

HALOJENLİ HİDROKARBONLARIN PARANKİM TOKSİSİTELERİ

Dr.Orhan Toydemir*

ÖZET

İdeal anestetik ilaçların özellikleri saptandıktan sonra halojenli hidrokarbon esaslı anestetik ilaçlar ve bunların parankim toksisiteleri araştırıldı. En uygun koşullardaki uygulamalarda bile bu toksik etkiden kaçınılamıyacağı dikkate alınarak gerçekten gereksinme duyulmayan durumlarda bu tip anestetiklerin kullanılmaması önerildi.

SUMMARY

The principals of ideal anesthetic have been reviewed and the paranchim toxicity of halogenated hydrocarbons throughly discussed. These toxic effects can be seen after even very suitable and carefully monitored conditions. For these reasons one should not apply these anesthetics for every case if it is not essentially necessary.

I. GİRİŞ :

1844 de Nitröz oksidin, 1846 da eterin ve 1847 de Klo-roformun inhalasyon anestezisi yaptığının gösterilmesinden ve tıbbi pratiğe sokularak cerrahi girişimlerin ufkunun genişle-mesinden beri ideal veya ideale yakın bir inhalasyon anestetik ilacın araştırılması sürdürülmektedir. İdeal bir inhalasyon anestetiğinin niteliklerinin nasıl olması gerektiği konusuna girmeden önce anestezi deyince ne anlaşıldığını ve ne beklenil-diyini belirtmek yararlı olacaktır. Anestezi,

a- İyi bir sedasyon ve hipnoz, bunlara bağlı olarak tam bir amnezi yani korteks ve supkorteksin inhibisyonu ile bera-ber hipotalamusun, solunum, dolaşım, vazomotor ve metabolizma

*Bursa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü
Öğretim Üyesi

merkezlerinin düzenli ve normal çalışmasını,

b- Tam bir analjeziyi ve tehlikeli reflekslerin inhibisyonu ya da tamamen ortadan kaldırılmasını,

c- Gereksinmeye uygun ve istenilen düzeyde bir kas gevşemesini, sağlayabilmelidir. Hasta anesteziden ve onun bir süre devam eden yan etkilerinden rahat ve komplikasyonsuz olarak çıkabilmelidir.

İdeal bir inhalasyon anestetiğinde şu nitelikler bulunmalıdır¹:

a- Hasta açısından:

1. Çabuk ve hoş bir indüksiyon yapmalı,
2. Kokusuz olmalı ve irrite etmemeli,
3. Kusma ve bulantı vermeden rahat bir uyanış sağlamalıdır.

b- Operatör açısından:

1. Patlayıcı ve yanıcı olmamalı,
2. Tam bir kas gevşemesi yapmalı,
3. Kapiller kanamayı artırmamalıdır.

c- Anesteziyolojist açısından:

1. Güvenilirlik sınırı geniş olmalı,
2. Vücut dışına değişmeden çıkabilmeli,
3. Oluşturacağı patolojik ve fonksiyonel değişiklikler en düşük derecede olmalı,
4. Yeterli oksijenle verilebilmesi için etki gücü kuvvetli olmalı,
5. Sürekli bir kontrol yapılabilmesi için hızlıca diffüze olabilmeli,
6. Dayanıklı olmalı yani dış etkilerle bozulmamalı ve yapısı değişmemeli,
7. Yan etkileri bulunmamalıdır.

İdeal bir anestetik ilacın nitelikleri başka bir yaklaşımla şöyle değerlendirilmiştir^{1,9}:

a- Anestetik ve analjezik gücü yüksek olmalı ve iskelet kaslarını gevşetmelidir.

b- Güvenle kullanılabileceği alan geniş olmalı ve aşağıda belirtilen toksik ve yan etkileri göstermemelidir: Hipotansiyon, hipoksi ve hiperkapni'ye yol açmamalı, kardiovasküler ve solunum depressiyonu yapmamalıdır. Miyokardı, solunum yollarını zedeleyerek aritmilere (adrenalinle beraber), öksürüğe ve larinjeal, bronkial spazma yol açmamalıdır. Merkezi

sinir sistemi uyararak eksitasyon, konvülsiyon, bulantı ve kusma yapmamalıdır. Uygulamadan sonra baş ağrısı ve sersemlik yaratmamalıdır.

c- Uygulanma ve ayarlanması kolay ve basit olmalıdır. Oda ısısında buharlaşan anestetikler bazı sorunlara yolaçar. Bu nedenle kullanılmaları uygun değildir. Kaynama noktası o da sıcaklığının çok üstünde ve altında olanları kullanmak daha pratiktir. Çünkü, oda ısısının altında buharlaşanlar basınçlı silindirler içinde; oda ısısının üstünde buharlaşanlar ise özel ayarlı veporizatörler aracılığıyla kolayca kullanılabilirler. Savaşlarda, felaket anlarında ve geri bırakılmış ülkelerde basit ve az sayıda aletle verilebilmelidirler.

d- Anestezi çabuk yerleşmeli ve uyanış hızlı olmalıdır. Anestetiğin bu niteliğini etkileyen etmenler şunlardır: Etki gücü, uçuculuk özelliği, kokusu, buharının zedeleme derecesi, kanda ve lipoidlerde eriyebilme hızı. Bir anestetik kanda ne kadar çok erirse, arter kanında anestetik düzeye ulaşmak için verilecek ilaç miktarı o kadar fazlalaşır. Bu ise indüksiyonu ve uyanmayı geciktireceğinden, ideal bir anestetik kanda az erimelidir. Lipoidlerde erime durumu sadece indüksiyon hızını etkiler. Uzun süren anestezide beyin dışındaki lipoid dokunun kan akımının az olması, ekilibriyumu uzatır, böylece anesteziden çıkış güç olur.

e- Patlayıcı ve yanıcı olmamalıdır.

f- Şimik olarak dayanıklı olmalı, durmakla bozulmalı ve toksik maddelere dönüşmemeli, soda lime'la reaksiyona girmemeli, lastik, plastik metal ve contaları bozmamalı onlarda erimemelidir.

g- İmalatı kolay, ucuz ve kullanılışı ekonomik olmalıdır.

Inhalasyon Anestetiği olarak kullanılan eter ve gaz hidrokarbonlar (Etilen, Siklopropan) hava ya da oksijenle karıştıklarında yanıcı ve patlayıcıdır. Hidrokarbonlar ve eterler, klor, brom ve flor gibi halojenlerle birleştirilirse bu yanıcı ve patlayıcı özellikleri kaybolmakta, gaz hidrokarbonlar ağır sıvılara dönüşmekte, hoş bir koku kazanmakta ve zedeleyici etki göstermemektedirler.

İdeale yakın nitelikleri olan ilk halojenli inhalasyon anestetiği kloroform bulunduğu zaman, anestezi bilimi daha yeni gelişiyor ve bugünkü aşamaya varmamış bulunuyordu. İnübasyon, hipoksi ve hiperkapninin zararları ve bunların na-

sıl önleneceği bilinmiyor, kas gevşeticileri kullanılmıyor ve anestetik ilaç konsantrasyonu ayarlanamıyordu. Anestetik olarak kullanılışından kısa bir süre sonra, kloroformun, karaciğer nekrozu, böbrek ve kalp bozuklukları gibi parankimadaki toksik etkileri ile kalpte aritmiye yolaçtığı anlaşılmaya başlandı. Bu nedenle yerini kısa bir süre sonra daha az toksik ve zararsız olan etere, siklopropana, nitroz okside bıraktı. Patlamayı ve yanmayı önlemek için ameliyathanelerde özel önlemler alındı ve çalışma düzeni bir süre disiplinle donatıldı. Tirikloretilen de istenilen nitelikte değildi. Soda-Lime'la temas ettiğinde toksik bir madde olan dikloroasetilen'e (fosgen'e) dönüşüyor, sinir sistemine toksik etki yaparak kafa çiftlerinde feçler yaratıyordu. Ayrıca uzun süre kullanıldığında parankimelerde toksik etkiler gösteriyordu.

Kloroform ve trikloretilen kuvvetli analjezik etki gösteren potent ve patlayıcı olmayan anestetik ilaçlardır. Eğer soda-lime'la kullanıldığında toksik maddelere dönüşmeseler, parankima toksisitesi göstermeseler ve özellikle adrenalalin'le kullanıldığında kalpte tehlikeli aritmiler yapmasalar, ideal anestetik bir ilaçta aranan nitelikleri taşıyan; ideale çok yakın birer madde olacaktı. Araştırmacılara göre, ideal inhalasyon anestetik ilaç gene halojenli hidrokarbonlar veya eterlerde bulunacaktı. Bu yüzden araştırmalar bu yönde yoğunlaştırılarak Halotan, Metoksifloran ve Enfluran bulundu ve geniş ölçüde kullanıldı. Bu maddeler kullanılırken hastalarda şu koşullar gerçekleştirilebiliyordu:

- a- Hastalar intübe edilebiliyordu.
- b- Hipoksi ve hiperkapni oluşması önlenebiliyordu.
- c- Hastalar monitöre bağlanıp tüm yaşamsal fonksiyonları yakından izlenebiliyordu.
- d- Balans anesteziye hipnoz ve sedasyonu güçlendirmek için kullanılabilirlerdi.

Ayrıca, hastalarda özel buharlaştırıcılarla ve bilinen konsantrasyonlarda verilebiliyordu. Ancak, balans anesteziye gereksinme duyulan analjezik etkinin, metoksifloran dışında diğerlerinde çok zayıf olduğu anlaşıldı. Giderek, sayıca az da olsa, parankim toksisitelerine yolaçtığına ait yayınlar görülmeye başlandı ve gittikçe artan bir sayıda gözler önüne serildi.

Biz bu yazımızda en basit Halojenli hidrokarbon olan karbontetraklorür'den başlayarak anesteziye kullanılan Halojenli anestetik ilaçların parankim toksisitelerini tetkik ederek bir sonuca varmaya çalışacağız.

2. KARBONTETRAKLORÜR (C Cl₄)¹¹

Karbontetraklorür 1849 da sentetize edilmiş ve Simpson tarafından anestetik olarak kullanılmıştır. Sonradan toksik bulunarak terkedilmiştir. Karbontetraklorür ağır bir sıvıdır. Oksijenle karışımı yanmaz ve patlamaz. Kaynama noktası:76.7°C. dır. Merkezi sinir sistemini deprese eder, yani anestezi yapar. Farmakolojik etkisi kloroforma benzer. Lokal olarak tat-bik edildiğinde irritandır. Ağızdan alındığında bu irritasyona bağlı olarak midede sıcaklık hissi ve bağırsağın peristaltik hareketlerinde artma görülür. Yüksek konsantrasyonlarda kalbe toksik etki yapar, derin hipotansiyon ve ventriküler aritmilere neden olur. Fakat selektif olarak karaciğer ve böbrek hücrelerine toksik etkilidir.

Sıçanlarda ağız yoluyla verilmesinden sonra oluşan hepatoselüler harabiyetin belirtilerine ait aşamalar şöyle sıralanabilir. Otuz dakika sonra yağ metabolizması bozulur. Birinci saatte, endoplazmik retikulum'da histolojik değişiklikler, mikrosomal enzim aktivitesinde ve karaciğer protein sentezinde azalma görülür. İkinci saatte dördüncü saat arasında, karaciğer mitokondria'larında çok miktarda kalsiyum toplanması, elektrolit dağılımında ileri derecede bozulma, karaciğer hücrelerinde şişme, glikojen azalması, lizozomların bozulması ve hücre içi enzim kaybolması görülür. Yirmi - dört saat içinde mitokondri'aların harabiyeti ve Sentrolobüller nekrozla karakterize geniş karaciğer tahribatı gelişir. Karbontetraklorürün karaciğerde yaptığı bu tahribatın nedenini bulmak amacıyla geniş araştırmalar yapılmıştır²¹. Sasame²⁴ bu nedeni endoplazmik retikulum ve mitokondrialarda harabiyetle açıklamışlardır. Calvert ve Brody ise⁵ sempatoadrenal boşalım ve buna bağlı olarak karaciğer hipoksisini; Recknagel⁴, ise hücre membran lipidlerinin peroksidatif dekompanzasyonunu neden olarak ileri sürmüşlerdir.

Az bilinen Nefrotoksisitesi ise çok önemli bir olaydır. Sıçanlarda yapılan araştırmalarda başlangıçta reversibil proksimal tüp lezyonları gelişir. İlk değişiklikler mitokondrialardadır. Bunu hücre şişmesi ve düz yüzeyle endoplazmik retikulum proliferasyon izler²⁷. Buna paralel olarak sodyum ve su ihratı artar ve Suksinik dehidrojenaz aktivitesi azalır. İnsanda orta derecedeki zehirlenmelerde birkaç gün süren geçici oligüri görülür. Ciddi zehirlenmelerde ise, oligüri bir hafta sürer veya daha sonra tam anüriye dönüşür. Çok az olan idrarda eritrositler ve albumin bulunur. Böbrek fonksiyonları geri dönmezse hipertansiyon, asidozis ve üremiye son bulur. Böbrekteki patolojik lezyon aşağı nefron nefrozisidir. Karbon-

tetraklorür, karaciğerde, kemik iliğinde ve yağ dokusunda geniş ölçüde konsantre olur. Hayvan deneylerinde inhalasyonla alınan karbondioksit şeklinde akciğerlerle ve üre olarak idrarla, bir kısmı da saptanamayan metabolitler olarak idrar ve dışkıyla çıkarılır. Bu yavaş atılış yüzünden kronik intoksikasyonlar kolayca oluşur. Karbondioksit, hepatotoksik ve nefrotoksik bir ajandır. Adrenal korteksde nekroz, pankreatit ve kalpte miyokardit gibi bozukluklar yaptığı dikkate alınırsa genel bir parankim zehirlenmesi yaptığı söylenebilir. Hassas kişilerde, ağızdan alınan 2-4 ml. dozun öldürücü olabileceği önemle akıldan tutulmalıdır¹⁸.

3. KLOROFORM (CHCl₃)¹²

Kloroform kimyasal olarak 3 klorometandır. Yani, metana karbondioksit'te olduğu gibi 4 klor değil 3 klor bağlanmasıyla oluşmuştur. Metan, doğal halde gaz halinde olup havadan hafiftir. Halojenler bağlandığında kimyasal ve fiziksel nitelikleri değişik bir madde elde edilir. Gaz, ağır bir sıvı haline dönüşür. Oksijenle karışımı yanmaz ve patlamaz. 1831'de Almanya'da Liebig, Fransa'da Soubeiran ve Amerika'da Guthrie tarafından senteze edilen ve 1847'de James Y. Simpson tarafından anestezide kullanılan kloroform renksiz, hoşkokulu, yanmayan, soda-lime'la bozulmayan açık alevde ve ısıda karbonil klorüre dönüşen bir sıvıdır. Kaynama noktası 61.0°C. ve kan-gaz koefisanti 10 dur. Sübanestetik konsantrasyonda aneljeziktir (obstetrik kullanılışı). Bütün anestezisi düzeylerini hipoksiye neden olmadan yapabilir. Yüzde 1 yoğunluğu aşmaya gereksinme göstermez. III. dönemin 1 ve 2. planlarında çok yeterli bir kas gevşemesi yapar¹⁰. Dolaşım kollapsına neden olmamak için, anesteziyi mümkün olan en yüzeysel düzeyde tutulmalıdır. Solunum depresyonu yapar, asiste veya kontrollü solunumda yüksek dozların oluşmasına fırsat vermemelidir. Kloroform kalp debisini azaltır. Bu miyokarda ve damar çeper kaslarına yaptığı depresif etkiye bağlıdır. Ancak damla yöntemi veya bilinmeyen konsantrasyonlarda verildiğinde ani kalp durmaları görülür. A-V nodal ritim, ventriküler ekstrasistol ve ventriküler taşikardi gibi ritim bozuklukları bilhassa solunum asidozisi de varsa daha sıklıkla oluşur. Kloroform endojen veya eksojen katekolaminlere karşı kalbin kondaktif dokusunu hassaslaştırarak ventriküler fibrillasyona yolaçar.

Dokular tarafından, kloroform yüzde 5 oranında dekompoze edilir³⁴. Bu metabolitler karaciğerde birikir ve belkide hepatotoksik etki gösterirler⁸. Kloroformun hepatosellüler

harabiyet yaptığı kesindir. Anesteziden birkaç gün sonra görülen bitkinlik, iştahsızlık, devamlı bulantı, kusma, yüksek ateş, sarılık ve komayla kendini gösteren bu sendroma "geç kloroform zehirlenmesi" veya "post anestetik toksemi" denir. Dört veya beşinci günde ölümle sonuçlanır. Otopside, santral ven etrafında daha çok olmak üzere, karaciğer dokusunda dejenerasyon ve nekroz görülür. Genç karaciğer dokusu yaşlı karaciğer dokusundan daha dayanıklıdır. Kötü beslenme bu nekrozu kolaylaştırırken preoperatif olarak karbonhidrat, protein, amino asit ve vitaminlerle yapılan destek karaciğeri korur. Karaciğerin korunması bakımından hipoksi ve hiperkapni oluşumunu önlemeye çalışmak gerekir. 1951 de Waters¹⁰, bol oksijen içinde hiperkapni yapılmadan verilen kloroform anestezisinden sonra karaciğer ve böbreklerde kontrol gruplarından farklı bir bozukluk olmadığını göstermiştir. Genel olarak, verilen konsantrasyon ve süreyle ilgili olmayarak, kloroform anestezisi veya analjezisinden sonra belli bir oranda santral hepatik, nekroz görüldüğü inancı yaygındır. S.G.P.T. (Serum G glutamik piruvik transaminaz) tayininin kullanarak iyi beslenmiş hastalarda oksijen içinde hiperkapnisiz verilen yüzde 2-2,5 yoğunluktaki kloroform anestezisinden sonra karaciğer harabiyeti gösterilememiştir.

Kısa süreli olarak sık sık yapılan kloroform anestezisi karaciğeri hassaslaştırarak harabiyetine yolaçabilir. Ölümle sonuçlanan ciddi vakalarda, karaciğer kesildiğinde lobüllerin ortasındaki santral ven çevresindeki hücrelerde yağ dejenerasyonu ile beraber nekroz görülür. 1850 de Casper'in tarif ettiği geç kloroform zehirlenmesinde ilk semptomlar, en erken 6 saat sonra, ama genel olarak 24-48 saat sonra başlar. Zamanla çoğalan ve ciddileşen bulantı ve kusmayı izleyen sarılık ve koma ile ölüm gelir. Geç kloroform zehirlenmesinde yalnız karaciğer değil, kalp böbrek ve hatta pankreas ve dalak bozulmuştur. Kalpdeki yağlı dejenerasyon ve böbrek tubuluslarındaki nekroz, bu organların yetersizlik semptomlarını açıklar. Böbrek tubuluslarında mikroskopik olarak hücre şişmesi ve tubulusların lumeninde yağ globülleri ve serum koagulumları bulunur. Kloroform anestezisinden sonra geçici albuminüri sıkça görülür. Anestezi uzamışsa glikozüri, geç kloroform zehirlenmesinde asetonüri de vardır. Bütün bu bulgulara göre kloroformun tümüyle parankima toksini olduğu söylenebilir.

4. HALOTHANE (FLUOTHANE - C₂F₃BrClH):⁹

1951 de Suckling tarafından bulunan²⁸, Raventos'un²⁰ ilk hayvan denemelerini ve Johnston'un¹⁵ ilk klinik uygulamalarını yaptığı halotan'ın kullanılışı, anestetik dozlarda oksijen

jen ve hava içinde yanıcı ve patlayıcı olmaması nedeniyle, kısa sürede tüm dünyada yayılmıştır. Bilimsel olarak 2 Chloro-1,1,1-trifluoroethane adını taşıyan bu madde renksiz bir sıvı halindedir. Tatlı bir lezzeti ve hoş kokusu vardır. Işık etkisiyle bozulmaması için kahverengi şişelerde saklanır. Ayrıca, yüzde 0.01 oranında Timol katılmıştır. Dayınlık olup soda-lime'da bozulmaz. Hava ve oksijenle karışımı yanıcı ve patlayıcı değildir. Kan-gaz partiyon oranı 37°C. da 2.3 dür. Halotan'ın buhar basıncı 20°C. da 241 mm. Hg. dir. Bu özel -liği dolayısıyla, eter şişesiyle verildiğinde şişedeki buhar yoğunluğu öldürücü bir doz olan %30 volüme kadar çıkabilir. Nikel ve titanyum dışında, gümüş, tunç, bronz, bakır, paslanmaz çelik, aliminyum, magnezyum ve kalay gibi bütün metal ve alışımlarını az veya çok bozar. Halotan lastik ve bazı p-lastik maddeler içinde çok erir. Yalnız Polietilen tarafından tutulmaz. Lastik için Ostwald partiyon sayısı 121 dir. Halotan'la temas etmemiş bir makinada lastik borular halotan tutacağından teorik olarak anestezi indüksiyonu gecikebilir ve anestezi yavaşlar. Halotan iyi bir hipnoz ve sedasyon yapar. Fakat, Kloroformun aksine, kuvvetli bir analjezik değildir. En düşük anestetik konsantrasyonu %0.74 dür. Guedel işaretlerinin hepsini göstermez. Emin yoğunlukta verildiğinde indüksiyon 10 dakika kadar sürer. İndüksiyon hızlandırmak için konsantrasyon %3 ve daha yukarı olmalıdır ki bu durumda ani kalp durmaları görülebilir. Premedikasyonla iyi bir sedasyon yapılmaz ve uyku dozunda intravenöz kısa etkili barbitürat verilmezse indüksiyon deliriyumu görülebilir. Sabit yoğunlukta solunduğunda, zamanla bütün gaz anestetiklerde görüldüğü gibi halotan'ın da alveoler parsiyel basıncı artar. Halotan anestezisinde hipotansiyon görülür. Anestezi derinliği bu yüzden kan basıncı düşüklüğü ile ayarlanır. Hipotansiyon yapması yanında analjezik etkisinin olmaması Halotan'ın tek başına kullanılmasını mümkün kılmamakta ve ancak balans anestezisinde devamlı bir hipnoz ve sedasyon sağlamak için kullanılmaktadır. Anesteziyolojist tarafından sedasyonun kolay ayarlanmasına olanak sağlaması üstün niteliğidir. Ama, parankim toksisitesi ve pahalılığı, halotan'ın gelecekteki yerini tayin edecektir. Dikkatle izlenen bir hastada, Halotan sedasyonu, franksiyone olarak verilen kısa etkili barbitüratlarla karaciğer toksisitesi yapmadan ucuz bir şekilde sağlanabilir. Halotan'ın çeşitli organlara ve organ sistemlerine etkileri aşağıda özetlenmiştir:

a- Solunum Sistemine Etkisi: Solunumu deprese eder. Bazen takipne yapar. CO₂ parsiyel basıncı yükselir. Hiperkapniye solunum merkezinin cevabı anestezi uzadıkça azalır ve sonunda tamamen kaybolur. Düz kaslar üzerine doğru etki yaparak

bronkodilatasyona neden olur. Ancak, bu etki insanlarda gösterilememiştir. Halotan farinks ve larinks reflekslerini ileri derecede deprese eder. Bu yüzden Laringoskopi ve intübasyon daha rahat yapılabilir.

b- Dolaşım Sistemine Etkisi: Halotan hem miyokardı, hem de damarların düz kaslarını deprese eder. Bu arada Ganglio-plejik etki ve norepinefrin salgısını azaltması sonucu verilen dozla ilgili olarak hipotansiyona neden olur. Bu hipotansiyon anestezi derinliğini gösteren bir gösterge gibi kullanılabilir. Genel olarak, 20-30 mm. Hg. civarındaki bu düşüş daha fazlalaşırsa, hastanın kan kaybettiğini, hipovolemi olduğunu ve vagal aktivitenin arttığını düşünmek gerekir. Sıvı ve kan transfüzyonu ve atropin zerki bu durumu düzeltebilir. Arter basıncı, kalbin kasılma gücü, kalp debisi ve total periferik direnç, Halotan'ın anestetik yoğunluğuna paralel olarak deprese edilir³. Halotan damarların düz kasları üzerine doğrudan etki yaparak beyin damarlarını genişletir ve beyin kan akımını artırır. İskelet kaslarının damarlarını da genişletir⁷. Splanknik ve böbrek damarları üzerine pek etkili değildir. Yalnız genel kan basıncı düştüğünde bu dokulara da o oranda az kan gider.

S-A düğüm üzerine depresif etki yapar. A-V düğüm üzerine etki yaparak nodal ritme neden olur. Bu ritim atropin'le düzeltilemez. Kloroform gibi kalbin nakil sistemini Katekolaminlere karşı duyarlı kılar, bu yüzden Halotan anesteziinde katekolamin zerkleri ciddi aritmilere yol açar. Kafa içi ve intraoküler basıncı da azaltır. Bu basınç azalması genel hipotansiyona bağlıdır. Solunumu deprese ettiğinden, solunum asidozisi yapar. Asidozis ise katekolamin salgısını artırarak aritmilere ve damar spazmlarına yol açar. Bu nedenlerle solunum devamlı olarak asiste veya kontrol edilmelidir. Beyin ameliyatlarında ve glokom ameliyatlarında Halotan tavsiye edilir. Halotan'a bağlı hipotansiyon ve aritmiler ilacın konsantrasyonu azaltıldığı halde devam ederse bu taktirde hipotansiyona karşı Methoxamine (5-10 mg. intravenöz) ve aritmilere karşı beta-reseptör bloke edici ilaçlar denenmelidir.

c- Karaciğere Etkisi: Halotan B.S.P. retansiyonunu diğer anestetiklerden daha fazla yükseltmez. Halotan anesteziinden sonra, pek sık olmamakla beraber, hepatit oluşabilir. Anesteziiden ortalama 3 hafta sonra hepatit belirtileri görülür. Hepatit kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır. Tekrarlanan Halotan anesteziinden sonra hepatit şansı daha yüksektir. Bu hepatit allerjik tabiatlıdır. Bazı kişilerde Halotan karaciğeri duyarlı kılar ve sonradan verilen Halotan ciddi ve öldürücü karaciğer harabiyetine yolaçar⁸. Mushin, dört hafta

geçmeden Halotan anestezisinin tekrarlanmamasını tavsiye etmektedir. Bu bir yerde Halotan anestezisinin hiç kullanılmaması anlamına gelir. Zira her cerrahi girişimde yeni bir müdahale şansı belli bir oranda mevcuttur. Karaciğer harabiyeti; ateş, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi belirtilerle kendini gösterir. Ara sıra döküntü de görülür. Lökositöz ve Serum Glutamik-oksaloasetik transaminaz (SGOT) yükselmesi her vakada görülür. Vakaların % 50 si ölür. İyileşenler hiç bir sekel bırakmadan iyileşirler. Patolojik-anatomik olarak yaygın hepatosellüler nekroz bulunur. Bu nekroz, santral bölgede koagülasyon tipinde olup, hücre sitoplazmik vakuolizasyon gösterir. Kısa süre verilişlerde bile halotan geniş ölçüde metabolize olur. Metabolize artıkların bazıları hepatotoksiktir²². Halotan, bakır buharlaştırıcılarla verildiğinde bakırın katalizatör etkisiyle diklorohekzaflurobuten oluşur. Yüksek kaynama noktası olan bu bileşim, eğer vaporizatör her gün boşaltılmazsa çok yüksek yoğunlukta vaporizatörde birikir. Bu bileşimin köpeklerde ve bilhassa sıçanlarda karaciğere çok fazla toksik olduğu gösterilmiştir²².

Hayvanlarda daha evvel Fenobarbital verildiğinde Halotan'ın yaptığı karaciğer harabiyetinin daha fazlalaştığı gösterilmiştir²⁶. Çünkü Fenobarbital mikrosomal enzim indüksiyonuna neden olur. Bu da Halotan metabolizmasını arttırır.

Walton ve arkadaşları³² Halotan anestezisinden sonra görülen sarılıklarda eosinofilinin belirgin olduğunu, LKM (Liver Kidney Microsomal) antikor ve tiroid antikor ile otoimmün komplemen fiksasyon testlerinin daha yüksek oranda pozitif olduğunu bildirmektedirler. Aynı yazarlar, Halotan hepatitinin 20-83 yaşlarındaki hastalarda görüldüğünü, şişmanların ve kadınların daha büyük bir risk altında bulunduğunu ama mortalitenin erkeklerde daha yüksek olduğunu savunmaktadırlar. Halotan hepatitinin viral bir hastalık olmadığını; serbest hale geçen karaciğer sitoplazmik antijenlere ve özellikle mikrosomal membrandan doğan karaciğer-böbrek mikrosomal antijenlerine karşı organizmanın bir otoimmün cevabı olabileceğini belirtmektedirler.

Amerikada, Ulusal Halotan Komitesi 800,000 vakanın incelenmesinden sonra, Halotan'ın karaciğer nekrozu yapmadığına karar verememiştir⁴. Bu nedenle, Halotan anestezisinden sonra nedeni açıklanamayan ateş ve sarılık görülmesi hallerinde, dört haftadan önce ikinci kez Halotan verilmemesini şart koşmuştur.

Halotan anestezisinden sonra bulantı ve kusma %5 oranındadır. Postanestetik devrede nitroz oksidin etkisi hemen

kaybolacağından, hastaya zamanında bir analjezik verilmelidir. Normal dozlarda 2.3 .N₂O+1 litre O₂' le saatte 5-15 ml. halotan sarfedilir.

Halotan anestetik dozlarda mide, jejunum ve kolon'un hareketlerini inhibe eder. Miyometriyum da kuvvetli olarak inhibe edilir. Ergo alkaloidleri ile oksitosin bu inhibisyonu ortadan kaldıramaz. Onun için kürtaj'da kullanılmamalı, doğumda çok dikkatli olarak verilmelidir. Versiyon ve ekstraksiyonda ise çok faydalıdır.

Halotan anestezisinden sonra serum Brom seviyesi yükselir ve bu seviye ancak 24 gün sonra yarıya iner. 6 m. Eq/l. Brom kan seviyesi: baş ağrısı, ataksi, letarji, baş dönmesi ve hatta yaygın EEG değişiklikleri, koma yapabilir²⁹.

Hipoksik durumda halotan anestezisinden sonra plazma florür seviyesi çok yükselir. Bu arada Halotan metabolizma artıklarının da yükseldiğini var sayarak hipoksik şartlarda artan Halotan hepatotoksitesini açıklayabiliriz³⁴.

Kronik olarak subklinik dozda (10-500 ppm 4-8 hafta süre ile) Halotan verilmiş fare ve kobayların karaciğerlerinde mitokondrilerde endoplazmik retikulumda ve safra yollarında dejeneratif değişiklikler saptanmıştır. Kronik olarak Halotan'a maruz kalanlarda, anestetik konsantrasyonda bir defa anestezi alanlara oranla hepatotoksik değişiklikler daha fazla ve yaygın olarak bulunmuştur.

Böbreklerde bilhassa proksimal konviliye tüplerde mitokondriyal ve lisosomal değişiklikler ve baz membranda sferik cisimler saptanmıştır.

Kronik Halotan'a maruz kalan fare yavrularında gelişen sinir sisteminde de bir seri patolojik anatomik değişiklikler saptanmıştır. Bazı vakalarda BSP seviyesi hafifçe yükselmiştir. Ameliyat esnasında kan şekeri ve lökosit yükselmesi de görülmüştür. Aritmi, kusma ve bulantıyla beraber bir hipotansiyon ve solunum depresyonu da görülebilir. Diethyl eterde görülen sığh refleksini de meydana çıkarır. Kalbin kondaktif sistemini epinefrine karşı hassaslaştırır. Köpeklerde ciddi aritmiler görülür. Kas gevşemesi oldukça yeterlidir.

Sıçanlara verilen Cl₃₆ yla işaretlenmiş Halotan'ın %60'ı 30 saat içinde de solunumla dışarı atılır. İnorganik Cl₃₆ idrarda iki haftadan fazla süre bulunur³¹. Halotan verilen insanların idrarında trifloroasetik asit, trifloretanol ve serbest brom gibi metabolizma artıklarına rastlanmıştır.

Hastaya verilen Halotan'ın en az %20 si vücutta yakı-

ılır ve öylece atılır²².

5. METOXYFLURANE (Penthrane) $C_3H_4Cl_2F_2O^{11,9}$:

Metoksifluran 1958 de Larsen tarafından bulunmuş ve 1959 da Artuzio tarafından kliniğe uygulanmıştır. Formülü 2,2-dichloro-1,1-difloroethyl methylether olup molekül ağırlığı 165 gr. dır. Berrak ve renksiz bir sıvıdır. Kaynama noktası 760 mm.Hg. da $104.6^{\circ}C$. dır. Tatlı ve meyvamsı bir tadı vardır. Dekompozisyonu geciktirmek için %0.01 Butil'li hidrok-sitoluen katılmıştır. Buhar basıncı $20^{\circ}C$ de 25mm.Hg. dir. Kan-gaz partiyon sayısı $37^{\circ}C$ da 13 dür. Lastik ve soda-lime da çok fazla erir. Minimal anestetik konsantrasyonu (MAC) %0.16 vol.dur. İndüksiyon süresi ortalama 20 dakika olup, uzundur. İndüksiyon esnasında delirium görülebilir. Halotan'ın anestetik karakterlerini gösterir. Yalnız solunum depresyonu ve kas gevşemesi daha fazladır. Genel olarak %0.2-0.8 arasında kullanılır. Hastalar genellikle sakin uyanırlar, ağrısızdırlar ve analjezik istemezler. Solunumu deprese eder. İrritan değildir. Trakeobronkial salgıyı artırmaz. Bronkospazm ve Laringospazm yapmadığı için asmatikler iyi tolere ederler. Dolaşımda ortalama derecede bir hipotansiyon yapar. Bradikardi nadirdir. Derin anestezide hipotansiyon çok fazla olup kalp debisinin düşmesi ve miyokard kontraksiyon gücünün azalması ile beraberdir. Halotan ve enfluran gibi metoksifluran da miyokardı katekolaminlere karşı hassaslaştırır. Ayrıca sinüs bradikardisi ve yüzeysel anestezide sempatik stimülasyona bağlı olarak ventriküler aritmi yapar. İntübasyon, cerrahi manipülasyon solunum asidozisi ve pihoksi sempatik stimülasyona ve katekolamin deşarjına yol açar. Bu yüzden bu girişimler esnasında disritmiler sıklıkla görülür.

Uzun süren Metoksifluran anestezisinden sonra hastaların bir çoğu, highoutput (yüksek debili) renal yetersizlik gösterirler¹⁶. Buradaki yüksek diürez ADH'ya cevap vermez ve tamamiyle florür zehirlenmesine benzer¹⁶. Daha önceleri Crandel ve arkadaşları¹³, Metoksifluran anestezisinden sonra, dehidratasyon'a neden olan devamlı diürezden söz etmişlerdir. Metoksifluran, yüksek kan-gaz 10.2 ve yağ-gaz 825 partiyon sayısına sahip olduğundan vücutta uzun süre kalır ve geniş ölçüde metabolize edilir. Halsey ve arkadaşları¹⁴, Metoksifluran'ın yaklaşık % 50 sinin metabolize edildiğini ve inorganik florüre dönüştüğünü (Metoksidifluoroasetik asid, dikloroasetik asid ve belki oksalik asid'e) göstermişlerdir. Kusma ve bulantı kloroform, eter ve siklopropandan daha azdır. Uterus kasılmalarını pek etkilemez bu yüzden obstetrikde kullanılması tavsiye edilmiştir.

Metoksifluran BSP (Brom sulfo fitalein) retansiyonu yapar. Fakat bu etki diğer anestetik ilaçlardan daha fazla değildir. Buna rağmen metoksifluran'dan sonra hepatik nekroz bildirilmiştir. Ayrıca Halotan ile doğru bir sensitizasyon gösterdiğinden Halotan anesteziinden sonra nedeni açıklanamayan ateş yükselmesi ve sarılık olmuşsa metoksifluran da kullanılmalıdır²³.

Flor iyonunun çıkarılmasına bağlı olarak oluşan poliürik böbrek yetersizliğinden kilo kaybı, düşük idrar yoğunluğu, kanda sodyum klorür, ürik asit, BUN ve kreatinin yükselmesiyle beraber oksalat kristallerinin biriktiği bir tubuler nekroz oluşur. Metoksifluran ve tetrasiklin'in beraber kullanılışı öldürücü böbrek toksisitesine yol açar. Bu arada nefrotoksik antibiyotikler de (Gantamicin, Kanamycin, Colistin, Polymyxin ve Amphotericin B) kullanılmamalıdır. Bu toksik etki, kullanılan metoksifluran miktarıyla doğrudan alakalı olduğundan 4 saatten fazla sürecek ameliyatlarda kullanılmalı ve ilaç 30 mililitreden fazla hiç kimseye verilmemelidir. Ameliyatta istenen kas gevşemesi sadece metoksifluran ile değil kas gevşeticiler de kullanılarak sağlanmalıdır. Teratojenik etkisi olması düşünülerek erken gebelikte ve çocuk yapma çağındaki kadınlarda kullanılmamalıdır.

İki saatlik bir anestezi esnasında ortalama olarak 18 gram metoksifluran alan hastalarda metoksifluran'ın %29'u değişmeden soluk verme havasıyla, %43.8'i ise idrarla (%29'u organik flor, %7.7 si inorganik flor, %7.1 oksalik asit olarak) vücut dışına çıkarılır. %37.2 si de devamlı olarak dokularca bağlanır.

6. ENFLURANE (Ethrane) (C₃H₂F₅ClO)^{11,9}:

Kimyasal olarak 2 chloro-1, 1,2 trifluoroethyl difluoromethyl etherdir. Renksiz, berrak, yanmayan, tatlı kokulu, kimyasal yönden dayanıklı bir sıvı olup hiç bir koruyucu içermez. Kaynama noktası 760 mm Hg. basınçta 55.5°C dir. Ayrılma koefisyanları (37 C) Su/gaz 0.82, Kan/gaz 1.91, Yağ/gaz 98.5 dir. Kauçukta ve Polivinil klorid için ise 120 dir.

Enfluran'ın yaptığı anestezi halotan ve metoksifluran'ın yaptığı anesteziye çok benzer. Yalnız bunda kas gevşemesi daha fazla olup takipne yoktur. %3 ten fazla yoğunluk hipotansiyon yapar. Minimal anestetik konsantrasyonu (MAC) %70 nitroz oksitte %0.6 ve %100 oksijen içinde %1.7 dir. Solunumu Halotan kadar deprese eder. Fakat spontan solunuma bırakıldığında Halotan'ın aksine takipne yapmaz. Dolaşımda, özellikle anesteziinin başında hipotansiyon yapar. Ritim ve hızda belirli bir değişiklik olmaz. Halotan gibi miyokardı

katekolaminlere karşı hassaslaştırır ve ekstrasistollere neden olur. İlacın anestezi yapıcı konsantrasyonunun periferik uyarışı (Evoke response'u) kontrol seviyesine göre beş kat fazladır. Bu yüzden tonik-klonik konvülsiyonlar yapabilir. Kedinin limbik, hissi ve yaygın projeksiyon sistemine uygulanan elektrotlarla yüksek voltajlı iğne tarzında dalgalar görülmüştür. Bu dalgalar arasında uzun süreli elektrik sessizlik vardır¹⁷. Anesteziden sonra EEG anormallikleri ve davranış kusurları 10 gün veya daha fazla süre ile devam edebilir. Enfluran anestezisinde görülen bu epilepsi nöbetleri oldukça seyrek olup derin anestezide hiperventilasyon yapıldığında daha sıklıkla görülür. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını deprese eder. Bugüne kadar karaciğer toksisitesi gösterilememiş fakat karaciğer mikrosomal enzimlerini deprese ettiği² ve nefrotoksik etkisi gösterilmiştir¹⁰. %2.5-10 oranında organizmada metabolize edilir. Metabolizma artıkları inorganik florür ve saptanmayan organik flor bileşikleridir. %85 enfluran değişmeden solukla dışarıya atılır. Biotransformasyon sonucu oluşan inorganik flor bazı durumlarda poliürik böbrek yetersizliğine neden olur. Metoksifluran'a göre inorganik florun oluşumu çok yavaş ve azdır. Flor iyonun vazopresin'e dirençli poliürik böbrek yetersizliğine neden olduğu, metoksifluran anestezisinden sonra saptanmıştır. Flor iyonunu nefrek-toksik etkisi 40-50 mol/l ye çıktığında görülür. %1 enfluran kullanılan 6 saatlik bir anesteziden sonra bir hastada 93 mol/l flor saptanmıştır.

Hastaya enzim indüksiyonu yapan bazı ilaçlar verilmişse, bir saatlik anesteziden sonra 106 mol/l flor seviyesi bulunabilir. Bu da böbrek proksimal tubuluslarında harabiyet yapar. Enfluran'ın hepatik mikrosomal enzimleri indüksiyona uğrattığı söylenmiştir.

Verilen Enfluran'ın %2.4 ü metabolize olur. İnorganik florür 7 saat sonra en yüksek seviyeye ulaşır.

Buda proteinlerle birleşerek heptanlara dönüşür. Ve heptanın hipersensitivitesi geç görülen astmatik krizlerin nedeni olur²⁵.

7. FLUOROMAR (Fluroxene) $C_4H_5F_3O^{11}$

Fluroksen halojenli bir eter olup formulu, 2,2,2 tritluoroethyl vinyl ether dir. Siklopropanla etere benzer özellikler gösterir. Fizik özellikleri Halotan'a benzer. Buhar bazıncı 20°C. da 286 mm Hg. olup kan:gaz partision oranı 37° de 1.37 ve yağ:su partision oranı ise 57 dir. Halotandan daha zayıf olup %70 N₂O %30 O₂li %1 yoğunlukta ve %100 O₂ içinde

%3.4 yoğunlukta etkilidir. Yanıcı olup oksijendeki %4.6 yoğunluğu patlayıcı değildir. Sempatik sinir sistemini uyardığından ve miyokardı katekolaminlere duyarlı kılmadığından kardiovasküler bir stabilite sağlar. Bu yüzden siklopropan yerine kullanılması tavsiye edilmiştir. Fluroksen invitro olarak trifluoretanol'a dönüşür. Bu hepatotoksik ve nefrotoksik bir maddedir. Ayrıca³⁰ enzin indüksiyonu yapan maddeler verilip te sitokrom P 450 enzin seviyesi yükseltilecek olursa fluroksen'den sonra karaciğerin büyüdüğü ve santral ven ile mitzomel bölgede yaygın vakuolizasyon ve yağlı dejenerasyonla karakterize masif karaciğer nekrozu saptanır. Bu hepatik nekroz süratle öldürücü olur.

8. SONUÇ:

1- Halotanın yeterli analjezi yapamaması, %0.74 konsantrasyonun altında esas kullanılış amacı olan hipnoz ve sedasyonu sağlayamaması ve kalbi diğer anestetiklerden daha fazla deprese ederek hipotansiyon ve aritmi yapması, katekolaminlerle beraber kullanılamayışı, lastik ve plastiklerde erimesi ve sonradan serbest hale geçmesi, pahalılığı ve en önemlisi hem kullanınının (hekim) hem de kullanılanın (hasta) karaciğerini sensitize ederek öldürücü hepatik nekrozlara sebep olması nedeniyle,

2- Metoksifluran'ın 30 mililitreden fazla kullanıldığında serbest florür zehirlenmesine bağlı olarak poliürik böbrek yetersizliği, bazı vakalarda görülen hepatik nekroz, geç indüksiyon ve geç uyanma ve nihayet ilacın pahalı olması nedeniyle,

3- Enfluran yüksek konsantrasyonlarda epileptiform krizlere neden olması EEG değişiklikleri ve son zamanlarda hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerinin gösterilmesi nedeniyle,

Bu halojenli hidrokarbon anestetiklerin rutin olarak kullanılmamasını ve kullanılmalarında mutlak bir gereksinme yoksa (çocuk anestezi gibi) başka yöntem ve tekniklerle (örneğin: balans anestezi, narkolept anestezi ve rejyonal analjezi gibi) hastayı esas amacımız olan ağrısız ve emin bir operasyona hazırlamak ve anestezi seçişte bütün bu özellikleri gözönünde tutmak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. A.M.A. Fundamentals of Anesthesia
W.B. Saunders Company Philadelphia 1954
2. BERMAN, M.L., GREEN, O.C., GALVERLEY, R.K., SMITH, N.T.
and IGER, E.I.: Enzym induction by enflurane in man,
Anesthesiology, 6:496-500, 1976.
3. BROWN, B.B.Jr. and CROUT, J.R.: A comparative study of the
effects of five generally anesthetics on myocardial con-
tractility. Anesthesiology 34:236, 1971.
4. BUNKER, J.P.: Summary of the national halothane study.
Possible association between halothane anesthesia and post-
operative hepatic necrosis. JAMA 197:775-788, 1966.
5. CALVERT, D.N. and BRODY, T.M.: Release of catecholamines
from adrenal medulla by CCl_4 Am.J.Physiol, 198:682-685,
1960.
6. CARNEY, F.M.I. and VAN DYKE, R.A.: Halothane Hepatitis-A
critical review. Anesth. Analg. (Cleveland) 51:135, 1972.
7. CLARK, D.L., HOSICK, E.D. and ROSNER, B.S.: Neurophysiologi-
cal effects of different anesthetics in unconscious man.
J.Appl. Physiol. 31:884-891, 1971.
8. COHEN, E.N. and HOOD, NANCY.: Application of low-tempera-
ture autoradiography to studies of the uptake and metabo-
lism of volatile anesthetics in the mouse. Anesthesiology,
35:824-825, 1969.
9. COLLINS, V.J.: Principles of Anesthesiology 2.Edition, Lea
and Febiger Philadelphia 1976.
10. EICHHORN, i.H., HEDLEY-WHYTE, J., STEINMAN, T.I., KAUFMANN,
J.M. and LAASBERG, L.H.: Renal failure following eflurane
anesthesia Anesthesiology, 5:557-559, 1976.
11. The pharmacological Basis of Therapeutics Louis S.Goodman
and Alfred Gilman 5 Editon Macmillan Publishing Co.New
York 1975
12. The Pharmacological Basis of Therapeutics Louis S.Goodman
and Alfred Gilman 4. Edition Macmillan Publishing Co. New
York 1970
13. GRANDSELL, D.L., PAPPAS, S.G. and MAC DONALD, A.: Nephro-
toxicity associated with metoxyflurane anesthesia, Anest-
hesiology, 27:591-607, 1966.

14. HALSEY, M.J., SAWYER, D.V.M., EGER, E.I., BAHLMAN, S.H. and IMPELMAN, D.M.K.: Hepatic metabolism of halothane, metoxyflurane, cyclopropane, ethrane and forane in miniature swine, *Anesthesiology*, 35:43-47, 1971.
15. JOHASTONE, M. Halothane: The first five years *Anesthesiology*, 22:591, 1961.
16. MAZZE, R.I., SHUE, G.L., and JACKSON, S.H.: Renal dysfunction associated with metoxyflurane anesthesia, *JAMA*, 216: 278-288, 1971.
17. NEIGH, J.L., GARMAN, J.K., and HARF, J.R.: The electroencephalographic pattern during anesthesia with ethrane, *Anesthesiology*, 35:482, 1971.
18. NORWOOD, W.D., FUGUA, P.A. and SCUDDER, B.C.: Corban tetrachloride poisoning: more regulation, more education needed. *Archs ind-hyg.* 1:90-100, 1950.
19. A Manual of Anesthetic Techniques William J.Pryor and David C.T. Buch 4. edition J.Wright-Bristol 1973
20. RAVENTOS, i.: The action of fluothane-A new volatile anesthetic *Brit. J.Pharmacol.* 11:394, 1956.
21. RECKNAGEL, R.O. Carbon tetrachloride hepatotoxicity *Pharmac. rev.* 19:145-208, 1967.
22. REHDER, K., FORBES, J., ALTER, H., HESSLER, O. and STIER, A.: Halothane biotransformation in man: a quantitative study, *Anesthesiology*, 28:711-715, 1967.
23. RUBINGER, D., DAVIDSON, J.T., MELMED, R.N.: Hepatitis following the use of metoxyflurane in obstetric analgesia, *Anesthesiology*, 5:593-595, 1975.
24. SESAME, H.A., CASTRO, J.A., GILLETTE, J.R.: Studies on the destruction of liver microsomal cytochrome P-450 by carbon tetrachloride administration *Biochem. pharmac.* 17:1759 - 1768, 1968.
25. SCHWETTMANN, R.S., CASTERLINE, C.L.: Delayed asthmatic response following occupational exposure to enflurane, *Anesthesiology*, 2:166-169, 1976.
26. STENGER, J.J. and JOHNSON, E.A.: Effects of phenobarbital pretreatment on the response of rat liver to halothane administration. *Proc. Soc.Exp.Biol.Med.*, 140:1319-1324, 1972.
27. STRIKER, G.E., SMUSKLER, E.A., KOHNER, P.W. and NAGLE, R.B.:

Structural and functional changes in rat kidney during CCl_4 intoxication. *Am.J.Path.* 53:769-789, 1968.

28. SUCKLING, C.W.: Some chemical and physical factors in the development of fluothane. *Brit.J.Anesth* 29:466, 1957.
29. TINKER, J., GANDOLFI, J., VAN DYKE, R.A.: Elevation of Plasma Bromide Levels in patients following halothane anesthesia, *Anesthesiology*, 3:194-196, 1976.
30. TUCKER, W.K. and HALADAY, D.A.: Biotransformation of fluroxene in man, Hepato-renal Toxicity following fluroxene, *Anesthesiology*, 39:104, 1973.
31. VAN DYKE, R.A., CHENOWETH, M.B. and VAN POZNAK, A.: Metabolism of volatile anesthetics *Biochem. Pharmac.* 13:1239-1247, 1964.
32. WALTON, B., SIMPSON, B.R., STRUNIN, L., DONIACH, D., PERRIN, J., APPELYARD, A.J.: Unexplained hepatitis following halothane, *Brit. Med. J.*, 6019, 1171-1175, 1976.
33. WATERS, R.M.: (ed) Chloroform, A study after 100 years University of Wisconsin Press. Madison 1951
34. WIDGER, L., GANDOLFI, J., VAN DYKE, R.A.: Hypoxia and halothane metabolism in vivo, *Anesthesiology*, 3:197-201, 1976.