted. Induction anaesthesia was performed by the agent that was used in the study. The rabbit was intubated after direct laryngoscopy and connected to vaporisator used 2 l/min Oxygen. Basic MAC values were determined. After 1 MAC values was reached and rabbit immobility was observed; both of invasive arterial monitorisation from left femoral artery and central vein pressure monitorisation from right femoral vein have been applied. After 15 minutes basic central vein pressure, arterial pressure, heart rate and respiration rate were recorded. 15 ml/kg blood was taken from central vein catheter in 30 minutes for forming hypovolemia. Thirty minutes after hypovolemia was achieved MAC values were recorded. Central vein pressure, arterial pressure, heart rate and respiration rate of rabbit in hypovolemia were recorded and the study was completed.

**Results:** Between two groups there was no significant difference on central vein pressure, arterial pressure, heart rate and respiration rate in both basal and hypovolemic periods. The difference between basal MAC and MAC at hypovolemic period was significantly lower in hypovolemic group.

**Conclusion,** In this study, we found out that isoflurane and sevoflurane's anaesthetic effect on hemodynamic parameters similar at one MAC concentrations for equal anaesthetic. In hypovolemia, the MAC values of sevoflurane was decreased more than MAC values of isoflurane.

## IX. KAYNAKLAR

---

- 1 Weiskopf RB, Cahalan MK, Ionescu P: Cardiovascular actions of desflurane with and without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans. *Anesth Analg* 1991; 73:165-174.
- 2 Tusievick K, Bryan AC, Froese AB: Contributions of changing rib-cage diaphragm interactions to the ventilatory depression of halothane anaesthesia. *Anesthesiology* 1997;47: 327.
- 3 Hickey RF, Fourcade HE, Eger EI: The effects of ether, Halothane and Forane on apneic thresholds in man. *Anesthesiology* 1971;35:32.
- 4 Frederic SB, Darryl YS: Fluids, Electrolytes and Acid-Base, In Frederic SB, Darryl YS (ed) *Current Critical Care Diagnosis & Treatment*, 2004; 14-78.
- 5 Feeley TW , Macario A.:The Postanesthesia Care Unit In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York, 2005; 2703-2727.
- 6 Quasha AL, Eger EI II, Tinker JH: Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980;53:315.
- 7 Adriani J: *The Pharmacology of Anesthetic Drugs*. Springfield, IL, Charles C. Thomas 1952.
- 8 Jones R: Desflurane and Sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth* 1990; 65: 527-536.
- 9 Halpern DF: Recent developments in fluorine substituted volatile anesthetics. In *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, edited by R. Filler et al., Elsevier Science Publisher, New York, 1993, pp101-133.
- 10 Vitcha JF: A history of Forane. *Anesthesiology* 1971; 35: 4 –7.
- 11 Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ: Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975; 54: 758-765.
- 12 Brown BR, Jr: Sevoflurane: Introduction and overview. *Anesth Analg* 1995;81: S1 - S3.
- 13 Eger II EI. Uptake and distribution. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, Philadelphia, 2005; 131-153.
- 14 Eger EI II: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference. In Eger EI II (ed): *Anesthetic Uptake and Action*. Baltimore, William & Wilkins, 1974: 77-96.
- 15 Eger EI II: The effect of inspired concentration on the rate of rise of alveolar concentration. *Anesthesiology* 1963;24: 153-157.

- 
- 16 Seeman P: The membran actions of anesthetic and tranquilizers. *Pharmacol Rev* 1972;24:583.
  - 17 Miller KW: The nature of the site or general anesthesia. *Int Rev Neurobiol* 1985; 27:1.
  - 18 Franks NP, Lieb WR: What is the molecular nature of general anesthetic target sites? *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8:169.
  - 19 Taheri S, Halsey MJ, Liu J, et al: What solvent best represents the site of action of inhaled anesthetics in humans, rats, and dogs? *Anesth Analg* 1991; 72:627.
  - 20 Eger EI II: Does 1+1=2? *Anesth Analg* 1989; 68:551.
  - 21 Eger EL II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756.
  - 22 Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI II: Minimum alveolar concentration in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluorxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 1970; 33:5.
  - 23 Yakaitis RW, Blitt CD, Angiulo JP: End-tidal halothane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47:386.
  - 24 Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM: Anesthetic does blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC BAR. *Anesthesiology* 1981; 54:390.
  - 25 Travis CC, Bowers JV: Interspecies scaling of anesthetic potency. *Toxicol Ind Health* 1991; 7:249.
  - 26 Rampil II, Lockhart S, Zwass M: Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: Minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991; 74:429-433.
  - 27 Saidman LJ, Eger EI II, Munson ES: Minimum alveolar concentration of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man. *Anesthesiology* 1967; 28:994-1002.
  - 28 Stevens WC, Dolan WM, Gibbons RT, White A, Eger EI, EII, Miller RD, de Jong RJ, Elashoff RM: Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 1975; 42: 197-200.
  - 29 Suzuki A, Katoh T, Ikeda K: The effect of adenosine triphosphate on sevoflurane for minimum alveolar concentrations and minimum anesthetic concentrations-awake. *Anesth Analg* 1998; 86: 179-183.
  - 30 Hornbein TF, Eger EI II, Winter PM: The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1982; 61:553-556.

- 
- 31 Sonner J, Gong D, Li J.: Mouse strain modestly minimum alveolar anesthetic concentration and convulsivity of inhaled compounds. *Anest Analg* 1999; 89:1030-1034.
  - 32 Mazze RI, Rice SA, Baden JM: Halothane, isoflurane, and enflurane MAC in pregnant and nonpregnant female and male mice and rats. *Anesthesiology* 1985; 62: 339-341.
  - 33 Daha A, Sarton E, Teppema L, Oliever C, Matthes HW, Kiefer BL: Anesthetic potency and influence of morphine and sevoflurane on respiration in mu-opioid receptor knockout mice. *Anesthesiology* 2001; 94: 824-832.
  - 34 Taheri S, Halsey MJ, Liu J.: What solvent best represent the site of action of inhaled anesthetics in humans, rats and dogs? *Anest Analg* 1991; 72: 627-634.
  - 35 White PF, Johnston RR, Eger EI II: Determination of anesthetic requirement in rats. *Anesthesiology* 1974; 40: 52-57.
  - 36 Kashimoto S, Furuya , Nonaka: The minimum alveolar concentration of sevoflurane in rats. *Eur J Anesthesiol* 1997; 14:359-361.
  - 37 Doorley BM, Waters SC, Terrel RC: MAC of I-653 in beagle dogs and New Zealand white rabbits. *Anesthesiology* 1988; 69:89-91.
  - 38 Kazama T, Ikeda K: Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68:435-437.
  - 39 Eger EI II, Brandstater B, Saidman LJ: Equipotent alveolar concentration of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, fluroxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 1965; 26:771-777.
  - 40 Vivien B, Langeron O, Coriat P: Minimum alveolar anesthetic concentrations of volatile anesthetics in normal and cardiomyopathic hamsters. *Anesth Analg* 1999; 88:489-493.
  - 41 Tendillo FJ, Mascias A, Santos M: Anesthetic potency of desflurane in the horse. *Vet Surg* 1997; 26:354-357.
  - 42 Doherty TJ, Frazier DL: Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J* 1998; 30:300-303.
  - 43 Steffey E, Howland D: Potency of halothane-N<sub>2</sub>O in the horse. *Am J Vet Res* 1978; 39:1141-1146.
  - 44 Aida H, Mizuno Y, Hobo S: Determination of minimum alveolar concentration and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J Vet Med Sci* 1994; 56:1161-1165.

- 
- 45 Steffey E, Howland D: Halothane anesthesia in calves. *Am J Vet Res* 1979; 40:372-376.
  - 46 Sobair AT, Cottrell DF, Camburn MA: Focal heat stimulation for the determination of the minimum alveolar concentration of halothane in the rabbit. *Vet Res Commun* 1997; 21:149-151.
  - 47 Drummond JC, Todd MM, Shapiro HM: Minimum alveolar concentrations for halothane, enflurane, and isoflurane in the New Zealand white rabbit: And a test for the validity of MAC determinations. *Anesthesiology* 1985; 62: 336-338.
  - 48 Sheller MS, Partidge BL, Saidman LJ: MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can Anaesth Soc J* 1988; 35: 153-156.
  - 49 McMurphy RM, Hodgson DS: The minimum alveolar concentration of desflurane in cats. *Vet Surg* 1995; 24: 354-357.
  - 50 Drummond JC, Todd MM, Shapiro HM: The minimum alveolar concentration of isoflurane, enflurane halothane in the cat. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1099-1101.
  - 51 Ide T, Sakurai Y, Aono M: Minimum alveolar anesthetic concentration for airway occlusion in cats. *Anesth Analg* 1998; 86: 191-197.
  - 52 Doi M, Yunoki H, Ikeda K: The minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. *J Anesth* 1988; 2: 113-114.
  - 53 Eger EI II, Johnson BH, Weiskopf RB: MAC of I-653 in and isoflurane in pigs. *Anesth Analg* 1988; 67: 1174-1176.
  - 54 Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ: Anesthetic potency of nitrous oxide in young swine. *Am J Vet Res* 1985; 46: 58-60.
  - 55 Allaouchiche B, Duflo B, Tournadre JP: Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in porcine model. *Br J Anesth* 2001; 86:832-836.
  - 56 Eger EI II: Age, minimum alveolar concentration and minimum alveolar concentration-awake. *Anesth Analg* 2001; 93:947.
  - 57 Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Inhalation Anesthetics In Clinical Anesthesiology* 2002; 127-146.
  - 58 Angel A: Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:148.
  - 59 MacIver MB, Roth SH: Inhalation anaesthetics exhibit pathway-specific and differential actions on hippocampal synaptic responses *in vitro*. *Br J Anaesth* 1998; 60:680.
  - 60 Kending JJ: *In vitro* networks: Subcortical mechanisms of anesthetic action. *Br J Anaesth* 2002; 89:91.



- 
- 61 Peron Y, Beernard JJ, Tich SNT, et al: The effects of desflurane on the nervous system: From spinal cord to muscles. *Anesth Analg* 1999; 89:490.
  - 62 Pagel PS, Warltier DC: Anesthetic and left ventricular function. In Warltier DC (ed): *Ventricular function*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995; 213-252.
  - 63 Pagel PS, Kersten JR, Farber NE, Warltier DC. *Cardiovascular Pharmacology*. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Philadelphia, 2005; 191-229.
  - 64 Rusy BF, Komai H: Anesthetic depression of myocardial contractility: A review of possible mechanisms. *Anesthesiology* 1987; 67:745-766.
  - 65 Lynch C III: Myocardial excitation-contraction coupling. In Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al (eds): *Anesthesia: Biologic Foundations*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 1041-1079.
  - 66 Bosnjak ZJ, Aggarwal A, Turner LA: Differential effects of halothane, enfluran, and isoflurane on Ca transients and papillary muscle tension in guinea pigs. *Anesthesiology* 1992; 76:123-131.
  - 67 Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 73:156-167.
  - 68 Doyle RL, Foex P, Ryder WA, Jones LA: Effects of halothane on left ventricular relaxation and early diastolic coronary blood flow in dog. *Anesthesiology* 1989; 70:660-666.
  - 69 Humphrey LS, Stinson DC, Humphrey MJ: Anesthetic effects on left ventricular relaxation in swine. *Anesthesiology* 1990; 73:731-738.
  - 70 Pagel PS, Kampine JP, Schmelling WT, Warltier DC: Reversal of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility by extracellular calcium also enhances left ventricular diastolic function. *Anesthesiology* 1993; 78:141-154.
  - 71 Ihara T, Shannon RP, Komamura K: Effects of anesthesia and recent surgery on diastolic function. *Cardiovasc Res* 1994; 28:325-336.
  - 72 Bosnjak ZJ, Kampine JP: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane in the SA node. *Anesthesiology* 1981; 58:314-321.
  - 73 Bristow JD, Prys-Roberts C, Fisher A: Effects on anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 1969; 31:422-428.
  - 74 Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60:173-179.
  - 75 Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54:100-106.

- 
- 76 Eger EI II: The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 1984; 56:71-91.
- 77 Calverley RK, Smith NT, Jones CW: Ventilatory and cardiovascular effects on enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in humans. *Anesth Analg* 1978; 57: 610-618.
- 78 Bahlman SH, Eger EI II, Halsey MJ: The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology* 1972; 36:494-502.
- 79 Farber NE, Pagel PS, Warltier DC. Pulmonary Pharmacology. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Philadelphia, 2005; 155-190.
- 80 Forbes AR, Gamsu G: Lung mucociliary clearance after anesthesia with spontaneous and controlled ventilation. *Am Rev Resp Dis*: 1979; 120:857.
- 81 Gamsu G, Singer MM, Vincent HH: Postoperative impairment of mucous transport in the lung. *Am Rev Resp Dis* 1976; 114:673.
- 82 Tarhan S, Moffitt EA, Sessler AD: Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery* 1974; 74:720.
- 83 Larson CO, Eger EI, Muallem M: The effects of diethyl ether and methoxyflurane on ventilation 1969; 30:174.
- 84 Nishino T, Anderson JW, Sant'Ambrogio G: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on laryngeal receptors in dogs. *Respir Physiol* 1993; 91:247.
- 85 Nishino T, Anderson JW, Sant'Ambrogio G: Responses of tracheobronchial receptors of halothane, enflurane, and isoflurane in anesthetized dogs. *Respir Physiol* 1994; 95:281.
- 86 Eger EI II, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. Physical Properties in: *The pharmacology of inhaled anesthetics*. 2002; 7-21.
- 87 Frink EJ, Ghantous H, Malan TP et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992; 74:231-235.
- 88 Hatakeyama N, Momose Y, Ito Y: Effects of sevoflurane on contractile responses and electrophysiologic properties in canine single cardiac myocytes. *Anesthesiology* 1995; 82:559-565
- 89 Scheller MS. New volatile anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *Seminars in Anesthesia* 1992; 11(2):114-122
- 90 Ikeda K, Katoh T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of new volatile anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology* 1993; 6:639-43
- 91 Kertsen JR, Brayer AP, Pagel BS: Perfusion of ischemic myocardium during anaesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81:995-04

- 
- 92 Yacoub O, Doell D, Kryger MH: Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide. *Anesthesiology* 1976; 45:385.
- 93 Davies RO, Edwards RJ, Lahiri S: Halothane depresses the response of carotid body chemoreceptors to hypoxia and hypercapnia in the cat. *Anesthesiology* 1982; 57: 153.
- 94 Eger EI II, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. Inhaled Anesthetic Effects on Breathing, Airways, & Ventilation/Perfusion Relationship in: *The pharmacology of inhaled anesthetics*. 2002; 79-93.
- 95 Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987;66:241-244
- 96 Ter Riet MF, De Souza GJA, Jacobs JS: Which is most pungent: Isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 2000; 85:305-307.
- 97 Eger EI II, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. Neuromuscular Effects of Inhaled Anesthetics in: *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics*. 2002; 133-145.
- 98 Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54:100-106.
- 99 Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane: Along-awaited volatile anesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76:435-445.
- 100 Elliott RH, Stunin L. Hepatotoxicity of volatile anesthetics. *Br J Anaesth* 1993; 70:339-348.
- 101 Frink EJ, Brown B. The hepatic effect of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81:465-505.
- 102 O’Keeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology Therapeutics* 1999; 84: 233-248.
- 103 Wallin RF, Regan BM, Napoli MD: Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975; 54:758-765.
- 104 Nishiyama T, Toda N: Correlation between renal function and pharmacokinetic parameters of inorganic fluoride following sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 1995; 9: 125-128.
- 105 Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J: Serum and inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 1992; 74: 753-757.
- 106 Eger EI II, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. Effects of Inhaled Anesthetics on the Kidney in: *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics*. 2002; 191-203.
- 107 Bito H, Ikeda K: Long-duration, low flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents: Quantification of degradation products in the circuit. *Anesthesiology* 1994; 81:340-345.

- 
- 108 Artu AA: Renal effects of sevoflurane during conditions of possible increased risk. *J Clin Anesth* 1998; 10:531-538.
- 109 Martin JL, Njoku DB and Jr. Metabolism and Toxicity of Modern Inhaled Anesthetics. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Philadelphia, 2005; 231-272.
- 110 Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54:100-106.
- 111 Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K: Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexaflouroisopropanol formation. *Anesthesiology* 1995; 82:1379-1388.
- 112 Kharasch ED, Karol MD, Lanni C. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82:1369-1378.
- 113 Pagel PS, Kampine JP, Schmelling WT, Warltier DC: Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74:539-551.
- 114 Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S: Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973; 39:470-477.
- 115 Stevens WC, Cromwell TH, Halsey WJ: The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic: Forane. *Anesthesiology* 1971; 35:8-16.
- 116 Murat I, Lapeyre G, Saint Maurice C: Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology* 1989; 70:395-400.
- 117 Weiskopf RB, Eger EI II, Daniel M: Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration stimulation than rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994; 80:1035-1045.
- 118 Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG: Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 1990; 97:698.
- 119 Parnass SM, Feld JM, Chamberlin WH: Status asthmaticus treated with isoflurane and enflurane. *Anesth Analg* 1987; 66, 1193.
- 120 Echeveria M, Gelb AW, Wexler HW: Enflurane and halothane in status asthmaticus. *Chest* 1986; 89: 152.
- 121 Eger EI II, New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80:906-922.
- 122 Reiz S, Balfors E, Sorensen MB: A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983; 59:91-97.

- 
- 123 Fourcade HE, Stevens WC, Larson CPJ: The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 1971; 35:26.
  - 124 Eger E I II: Isoflurane: A review. *Anesthesiology* 1981; 55:559.
  - 125 Ter Riet MF, De Souza GJA, Jacobs JS: Which is most pungent: Isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 2000;85:305-307
  - 126 Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA: Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 1974;40:536-542.
  - 127 Kharasch ED, Thummel KE: Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79:795-807.
  - 128 Murray JM, Trinick TR: Plasma fluoride concentrations during and after prolonged anesthesia.: A comparison of halothane and isoflurane. *Anesth Analg* 1992; 74:236-240.
  - 129 Frederic SB: Shock and Resuscitation, In Frederic SB, Darryl YS (ed) *Current Critical Care Diagnosis & Treatment*, 2004; pp 242-268.
  - 130 Feeley TW ,Macario A.:The Postanesthesia Care Unit In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Philadelphia, 2005; 2703-2727.
  - 131 Rose DK,Cohen MM, DeBoer DP: Cardiovascular events in the postanesthesia care unit. Contribution of risk factors. *Anesthesiology* 1996; 84:772.
  - 132 Connors AF, Speroff T, Dawson NV: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276:889.
  - 133 Shomaker WC. Diagnosis and Treatment of the Shock Syndromes, In: Ayes SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. Wb Saunders, Philadelphia, 1993; 85-102.
  - 134 Peitzman AB: Hypovolemic Shock. In Pinsky MR, Dhainaut JFA (eds): *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993; 161-169.
  - 135 Shires GT, Cunningham N, Baker CRF: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 1972; 176:288-295.
  - 136 Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, et al:Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 929-1002.
  - 137 Puncimann WB, Sjowronski GA: Pathophysiology of haemorrhagic shock *Anaesth Intensive Care* 1984; 12, 193-205.
  - 138 University Of California San Diego Institutional Animal Care and Use Committee, *Guidelines for Blood Collection in Rabbits*, 2004.

- 
- 139 Masaki K, Toru K, Kimitoshi N, et al: Heart rate variability during massive hemorrhage and progressive hemorrhagic shock in dogs. *Canadian Journal of Anesthesia* 2000; 47:807-814.
- 140 Galloway DS, Ko JC, Reaugh HF: Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unmedicated dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225(5):700-704.
- 141 Henke J, Strack T, Erhardt W: Clinical comparison of isoflurane and sevoflurane anaesthesia in the gerbil (*Meriones unguiculatus*) *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*; 2004; 117(7-8):296-303
- 142 Stanski DR Monitoring Depth of Anesthesia In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Philadelphia, 2000; 1087-1116.