

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for desfluran**



**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 .....	7
4.2.1.1 Irritasjon i hud og slimhinner .....	7
4.2.1.3 Effekter i nervesystemet.....	8
4.2.1.4 Effekter på lever .....	8
4.2.1.5 Kardiovaskulære effekter .....	8
4.2.1.6 Reproduksjonsskadelig effekt .....	8
4.2.1.7 Gentoksiske effekter.....	8
4.2.2 Dyreforsøk og ex vivo testing .....	9
4.2.2.1 Generelt .....	9
4.2.2.2 Effekter på nervesystemet.....	9
4.2.2.3. Andre studier .....	9
4.2.2.4 Reproduksjonsskadelige effekter ex vivo .....	9
4.3 Vurdering .....	9
5. Bruk og eksponering .....	10
5.1 Data fra Produktregisteret .....	10
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO .....	10
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	10
6. Vurdering .....	11
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm .....	11
8. Ny administrativ norm .....	12
9. Referanser.....	13

## **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:	Desfluran
Synonymer:	2-(difluormetoksy)-1,1,1,2-tetrafluor-etan 1,2,2,2 tetrafluoroetyl difluorometyl eter Difluorometyl 1,2,2,2-tetrafluoroetyl eter
Cas-nr:	57041-67-5
Einecs-nr:	-
IUPAC navn:	2-(difluormetoksy)-1,1,1,2-tetrafluor-etan

### **2. Grenseverdier**

#### **2.1 Nåværende administrativ norm**

Nåværende administrativ norm for desfluran er 20 ppm, 140 mg/m<sup>3</sup>.

#### **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, 70 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 20 ppm, 140 mg/m <sup>3</sup>	
Finland	HTP – värden 2007	8 timersverdi: 10 ppm, 70 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 20 ppm, 140 mg/m <sup>3</sup>	
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits, October 2007	Ikke fastsatt	
Nederland	Dutch OEL-list 2007	Ikke fastsatt	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Juni 2008)	Ikke fastsatt	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2008)	Ikke fastsatt	Grenseverdi under utredning
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	ACGIH <sup>®</sup> 2009 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs <sup>®</sup> )	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](http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf)

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

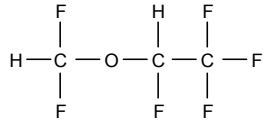
Storbritannia: <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

Nederland: [http://www.ser.nl/en/OEL\\_database/Overview\\_names.aspx](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?](http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?)

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 168.0  
Formel: C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O  
Strukturformel:



Tabell 2 Fysikalske og kjemiske data

Fysisk tilstand	Desfluran er en stabil, klar, ikke-brennbar og ikke-eksplosiv og flyktig væske ved romtemperatur.
Kokepunkt	22.8 °C ved 101.3 kPa
Damptrykk	89.2 kPa ved 20 °C
Omregningfaktor(25 °C)	1 ppm = 6.9 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.15 ppm

Gasstetthet i 1 MAC desfluran i 25 % oksygen og 75 % Nitrogen ved 0 °C og 101,3 kPa<sup>1</sup>: 1,70 kg/m<sup>3</sup> (Eger 2004, Gunter 2007, Preckel og Bolton 2005)

### 4. Toksikologiske data og helseeffekter

#### 4.1 Toksikokinetikk

Mye av informasjonen om toksikokinetikk er innhentet fra pasienter som er eksponert for høye anestetiske konsentrasjoner av desfluran. Det er lite informasjon om kinetikk ved konsentrasjoner som forventes hos yrkeseksponerte. Helsepersonell i operasjonssaler blir eksponert for desfluran hovedsakelig 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.

Hos ti frivillige forsøkspersoner ble opptak av desfluran målt i form av ratio mellom konsentrasjon i blod (alveolar blodkonsentrasjon FA) og konsentrasjonen i inhalert luft (F<sub>I</sub>). Tretti minutter etter start eksponering var ratio FA / F<sub>I</sub> 0,9 for desfluran, 0,85 for sevofluran og 0,73 for isofluran. Raskest opptak skjer derfor med desfluran (Yasuda et al 1991).

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

Dyreforsøk viser svært lavt hudopptak av fluraner (Mattie et al., 1994, McDougal et al., 1990). Det er lite sannsynlig at hudopptak av desfluran er av toksikologisk betydning.

#### 4.1.2 Fordeling

Det er ikke funnet studier som viser fordeling av desfluran i kroppen etter opptak.

#### 4.1.3 Metabolisme

Metabolismen av fluraner skjer hovedsakelig i lever, men også noe i nyrer og lunger, og katalyseres mest sannsynlig av cytokrom P4502E1. Oksidasjon er den viktigste metaboliseringsveien (Kharasch, 1996, Pihlainen og Ojanpera, 1998). Det dannes uorganisk fluorid og trifluoracetylklorid (TFA), som kan binde seg til vevsproteiner eller reagere med vann for å danne trifluoreddiksyre. Det estimeres at metabolismen av desfluran er 1/10 av isofluran (Sutton et al. 1991). Bare 0,02 % av inhalert anestetisk dose av desfluran blir metabolisert. Metabolismen av desfluran er kvalitativt lik den til halotan, enfluran og isofluran, men er kvantitativt betydelig lavere.

#### 4.1.4 Utskillelse

Hos mennesker elimineres fluraner, som har lav metabolisme og liten løselighet i blod (Carpenter et al 1986), hovedsakelig (> 90%) uforandret via lungene (Dutch Expert Committee, 1998). Utskillelse gjennom huden er < 0,4 % (Fassoulaki et al. 1991; Lockhart et al. 1991).

### 4.2 Toksikodynamikk

#### 4.2.1 Observasjoner hos mennesker

Det er ikke funnet studier på sensibilisering i hud og slimhinner, effekter i lever, nyrer eller karsinogen effekt.

##### 4.2.1.1 Irritasjon i hud og slimhinner

Seks pasienter som gjennomgikk dag-artroskopi, ble bedøvet med desfluran i oksygen og 60 % lystgass (dinitrogenoksid) med konsentrasjoner i innåndingsluft som startet på 30 000 ppm, og økte deretter med 3 % for hvert tredje til sjette pust opp til 120 000 ppm. Under denne induksjonen av anestesi fikk 5 pasienter spasmer i strupen, vanskeligheter med å puste jevnt, samt hoste og økt slimdannelse. En pasient fikk hikke og spasmer i bronkus (Bunting et al., 1995).

MAC for desflurane i oksygen var henholdsvis 72 500 ppm og 60 000 ppm for aldersgruppene 18-30 år og 31-65 år. Halvparten hadde hoste under narkoseinnledningen og lukten ble beskrevet som "såpe i nesen"(Rampil et al.,1991).

Tjuefem pasienter som tidligere hadde erfart bivirkninger av fluraner ble som frivillige forsøkspersoner eksponert for 6 000 ppm desfluran i 3 minutter, uten at de fikk merkbare plager eller at det ble registrert objektive endringer i pustemønsteret (Goodwin et al. 2005).

Tyve av 81 pasienter som innåndet 120 000 ppm desfluran hostet eller hadde tydelig ubehag slik at de avbrøt eksponeringen før 60 sekunder. Desfluran er mer irriterende enn isofluran og sevofluran. (TerRiet et al. 2000).

#### *4.2.1.3 Effekter i nervesystemet*

Desfluran brukt som anestesimiddel (MAC verdi 60000 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 definert som tidsintervallet mellom opphør av tilførsel av anestesigassen, til pasienten svarer på tiltale og kjenner tid og sted, er fra 15 – 30 minutter. (Eger et al., 1997a). Oppvåkningstiden er kortest for desfluran sammenliknet med isofluran og sevofluran, men forskjellen i minutter er ikke stor (Gupta et al., 2004). Det er ikke funnet publikasjoner på andre nevrotoksiske effekter enn anestesi.

#### *4.2.1.4 Effekter på lever*

Det er ikke funnet studier som omhandler hepatotoksiske effekter av desfluran.

#### *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). Doserelatert reduksjon i arterielt blodtrykk og sentralt venetrykk ble vist hos 6 unge frivillige forsøkspersoner eksponert for enten 30 000, 60 000 eller 90 000 ppm desfluran. Ved de to høyeste konsentrasjonene ble det påvist økt efferent sympatisk aktivitet i nerver til muskulatur, og økt plasma noradrenalin bare ved 90 000 ppm (Ebert et al 1995b). I et annet likende forsøk ble det vist redusert motstand i arterier i underarm ved 36 000 ppm. og pulsøkning ved den høyeste konsentrasjon i forsøket, 190 000 ppm (Ebert og Muzi 1993)

#### *4.2.1.6 Reproduksjonsskadelig effekt*

Selv om det ikke finnes dokumentasjon på at desfluran passerer placenta barrieren slik som det er vist for sevofluran og isofluran, er det sannsynlig, gitt strukturellighet, at foster kan eksponeres for desfluran via morens blod. Femti gravide, ikke yrkeseksponerte kvinner ble delt i tre grupper for administrasjon av ulike anestesiformer, enten i form av to ulike inhalasjonsanestesi (10 000 ppm sevofluran, eller 30 000 ppm desfluran i oksygen og 50 % lystgass), eller som epidural anestesi med ropivacain. Ingen signifikante forskjeller mellom anestesiformene ble funnet ved undersøkelser av barnet i tiden etter fødselen, bedømt ved APGAR score og NACS (Neurological Adaptive Capacity Score)(Karaman et al., 2006).

#### *4.2.1.7 Gentoksiske effekter*

Hos kvinner eksponert for 50 000 – 60 000 ppm desfluran under anestesi, var søsterkromatidutbytte i perifere lymfocytter forbigående økt i de påfølgende dagene, men med retur til før-anestesiverdier etter 12 dager (Akin et al., 2005). Lymfocytter fra to friske



forsøkspersoner eksponert in vitro for desfluran (0,1 mM, 1 mM eller 10 mM ) viste DNA skader målt ved Comet assay, svarende til omfanget av DNA skader av halotan for tilsvarende konsentrasjoner i det samme eksperimentet (Karpinski TM, Kostrzevska-Poczekaj M et al 2005).

#### 4.2.2 Dyreforsøk og ex vivo testing

##### 4.2.2.1 Generelt

Det er ikke funnet data på akutt dødelighet hos forsøksdyr. Det er ikke funnet studier som viser effekter i nyre, lunger, lever, irritasjon eller sensibilisering.

##### 4.2.2.2 Effekter på nervesystemet

Rotter eksponert for desfluran ved tre ulike konsentrasjoner (4 400, 10 130, eller 20 200 ppm) i 3 minutter, viste dose-relatert utfall i hukommelsestest (retention latency) ved den laveste konsentrasjonen på 4 400 ppm, og økende ved 10 130 og 20 200 ppm. Det ble også registrert nedsatt evne til å unngå smerter ved 10 130 ppm, og ytterligere nedsettelse ved 20 200 ppm. Analgesi ble vist bare for 20 200 ppm (Alkire og Gorski 2004).

I en annen studie med rotter, ble det ikke påvist effekt på hukommelse for ubehag (aversive effect) ved den høyest testede konsentrasjonen på 7 700 ppm (Alkire et al 2005). Det er ikke funnet andre dyrestudier på akutte effekter i sentralnervesystemet, og derfor ingen studier som viser NOAEL for denne effekten.

Rotter ble eksponert for 6 000 ppm desflurane, 4 timer/dag/ i 30 dager. Sammenliknet med ueksponerte kontrolldyr viste de eksponerte dyrene etter avsluttet eksponering utfall i en test som måler engstelse hos gnagere (elevated plus maze test) og i en test som måler læring og hukommelse i forhold til romsans (multiple T maze test) (Ozer et al 2006).

##### 4.2.2.3. Andre studier

Blodplateberiket plasma eksponert for 10 000 ppm påvirker plateaggregering (Berlet et al.2003). Rotter eksponert for desfluran i anestesiedoser hemmer inflammatorisk respons via påvirkning av proinflammatoriske cytokiner (TNF alfa og Il-1) (Boost et al., 2006).

##### 4.2.2.4 Reproduksjonsskadelige effekter ex vivo

Under keisersnitt ble det fjernet små muskelbiter fra uterus hos kvinner ved full termin. Desfluran som gitt eksperimentelt ex-vivo i konsentrasjoner fra 30 000 ppm til 180 000 ppm viste en doserelatert hemming av isometrisk muskelkontraksjon, men lik kontroll ved 300000 ppm. Signifikant reduksjon i kontraksjon ble vist ved 60 000 ppm og høyere (Yoo et al., 2006).

Andre studier på reproduksjonseffekter av desfluran er ikke funnet.

## 4.3 Vurdering

Effekter av desfluran i konsentrasjoner som arbeidstakere kan utsettes for, er lite studert.

Kritisk effekt av desfluran antas å være endringer i nervesystemet. Akutte kognitive utfall er vist hos rotter eksponert ved 4 400 ppm desfluran som laveste konsentrasjon (LOAEL). Det er ikke funnet studier som har undersøkt kronisk eksponering av forsøksdyr. For endringer i nervesystemet hos mennesker finnes kun pasientdata relatert til tilsiktet effekt og bivirkninger, men disse er lite relevante for å bestemme kritisk effekt hos yrkeseksponerte. Luftveisirritasjon hos friske frivillige forsøkspersoner, ble ikke påvist ved laveste testdosen på 6 000 ppm i 3 minutter.

Hos frivillige eksponerte ble det vist redusert motstand i arterier ved eksponering på 30 000 ppm, som er laveste konsentrasjon testet.

Det er vist kromosomskader i form av økt søsterkromatidutbytte hos pasienter anestisert med desfluran ved 50 000-60 000 ppm, men synkende til før-anestesiverdier etter 12 dager. I lymfocytter testet in vitro er det vist dose-relatert DNA trådbrudd.

Nyfødte barn er undersøkt like etter fødsel hvor desfluran er brukt som anestesi, uten at det er påvist fosterskadelig effekt. Det er ikke funnet studier på sensibilisering i hud og slimhinner, effekter i lever, nyrer eller karsinogen effekt.

## **5. Bruk og eksponering**

Desfluran sammen med isofluran og sevofluran er 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.

Desfluran er et relativt nytt anestesimiddel som erstatter bruken av halotan og enfluran. Desfluran anvendes i helsetjenesten og yrkesmessig eksponering omfatter personalet i operasjonsrom og på overvåkningsavdelinger.

### **5.1 Data fra Produktregisteret**

Desfluran 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 brukerbransje fra registeret. Desfluran anvendes i helsetjenesten.

### **5.2 Måledokumentasjon fra EXPO**

Det finnes ingen måledokumentasjon for desfluran i STAMIs database EXPO (2009).

### **5.3 Prøvetakings- og analyse metoder**

I nedenstående tabell er metoder for prøvetaking og analyser presentert.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Adsorbentør m/Anasorb 747	GC/FID	OSHA-metode 106

## 6. Vurdering

Det toksikologiske datagrunnlaget for desfluran er svært begrenset.

Det foreligger ikke utilstrekkelige studier av effekter etter langtidseksponering for desfluran til å kunne bestemme kritisk effekt ved yrkeseksponeringsnivå.

Kritisk effekt for akutt eksponering av desfluran antas å være endringer i nervesystemet. En studie der rotter ble eksponert i 3 minutter for ulike konsentrasjoner desfluran, viser dose-relatert effekt i hukommelsestest ved 4400 ppm som laveste konsentrasjon. Denne verdien vurderes som en akutt LOAEL for eksponering til desfluran.

Desfluran har en irriterende virkning på luftveiene ved anestetiske dosenivåer, men denne effekten er ikke observert på konsentrasjonsnivå for yrkeseksponering.

Resultat fra en studie der pasienter ble eksponert for desfluran under anestesi, viser en økning i søster kromatidutbytting i periferte lymfocytter de påfølgende dagene. Det er også vist at lymfocytter eksponert *in vitro* for desfluran viser DNA skader.

Det er også rapportert om hjerte-kar effekter ved eksponering for desfluran.

Det er ikke funnet dokumentasjon på desflurans effekt på sensibilisering i hud og slimhinner, lever, nyrer eller karsinogen effekt.

## 7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Vi har utilstrekkelig toksikologiske data og manglende data om eksponering for desfluran, som kan brukes til vurdering av tekniske og økonomiske forhold.

Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene som viser indikasjoner på at desfluran har gentoksisk potensial og på grenseverdier fastsatt av andre land og organisasjoner, se tabellen i avsnitt 2.2.

Videre legger vi vekt på at arbeidstakere skal utsettes for lavest mulig konsentrasjon av farlige stoffer, og på dette grunnlaget foreslår vi følgende administrative norm for desfluran:

**10 ppm, 70 mg/m<sup>3</sup>**

## **8. Ny administrativ norm**

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

**5 ppm, 35 mg/m<sup>3</sup>**

## 9. Referanser

Akin A, Ugur F, Ozkul Y, Esmoğlu A, Gunes I and Ergul H (2005) Desflurane anaesthesia increases sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 1559-1561.

Alkire MT and Gorski LA (2004) Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. *Anesthesiology* 101: 417-429.

Boost KA, Hofstetter C, Flondor M, Betz C, Homann M, Pfeilschifter J, Muehl H and Zwissler B (2006) Desflurane differentially affects the release of proinflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar fluid of endotoxemic rats. *Int J Mol Med* 17: 1139-1144.

Bunting HE, Kelly MC and Milligan KR (1995) Effect of nebulized lignocaine on airway irritation and haemodynamic changes during induction of anaesthesia with desflurane. *Br J Anaesth* 75: 631-633.

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.

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.

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

Ebert TJ, Muzi M and Lopatka CW (1995b) Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 83: 88-95.

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.

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.

Gunter JB (2007) Desflurane and density. *Anesthesiology* 106: 402-403.

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

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

Karaman S, Akercan F, Aldemir O, Terek MC, Yalaz M and Firat V (2006) The maternal and neonatal effects of the volatile anaesthetic agents desflurane and sevoflurane in caesarean section: a prospective, randomized clinical study. *J Int Med Res* 34: 183-192.

Karpinski TM, Kostrzevska-Poczekaj M, Stachecki I, Mikstacki A and Szyfter K (2005) Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by comet assay. *J Appl Genet* 46: 319-324.

Kharasch ED (1996) Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg* 47: 7-14.

Lockhart SH, Yasuda N, Peterson N, Laster M, Taheri S, Weiskopf RB and Eger EI (1991) Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72: 212-215.

Mattie DR, Bates GD, Jr., Jepson GW, Fisher JW and McDougal JN (1994) Determination of skin:air partition coefficients for volatile chemicals: experimental method and applications. *Fundam Appl Toxicol* 22: 51-57.

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.

Ozer M, Baris S, Karakaya D, Kocamanoglu S and Tur A (2006) Behavioural effects of chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats. *Can J Anaesth* 53: 653-658.

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.

Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, Peterson N, Yasuda N, Eger EI, Weiskopf RB and Damask MC (1991) Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 74: 429-433.

Sakai EM, Connolly LA and Klauck JA (2005) Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Pharmacotherapy* 25: 1773-1788.

Sutton, T. S., Koblin, D. D., Gruenke, L. D., Weiskopf, R. F., Rampil, I. J., Waskiell, L. & Eger, E. I. (1991). II. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth. Analg.* 73: 180-185

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.

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.