

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for isofluran



2010

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt og arbeidslivets parter (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen). Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfæren fastsatt 23.01.2006.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive revisjonsprosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet. TEAN utarbeider kapittel 3 (Fysikalske og kjemiske data) og 4 (Toksikologiske data og helseeffekter) i grunnlagsdokumentene

TEAN innhenter relevante publiserte vitenskapelige studier, bearbeider og presenterer toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen fastsettelse av administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfelleverderte publiserte studier. TEAN legger størst vekt på data basert på effekter på mennesker, men dersom slike ikke finnes benyttes data fra dyreforsøk.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

Statens arbeidsmiljøinstitutt leverer måldata fra eksponeringsdatabasen EXPO og bistår med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for de stoffene det skal fastsettes normer for.

Arbeidstilsynet ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), og den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff.

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	4
1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.....	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	6
4. Toksikologiske data og helseeffekter	6
4.1 Toksikokinetikk.....	6
4.1.1 Opptak	6
4.1.2 Fordeling	7
4.1.3 Metabolisme	7
4.1.4 Utskillelse.....	7
4.2 Toksikodynamikk.....	7
4.2.1 Observasjoner hos mennesker	8
4.2.1.1 Irritasjon i hud og slimhinner	8
4.2.1.2 Sensibilisering i hud og slimhinner	8
4.2.1.3 Effekter på nervesystemet	8
4.2.1.4 Effekter i lever.....	9
4.2.1.5 Kardiovaskulære effekter	10
4.2.1.6 Effekter i nyre.....	10
4.2.1.7 Reproduksjonsskadelig effekt	10
4.2.1.8 Gentoksisk effekt.....	10
4.2.1.9 Karsinogen effekt	11
4.2.2 Dyreforsøk og in-vitro/ex-vivo forsøk	11
4.2.2.1 Akutt toksisitet	11
4.2.2.2 Irritasjon	11
4.2.2.3 Effekt på nervesystemet	11
4.2.2.4 Effekter i lever.....	11
4.2.2.5 Effekter i nyrene.....	11
4.2.2.6 Reproduksjonsskadelige effekter	12
4.2.2.6.1 Fertilitet og preimplantasjon	12
4.2.2.6.2 Fosterskader	12
4.2.2.7 Reproduksjonsskadelige effekter ex vivo	12
4.2.2.8 Kreftstudier hos dyr.....	13
4.3 Dose-effekt og dose-respons vurderinger	13
4.3.1 Studier hos mennesker	13
4.3.2 Dyreforsøk.....	13
4.3.2.1 Generell toksisitet.....	13
4.3.2.2 Effekter på sentralnervesystemet	13
4.3.2.3 Reproduksjonsskadelige effekter.....	13
4.4 Vurdering	14
5. Bruk og eksponering	15
5.1 Data fra Produktregisteret	15
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO	15
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	15
6. Vurdering	16
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	16
8. Ny administrativ norm	16
9. Referanser.....	17

Innledning

Dette grunnlagsdokumentet er utarbeidet på grunnlag av en oppdatering av kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet fra 2000, skrevet av STAMI etter anmodning fra Direktoratet for arbeidstilsynet. Oppdateringen er basert på et nytt dokument fra NEG (The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals): Isoflurane, desflurane and sevoflurane i "Arbete och hälsa", i trykk 2009.

1. Stoffets identitet

Navn:	Isofluran
Synonymer:	2-klor-2-(difluormetoksy)-1,1,1-trifluoretan 1-kloro-2,2,2-trifluoroetyl difluorometyl eter Foran
Cas-nr:	26675-46-7
Einecs-nr:	247-897-7
IUPAC navn:	2-klor-2-(difluormetoksy)-1,1,1-trifluoretan

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm for isofluran er 2 ppm, 15 mg/m³ med anmerkning R for reproduksjonsskadelig.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Grenseverdier fra andre land og organisasjoner er gitt i Tabell 1 nedenfor.

Tabell 1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Genseverdi, inkl. Anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (August 2007)	Ikke fastsatt	
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 10 ppm, 80 mg/m ³ Kortidsverdi: 20 ppm, 150 mg/m ³	
Finland	HTP – värden 2007	8 timersverdi: 10 ppm, 77 mg/m ³ Kortidsverdi: 20 ppm, 150 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits, October 2007	8 timersverdi: 50 ppm, 383 mg/m ³	
Nederland	Dutch OEL-list 2007	Grenseverdi opphørt per 01.01.2007	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Juni 2008)	Ikke fastsatt	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2008)	Ikke fastsatt	Ingen verdi pga manglende dokumentasjon
EU		Ikke fastsatt	
NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards	NIOSH har foreslått at alle halogenerte anestesigasser ikke skal overskride 2 ppm	
OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	Ikke fastsatt	
ACGIH	ACGHI [®] 2009 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	Ikke fastsatt	

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

Danmark: <http://www.at.dk/graphics/at/04-Regler/05-At-vejledninger/C-vejledninger/C-0-1-Graensevaerdilisten/C-0-1-Graensevaerdilisten-2007.pdf>

Sverige: http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

Finland: <http://www.ketsu.net/http/HTP2007sve.pdf>

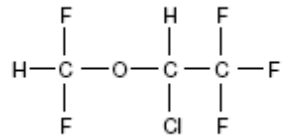
Storbritannia: <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

Nederland: http://www.ser.nl/en/OEL_database/Overview_names.aspx

Tyskland: http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 184,5
Molekylformel: C₃H₂F₅ClO
Strukturformel:



Tabell 2 Fysikalske og kjemiske data

Fysisk tilstand	Ved romtemperatur er den en stabil, klar, fargeløs flyktig væske med mild eterisk lukt.
Kokepunkt	48,5 °C
Damptrykk	32 kPa ved 20 °C
Omregningfaktor (25 °C)	1 ppm = 7,55 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,13 ppm.

Gasstetthet i 1 MAC¹ isofluran i 25 % oksygen og 75 % Nitrogen ved 0 °C og 101,3 kPa: 1,35 kg/m³ (Eger 2004, Gunter 2007, Preckel og Bolton 2005)

0,1% isofluran = 1000 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

Mye av informasjonen stammer fra pasienter som er eksponert for høye konsentrasjoner isofluran, og ikke yrkeseksponerte. Helsepersonell i operasjonssaler blir hovedsakelig eksponert for isofluran via innånding av luft forurenset av denne anestesigassen. For en oversikt over fluraner og toksikokinetikk henvises til Delgado-Herrera et al 2001.

4.1.1 Opptak

Lav blod - gass fordelingskoeffisient fører til at dampen fra denne flyktige væsken gir en ønsket rask innsovning og rask oppvåking, brukt i anestesisammenheng.

¹ MAC: minimal alveolar konsentrasjon som % av atmosfæretrykket. Definert som konsentrasjonen som gir immobilitet i 50 % av forsøkspersoner som påføres supramaksimal smertefull stimulus

Hos 10 frivillige forsøkspersoner ble opptaket av isofluran, sevofluran og desfluran analysert i form av ratioen (FA / F1) mellom konsentrasjon i blod (alveolar blodkonsentrasjon FA) og konsentrasjonen i inhalert luft (F1,). Tretti minutter etter start av eksponering var ratioen FA / F1 for isofluran 0,73, som viser at isofluran har et langsommere opptak enn desfluran (0,9) og sevofluran (0,85)(Yasuda et al 1991). Beregninger etter eksperimenter med hudopptak hos rotter viser omkring 0,1 % hudopptak sammenliknet med opptak via innånding (Mc Donald et al 1990). Det finnes ikke data på hudopptak hos mennesker, men opptaket antas å være lavt.

4.1.2 Fordeling

Etter opptak vil isofluran fordeles raskt i kroppen. Fordelingskoeffisienten mellom vev/gass for isofluran ved 37 C0 er for blod 1.4, hjerne 2.2, hjerte 2.2, lever 2.6, nyre 1.4, muskel 3.6, og for fett 70. Det er verdt å legge merke til at fordelingen til fett-vev er 30-40 ganger større enn for noen andre vev eller blod (NEG 2009). Flere studier viser at isofluran passerer placentabarrieren, samt taes opp i navlestrengsblod (Satoh et al. 1995; Dwyer et al. 1995). Det er ikke funnet data som viser fordeling til hjernen av ikke-anestetiske doser.

4.1.3 Metabolisme

Hos mennesker blir kun 0,2 % av opptatt isofluran metabolisert (Pezzagno et al. 1989; Kaminsky, 1990). Metabolismen skjer hovedsakelig i lever, men også noe i nyrer og lunger, og katalyseres mest sannsynlig av cytokrom P4502E1. Oksidasjon er den viktigste mekanismen, med fluoridioner og den toksiske metabolitten trifluoreddiksyre som de viktigste metabolittene. (Pihlainen and Ojanpera, 1998). Mengden fluoridioner som skilles ut via urinen hos mennesker er et kvantitativt mål på hvor mye isofluran som er metabolisert. Det er vist at metabolismen øker hos overvektige mennesker og forsøksdyr (Dutch Expert Committee, 1998).

4.1.4 Utskillelse

Isofluran elimineres hovedsakelig (>90%) uforandret via lungene (Carpenter et al. 1986). Ubetydelig utskillelse gjennom huden (< 0,4%) er vist for alle fluraner i frivillige forsøkspersoner. (Fassoulaki et al. 1991; Lockhart et al. 1991).

Isofluran synes ikke å akkumulere i kroppen i løpet av en arbeidsuke (Lucchini et al. 1997).

4.2 Toksikodynamikk

Det har vært vist, både i epidemiologiske studier og dyrestudier, at psykomotoriske og kognitive funksjoner blir påvirket ved eksponering for isofluran.

4.2.1 Observasjoner hos mennesker

4.2.1.1 Irritasjon i hud og slimhinner

Flere undersøkelser viser at anestetiske doser av isofluran virker irriterende på luftveiene (Nishino 1991, Doi og Ikeda 1993, TerRiet et al 2000, Raphael et al. 1996, Robertson et al 2004).

Ved sub-anestetiske doser, viser en undersøkelse som omfattet 8 anestesipersonell at ingen av disse personene rapporterte ubehag etter eksponering for konsentrasjonene 1 150 ppm, 2 300 ppm og 4 600 ppm i 100 % oksygen i 20 minutter med minst en ukes intervall (Newton et al 1990). I en annen undersøkelse, derimot, rapporterte 6 av 12 frivillige forsøkspersoner eksponert for 4 000 ppm om ubehagelig lukt. Ved en subjektiv skalering rapporterte 2 av 12 at eksponeringen var uakseptabel, mens resten skalerte eksponeringen som akseptabel (McMenemin og Parbrook 1988). Tjuefem pasienter som tidligere hadde erfart bivirkninger av fluraner ble, som frivillige forsøkspersoner, eksponert for en subanestetisk dose (1 200 ppm) i 3 minutter uten at de rapporterte merkbare plager (Goodwin et al 2005).

Disse studiene indikerer at isofluran ikke virker irriterende ved de langt lavere konsentrasjonene som finnes i arbeidsmiljøet (NEG 2009).

4.2.1.2 Sensibilisering i hud og slimhinner

Noen få tilfeller av allergisk kontakteksem (Caraffini et al 1998, Finch et al 2000), samt yrkesrelatert astma (Vellore et al. 2006) er rapportert hos anestesipersonell eksponert for isofluran. En pasient er beskrevet med anafylaktisk reaksjon etter eksponering for isofluran (Slegers-Karsmakers and Stricker 1988).

4.2.1.3 Effekter på nervesystemet

Isofluran brukt som anestesimiddel (MAC verdi 12 000 ppm) fører til hypnose og amnesi ved at gassen virker på sentralnervesystemet (Preckel and Bolten, 2005). I anestetiske doser virker gassen sederende og analgetisk. Oppvåkningstiden bedømt som tid fra eksponering for anestesigassen opphører til pasienten svarer på tiltale og kjenner tid og sted varierer fra 15 – 30 minutter (Eger et al., 1997a). Oppvåkningstiden for isofluran er lengre enn for sevofluran og desfluran, men forskjellen er liten (Gupta et al. 2004).

Lengre tids yrkeseksponering for i gjennomsnitt 0,35 ppm (0,1-6,2 ppm) har ikke vist noen effekter på nevropsykologiske tester, endringer i subjektivt stress eller gitt økning i responstider (Lucchini et al 1997).

Våkenhet, definert som bevisst hukommelse under anestesi, har vært et problemområde i anestesipraksisen. ED50 har blitt estimert til 0,2 MAC eller 2 400 ppm for isofluran (95 % CI, 0,15-0,25) (Dwyer et al. 1992).

Chortkoff og medarbeidere (1993) fant en ED50-verdi på 0,2 MAC (2 400 ppm) for hemmet læring hos 10 frivillige forsøkspersoner etter eksponering for 0,15, 0,28 og 1,4 MAC isofluran. Studien til Zacny og medarbeidere (1994) viste subjektive effekter og hemmet psykomotorisk ytelse (reaksjonstid og øye - hånd koordinasjon) og hukommelse (kort- og langtid) etter eksponering for 3 000 og 6 000 ppm isofluran i luft i 30 minutter. Effektene opphørte 5 minutter etter endt eksponering.

Gao og medarbeidere (1991) påviste en dose-relatert reduksjon i induuerte rytmiske øyebevegelser ("peak saccadic eye movements") 15 og 25 minutter etter eksponering for 600 og 1 200 ppm isofluran. Seks frivillige forsøkspersoner inngikk i denne studien. Eksponering for 1 000 ppm isofluran i 40 minutter viste effekter i en nevropsykologisk test (digit symbol substitution test), mens 2 000 ppm viste effekter i flere psykomotoriske tester (digit symbol substitution, logisk resonering, koordinasjonstest og reaksjonstid på lydsignaler). I denne studien inngikk 7 frivillige menn og 7 frivillige kvinner (Bechmann et al 2006). Tre av 8 personer eksponert i 10 minutter for 1 000 ppm isofluran viste redusert oppmerksomhet for instruksjoner (Newton et al 1990).

I nok en studie ble 8 anestesiarbeidere eksponert for 1 100, 2 300, eller 4 600 ppm isofluran i 21 minutter. Alle forsøkspersonene ble eksponert for alle konsentrasjoner og luft som kontroll, men i tilfeldig rekkefølge og med minst en uke i mellom. Ti minutter etter endt eksponeringen ble den auditivt fremkalt responsen (AER) målt. Ved 1 100 ppm fant de redusert respons på verbale kommandoer og en liten reduksjon i AER hos 4 av 8 personer. Ved 4 600 ppm reagerte ingen av forsøkspersonene på verbale kommandoer (Newton et al. 1990; 1992).

Redusert innlæringsevnen ble påvist etter eksponering av 17 frivillige for 1 900 ppm isofluran i 10 minutter (Chortkoff et al 1993).

McMenemin og Parbrook (1988) fant svekket reaksjonstid, svekket evne til å banke samtidig på 2 områder på et bord og svekket ytelse ved løsning av matematiske problemer hos 12 frivillige forsøkspersoner etter eksponering for 4 000 ppm isofluran i 20 minutter. Eksponering for oksygen ble benyttet som kontroll. Effektene opphørte raskt etter avsluttet eksponering.

Sammenfatningsvis viser akutt eksponering for subanestetiske doser av isofluran, fra 600 til 5 000 ppm, tydelige reversible neuropsykologiske effekter i de fleste studier med frivillige forsøkspersoner.

4.2.1.4 Effekter i lever

En sjelden bivirkning etter eksponering for isofluran er leverskade, som kan skje ved to ulike mekanismer, metabolsk og immun-mediert. Mekanismene for disse leverskadene er diskutert i flere review-artikler (Delgado-Herrera et al. 2001; Kenna og Jones, 1995; Reichle og Conzen, 2003). Det har vært rapportert noen tilfeller leverskader i pasienter anestesert med isofluran (Gelven et al. 1996; Berghaus et al., 1999; Brunt et al., 1991; Carrigan and Straughen, 1987; Martin et al., 1995; Scheider et al., 1993; Sinha et al., 1996; Njoku et al. 1997).

Skadene er konsentrasjons avhengig og opptrer ved høye anestetiske konsentrasjoner og vil derfor lite sannsynlig fremkalles ved kronisk yrkeseksponering for isofluran (Reichle og Conzen 2003).

Kronisk yrkestelatert eksponering (2-27 år) for lave konsentrasjoner av isofluran (0,16 ppm) ga ikke indikasjoner på leverskade, målt ved levermarkør-enzymmer (AST og ALT) (Franco 1993).

4.2.1.5 Kardiovaskulære effekter

Hjerte–kar systemet påvirkes i form av nedsatt minuttvolum og en reduksjon i blodtrykk via direkte effekt på glatt muskulatur i hjerte og årer (Sakai et al 2005).

Åtte frivillige mannlige forsøkspersoner ble eksponert for 0, 1 150, 2 300 og 4 600 ppm isofluran uten at det kunne påvises endringer i hjerterefrekvens eller blodtrykk (Newton et al 1992). Syv frivillige mannlige forsøkspersoner som ble eksponert for 0, 7 000, 14 000 og 21 000 ppm isofluran i 15 minutter fikk påvist doserelatert reduksjon av arterielt og venøst trykk i overarmen og økende hjerterefrekvens fra og med 7 000 ppm (Ebert og Muzi 1993).

4.2.1.6 Effekter i nyre

Det er ikke rapportert nyreskader etter eksponering for isofluran hos pasienter eller anestesipersonell.

Nishiyama og medarbeidere (1998) studerte nyrefunksjonen etter gjentatt eksponering (innenfor 30-180 dager) i 30 pasienter anestesert enten for isofluran (46 000 ppm-timer) eller sevofluran (68 000 ppm-timer). De fant ingen kliniske tegn på nyreskade, men en svak økning i utskillelse av protein og glukose 1 og 3 dager etter eksponering.

4.2.1.7 Reproduksjonsskadelig effekt

I en undersøkelse som omfattet 450 gravide kvinner fordelt på 7 medisinske sentre, fant man ingen statistisk signifikante forskjeller i kliniske parametre eller fødselshastighet mellom de som fikk propofol, nitrous oxide, midazolam, eller isofluran gjennom fødselen og de som ikke fikk slik behandling (Beilin et al., 1999).

Mange epidemiologiske studier har undersøkt eventuelle sammenhenger mellom anestesigasser generelt og reproduksjonsskader. Resultatene av disse indikerer en svak økning i risiko, spesielt for spontan-aborter. Disse studiene er, for øvrig, retrospektive og mangler informasjon om eksponering. De involverte i disse undersøkelsene har også vært utsatt for blandinger av flere anestesigasser. Disse undersøkelsene kan derfor ikke benyttes i en risikovurdering.

4.2.1.8 Gentoksisk effekt

Det har vært gjort flere studier på anestesipersonell med hensyn på gentoksiske effekter av isofluran, hvor det i blodprøver er vist kromosomskader i form av økt søsterkromatidutbytting (SCE)(Sardas 1992). De eksponerte har imidlertid vært eksponert for andre anestesigasser i tillegg til isofluran (lystgass, halotan, enfluran), slik at beskrevet effekt ikke kan tilskrives isofluran alene. I en undersøkelse av lymfocytter fra personell eksponert for 8 timers tidsveid gjennomsnitt for isofluran på 0,5 ppm og lystgass på 11,8 ppm, ble det påvist økt SCE (Hoerauf 1999d). I en annen studie av ikke-røykende personell ble det også vist økt SCE ved eksponering for 8 timers tidsveid gjennomsnitt for isofluran på 5,3 ppm og for lystgass på 12,8 ppm (Hoerauf 1999b).

De eksponerte i disse studiene har imidlertid vært eksponert for andre anestesigasser i tillegg til isofluran (lystgass, halotan, enfluran), slik at beskrevet effekt ikke kan tilskrives isofluran alene.

I motsetning til studiene beskrevet ovenfor, viste en undersøkelse som ble gjort på perifert blod fra sykehusarbeidere som også hadde vært eksponert for flere anestesigasser (isofluran, lystgass, enfluran og halotan) ingen økt SCE eller kromosomale avvik (Lamberti et al 1989).

I tillegg til disse studiene utført i personell, viser 2 studier utført på pasienter ingen gentoksisitet evaluert ved hjelp av SCE (Husum et al 1984; Husum et al 1985). Derimot er DNA-skader målt med comet assay metoden (Sardas 1988; Sardas et al 2006) og DNA enkeltrådbrudd (Reitz et al 1993) funnet ved undersøkelser av pasienter.

4.2.1.9 Karsinogen effekt

Det ble ikke funnet epidemiologiske studier som har undersøkt eventuell karsinogen effekt av isofluran.

4.2.2 Dyreforsøk og in-vitro/ex-vivo forsøk

4.2.2.1 Akutt toksisitet

Isofluran har en lav akutt toksisitet både etter inhalasjon, oral administrasjon og intraperitoneal injeksjon. Lewis (1992) rapporterte om en LC50-verdi på 15 300 ppm hos rotte og 16 800 ppm hos mus etter inhalasjon av isofluran i 3 timer. LD50-verdiene for oral administrasjon var henholdsvis 4770 mg/kg og 5080 mg/kg for rotte og mus.

4.2.2.2 Irritasjon

Det er ikke funnet studier på irritasjonseffekter i luftveier hos dyr.

4.2.2.3 Effekt på nervesystemet

Den eksakte virkningsmekanismen for fluran anestesigasser er ikke kjent, men signalsubstansen GABA er sannsynligvis involvert (Grasshof et al 2005, Grasshof et al 2006).

Rotter ble eksponert for isofluran i 4 doser fra 530 til 3 020 ppm i minimum 45 minutter. De laveste dosene, 530 ppm og 1 160 ppm, viste ingen nedsatt innlæring, hukommelse eller følsomhet for smerte. Ved 2 010 ppm fant man analgetisk effekt og redusert hukommelse. Ved 3 020 ppm vedvarte analgetisk respons og innlæringen ble ytterligere forverret i forhold til konsentrasjonen på 2 110 ppm (Alkire and Gotski 2004).

Analgesi av isofluran ble målt i rotter som latenstid for tilbaketrekking av poten etter varmestimulus. Eksponering for 1 145 ppm isofluran i 30-40 minutter viste hyperalgesi, mens 2 920 og 5 840 ppm viste klare tegn på analgesi (Zhang et al., 2000).

4.2.2.4 Effekter i lever

Ingen studier som viser leverskader ved sub-anestetiske konsentrasjoner er funnet.

4.2.2.5 Effekter i nyrene

Det er vist nyreskader hos rotter eksponert for 14 000 ppm isofluran i 4 timer (Rice og Fish 1986).

4.2.2.6 Reproduksjonsskadelige effekter

4.2.2.6.1 Fertilitet og preimplantasjon

I studier på fertilitet og preimplantasjon er det ikke påvist effekter i *Drosophila melanogaster* eksponert i 6 konsentrasjonsnivåer fra 5 000 til 70 000 ppm (Kundomal og Baden 1985a; 1985b)

Spermatozoer i epididymis hos mus var morfologisk upåvirket 28 dager etter eksponering for 1 000 og 10 000 ppm isofluran 4 t/d/ i 5 dager (Land et al., 1981). Denne studien utelukker ikke mulige skadevirkninger i de tidligste stadiene av spermatogenesen fordi dyrene ble eksponert bare i 33 dager, mens spermatogenese syklus hos mus er 56 dager.

En studie viste at fertiliteten til hunn mus ble ikke påvirket av eksponering for isofluran opp til 4000 ppm 4 t/d i 2 uker før parring (Mazze 1985b).

4.2.2.6.2 Fosterskader

Eksponeringer for isofluran i konsentrasjoner < 4000 ppm har ikke vist fosterskader hos drektige mus, rotter og kaniner (NEG 2009).

Grupper av 23-27 drektige mus (34 kontroll dyr) ble eksponert for 60 ppm, 600 ppm eller 6 000 ppm isofluran i 4 timer/dag på drektighetsdag 6-15. Keisersnitt ble utført på drektighetsdag 18. De to laveste konsentrasjonene 60 ppm og 600 ppm induserte hverken skader i morderet eller avkom. Eksponering for 6 000 ppm isofluran induserte ataksi etterfulgt av lett generell anestesi hos avkommet. Alle dyrene våknet etter 10 minutter. Det ble rapportert om signifikant redusert fostervekt, redusert bendannelse i skjelett og endringer i nyrebekken. Insidensen av ganespalte var også signifikant økt (Mazze et al. 1985a).

Isofluran hemmet ikke utviklingen av blastocyststadiet av to-celle embryo fra mus etter eksponering for 15000 ppm i 1 time. Konsentrasjoner på 30 000 ppm og 50 000 ppm ga derimot en dose-relatert hemming av utviklingen. Eksponeringstiden påvirket også effekten. Eksponering 3-4 timer før og 0-1 time før første spaltning forårsaket den største effekten, mens 3-4 cellestadiet og morulastadiet (12-15 celler) ikke var påvirket (Warren et al. 1992).

Følgende studie ble konkludert med at isofluran ikke induserte reproduksjonsskadelige eller teratogene effekter (Mazze et al 1986): Grupper av 21-25 drektige rotter (39-50 kontroll dyr) ble eksponert for 10 500 ppm isofluran i 6 t/dag på drektighetsdag 14-16 (periode I), 11-13 (periode II) eller 8-10 (periode III). Keisersnitt ble utført på drektighetsdag 21. Det ble rapportert om maternel vektøkning og redusert fostervekt i periode I og III. Redusert fostervekt ble bare observert hos mødre med redusert vektøkning. Ingen effekt på antall implantasjoner per morder, antall levende fostre per morder, antall resorpsjoner per morder, kjønnsfordeling eller ytre/indre misdannelser ble observert.

4.2.2.7 Reproduksjonsskadelige effekter *ex vivo*

Under keisersnitt ble det fjernet små muskelbiter fra uterus hos kvinner som mottok epidural anestesi (bupivacaine og fentanyl) ved full termin. I etterfølgende *in vitro* forsøk ble vevsbitene eksponert for isofluran i konsentrasjoner fra 6500 ppm til 39000 ppm og det ble vist en doserelatert hemming av isometrisk muskelkontraksjon i forhold til kontrollen, men

ikke for den laveste konsentrasjonen.. Signifikant reduksjon i kontraksjon ble vist ved 13000 ppm og høyere (Yoo et al., 2006).

4.2.2.8 Krefstudier hos dyr

Dyrestudier har vist at isofluran ikke er karsinogen (Baden et al. 1988; Eger et al. 1978).

4.3 Dose-effekt og dose-respons vurderinger

4.3.1 Studier hos mennesker

Den laveste konsentrasjon som er dokumentert studert hos mennesker er 600 ppm i 15 minutter. Det ble da påvist reduksjon i topphastighet for brå øyebevegelser (saccadic peak velocity) (Gao et al 1991). Denne verdien vurderes som en akutt LOAEL.

Eksponering for 1 000 ppm isofluran i 40 minutter viste reduserte prestasjoner i en kognitiv test (digit-symbol substitution test) (Beckman et al 2006). De fleste nevropsykologiske tester utført etter høyere eksponeringsnivå av isofluran viser også effekter. Det er ikke dokumentert NOAEL hos i studier hos mennesker.

4.3.2 Dyreforsøk

4.3.2.1 Generell toksisitet

Forsøksdyr eksponert for 150 ppm i 35 dager i et dose-effekt studie, førte til redusert vektøkning hos mus, sammenliknet med kontroll-dyr og antas som LOAEL(Stevens et al 1975 NEG).

4.3.2.2 Effekter på sentralnervesystemet

Isofluran viser dose-relatert analgetisk effekt og redusert hukommelse hos rotter ved eksponeringer for 2 010 ppm og høyere og ingen effekt ved 530 ppm og 1 160 ppm (Alkire and Gotski 2004).

I et annet dose-relasjonsstudie viste eksponering for 1145 ppm isofluran i 30 -40 minutter hyperalgesi, mens 2920 og 5840 ppm viste klare tegn på analgesi (Zhang et al., 2000).

4.3.2.3 Reproduksjonskadelige effekter

Tre studier utført med hannmus eksponert for 1 000 ppm til 10 000 ppm isofluran ga ingen effekter på fertiliteten (Kundomal and Baden, 1985a, Land et al., 1981, Mazze 1985).

Eksponeringer for isofluran i konsentrasjoner < 4 000 ppm har ikke vist skadevirkninger på fostre fra mus, rotter og kaniner (NEG 2009).

Fosterskader i form av signifikant redusert fostervekt, redusert benvevdannelse i skjelett, endringer i nyrebekken og ganespalte ble påvist hos mus eksponert for 6000 ppm isofluran

under drektighetsperioden, mens 60 og 600 ppm ikke hadde noen virkning hverken på de voksne dyrene eller avkom (Mazze et al 1985 a).

Isofluran hemmet ikke utviklingen av blastocyststadiet av to-celle embryo fra mus etter eksponering for 15 000 ppm 1 time. Konsentrasjoner på 30 000 ppm. og 50 000 ppm. ga derimot en dose- relatert hemming av utviklingen. Eksponeringstiden påvirket også effekten. Eksponering 3-4 timer før og 0-1 time før første spalting forårsaket den største effekten, mens 3-4 cellestadiet og morulastadiet (12-15 celler) ikke var påvirket (Warren et al. 1992).

Grupper av 23-27 drektige mus (34 kontrolldyr) ble eksponert for 60 ppm, 600 ppm eller 6000 ppm isofluran i 4 timer/dag på drektighetsdag 6-15. Keisersnitt ble utført på drektighetsdag 18. De to laveste konsentrasjonene 60 ppm og 600 ppm induserte hverken skader i mordyret eller avkom. Eksponering for 6 000 ppm isofluran induserte ataksi etterfulgt av lett generell anestesi hos avkommet. Alle dyrene våknet etter 10 minutter. Det ble rapportert om signifikant redusert fostervekt, redusert bendannelse i skjelett og endringer i nyrebekken. Insidensen av ganespalte var også signifikant økt (Mazze et al.1985a).

4.4 Vurdering

Dokumenterte skadevirkninger av isofluran omfatter effekter på sentralnervesystemet (endringer i psykomotoriske og kognitive funksjoner), irritasjon i slimhinner, leverskade, reproduksjonsskader, gentoksisitet, effekter i glatt muskulatur i hjerte og årer, og noen få tilfeller av allergisk kontakteksem.

Kritisk effekt for akutt eksponering av isofluran er effekter på sentralnervesystemet. Den laveste konsentrasjon som viser dokumentert effekt hos mennesker er 600 ppm i 15 minutter. I denne studien ble det påvist en reduksjon i topphastighet for øyebevegelse (saccadic peak velocity) (Gao et al 1991). Denne verdien vurderes som en akutt LOAEL. I en annen studie med eksponering for isofluran i 40 minutter ble det påvist redusert prestasjonsevne i en kognitiv test (digit-symbol substitution test) ved 1 000 ppm (Beckman et al 2006).

I forsøk med eksponering av mus for 150 ppm isofluran i 35 dager, ble det påvist redusert vektøkning sammenlignet med kontroll mus (LOAEL) (Stevens et al 1975 NEG).

Eksponeringer for isofluran ved konsentrasjoner lavere enn 4 000 ppm har ikke vist skadevirkninger på fostre fra mus, rotter og kaniner (NEG 2009). Isofluran har vist reproduksjonsskader i dyreforsøk ved høye doser (6 000 ppm) (Mazze et al. 1985a).

I studier av yrkeseksponering for isofluran over lengre tid er det vist tegn på kromosomskader (Hoerauf et al 1999b og d), men ikke i pasienter (Husum et al 1984; Husum et al 1985). Skader på DNA er derimot påvist hos pasienter etter anestesi med isofluran (Sardas et al 1988; Sardas et al 2006; Reitz et al 1993). Samtidig eksponering for andre anestesimidler som nitrogenoksid og premedisinering tilsier at det fortsatt er uklart hvilken rolle isofluran har som årsaksfaktor for disse effektene. Det er med dagens dokumentasjon ikke underlag for å fastsette kritisk effekt etter langtidseksponering for isofluran.

Karsinogen effekt av isofluran er ikke studert hos mennesker. Det er ingen holdepunkter fra dyreforsøk for at isofluran er kreftfremkallende.

5. Bruk og eksponering

Isofluran er sammen med desfluran og sevofluran de vanligst brukte anestesigassene i Norge. De brukes ofte i kombinasjon med oksygen/lystgass (dinitrogenoksid) og andre anestetika for induksjon og vedlikehold av generell anestesi. De finnes ikke naturlig og syntetiseres i lukkede systemer.

Isofluran anvendes i helse- og veterinærtjenesten. Ettersom bruken av halotan og enfluran ble utfaset, ble isofluran en av de mest brukte anestesigasser. Yrkesmessig eksponering omfatter personalet i operasjonsrom og på overvåkningsavdelinger

5.1 Data fra Produktregisteret

Isofluran inngår ikke i produkter som er registreringspliktige i Produktregisteret (2007). Det foreligger derfor ikke opplysninger om hvilke typer produkter stoffet inngår i og ingen opplysninger om bransjeanvendelse fra registeret.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO

Måledata fra STAMIs database EXPO (2009) inneholder totalt 14 målinger for isofluran i perioden 1985 - 2008. Alle målingene ble utført på personbårne prøver.

I alt var det gjort 7 målinger i operasjonssal og gjennomsnittet av disse målingene var på 0,2 ppm. Målingene ble utført på personbårne prøver Disse målingene er fra 1991.

Det var 3 målinger foretatt under anestesi av forsøksdyr som alle var under deteksjonsgrensen.

De resterende 4 målingene ble tatt under vedlikeholdsarbeid der prøvetakingstiden var rundt 30 minutter. Disse målingene er fra 2005 og var alle vel over administrativ norm. Måleverdiene var henholdsvis 4,86 ppm, 7,78 ppm 67,0 ppm og 464.3 ppm.

5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

I nedenstående tabell er metoder for prøvetaking og analyser presentert.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Adsorbentør m/Anasorb 747 eller Anasorb CMS	GC/FID	OSHA-metode 103

6. Vurdering

Det forligger ikke nok dokumentasjon til å bestemme kritisk effekt etter langtidseksponering for isofluran.

Kritisk effekt for akutt eksponering av isofluran er effekter på sentralnervesystemet. Den laveste konsentrasjon som viser denne effekten hos mennesker er 600 ppm i 15 minutter. Denne verdien vurderes som en akutt LOAEL.

I en studie der mus ble eksponert for 150 ppm i 35 dager, ble det observert en redusert vektøkning. Denne verdien antas som overordnet LOAEL.

Studier viser at anestetiske doser av isofluran har en irriterende virkning på luftveiene, men denne effekten er ikke observert på konsentrasjonsnivå for yrkeseksponering.

Dyreforsøk viser at isofluran har en reproduksjonsskadelig effekt ved høye doser (6000 ppm), men ved lavere eksponeringer har ikke isofluran vist skadevirkninger på fostre fra mus, rotter eller kaniner.

Flere studier av langtids yrkeseksponering for isofluran viser at den kan føre til kromosomale avvik. Skader på DNA er også påvist hos pasienter etter anestesi med isofluran. Fordi eksponeringen inneholder foruten isofluran andre anestesigasser kan ikke denne effekten utelukkende tilskrives isofluran.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Vi har ikke fått tilsendt måledokumentasjon fra norske arbeidsplasser, men måledataene fra STAMIs database EXPO viser et lavt eksponeringsnivå for isofluran under normale arbeidsforhold.

Forslaget til administrativ norm baserer seg på en vurdering av de toksikologiske dataene. Gjennomgangen av de toksikologiske dataene tilsier at det ikke er behov for å senke normen og forslaget til administrativ norm er:

2 ppm, 15 mg/m³ med anmerkning R (reproduksjonsskadelig)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for isofluran fastsatt til:

2 ppm, 15 mg/m³ med anmerkning R (reproduksjonsskadelig)

9. Referanser

- Alkire MT and Gorski LA (2004) Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. *Anesthesiology* 101: 417-429.
- Baden JM, Kundomal YR, Mazze RI and Kosek JC (1988) Carcinogen bioassay of isoflurane in mice. *Anesthesiology* 69: 750-753.
- Beckman NJ, Zacny JP and Walker DJ (2006) Within-subject comparison of the subjective and psychomotor effects of a gaseous anesthetic and two volatile anesthetics in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 81: 89-
- Beilin Y, Bodian CA, Mukherjee T, Andres LA, Vincent RD, Jr., Hock DL, Sparks AE, Munson AK, Minnich ME, Steinkampf MP, Christman GM, McKay RS and Eisenkraft JB (1999) The use of propofol, nitrous oxide, or isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT): a multicenter pilot trial/survey. *Anesthesiology* 90: 36-41.
- Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R and Paumgartner G (1999) Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 29: 613-614.
- Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B and Peters MG (1991) Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia. *Hepatology* 13: 1017-1021.
- Caraffini S, Ricci F, Assalve D and Lisi P (1998) Isoflurane: an uncommon cause of occupational airborne contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 38: 286.
- Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, Unadkat JD and Sheiner LB (1986) The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 65: 201-205.
- Carrigan TW and Straughen WJ (1987) A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 67: 581-583.
- Chortkoff BS, Bennett HL and Eger EI (1993) Subanesthetic concentrations of isoflurane suppress learning as defined by the category-example task. *Anesthesiology* 79: 16-22.
- Delgado-Herrera L, Ostroff RD and Rogers SA (2001) Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev* 7: 48-120.
- Direktoratet for arbeidstilsynet. Grunn lag for fastsettelse af administrativ norm for isofluran. 1-15. 2000b. Oslo, Norway, Direktoratet for arbeidstilsynet.
- Doi M and Ikeda K (1993) Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40: 122-126.
- Dwyer R, Bennett HL, Eger EI and Heilbron D (1992) Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 77: 888-898.

Dwyer R, Fee JP and Moore J (1995) Uptake of halothane and isoflurane by mother and baby during caesarean section. *Br J Anaesth* 74: 379-383.

Ebert TJ and Muzi M (1993) Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 79: 444-453.

Eger EI (2004) Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 61 Suppl 4: S3-10.

Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J and Weiskopf RB (1997a) Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 87: 517-526.

Fassoulaki A, Lockhart SH, Freire BA, Yasuda N, Eger EI, Weiskopf RB and Johnson BH (1991) Percutaneous loss of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74: 479-483.

Finch TM, Muncaster A, Prais L and Foulds IS (2000) Occupational airborne allergic contact dermatitis from isoflurane vapour. *Contact Dermatitis* 42: 46.

Franco G, Fonte R and Ghittori S (1993) Drinking habits and occupational exposure to inhalation anesthetics at low doses. *Med Lav* 84: 463-472.

Gao F, Marshall RW and Vickers MD (1991) Effect of low concentrations of nitrous oxide and isoflurane on peak velocity of saccadic eye movements. *Br J Anaesth* 66: 179-184.

Gelven, PL., Cina, SJ., Lee, JD. Et al. (1996). Massive hepatic necrosis and death following repeated isoflurane exposure. *Am J Forensic Med Pathol.* 17: 61-64

Goodwin N, Strong PJ, Sudhir G, Wilkes AR and Hall JE (2005) Effect of breathing low concentrations of volatile anaesthetic agents on incidence of adverse airway events. *Anaesthesia* 60: 955-959.

Grasshoff C and Antkowiak B (2006) Effects of isoflurane and enflurane on GABAA and glycine receptors contribute equally to depressant actions on spinal ventral horn neurones in rats. *Br J Anaesth* 97: 687-694.

Grasshoff C, Rudolph U, Antkowiak B Molecular and systemic mechanisms of general anaesthesia: the 'multi-site and multiple mechanisms' concept *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005 Aug;18(4):386-91.

Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD and Fleisher LA (2004) Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 98: 632-41, table.

Health Council of the Netherlands. Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards: Enflurane, Isoflurane and cyclopropane. 1998.

Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, Schroegendorfer K, Lierz P, Spacek A, Brunnberg L and Nusse M (1999b) Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide. *Occup Environ Med* 56: 433-437.

Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, Sator-Katzenschlager S and Rudiger HW (1999d) Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. *Br J Anaesth* 82: 764-766.

Husum B, Valentin N, Wulf HC, Halaburt A and Niebuhr E (1985) Sister chromatid exchanges in cigarette smokers: effects of halothane, isoflurane or subarachnoid blockade. *Br J Anaesth* 57: 1100-1103.

Husum B, Wulf HC, Niebuhr E, Kyst A and Valentin N (1984) Sister chromatid exchanges in lymphocytes of humans anaesthetized with isoflurane. *Br J Anaesth* 56: 559-564.

Kaminsky, L. S. (1990). Chemical alterations of volatile anesthetic agent-induced hepato-and nephrotoxicity. I: Goldstein, R. S., Hewitt, W. R., Hook, J. B. ed. *Toxic interactions*. New York: Academic Press: 207-231

Kenna JG and Jones RM (1995) The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 81: S51-S66.

Kundomal YR and Baden JM (1985a) Inhaled anaesthetics have no effect on fertility in *Drosophila melanogaster*. *Br J Anaesth* 57: 900-903.

Kundomal YR and Baden JM (1985b) Mutagenicity of inhaled anesthetics in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology* 62: 305-309.

Lamberti L, Bigatti P, Ardito G et al (1989). Chromosome analysis in operating room personnel. *Mutagenesis*. 4: 95-97

Land PC, Owen EL and Linde HW (1981) Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54: 53-56.

Lewis, sr RJ (1992) *Sax Dangerous properties of industrial materials*. (th ed. Van Nostrand Reinhold, New York, USA: 1008, 1521, 2028

Lochhead KM, Kharasch ED and Zager RA (1997) Spectrum and subcellular determinants of fluorinated anesthetic-mediated proximal tubular injury. *Am J Pathol* 150: 2209-2221.

Lucchini R, Belotti L, Cassitto MG, Faillace A, Margonari M, Micheloni G, Scapellato ML, Somenzi V, Spada T, Toffoletto F and Gilioli R (1997) Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study. *Med Lav* 88: 396-405.

Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G and Pohl LR (1995) Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83: 1125-1129.

Mazze RI (1985) Fertility, reproduction, and postnatal survival in mice chronically exposed to isoflurane. *Anesthesiology* 63: 663-667.

- Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB and Baden JM (1986) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 64: 339-344.
- Mazze RI, Wilson AI, Rice SA and Baden JM (1985) Fetal development in mice exposed to isoflurane. *Teratology* 32: 339-345.
- McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ, III, Gargas ML and Andersen ME (1990) Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Fundam Appl Toxicol* 14: 299-308.
- McMenemin IM and Parbrook GD (1988) Comparison of the effects of subanaesthetic concentrations of isoflurane or nitrous oxide in volunteers. *Br J Anaesth* 60: 56-63.
- Newton DE, Thornton C, Konieczko K, Frith CD, Dore CJ, Webster NR and Luff NP (1990) Levels of consciousness in volunteers breathing sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth* 65: 609-615.
- Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD and Dore CJ (1992) Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth* 69: 122-129.
- Nishino T, Tanaka A, Ishikawa T and Hiraga K (1991) Respiratory, laryngeal, and tracheal responses to nasal insufflation of volatile anesthetics in anesthetized humans. *Anesthesiology* 75: 441-444.
- Nishiyama T and Hanaoka K (1998a) Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 87: 468-473.
- Nishiyama T, Yokoyama T and Hanaoka K (1998b) Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 45: 789-793.
- Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, Reed GF and Martin JL (1997) Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 84: 173-178.
- Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S. Et al. (1989). Inhalation anaesthetics. I: Alessio, L., Berlin, A., Boni, M. et al. ed. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. Vol. 6. Luxembourg, Commission of the European Communities. 49-76
- Pihlainen K and Ojanpera I (1998) Analytical toxicology of fluorinated inhalation anaesthetics. *Forensic Sci Int* 97: 117-133.
- Preckel B and Bolten J (2005) Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19: 331-348.
- Raphael JH, Selwyn DA, Mottram SD, Langton JA and O'Callaghan C (1996a) Effects of 3 MAC of halothane, enflurane and isoflurane on cilia beat frequency of human nasal epithelium in vitro. *Br J Anaesth* 76: 116-121.

- Raphael JH, Strupish J, Selwyn DA, Hann HC and Langton JA (1996b) Recovery of respiratory ciliary function after depression by inhalation anaesthetic agents: an in vitro study using nasal turbinate explants. *Br J Anaesth* 76: 854-859.
- Reichle FM and Conzen PF (2003) Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17: 29-46.
- Reitz M, Antonini-Rumpf E and Lanz E (1993) DNA single strand breaks in peripheral human lymphocytes after anesthesia with isoflurane-nitrous oxide-oxygen. *Arzneimittelforschung* 43: 1258-1261.
- Rice SA and Fish KJ (1986) Anesthetic metabolism and renal function in obese and nonobese Fischer 344 rats following enflurane or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 65: 28-34.
- Robertson A, Stannard W, Passant C, O'Callaghan C, Banerjee A (2004) What effect does isoflurane have upon ciliary beat pattern: an in vivo study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 29(2):157-60
- Sakai EM, Connolly LA and Klauck JA (2005) Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Pharmacotherapy* 25: 1773-1788.
- Sardas S, Izdes S, Ozcagli E, Kanbak O, Kadioglu E (2006) The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anaesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 Nov;80(2):154-9.
- Sardas S, Karabiyik L, Aygun N and Karakaya AE (1998) DNA damage evaluated by the alkaline comet assay in lymphocytes of humans anaesthetized with isoflurane. *Mutat Res* 418: 1-6.
- Sardas S, Churuk H, Karakaya, Atakurt, Y (1992). Sister-chromatid exchanges in operating room personnel. *Mutation Research* 279: 117-120
- Satoh D, Iwatsuki N, Naito M, Sato M and Hashimoto Y (1995) Comparison of the placental transfer of halothane, enflurane, sevoflurane, and isoflurane during cesarean section. *J Anesth* 9: 220-223.
- Scheider DM, Klygis LM, Tsang TK and Caughron MC (1993) Hepatic dysfunction after repeated isoflurane administration. *J Clin Gastroenterol* 17: 168-170.
- Sinha A, Clatch RJ, Stuck G, Blumenthal SA and Patel SA (1996) Isoflurane hepatotoxicity: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 91: 2406-2409.
- Slegers-Karsmakers S and Stricker BH (1988) Anaphylactic reaction to isoflurane. *Anaesthesia* 43: 506-507.
- Stevens WC, Eger EI, White A, Halsey MJ, Munger W, Gibbons RD, Dolan W and Shargel R (1975) Comparative toxicities of halothane, isoflurane, and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 42: 408-419.

TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, Young D, Lewis MC, Herrington C and Gold MI (2000) Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 85: 305-307.

Vellore AD, Drought VJ, Sherwood-Jones D, Tunnicliffe B, Moore VC, Robertson AS and Burge PS (2006) Occupational asthma and allergy to sevoflurane and isoflurane in anaesthetic staff. *Allergy* 61: 1485-1486.

Warren JR, Shaw B and Steinkampf MP (1992) Inhibition of preimplantation mouse embryo development by isoflurane. *Am J Obstet Gynecol* 166: 693-698.

Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA (1991) Comparison of kinetics of Sevoflurane and Isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72: 316-324

Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, Shin MH, Kim SJ, Kim YH, Song TB and Lee J (2006) The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg* 103: 443-7, table.

Zacny JP, Sparacino G, Hoffmann P, Martin R and Lichtor JL (1994) The subjective, behavioral and cognitive effects of subanesthetic concentrations of isoflurane and nitrous oxide in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 114: 409-416.

Zhang Y, Eger EI, Dutton RC and Sonner JM (2000) Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 91: 462-466.