

T. C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kliniği

ETHRANE'İN KODAY KARACİĞERİ ÜZERİNE HISTO-PATOLOJİK  
ETKİLERİ

Dr. Hale AYDERMAN

Atatürk Üniversitesi  
Kütüphanesi  
Dmb. No : 39642

İhtisas Tezi  
Erzurum-1976

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No :

GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MATERYAL ve METOD .....	15
BULGULAR .....	19
TARTIŞMA .....	27
SONUÇ .....	31
ÖZET .....	32
KAYNAKLAR .....	33 - 35

---

## G İ R İ Ő

İnsanlık, çok eski çağlardan beri ağrıya mani olmak için her türlü denemeye girişerek, bunu en mükemmel yapma çabasını sürdürmektedir.

Bütün bu çabaların yanı sıra en büyük amaç, kullanılan maddelerin canlı organizmaya olan zararlarını hiç değilse en az miktarlara indirebilme-  
tir. Böylece Anesteziyoloji ve Reanimasyon bilim dalı doğmuştur.

Araştırmacılar bu alanda birçok uğraşlar vermişler ve halen bu çaba-  
ları sürdürmektedirler. Ama şu anda bile ideal bir anestetik maddenin doğu-  
şunun gerçekleşmemesi, bu çalışmaların henüz yetmediğini bize göstermektedir.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon bilim dalı oldukça yenidir. Buna rağmen çok geniş bir kapsama sahiptir. Cerrahi girişimlere rahatlık ve kolay-  
lık getirmekle kalmayıp, çeşitli ağrılarda hastaların ızdıraplarını dindiren;  
trafik ve iş kazaları ve de zehirlenmeler gibi durumlarda normal yaşamı sağ-  
layabilmek için yeni yeni imkânları tıp dünyasına vermektedir.

Anesteziyoloji bilim dalında her geçen gün yeni ajanlar geliştiril-  
mekte ve bunların organlara olan etkileri incelendiğinde, bilhassa karaciğer  
büyük önem taşımaktadır.

Karaciğer, anestezi uygulamalarında, anesteziyolojistler tarafın-  
dan iki yönden ele alınır.

Biri; uygulanan anestetik maddeden normal karaciğerin etkilenme-  
sini sağlamak, diğeri de zaten fonksiyonları bozuk olan karaciğerin anestezi-  
den sonra daha fazla bozulmasına mani olmaktır.

Enflurane gibi; yeni sayılabilen ve menleketinizde henüz kullanıl-  
maya başlanan, inhalasyon anestetik maddesinin uygulannası ile ilişkili olarak

pek çok çalışmalar yapılmaktadır. Bunların buyk bir kısmı ise henüz hayvanlar üzerinde deneysel çalışmalar şeklinde dir. Her çeşit deney hayvanı üzerinde; karaciğere olan etkiler incelenmekte ve Enfluran'dan bu konuda yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Enflurane'la en yeni incelemeler ise, karaciğere olan etkilerini araştıran çalışmalardır.

Bu alışmada, Enflurane anestetik maddesinin kısa aralıklarla verildiğinde, kobay karaciğerinde yaptığı değişiklikler ele alındı. Araştırmanın histopatolojik değerlendirilmesine Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi-Patoloji Enstitüsü de katıldı.

Bu çalışmada varılan sonuç, bu konuda çok az olan diğer araştırmalarla aynı paralelde olmuştur. Enflurane'ın yaygın kullanıldığı günümüz Anesteziyoloji bilim dalına ve anestetistlere bu konuda ışık tutacak bir çalışma yapma amacına ulaşılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### I- TARİHSEL BİLGİ :

Cerrahi anestezide ilk kullanılan Azot Protoksit, Dietyl Eter ve Kloroform'a 1840 senelerinden bu yana pek az sayıda yeni inhalasyon anestetigi ilâve edilmiştir. Daha iyi ve daha emiyetli bir anestetik madde bulmak için bir çok araştırmalar süregelmektedir.

Bugün anestezide geniş çapta kullanılan anestetik maddelerin bir çoğu son 17 sene içinde bulunmuştur. İdeal bir inhalasyon anestetigi bulmak için yapılan araştırmalar, daha çok halojenli, kısa zincirli hidrokarbonlar ve eterler üzerine yönelmiştir<sup>(8)</sup>.

1946'da Benjamin, M., Robbins, fluorlu hidrokarbonların anestetik özellikleri üzerinde ilk çalışmaları yapmış ve kaynama noktası yüksek olan fluorlu birleşiklerde anestetik gücün arttığını ve uyama zamanının uzadığını saptamıştır. Bileşiğe bir brom atomunun katılması anestezi gücünün arttırmakta, yeterli sayıda halojen atomunun ilâvesi ise maddenin yanıcılığını azaltmaktadır.

1951'de Shukys tarafından ilk defa Fluroxene (fluoromon) hazırlandı. Krantz ve arkadaşları iki yıl sonra bu ajanın anestetik özelliklerini bildirdi.

1951'de yine imperial Chemical Industries'te Halothane sentez edildi. 1956'da J. Reventos farmakolojik çalışmalar yaptı. Aynı yıllarda M. Johnstone, Bryce-Smith ve O'Brian bu anestetik maddeyi klinikte kullandı<sup>(18)</sup>.

Artusion Van Poznak<sup>(4)</sup> 1960 yılında Methoxyflurane'i klinik anestezide kullandı.

Halothane ve Methoxyflurane; patlayıcı, yanıcı olmayan inhalasyon anestetikleri devrini açmışlardır. Bu maddeler, ideal anestetikte aranan özelliklerden biri olan patlayıcı-yanıcı olmamayı sağlamışlardır.

Bundan sonrada daha iyi daha yeni bir anestetik madde bulmak için yapılan araştırmalara devam edilmiştir<sup>(1,8)</sup>.

Bu seriye Ross Terrel<sup>(16)</sup> tarafından sentezi yapılan yeni bir inhalasyon anestetiği olan Enflurane, 1963 yılında kazandırıldı.

Aynı yılda J.C. Krantz tarafından hayvan tecrübelerinde denendi. Virture ve arkadaşları bir müddet sonra hayvanlar üzerinde Enfluranenin anestetik etkisini doğruladılar. Bu maddeyi ilk olarak insanda uyguladılar<sup>(2)</sup>.

Daha sonraları, Enfluran'ın değişik özelliklerini inceleyen çalışmalar yapıldı. Yakın yıllarda, bu konuda literatürde ismine en çok rasladığımız kişi Dobkin'dir. Bundan sonrada Enfluran'nın özelliklerini ortaya koyan çalışmalar hiç şüphesiz devam edecektir.

Biz yaptığımız çalışmada, Enfluranın Abbott firması tarafından geliştirilen " Ethrane " isimli preparatını kullandık.

## II- KARACİĞERİN HISTOLOJİK YAPISI ve KARACİĞER FONKSİYONLARI :

### A- Karaciğerin Histolojik Yapısı :

Karaciğer hücre grupları, aslında birbirlerinden kesin olarak ayrılmayan 4 stürüktürel sistem içinde dağılmışlardır.

1. Karaciğer parankim hücreleri sistemi
2. Drenaj (safra kanalikülleri) sistemi
3. Kan damarları sistemi
4. Retikülo-endothelial sistem

Karaciğer parankim hücreleri sistemi ise;

a- Hücre zarı

b- Nükleus

c- Mitokondriyumlar

d- Endoplasmik retikülüm, bu da;

- Kaba endoplasmik retikülüm

- Düz endoplasmik retikülüm olup

diğerleri;

e- Lizozimler ve

f- Safra kapilleridir.

Karaciğer hücrelerinin organelleri;

- Nükleus-Kromatin şeklinde desoxyrinbonükleoprotein taşır.

Mitokondriyumlar enerji veren sayısız süreçler, reaksiyon odası dediğimiz mitokondriyumlar içinde olur. Bu süreçlerin en önemlisi oksidatif fosforlanmadır. Fosfo lipidlerden çok zengin olan mitokondriyumlar cytochrom-oxydase ve succin-oxydase gibi teneffüs fermentlerinden de çok zengindirler. Bu enzimler, yağ asitleriyle Krebs siklusunun ana ürünlerini okside ederler. Bu olaylar sonucu burada açığa çıkan ve kullanılmaya hazır bir vaziyette bulunan enerji, enerjisi fazla olan adenozin trifosfat gibi fosfatlara çevrilir.

- Endoplasmik retikülüm-Kaba endoplasmik retikülüm-İmmun globulinler hariç, albumin ve globulin gibi plazma proteinlerinin sentezi burada yapılır.

- Düz endoplasmik retikülüm-ilâçların detoksike edilmesi burada olur. Bilirubin konjugasyonu ve glukojen teşekkülü için gerekli enzimleri ihtiva eder<sup>(5,12)</sup>.

- Lizozomlar hidrolitik enzimler (ribonükleaz, desoxy ribonükleaz, phosphatase, cathepsin, glycosidase, sulphatase) ihtiva eder.

- Safra kapilleri küçük safra kapilleri, birbirine komşu iki karaciğer hücrelerinin birbirleriyle temas eden dokunma yüzeyleri arasında ince borucuklar halinde başlar. Karaciğer hücrelerinin düzgün satırlı cidarlarından safra kanalcıklarının lüzemine doğru pek çok sayıda mikrovilliler uzanır. Safra kapillerlerinin iki yanında desmosomlar bulunur. Bunlar hücre membranının iç tarafında bulunan hudutları belli kalınlıklalardır (5,12).

#### B- Karaciğerin Fonksionları :

Karaciğerin biosinik alandaki esas görevleri yanında, diğer bazı mühim görevleri daha vardır.

1. Fizik olarak kan rezervi vazifesi
2. Barsaktan rezorbe olan maddeler için filtre vazifesi
3. Su ve elektrolit dengesi vazifesi

Karaciğerin en önemli görevi; metabolik alandadır. Buda;

1. Anabolik fonksion
2. Katabolik fonksion
3. Sekretuar fonksion

- Ekzokrin

- Endokrin

4. Depo fonksionu

- Glikojen

- Protein

- Yağ

- Vitaminler

Retikülo-endotelial sisteme yapılan gamma globulinler haricinde, hemen hemen bütün serum proteinleri karaciğer parankim hücreleri tarafından imal edilirler.

Bundan başka, karbonhidrat, bilirubin metabolizması ve enzimlerin sentezi karaciğerin spesifik vazifeleri arasındadır.

Karaciğer aynı zamanda büyük bir detoksikasyon oranıdır. Her barsaklardan gelen her de ara metabolizmada teşekkül eden toksik ürünler burada detoksike edilirler.

Karaciğer, hiçbir organda görülmeyen fevkalade büyük anatomik ve fonksiyonel bir rezerve sahiptir. Hayvan tecrübelerinde karaciğer dokusunun % 80 rezekse edildiği zaman dahi hayatı tehdit eden hiç bir olay meydana gelmemektedir.

Aynı zamanda karaciğer parankim hücresinin çok geniş morfolojik bozukluklardan sonra dahi, yine fonksiyon yapabilen yedek doku gayet süratli olarak teşekkül eder<sup>(5,12)</sup>.

### III- KARACİĞERİN ANESTEZİ YÖNÜNDEN ÖNEMİ :

Organizmada çok önemli görevler yüklenmiş olan karaciğerin bu önemli görevlerinden biri de; organizmaya dışardan giren veya metabolik olaylar sonucu meydana gelen zararlı maddelerin, zararsız hale getirilmesi olduğunu daha önceden belirttik. İşte toksik maddelerin organizmaya verilmesi demek olan anestezi tatbikinde de bu maddelerin detoksike edilmesinin ne kadar önem taşıdığı anlaşılmaktadır.

Diğer yandan, bir organın hücrelerinin sağlanmasında en başta gelen hadise, o organa giden kan akımının normal olması demektir. Şu halde

anesteziyoloji yönünden, karaciğerin kan akımının ve değişik şartlardaki durumunun bilinmesinde fayda vardır.

#### 1. Karaciğer Kan Akımının Fizyolojisi ve Anestezinin Kan Akımına

Etkisi :

Karaciğer kana en çok ihtiyaç gösteren bir organdır. Bir dakikada geçen kan miktarı 1500 ml dir. Yani total kan hacminin takriben % 25 i kadardır. Karaciğere bunun % 80 i (1200 ml) Vena Porta, kalanı da Arteria Hepatika ile temin edilmektedir. Karaciğerin ihtiyacı olan oksijen miktarı dakikada 60 ml dir. Bunun 43 ml si Vena Portadan, 17 ml si ise Arteria Hepatikadan sağlanmaktadır.

Çeşitli durumlarda karaciğerin oksijen miktarında azalmalar olur

Bunlar ;

##### a- Anestezi

- Karaciğer kan akımının azaldığı haller
- Akciğerde arteriel kanın iyi oksijene olmadığı haller,

##### b- Kalb atım hacminin azaldığı haller

- Şok
- Hemoraji
- Hipotansiyon

##### c- Oksijen konsantrasyonu düşük havanın solunması

##### d- Hepato-toksik ajanların etkili olduğu hallerdir.

Anestezi indüksiyonu esnasında karaciğerden geçen toplam kan akımında % 25 oranında bir azalma olur.

Shackman'a göre normalde 1250-150 ml/dk olan karaciğer kan akımı anestezi indüksiyonu sırasında 880 ml/dk ya düşer.

Bu düşüş derin plan anestezisinde daha da artmaktadır.

Price ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada, ameliyat edilmeyen fakat Cyclopropane anestezisi uygulanan gönüllülerde, indocyanin yeşili ile splanknik kan akımını ölçtüler. Cyclopropane anestezisi uygulandığında splanknik sahada bir vasokonstriksiyonun meydana geldiğini ve bununda karaciğer kan akımını önemli derecede azalttığını gördüler. Bu durumda küçük dozda hexamethonium verilirse, hem splanknik kan akımında ve hem de karaciğerin kan akımında normalde dönüş meydana gelmektedir. Bu bulgulara dayanarak Price, Cyclopropane anestezisi sırasında karaciğer kan akımında meydana gelen düşmenin splanknik vasokonstriksiyona bağlı olduğunu ileri sürmüştür. Splanknik vasokonstriksiyon ise Cyclopropane'nin sempatik aktiviteyi arttırması sonucu oluşmaktadır.

Bu bulguların tam aksine, Halothane anestezisinde karaciğer kan akımında meydana gelen düşme, splanknik vasokonstriksiyona bağlı değildir. Muhtemelen buradaki düşmeye sebep olan faktör, sistematik hipotansiyondur. (8,18)

## 2. Hipoksi ve Hiperkarbinin Karaciğere Etkileri :

Hipoksi ve hiperkarbi, karaciğer hücrelerini hasara uğratan önemli faktörlerdendir. 1951 yılında Sims ve arkadaşları Ether ve Chloroform anestezisi altında, hipoksi ve hiperkarbinin karaciğer hücresine olan zararlı etkilerini araştırmak için bir seri deneyler yaptılar. Bir grup hastaya alveoler  $CO_2$  yoğunluğu normal olmak şartıyla % 15 ve daha aşağı yoğunlukta  $O_2$  verdiler. Diğer grup hastalara ise % 10  $CO_2$  ihtiva eden fakat  $O_2$  yoğunluğu çok yüksek olan karışıma inhale ettirdiler.

Her iki grupta, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğunu yani, karaciğer hücrelerinde fonksiyon bozukluğu olduğunu gördüler.

CO<sub>2</sub> din santral etkisiyle splanknik vasokonstriksiyon, periferik etkiyle vasodilatasyon yaptığı dolayısıyla hepatik arter basıncının düşmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Orta derecede hipokside, hepatik arterler genaralize sistematik vasodilatasyona bağlı olarak genişlerler. Ağır hipokside ise, hepatik arterlerde daralma olur<sup>(8)</sup>.

#### IV- İNHALASYON ANESTETİK MADDELERİNİN KARACİĞERE OLAN ETKİLERİ :

Anestezi karaciğer üzerine değişik etkileri yapmaktadır. Bu etkiler neticesi meydana gelen karaciğer harabiyeti on hafiften en şiddetliye kadar gidebilen hepatik enzim fonksiyon bozuklukları ile masif nekroza kadar sıralanabilir.

Anestezi den sonra, ortaya çıkan karaciğer fonksiyon bozukluklarının oluş mekanizması üç sebeble açıklanmaya çalışılmaktadır.

1. Anestetik ajanlar, hakiki bir hepato toksin gibi etki ederek toksik hepatit meydana getirebilirler.
2. Anestetik ajanlar, bir hipersensibilite reaksiyonu meydana getirebilirler.
3. Anestetik ilaçların dışındaki başka faktörler tarafından meydana getirilebilir.

Cyclopropa'nın hepatotoksik etkisi, splanknik sahada vasokonstriksiyon yaparak karaciğer kan akımını düşürmesi ile açıklanmaktadır<sup>(8)</sup>.

Wells ve arkadaşlarına<sup>(8)</sup> göre hepatotoksik maddeler, direkt sitoplazmik etki sonucu, enerji meydana getiren ve protein sentezi yapan enzim sistemlerini bozmakta ve buna bağlı olarak karaciğer harabiyeti oluşmaktadır. Bu tip etkiyi carbontetrachlorür ve chloroforme meydana getirmektedir.

Rollason (1964) yaptığı çalışmalarında Chloroforme anestezisinden sonra nekroz ve Vena Centralis etrafındaki hücrelerde oluşan yağ dejenerasyonu oranını yetersiz beslenmenin arttırdığı ve preoperatif olarak kullanılan karbonhidrat, protein ve amino asitlerin karaciğerin korunmasına yardım ettiğini gösterdi<sup>(7)</sup>.

Aynı zamanda hipoksi ve karbondioksit retansiyonundan sakınmakla da karaciğerin korunmasına yardım edilmiş olduğunu gösterdi.

1963 yılında Morris ve Feldman halojenli hidrokarbonların karaciğere olan etkileri üzerinde çalışmalar yaparak, preoperatif beslenme durumu, kan transfüzyonları hipoksi, hipokarbi ve hipotansiyon gibi anestezik osnası veya sonrası meydana gelen durumların, anestezik ajanların toksik kuvvetine tesir eden faktörler olduğunu açıkladı<sup>(8)</sup>.

Halothane'nin hepatotoksik etkisi, daha çok hipersansibilite ile, hipotansiyona bağlı iskemi ile veya metabolitlerinin hepatotoksik gibi etki ettiklerini ifade eden görüşlerle açıklanmaya çalışılmaktadır<sup>(8,9)</sup>.

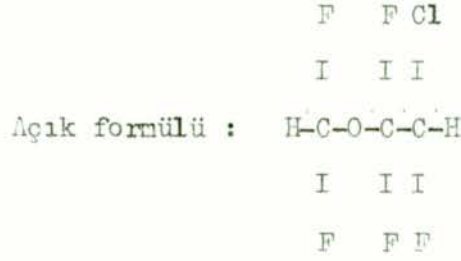
Methoxyfluran'ın hepatotoksik etkisi ise, metabolitlerine bağlanmaktadır. Methoxyfluran'ın yıkılması sonucu ortaya çıkan metabolitler hepatotoksik gibi etki etmektedirler<sup>(9)</sup>.

Ethrane'e gelince, henüz karaciğer üzerine toksik etkisi olduğuna dair yeterli literatür yoktur.

Yeni bir inhalasyon anestetiği olan Ethrane'in özelliklerinden biri organizmayı % 96 oranında metabolize olmadan, solunum yoluyla terketmesidir. Ethrane'in karaciğer üzerine olan etkileri ilerki bölümlerde geniş olarak incelenecektir<sup>(15)</sup>.

V- ENFLURANE'İN (ETHRANE) ÖZELLİKLERİ :

Ethane'in kimyasal adı 2 chloro-1, 1, 2-trifloro etil diflorometil eterdir. Yanıcı ve patlayıcı olmayan, soda-line ile stabil, metaller ışık sıcak oksijen ve rutubetten etkilenmeyen, hoş kokulu, renksiz bir volatıl sıvıdır. Renkli şişerde 150 ve 250 ml lik ambalajları mevcuttur (2,16,21).



TABLO: 1- Ethrane'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri (2,3,10)

Molekül ağırlığı		184,5
Özgül ağırlığı (25°C)		1,575
Kaynama noktası (760 mmHg)		55,5 - 57,5°C
Buhar basıncı (mmHg)	20°C	174,5
Eriyiklik katsayıları (37°C)	su / gaz	0,82
	kan / gaz	1,91
	Yağ / gaz	98,5
Ethane'in suda (22°C de) erirliği		% 0,275
Ethane'de suyun eriyikliği		% 0,13
Gaz kromatografisi ile saflığı		% 99,9
Havada yanıcılığı		-
Oksijende yanıcılığı		-

Genel Anestetik Özellikler :

Ethrane ile yalnız başına veya anesteziye kullanılan diğer drog- larla birlikte tatmin edici bir anestezi temin edilebilir.

Ethrane hoş kokulu, iritasyon oluşturmeyen bir anestetik ajandır. İndük- sionu süratli ve sakin olmaktadır, uyuma ise ekseriyetle çok süratli ve sessiz meydana gelmektedir<sup>(2,3,16)</sup>.

L.W. Fabian'ın bulgularına göre, köpeklerde Ethrane ile indüksiyon yapıldığı sırada, ilk iki üç dakikada solunum sayısı ve hacmi artmaktadır. Bundan sonra solunum hacmi azalmakta, solunum sayısı ise aynı kalmaktadır. Solunum durması, ancak % 5 den daha yüksek yoğunluklarda mümkün olmaktadır<sup>(2)</sup>.

Etsten ve arkadaşları izole kedi kalp paililleri üzerinde çalışarak en az niyokart depresyonu yapanın Ethrane olduğu sonucuna vardılar<sup>(11,14)</sup>.

Birbirinden ayrı olarak incelemeler yapan 17 araştırmacıdan 15 i- nin fikrine göre; Ethrane'in meydana getirdiği kas gevşemesi, Halothane'in yaptığına eşittir veya daha da iyidir. Aynı araştırmacılar<sup>(3)</sup> Ethrane'in non- depolarizan adele gevşeticilerinin etkilerini de belirgin bir şekilde potan- siyalize ettiğini gördüler<sup>(10,23)</sup>.

Ethrane'in anesteziye girdikten sonra bulantı ve kusmanın görülmesi ih- timali bütün araştırmacılar tarafından pek düşük olarak nitelendirilmek- tedir.

Lebowitz, 250 hastanın % 9 unda orta derecede bulantı ve kusma gör- düğünü bildirmektedir<sup>(20)</sup>.

A. Holaday ve arkadaşları<sup>(15)</sup>, sıhhatli kadın hastalarda ölçülen idrar fluorür atılımına göre uygulanan Ethrane'in dozunun en az % 2,42 si

biotransformasyona uğranmaktadır. Bu oran, Methoxyflurane, Trichloroethylen, Fluroxon ve Halothane için bildirilenlerden çok daha azdır. Kullanılan ethrane içindeki fluorun % 0,51 ni (% 0,31 - % 0,94) inorganik iyon, % 1,91 i (% 1,30 - 3,60) de organik flor ihtiva eden ve uçucu olmayan metabolitler şeklinde atılmaktadır.

W.C. Stewens ve E.I. Eger tarafından renal toksisiteyi ölçmek için 5 ay köpeği bulunan gruplarla Ethrane dahil olmak üzere çeşitli anestetiklerle yapılan bir çalışmada böbreklerin histo-patolojik tetkikinde Ethrane alan hayvanlarda kayda değer bir değişiklik görülmedi. BUN, serum kreatinin, idrarın anestezi öncesi ve sonrası değerleri arasında belirli bir fark tesbit edilmedi<sup>(2)</sup>.

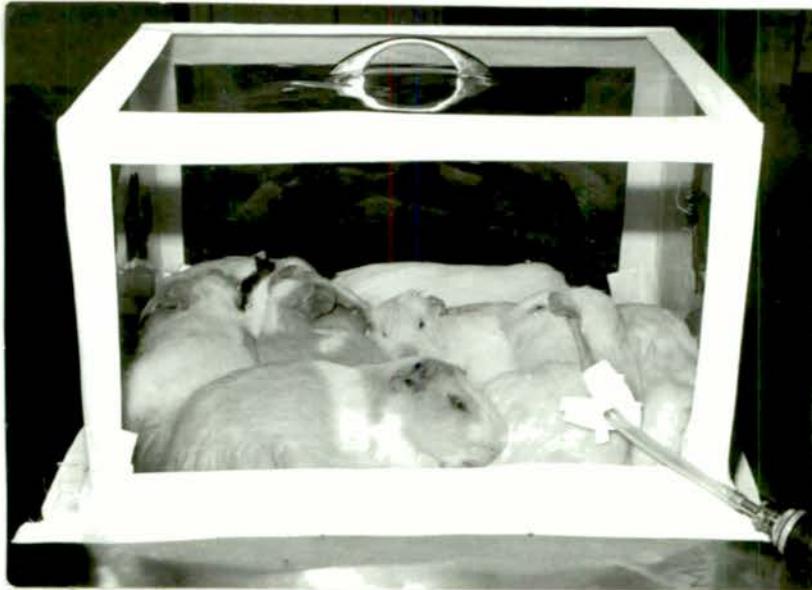
Araştırmacıların bulgularına göre, Ethrane' in adrenaline ile uyumsuzluk gösterir ve Ethrane anestezi sırasında adrenaline injeksiyonu sonucu 23 köpekte ventriküler fibrilasyon görülmüştür ki, bu da % 44 gibi bir oran tutar<sup>(1)</sup>.

## M A T E R Y A L v e M E T O D

Bu çalışmada, 36 kobay Ethrane anestezisi uygulanarak, karaciğerde histopatolojik değişiklikler incelendi. Materyalin mümkün olduğu kadar homojenitesine önem verilerek kobay seçiminde şu özelliklere dikkat edildi :

- Bir yaş civarında olan
- 450 - 500 gr. ağırlığa sahip bulunan
- Aynı jenerasyondan gelen
- Sağlam olan
- Başka bir deneyde kullanılmayan
- Aynı şekilde beslenen kobaylar deneysel çalışma için ayrıldı.

Herbir deney hayvanına her seferinde, 1 saat süre ile, % 3 yoğunlukta Ethrane ile 3 lt/dk. Oksijen inhale ettirildi. Anestezisi, kobaylara plastik bir fanus içinde uygulandı (Şekil: 1). Bu fanusun boyutları; boy 28 cm. en 24 cm ve yükseklik 25 cm idi. Kobaylar fanusa konulduktan sonra, fanusun maysaya gelen kısımları gaz kaçırmayacak şekilde kapatıldı.



Şekil : 1

Bu plastik fanusun alt kenarına yakın bir noktadan delik açılarak konulan plastik boru ile anestezi makinasına bağlandı (Şekil: 2). Yarı kapalı sistemle çalışan anestezi makinası (Ohio marka) ile olan bağlantı borusunun dışarıya hiç gaz kaçırmadığı ve bu sistemin iyi çalıştığı kontrol edildi.



Şekil : 2

Deney hayvanları 5 gruba ayrıldı :

I- Grup : 8 Kobaydan oluşan bu grup 1 defa anestezi aldı.

II- Grup : 15 gün ara ile iki defa anestezi alan 8 kobaydan meydana geldi.

III- Grup : 8 Kobay 15 gün ara ile 3 defa anestezi aldı.

IV- Grup : Kontrol grubunun birini meydana getiren 6 kobay, kendi aralarında 2 şerlik 3 gruba ayrıldı. Birinci grup 1 defa, ikinci grup 2 defa, üçüncü grup 3 defa olmak üzere her seferinde 5 lt/dk. bir saat oksijen soludu. Kobaylara oksijen 15 gün ara ile verildi.

V- Grup : Kontrol grubunun diğerini meydana getiren 6 deney hayvanı ise hiçbir işleme tabi tutulmadı (Tablo: 2).

TABLO: 2- Deneye Tabi Tutulan Kobayları Gösteren Gruplar

G r u p	Verilen Madde	Hayvan Adedi	Verilen Anestezi Adedi	Kendiliğinden Ölenler	Anestezi-den 1 Hafta Sonra Ölünmüşler
I	Ethrane	8	1	-	8
II	Ethrane	8	2	2	6
III	Ethrane	8	3	-	8
IV	Oksijen	6	-	-	6
V	Hiçbirşey	6	-	-	6

I- Grup : Kobaylar, anestezi verilmesini takiben ortalama 10 dakika sonra derin anesteziye girdiler. Fanus içinde rahat ve sakin bir şekilde uyudular. Bir saatlik sürenin sonunda Ethrane inhalasyonu kesildi ve 5 lt/dk. oksijen verildi. Oksijenizasyondan ortalama 15 dakika sonra bütün kobaylar uyanıp, normal hareketlerine kavuştular. Anestezi alınımından sonra kobaylara normal bir gıda rejimi uygulandı. Süregelen yaşantılarında hiçbir değişiklik yapılmadı. Bir hafta sonra hayvanlar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi-Patoloji Enstitüsünde dekapitasyon metodu ile öldürülerek otopsileri yapıldı. Karaciğerleri çıkartılarak, bunlardan birer parça hemen % 50 lik alkolle konuldu. Diğer karaciğer parçaları ise % 10 luk formalin solüsyonunda muhafaza edildi.

II- Grup : Deney hayvanları, I. gruptaki gibi ortalama 10 dakikada derin anesteziye girdiler. Anestezi süresince anormal bir durumla karşılaşmadı. Anestezi bitiminde 15 dakika, 5 lt/dk. oksijen verilmesini takiben uyandılar. Hareketleri normaldi. 15 gün aynı yaşam şartlarına tabi tutulan kobaylar, aynı koşullarla ikinci anesteziyelerini aldılar. Bu defa kobayların uyuma zamanları ortalama olarak 15 dakika idi. Anestezi altında sakin ve rahat bir uyuma dönemi geçirdiler. Oksijen verilmesini takiben uyanmaları ortalama 18 dakikada oldu. Yine aynı yaşantılarını devam ettirmeye başladılar. Bu grupta ikinci anestezi uygulamasını takiben 4. ve 5. günlerde birer tane olmak üzere iki kobay kendiliğinden öldü. Otopsileri yapılan hayvanların, karaciğer, dalak, kalp, akciğer ve böbrekleri alındı. Bu organ parçaları % 50 lik alküle konuldu. İkinci anestezi alan ve yaşamakta olan 6 kobay ise bir hafta sonra dekapitasyonla öldürülerek, karaciğerleri solüsyonlara konuldu.

III- Grup : Aynı şartlar altında II. ve II. anesteziyelerini alan kobaylara, 15 gün sonra III. anestezi verildi. Ortalama 20 dakikada derin anesteziye giren kobaylar sakin bir şekilde anestezi zamanını geçirerek ortalama 17 dakikada uyandılar. Bir hafta süre ile aynı yaşantıları devam ettirildi. Yine öldürülen deney hayvanlarının karaciğerleri solüsyonlara konuldu.

Kobay otopsilerinden alınan organlardan, alkole koan parçalar, rutin takiplerden geçirilerek, parafin bloku yapıldı. Bu parçaların 5 mikron kalınlığında kesitleri alınarak "hemotoksilen-Eozinle" boyandı.

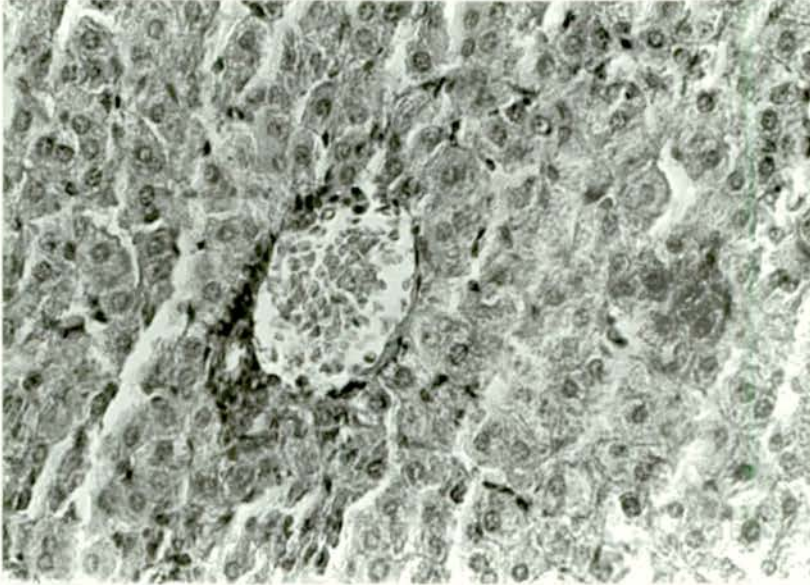
Anestezi alan her grup kobayla beraber kontrol grubu olarak ayrılan IV ve V inci gruptan 2 tane oksijen alan, 2 tane de almayan olarak 4 kobay dekapitasyonla öldürüldü. Organları diğerleri gibi takibe alındı.

B U L G U L A R

Ethrane anestezisi alan kobayların üç grubunda da karaciğerlerinin makroskopik tetkikinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

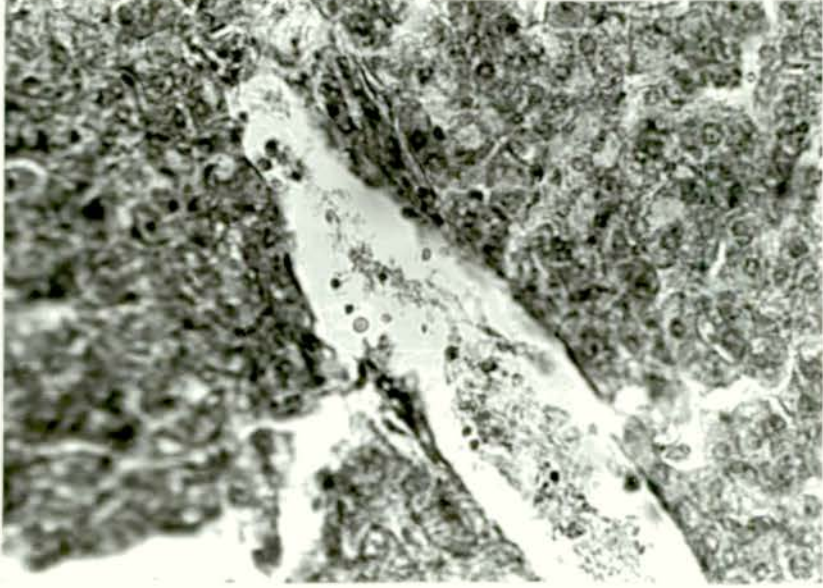
Mikroskopik incelemede ise ;

Birinci gruptaki kobayların karaciğerinde; boş kobayın parankin hücrelerinin büyük bir kısmında bulanık şişme görüldü (Şekil: 3).



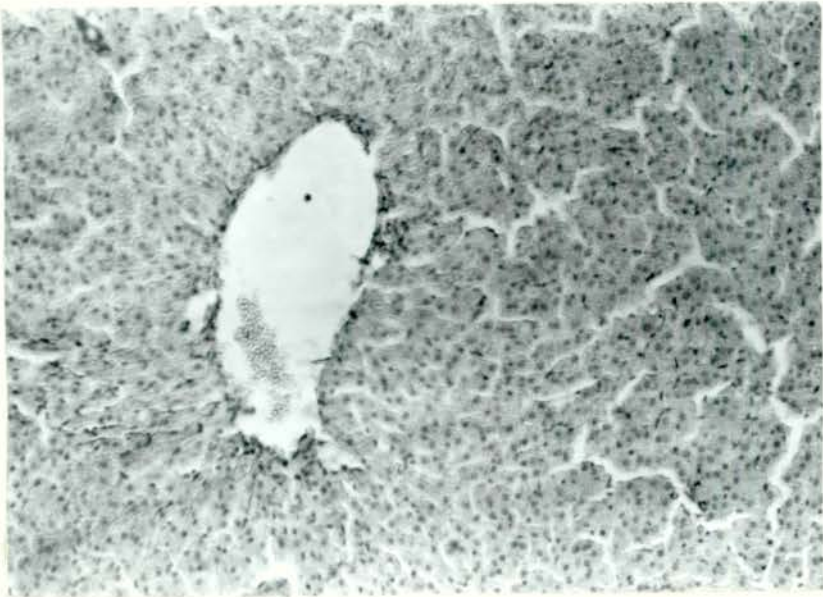
Şekil : 3

Diğer üç hayvanda ise hemen hemen bütün parankin hücrelerinde bulanık şişme ve çok küçük foküsler halinde hidropik dejeneresans mevcuttu (Şekil: 4).



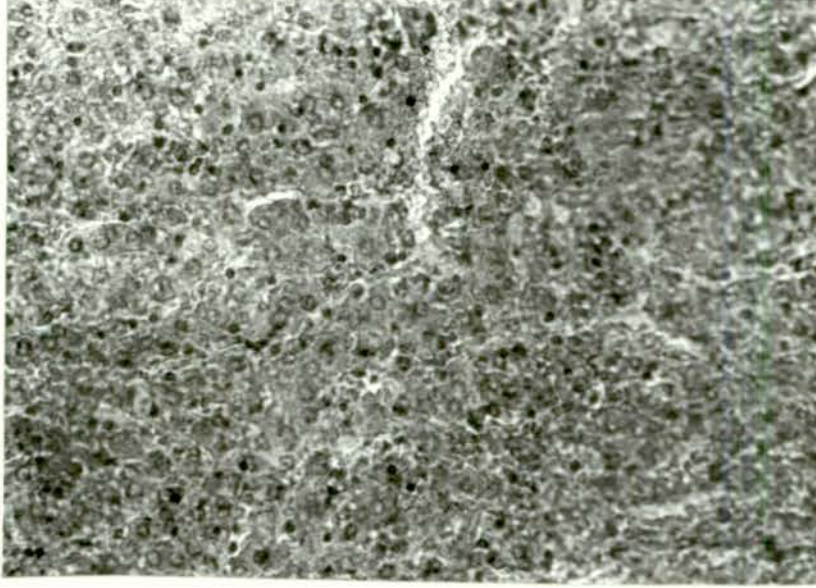
Şekil : 4

İkinci grup kobayların karaciğer preparatlarında ; iki kobayda Vena Centralis ve sinüzoidlerde hafif genişleme ile vena centralislerde çok sayıda ve sinüzoidlerde az sayıda eritrositlerin bulunduğu tesbit edildi (Şekil: 5).



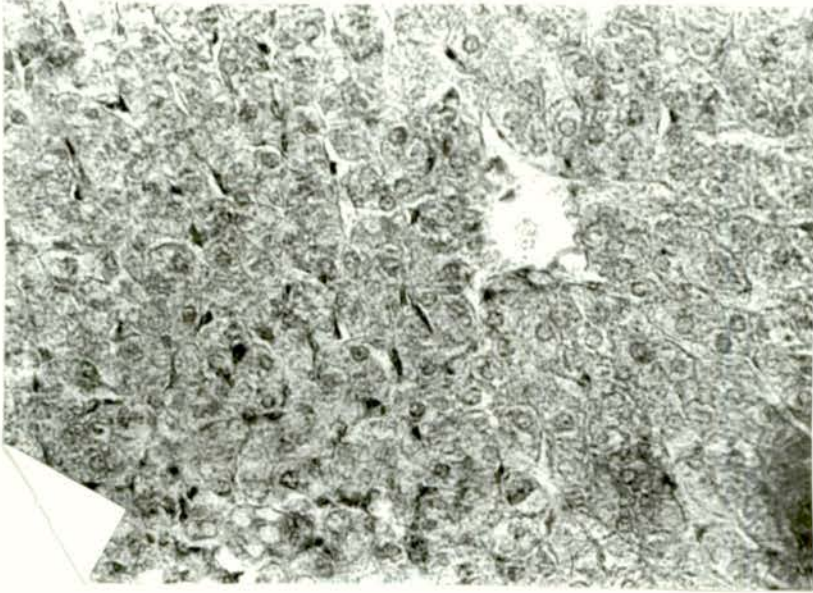
Şekil : 5

Üç tanesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı (Şekil : 6).



Şekil : 6

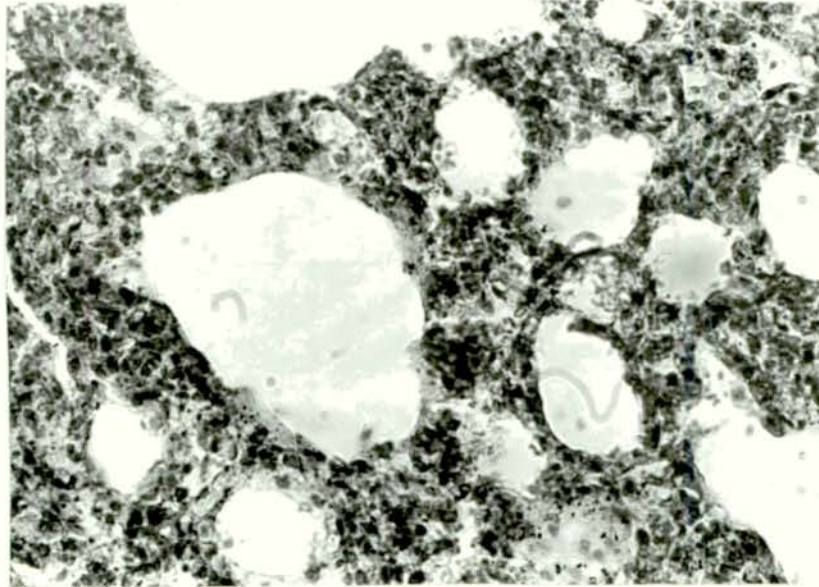
Bir tanesinde ise parankim hücrelerinin bir kısmında hafif derecede bulanık şişme görüldü (Şekil : 7).



Şekil : 7

Bu gruptan ölen iki kobayın mikroskopik karaciğeri incelendiğinde, vena centralis ve sünizoidlerde ileri derecede genişleme ve içlerinin eritrositlerle dolu görünümü; ayrıca parankim hücrelerinin büyük bir kısmında vena centralis çevresinde daha fazla olmak üzere hafif derecede bulanık şişme görüldü.

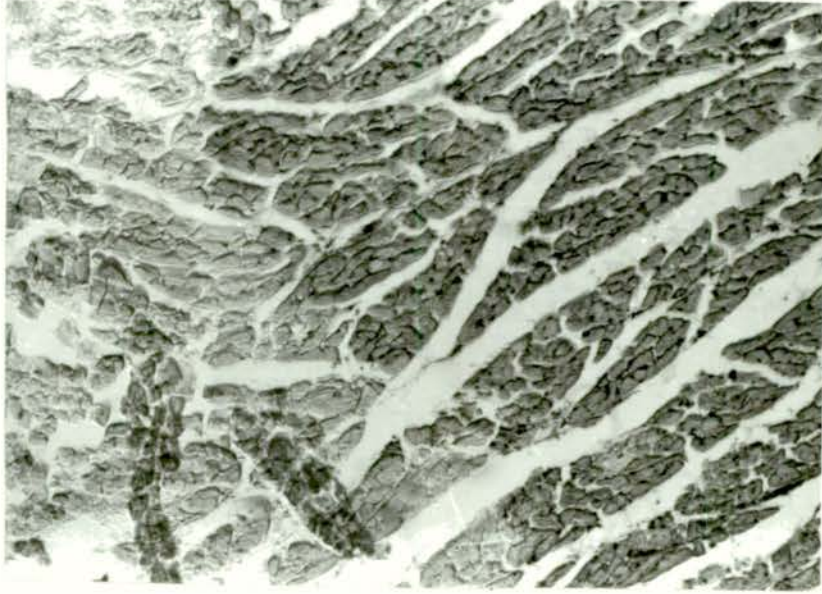
Ölen hayvanlardan birinin akciğerlerinin mikroskopik tetkikinde; alveol septunlarının ileri derecede genişleniş görünümü ile beraber, burarlarda mononüklear iltihabi hücre infiltrasyonu; alveolleri döşeyen epitelin yer yer kübik, yer yer de yassılaştığı, damarların hiperemik vasıfta oluşu tesbit edildi (interstitiel pnömonitis) (Şekil: 8).



Şekil : 8

Ölen kobaylardan diğesinde ise, yapılan kalp preparatlarının mikroskopisinde, bazı alanların normal görünümü yanında geniş bir alanda kalp kası hücrelerinin normal stürüktürünün kaybolduğu ve bu alanda kalp kası hücrelerinin hudutlarının silüet halinde görünümü dikkati çekti. Aynı zamanda bu

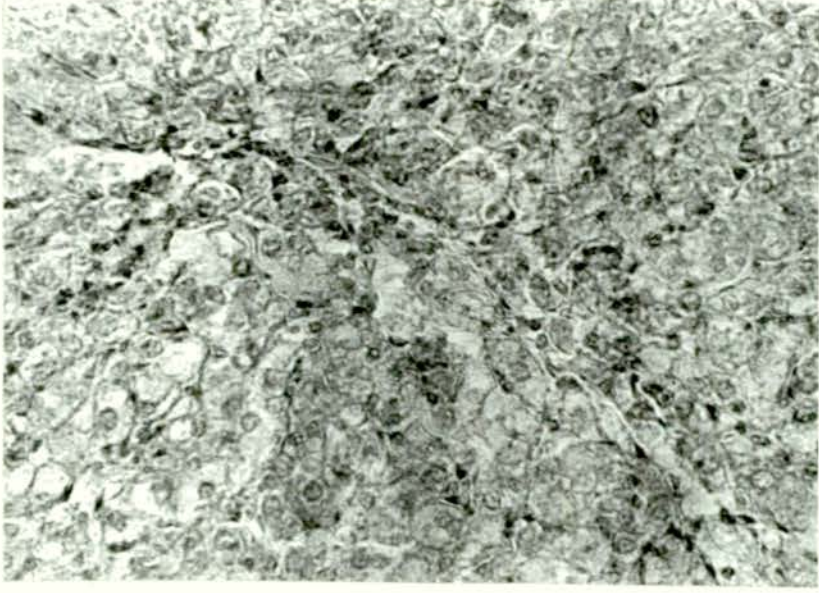
alanın sınırlı bir şekilde, normal kısımlardan ayrılışı ve orta bölgelerinde nekrotik materyel, hücre artıkları ve nüve parçacıklarının bulunduğu görüldü (infarktüs) (Şekil: 9).



Şekil : 9

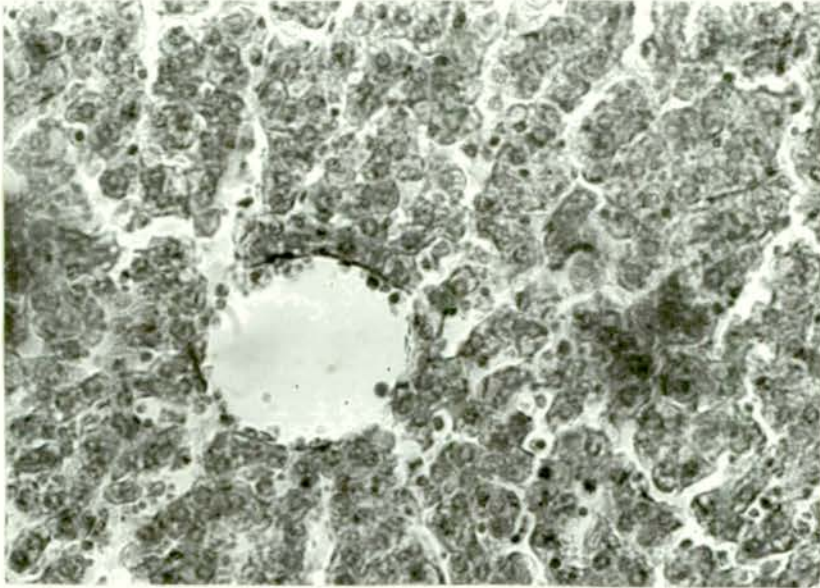
Bu ölen hayvanlarda ölüm nedeni Ethrane in karaciğere toksik etkisine bağlı olmayıp, görüldüğü gibi birinin akciğerlerinde gelişmiş olan pnömonitis, diğerinin ise miyokart infarktüsüdür.

Üçüncü grup kobayların karaciğerinden yapılan preparatlarda; iki tanesinin mikroskopik görünümüne bakılınca, parankim hücrelerinin çoğunda ileri derecede bulanık şişme ve küçük odaklar halinde hidropik dejenerasyon tesbit edildi (Şekil: 10).



Şekil : 10

İki tanesininde parankim hücrelerinin hafif derecede bulanık şişmesi ve diğer iki tanesinde ise parankim hücrelerinin çoğunda ileri derecede bulanık şişme ve küçük odaklar halinde hidropik dejenerasans, buna ilâveten vena centralis ve sinüzoidlerin genişlemiş, içlerinin dolu görünümünü mevcuttu (Şekil : 11).

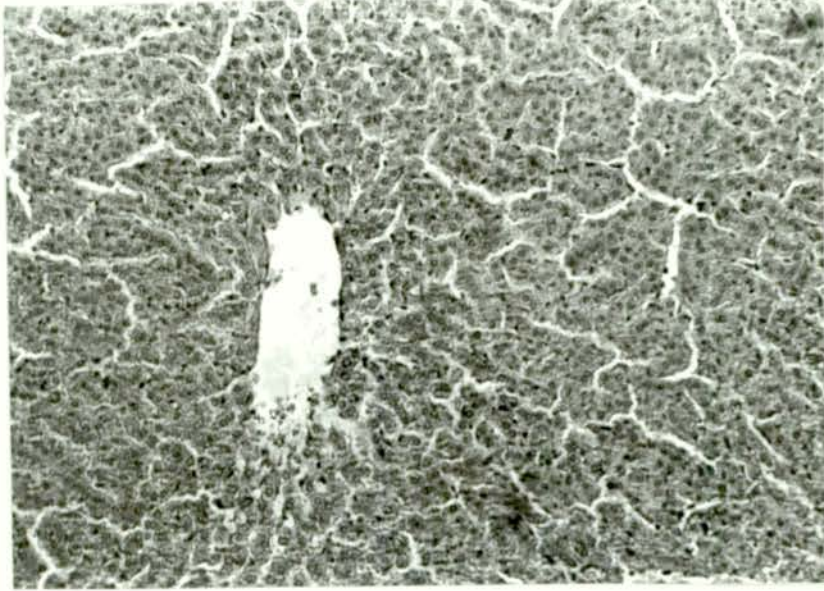


Şekil : 11

Bu gruptan bir kobayda, parankim hücrelerinin büyük kısmında bulanık şişme görüldü.

Diğer bir tanesinde ise parankim hücrelerinin çoğunda ileri derecede bulanık şişme tesbit edildi.

Kontrol gruplarında oksijen alan ve almayan kobaylarda patolojik bir bulguya rastlanmadı (Şekil: 12-13)(Tablo: 3).



Şekil : 12

Şekil : 13

TABLO : 3- Karaciğerde Meydana Gelen Lezyonların Hangi Grupta ve Kaç Kobayda Görüldüğü

		I Grup	II Grup	III Grup
Bulanış Şişme	Hafif	5	3	2
	Ağır	3	-	6
Hidropik Dejenesans	Hafif	3	-	4
	Ağır	-	-	-
Staz	Hafif	-	2	2
	Ağır	-	2	-

Üç defa Ethrane anestezisi alan kobaylarda da, görüldüğü gibi ancak reversibl olan birinci grupta mevcut hasarların meydana gelmiş olması önemlidir. Aynı zamanda kondiliğinden ölen iki kobayda ölüm sebebinin karaciğer harabiyetinden olmayışı yüz güldürücüdür. Bütün bunlardan Ethrane'in karaciğer üzerine toksik etkisinin hafif olduğu anlaşılmaktadır (Tablo: 4).

TABLO : 4- Karaciğerde Meydana Gelen Lezyonların Ağırlık Derecesinin Gruplara Dağılışı

	(I.Grup) 1 Defa Anestezi Alanlar	(II.Grup) 2 Defa Anestezi Alanlar.	(III.Grup) 3 Defa Anestezi Alanlar	(IV.Grup) Oksijen Alan Kont- rol Grubu	(V.Grup) Oksijen Almayan Kont.Grubu
Normal	-	+	-	+	+
Bulanış Şişme	+++	++	+++	-	-
Hidropik Dejeneresans +	+	-	++	-	-
Staz	-	++	+	-	-

## T A R T I Ő M A

Inhalasyon anestetiklerinin, karaciğerde basit fonksiyon bozukluğundan, yaygın parankim harabiyetine kadar varabilen toksik etki meydana getirdiği bilinmektedir.

Bu etkilerin, inhalasyon anesteziğinin direkt etkisi ile mi, yoksa indirekt etkisi ile mi olduğu halen tartışma konusudur. Anestezi uygulaması sırasında, inhalasyon anesteziği dışında karaciğer üzerine toksik etki yapabilecek birçok yan faktörleri de var olduğu bilinmektedir<sup>(3)</sup>.

Ethrane üzerinde çalışmaya karar verdiğimiz zaman gördük ki, bir kısım araştırmacılar, bir defa anestezi verilmiş insan ve çeşitli deney hayvanları üzerinde çalışma yapmışlardı. Diğer bir kısmı ise, beş defaya kadar olmak üzere tekrarlanan anesteziler vermek suretiyle yaptıkları çalışmalarla bu maddenin toksik tesirini araştırmışlardı<sup>(2)</sup>.

Bir hastaya kısa sürede, aynı madde ile üçden fazla anestezi verilmesi olasılığı çok az görüldüğünden bu çalışma üç grup üzerinde uygulandı.

1971 de Dobkin ve arkadaşlarının<sup>(6)</sup> yaptığı bir çalışmada; 5 maymununa gün aşırı olmak üzere 4 gün, 4 saat süre ile % 1,5-2 arasında değişen yoğunlukta Ethrane verildi. Anestezinin ilk 3 gününde birer, 4 üncü günden sonra 2 ahayvan öldürüldü.

Bir maymundan 4 saatlik anestezi sonrası, karaciğerin histo-patolojik tetkikinde vena centralislerin etrafında hafif derecede yağ dejeneresansına rastlandığı, diğer hayvanlarda kayda değer bir özellik tesbit edilmediği bu araştırmacılar tarafından bildirildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarlarında yapılan bu çalışmada, hafif sayılabilecek reversibl dejeneratif değişiklikler bulundu. Birinci grup kobayların karaciğerinde bulanık şişme meydana geldi. Dobkin'in çalışmasında yalnız bir maymunda bir kere Ethrane verilisinde hafif derecede bir yağ dejeneransının mevcut olması ve diğer hayvanlarda ise, önemli olmayacak neticelerin alınması, bizim ve Dobkin'in çalışmalarının sonucunun aynı paralelde olduğunu göstermektedir.

Fabian<sup>(2)</sup> 1971 yılında yaptığı bir araştırmada, 4 maymuna gün aşırı, 4 gün, 4 saat süre ile ve toplam 16 saat kadar Ethrane anestezi uygulandı. Buna ilâveten kasıtlı olarak Ethrane dozları arttırılarak maymunların ölmesi sağlandı. Dokuların histo-patolojik incelenmesi, anestezi öncesi ve sonrası bioşimik değerler ve kan sayımları büyük bir değişiklik göstermedi.

Sık aralıklarla ve yüksek dozda Ethrane verilmiş olmasına karşılık, karaciğerde bizim bulgularımız gibi hafif dejeneratif değişiklikler bulunmuşlardır. Bu çalışmaların neticesi de bizim bulgularımızı doğrular niteliktedir.

1973 yılında Halsey ve arkadaşları<sup>(7)</sup>, küçük domuzlarda Ethrane'in karaciğerde Halothane ve Methoxyflurane'dan daha az metabolize olduğunu yani daha az toksik etkiye sahip bulunduğunu gösterdiler.

Bu çalışmada ise uygulamalarımızın sonucu olarak, çok hafif reversibl neticeler bulduk. Bu da, Ethrane'in karaciğerde çok az metabolize olması nedeni ile olsa gerekir.

1974 yılında Kenneth<sup>(9)</sup>, Halothane anesteziinden sonraki ilk bir ay içinde Ethrane anestezi uygulanan bir hastasında, hepatite kadar varan bir tabloya rastladığını bildirmektedir. Yazar, bu tablodan Ethrane'i sorumlu

tutmakta ise de bu konuda inandırıcı deliller ortaya koyamamaktadır.

Halbuki bizim bulgularımızda böyle bir netice ile karşılaşılması. Kenneth'in hastasının daha evvel Halothane anestezisi almış olması, karaciğeri etkilemeyeceğini garanti edemez. Aynı zamanda Thiopentan gibi karaciğerde büyük bir kısmı metabolize olana bir anestetik maddenin de sihatli olmayan karaciğere etkisi bilinen bir gerçektir. Bütün bunlardan Ethrane'i sorumlu tutmak pek yerinde olmaktadır.

1974'de Von Der Reis ve arkadaşları<sup>(19)</sup>, daha önce hiç anestezi alınmış ve ilk defa Ethrane verdikleri bir cholecystectomy vak'asında, ameliyat esnasında karaciğerden aldıkları biopsi sonucu siroz tesbit ettiklerini bildirdiler. Bu hastanın önceden yapılan karaciğer fonksiyon testleri normal çıkmıştır. Ameliyat sonu kaybedilen hastanın, karaciğerinin histo-patolojik tetkikinde ise masif hepatik nekroz olduğu görüldü.

Kendi araştırmalarımızın sonunda değil nekroz, ileri derecede bir dejeneratif değişiklik dahi tesbit edilmedi. Von Der Reis ve arkadaşları<sup>(19)</sup>, çalışmalarında sadece Ethrane kullanmamışlardır. Ethrane ile beraber kullanılan Thiopentanin toksik bir etkisi olduğu gerçektir. Bu durumda meydana gelen nekrotik değişiklikleri Ethrane bağlamak haksızlık olur kanısındayız. Kaldiki hastanın ameliyattan önce akaraciğerinde bir hasarı olmadığı söylendiği halde, ameliyat esnasında, alınan biopsisinde siroz tesbit edilmiştir. Bilindiği gibi siroz böyle kısa sürede meydana gelecek bir hastalık değildir. Teşekkülü için uzun bir zamana ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu vak'ada daha önce karaciğer fonksiyon testlerinin normal çıkması da şüphyle karşılanacak bir durumdur. Karaciğerinde siroz gibi ağır bir hasarı olan hastanın ameliyattan sonra ölmesi ve karaciğerinde massif hepatik nekrozunun

bulunuşunu, Ethrane anestezisine bağlamanın ne derece doğru olacağı bilinemez.

Ethrane, çok yeni bir anestetik madde olduğu için üzerinde henüz geniş bir çalışma yapılmamıştır. Kaldığı bizim deneysel çalışmalarımızda uyguladığımız metot bu alanda yapılanların ilkidir diyebiliriz. Yapılan araştırmalar, daha çok karaciğer fonksiyon testlerini inceleyen çalışmalar şeklindedir. Dolayısıyla tartışmanızda, yapılan bu çalışmalarla karşılaştırma olanağımız çok sınırlı oldu. Fakat buna karşılık, gerek diğer araştırmacıların bulguları, gerekse bizim bulgularımız birbirine uygun sonuçlar vermiştir. Ethrane'in karaciğer üzerinde ileri derecede bir toksisitesi olmadığı kanısına varılmıştır.

S O N U Ç

1. Ethrane volatil anestetik maddesi kullanıldığında, birinci verilişte çoğunlukla bütün kobaylarda hafif derecede dejeneratif değişiklikler meydana geldi.

2. Bunun yanı sıra daha fazla bir dejeneratif değişiklik beklenmesine rağmen, iki defa anestezi alan kobaylarda böyle bir durumu açıklayacak bir sonuç ile karşılaşılmadı.

3. Üç defa anestezi alan deney hayvanlarında ise, yine birinci gruptaki hayvanlarda görülen dejeneratif değişiklikler tesbit edildi. Fakat bu değişiklikler biraz daha şiddetlenmiş durumda olmalarına karşılık irreversibl özellikte değildirler.

4. Bu konuyla ilgili literatürlerin incelenmesinde de, Ethrane'in karaciğere yaptığı etkilerin, önemsiz dejeneratif değişiklikler olduğu görülmüştür.

5. Halothane, Methoxyflurane, Fluroxene gibi, inhalasyon anestetik maddelerinin karaciğer üzerine yaptıkları etkiler, hafif fonksiyon bozukluğundan, masif nekroza kadar giden irreversibl neticeleri kapsamaktadır.

6. Ethrane'in karaciğere etkileri aşırı toksik değildir.

7. Ethrane diğer volatil anestetik maddelerine göre toksisitesi en az olan bir ajandır.

Ö Z E T

Ethrane'in, karaciğere yaptığı histo-patolojik etkiler, 36 kobaylık bir seri üzerinde incelendi :

Kobaylar, 6 tanesi oksijen alan ve 6 tanesi hiçbir şey verilmeyen 2 kontrol grubuna ayrıldı. Diğer 24 stanesinden de 3 erlik üç grup meydana getirildi.

Birinci gruba 1 defa, ikinci gruba 2 defa ve üçüncü gruba 3 defa 15 gün ara ile anestezi verildi. Anestezi alan her grup bir hafta sonra dekapitasyon usulü ile öldürüldü. Öldürülen kobayların karaciğerleri alınarak patolojik tetkikleri yapıldı.

Üç kere anestezi alan kobaylarda bile ancak reversibl olan; bula-nık şişme, hidropik dejenerasyon ve staz gibi hafif dejeneratif değişiklikler tesbit edildi.

Diğer araştırmacıların bulguları da bizim bulgularımızla bir paralellik göstermektedir.

Netice olarak; Ethrane'in toksisitesi yok denecek kadar az olan bir inhalasyon anestetigi olduğu görüldü.

K A Y N A K L A R

1. Abbott Laboratories : Ethrane Information For Clinical Investigators. International Medical Division North Chicago, Illinois. February, 1972.
2. Abbott Laboratories, C.A. : Ethrane (Enflurane) Klinik Çalışmalar, İstanbul, Türkiye.
3. Allen, B., Dobkin, et al. : Ethrane (Compound 347) Anaesthesia: A Clinical and Laboratory Review of 700 cases. Anes. and Anal. 48 (3): 477-94, May-June, 1969.
4. Artusion, J., Van Poznak, A., Hunt, R., Tiers, R., and Alexander, M. : Clinical Evaluation of Methoxyflurane In Man. Anesth., 21: 512, 1970.
6. Bumin, O. : Sindirim Sistemi Cerrahisi I. 341-345, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından, Ankara, 1973.
6. Byles, P.H., Dobkin, A.B., and Jones, D.B. : Ibthane (Compound 469): 3, Comparative Effects of Prolonged Anesthesia on Mature Beagle Dogs and Young Rhesus Monkeys. Can. Anaesth. Soc. J., 18 (4), 397-407, July, 1971.
7. Chase, E.R., Holaday, A.D., et al : The Biotransformation of Ethrane in Man. Anesthesiology, 35: 262-267, 1971.
8. Churchill-Davidson, H.C., Wylie, W.D. : A practice of Anaesthesia, 322, 3118, 1972.
9. Denlinger, Kenneth, J., Lecky, John. H., and Michael, L. : Hepatocellular Dysfunction Without Jaundice After Enflurane Anesthesia. Anesthesiology, 41 : 84, 1974.
10. Eğilmez, A., Dobkin, A.B. : Enflurane (Ethrane, Compound 347) In Man. Anaesthesia, Vol. 27 No: 2, April, 1972.

11. Etsten, B.E., Sugai, N., I Watsaki, N., and Shimosato, Shiro: Effect of Ethrane ( $\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHFC1}$ ) on Cardiac Muscle Mechanics. *Anesthesiology*, 30 (5), 513, May, 1969.
12. Gürakar, M. : Karaciğer Hastalıkları. 27-63. Altinova Matbacılık Ltd. Şti., İstanbul, 1973.
13. Halsey, J.M., Phil, D., Savyer, C.D., Eger, I.E., Bahlman, H.S., and Impelman, M.K. : Hepatik Metabolism of Halothane, Methoxyflurane, Cyclopropane, Ethrane and Forane in Miniature Swine, *Anesthesiology*, 35 : 1-43, 1973.
14. Heyner, L., Johansson, S., Wahlin, A. : The Effect of Ethrane of Liver Function. *Anesthesiology*, Vol 21. No: 15 May, 1972.
15. Holaday, A. et.al. : The Biotransformation of Ethrane in Man. *Anesthesiology*. Vol 35, No: 30, September, 1971.
16. Krantz, J.C., Carr, C.J., Lu, G., and Bell, F.K. : Anesthesia XL: The Anesthetic Action of Trifluoroethyl Vinyl Ether. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 109-495, 1953.
17. Lazarus, G., and Riebrock, I. : Effects of Repeated Halothane and Ethrane Anesthesia on Liver Weight, Hexobarbital Sleep Time and N-Demethylation of Ethylmorphine in Rats. University of Wurzburg. Germany, August.1973.
18. Lee, A.J., and Atkinson, R.S. : A Synopsis of Anaesthesia, 200-218, John Wright Sons Ltd, 1973.
19. Leo, V.R., Stephen, J.A., George, N.P., William, J.P. : Hepatic Necrosis After Enflurane Anesthesia. *Jama.* 227 : 76,7, January, 1974.
20. Martin, H., Lebowitz, et. al. : Clinical Investigation of Compound 347 (Ethane). *Anes. Anal.*, 49 (1) : 1-10 January-February, 1970.

21. Rietbrock, I., et. al. : Comparison of the Inducing Effect of Halothane and Ethrane in rat Liver. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 282, Suppl. R 79, 2 March, 1974.
  22. Robbins, B.M. : Preliminary Studies of Anesthetic Activity of Fluorinated Hydrocarbons. J. Pharmacol. Exp. Ther, 86: 197-205, 1946.
  23. Soares, E.L., Dessai, M. : Variations in Serum Enzyme (SGPT, SGOT, LDH and gama GT) Levels During Ethrane Anesthesia In Man. Anesthesiology Vol: 21, No: 15, May, 1972.
  24. Virtue, R.W., Lund, L.O., et. al. : Difluoromethyl 1,1,2-Trifluoro-2-Chloroethyl Ether as an Anaesthetic Agent. Can. Anaesth. Soc. J. 13. 233-41, 1966
-