
PENELITIAN

**Perbedaan Laju Induksi Inhalasi pada Anak:
Perbandingan Antara Sevofluran Ditambah Oksigen
dengan Sevofluran Ditambah Oksigen dan N₂O**

Dimas Rahmatisa,¹ Aries Perdana,¹ Andi Ade Wijaya¹, Alfian Mahdi N¹

¹Departemen Anestesiologi dan Intensive Care
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN Cipto Mangunkusumo

ABSTRAK

Latar Belakang. N₂O merupakan gas anestesi inhalasi yang sering ditambahkan pada saat induksi anestesi inhalasi pada anak. Kontroversi penggunaan N₂O sendiri masih ada hingga saat ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan laju induksi anestesi, respons hemodinamik, dan komplikasi yang timbul selama menggunakan N₂O saat induksi inhalasi anestesi pada pasien anak.

Metode. Delapan puluh orang anak usia 1-5 tahun ASA 1 dan 2 yang menjalani anestesi umum, dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan secara acak. Kelompok A sevofluran 8 vol% ditambah oksigen, dan kelompok B sevofluran ditambah oksigen dan N₂O 50%. Hasil utama yang diukur adalah laju induksi, lainnya adalah respons laju nadi, tekanan darah sistolik, diastolik, serta insidens komplikasi desaturasi, eksitasi, laringospasme, dan breath holding..

Hasil. Laju induksi kelompok A dan B secara berurutan yaitu 54.12±5.89 detik dan 35±8.13 detik. Respons laju nadi, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik tidak berbeda bermakna di antara kedua kelompok. Insidens komplikasi desaturasi dan laringospasme tidak terjadi pada penelitian ini. Eksitasi terjadi pada kelompok A dan B secara berurutan yaitu 26.8% dan 10.3%. Breath holding terjadi pada 2 orang (4.9%) di kelompok A, dan tidak terjadi di kelompok B. insidens eksitasi dan breath holding tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Kesimpulan. Laju induksi inhalasi pada anak menggunakan sevofluran ditambah oksigen dan N₂O lebih cepat dibandingkan tanpa N₂O. Respons hemodinamik dan insidens komplikasi tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Kata kunci: induksi inhalasi, anak, sevofluran, N₂O

ABSTRACT

Background. N₂O is an anesthetic agent that are often added during inhalation induction of anesthesia in pediatric patients. Controversy over the use of N₂O is still there to this day. The purpose of this study was to determine differences in the induction time of anesthesia, hemodynamic response, and the complications that arise during the use of N₂O inhalation induction of anesthesia in pediatric.

Methods. Eighty children aged 1-5 years old ASA 1 and 2 who underwent general anesthesia, were divided into 2 treatment groups at random. Group A subjected to sevoflurane plus oxygen, and group B to oxygen plus 8 vol% sevoflurane and 50% N₂O. The main outcome measure was the rate of induction, and the other is the result of a response pulse rate, systolic blood pressure, diastolic, and the incidence of complications desaturation, excitation, laringospasme, and breath holding ..

Result. Induction time of group A and B respectively are 54.12±5.89 seconds and 35±8.13 seconds. Response of heart rate, systolic and diastolic blood pressure was not significantly different between the two groups. Incidence of desaturation and laringospasme complications did not occur in this study. Excitation occurs in groups A and B respectively are 26.8% and 10.3%. Breath holding occurred in 2 (4.9%) in group A, and did

not occur in group B. incidence excitation and breath holding was not significantly different between the two groups.

Conclusion. Inhalation induction time in children using sevoflurane, oxygen and N₂O was faster, than without N₂O. Hemodynamic response and the incidence of complications was not significantly different between groups.

Keywords: inhalation induction, children, sevoflurane, N₂O

Pendahuluan

Teknik induksi inhalasi merupakan teknik induksi yang sering digunakan pada pasien anak, terutama pada anak yang belum memiliki akses vena.¹ Obat anestetik inhalasi yang umum digunakan pada induksi anestesia pada anak adalah sevofluran. Keunggulan obat anestetik ini adalah onset nya yang lebih cepat, bau yang tidak menyengat, serta lebih sedikit menyebabkan iritasi.^{2,3,4} Nitrous oxide (N₂O) merupakan gas anestesi yang umum ditambahkan pada saat induksi inhalasi pada anak.^{3,3} Nitrous oxide memiliki sifat tidak berbau, tidak berwarna, dan tidak menyebabkan iritasi jalan nafas. Kontroversi mengenai penggunaan N₂O didasari oleh faktor-faktor keuntungan dan kerugian yang ditimbulkannya. Kerugian-kerugian dari penggunaan N₂O dapat meningkatkan insidens *postoperative nausea and vomiting* (PONV), dan juga komplikasi pada paru, abortus spontan pada wanita hamil, menimbulkan gangguan reproduksi, neurologi, dan sistem hematologi, dengan menghambat kerja enzim metionin sintetase.^{5,6,7} Sedangkan pada lingkungan, N₂O dikatakan berperan dalam menimbulkan efek rumah kaca yang mempercepat efek pemanasan global.¹⁰ Keuntungan penggunaan N₂O antara lain memiliki harga yang murah, memiliki efek analgesik, dan berguna sebagai ajuvan agen anestetik lain, sehingga akan memperkuat efeknya, dan dapat mengurangi mengurangi biaya. N₂O juga dapat mempercepat *recovery* melalui sifat *anaesthetic sparing effect*.

Penelitian mengenai pengaruh efek konsentrasi dan efek gas kedua N₂O terhadap induksi inhalasi pada anak menggunakan sevofluran belum banyak dilakukan, dan menunjukkan hasil yang berbeda-beda, oleh karena itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

Metode Penelitian

Penelitian menggunakan rancangan *randomized controlled trial*. Setelah mendapatkan persetujuan dari panitia etik, dan orangtua/wali pasien anak telah menanda tangani surat edukasi dan persetujuan penelitian, maka anak akan diikuti sertakan. Penelitian ini dilakukan terhadap 84 orang pasien anak usia 1-5 tahun ASA 1 dan 2, yang menjalani anestesia umum di Instalasi Bedah Pusat, kamar operasi mata Kirana, dan kamar operasi bedah plastik *craniofacial center* di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Anak dengan infeksi saluran napas akut, pneumotoraks, riwayat/riwayat pada keluarga menderita hipertermia maligna, kesulitan ventilasi, intubasi tidak diikuti sertakan. Semua pasien mendapatkan sedasi oral midazolam 0,25 mg/KgBB+Ketamin 3 mg/KgBB kurang lebih 30 menit sebelum tindakan, skor sedasi pasien diamati, bila skor sedasi *Wilton* yang diinginkan tercapai (skor sedasi ≥ 3). Pasien akan melanjutkan proses penelitian, bila tidak maka pasien akan dikeluarkan dari penelitian ini. Pasien dibagi menjadi dua kelompok perlakuan secara acak, kelompok A mendapat regimen sevofluran 8 vol% + O₂ 100% sedangkan kelompok B mendapat sevofluran 8 vol% + O₂ + N₂O 50%. Sebelum dilakukan induksi, sirkuit *mapleson D* dijenuhkan terlebih dahulu dengan sevofluran 8 vol% dengan *fresh gas flow* 3L/menit selama 3 menit dengan ujung *y-piece* disumbat. Pada penelitian ini digunakan mesin anestesia dan *vaporizer* yang telah dikalibrasi. Setelah anak masuk ke ruang operasi, dipasang alat monitor non invasif tekanan darah, elektro kardiografi, dan *pulseoxymeter*. Laju induksi diukur mulai sungkup diletakkan hingga refleks bulu mata hilang, pemeriksaan refleks bulu mata dilakukan setiap 5 detik setelah anak mulai tidak bergerak. Dilakukan pencatatan data tekanan

darah sistolik dan diastolik, laju nadi, dan saturasi oksigen 1 menit sebelum induksi dan setelah induksi tercapai. Komplikasi jalan napas seperti desaturasi ringan sedang ($90\% \leq SpO_2 < 95\%$), eksitasi, laringospasme dan *breath holding* diamati selama proses induksi.

Hasil

Dari 84 orang anak yang mengikuti penelitian, 4 orang anak, 1 orang dari kelompok A dan 3 orang dari kelompok B dikeluarkan, karena skor sedasi *Wilton* yang tidak memenuhi rentang yang diinginkan. Karakteristik demografis pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna.

Laju induksi (waktu hilangnya refleks bulu mata) lebih cepat pada kelompok B yaitu 35 detik dengan standar deviasi 8.13 detik, dibandingkan

laju induksi pada kelompok A yaitu 54.12 detik, dengan standar deviasi 5.89 detik. Nilai $p=0.000$

Respons hemodinamik, yaitu laju nadi terdapat kenaikan laju nadi pada kedua kelompok pada saat induksi, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Untuk tekanan darah sistolik dan diastolik terjadi penurunan pada kedua kelompok, namun juga tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok tersebut.

Insidens komplikasi desaturasi dan laringospasme tidak terjadi pada kedua kelompok. Eksitasi terjadi pada kelompok A dan B secara berurutan yaitu 26.8% dan 10.3%. *Breath holding* terjadi pada 2 orang (4.9%) di kelompok A, dan tidak terjadi di kelompok B. Insidens eksitasi dan *breath holding* tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok

Tabel 1. Karakteristik Demografis

		Kelompok	
		A Tanpa N ₂ O n= 41	B N ₂ O n=39
JenisKelamin	Laki-Laki	13	26
	Perempuan	28	13
Berat Badan (kg)		12.97±2.93	13.09±3.35
Usia		3.1±1.2	3.0±1.3
ASA	I	24 (58.5%)	24 (61.5%)
	II	17 (41.1%)	15 (38.5%)
JenisOperasi			
Mata		24 (58.5%)	15 (38.5%)
Palatoplasti		6 (14.6%)	7 (17.9%)
Lainnya		11 (26.9%)	17 (43.6%)

Data usia dan berat badan disajikan dalam mean ± standar deviasi; data jenis kelamin, ASA, dan jenis operasi disajikan dalam n(%)

Tabel 2. Perbandingan Laju Induksi pada Kedua Kelompok

	Kelompok		
	A*	B*	P**
Laju Induksi (detik)	54.12 ± 5.89	35 ± 8.13	0.000

* Mean ± standar deviasi

** Uji t tidak berpasangan

Tabel 3. Perbandingan Komplikasi antara Kedua Kelompok

	Kelompok A Tanpa N ₂ O n=41	Kelompok B N ₂ O n=39	p
Desaturasi			
Ya	0	0	
Tidak	100%	100%	
Eksitasi			
Ya	26.8%	10.3 %	0.058*
Tidak	73.2%	89.7%	
Laringospasme			
Ya	0%	0%	
Tidak	100%	100%	
Breath Holding			
Ya	4.9%	0%	0.494**
Tidak	95.1%	100%	

* Uji Chi-Square; data disajikan dalam bentuk %(n)

** Uji Fischer; data disajikan dalam bentuk %(n)

Tabel 4. Perbandingan Perubahan Laju Nadi Kedua Kelompok

Laju Nadi (x/menit)	1 menit sebelum induksi*	Saat induksi tercapai*	Persentase Kenaikan laju nadi*	P**
Kelompok A	115.00±14.54	123.95±13.50	7.62±7.32	0.58
Kelompok B	111.46±12.49	121.92±13.13	8.44±5.64	

* mean±standar deviasi

** uji t tidak berpasangan

Tabel 5. Perbandingan Perubahan Sistolik Kedua Kelompok

Sistolik (mmHg)	1 menit sebelum induksi*	Saat induksi tercapai*	Persentase Penurunan Sistolik*	p**
Kelompok A	101.73 ±10.54	88.64 ±9.98	9.72±5.30	0.794
Kelompok B	94.10 ±4.21	85.18 ±7.96	9.32±4.84	

* mean±standar deviasi

** uji t tidak berpasangan

Tabel 6. Perbandingan Perubahan Diastolik Kedua Kelompok

Diastolik (mmHg)	1 menit sebelum induksi*	Saat induksi tercapai*	Persentase Penurunan Diastolik*	P**
Kelompok A	58.41 ±9.89	49.46 ±9.32	15.15±11.79	0.151
Kelompok B	53.51 ±8.60	47.00 ±8.05	12.09±6.01	

* *mean±standar deviasi*

** *uji t tidak berpasangan*

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan terhadap 84 orang pasien anak usia 1-5 tahun yang menjalani anestesia umum di Instalasi Bedah Pusat, kamar operasi mata Kirana, dan kamar operasi bedah plastik *craniofacial center* di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Alasan pada penelitian ini pasien diberikan sedasi oral midazolam 0,25 mg/kgbb+Ketamin 3 mg/kgbb adalah untuk mengurangi kecemasan anak saat akan masuk ke kamar operasi, juga untuk membantu menenangkan pasien, agar saat sungkup muka ditempelkan, pasien tidak merontar-ronta terutama di bagian kepala, sehingga membuat rancu penelitian karena pemasangan sungkup yang tidak sempurna. Jumlah pasien yang akhirnya disertakan dalam penelitian ini adalah 80 orang, dimana 41 pasien merupakan kelompok A (sevofluran 8 vol%+O₂) dan 39 orang masuk ke dalam kelompok B (sevofluran 8 vol%+O₂+N₂O 50%). Berdasarkan data demografis pasien, usia, berat badan, jenis kelamin, status fisik ASA, tidak terlalu berbeda diantara dua kelompok subyek. Pada penelitian ini dilakukan penjenjutan sirkuit dengan *fresh gas flow* 3L/menit dilakukan selama 3 menit. Penelitian yang dilakukan oleh Sehgal G et al yang menunjukkan bahwa *priming* sirkuit tertutup dengan *fresh gas flow* 2,5 L/menit tercapai dalam waktu 5 menit, dan bila dengan *fresh gas flow* 5 L/menit, akan jenuh dalam 1-2 menit. Karena pada penelitian ini menggunakan sirkuit mapleson D dengan volume sirkuit yang lebih rendah, maka ditentukan waktu *priming* selama 3 menit.⁸ *Vaporizer* yang digunakan adalah *vaporizer* sevofluran yang sudah dikalibrasi merk Tec7. *Vaporizer* ini dirancang untuk bekerja pada suhu

18-35° celcius. dan di desain untuk menghasilkan keluaran yang konstan pada kisaran *fresh gas flow* 200 ml hingga 15 L per menit. Sehingga pada penelitian ini, diharapkan konsentrasi sevofluran yang dikeluarkan *vaporizer* dapat seragam.

Laju Induksi anestesia merupakan inti penelitian ini, yaitu waktu yang dihitung sejak sungkup muka ditempelkan, sampai hilangnya refleksi bulu mata. Secara teori, penambahan N₂O pada gas anestetik inhalasi lain, akan memberikan efek konsentrasi atau efek gas kedua, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi gas anestetik di alveolar, dan juga peningkatan F_A/F_I. Hasil penelitian serupa juga ditunjukkan oleh Dubois et al pada tahun 1999. Hasil penelitian Dubois et al menunjukkan bahwa induksi anestesia inhalasi menggunakan sevofluran 7 vol% ditambah oksigen dan N₂O dengan perbandingan 50%:50% lebih cepat yaitu 46±9 detik (mean ± standar deviasi) dibandingkan induksi inhalasi menggunakan sevofluran 7 vol% ditambah oksigen 100% yaitu 61±12 detik (mean ± standar deviasi).⁹ Penelitian yang dilakukan oleh S.Y Lee et al pada tahun 2012 juga menunjukkan hasil yang sejenis. S.Y Lee et al membandingkan induksi anestesia inhalasi pada anak menggunakan teknik *single-breath vital capacity*, antara sevofluran 8 vol% ditambah oksigen 100% dengan sevofluran 8 vol% ditambah oksigen 40% dan N₂O 60%.¹⁶ Laju induksi anestesia pada kelompok sevofluran 8 vol% ditambah oksigen 40% dan N₂O 60% lebih cepat yaitu 53.6±16.1 detik, sedangkan pada kelompok sevofluran 8 vol% ditambah oksigen 100% yaitu 63.5±16.1 detik.¹⁰ Perbedaan laju induksi antara penelitian ini dengan penelitian Dubois et al dan S.Y Lee et al, kemungkinan disebabkan oleh

perbedaan premedikasi yang diberikan. Penelitian yang penulis lakukan, memberikan premedikasi oral midazolam 0,25 mg/KgBB ditambah ketamin 3 mg/KgBB, sedangkan penelitian yang dilakukan Dubois et al, menggunakan premedikasi midazolam rektal 0,3 mg/kgbb, dan penelitian yang dilakukan oleh S.Y Lee et al, tidak memberikan premedikasi apapun. Disamping itu perbedaan metode penelitian (konsentrasi sevofluran, konsentrasi N₂O) tentu juga akan membuat perbedaan laju induksi anestesia.

Insidens komplikasi yang diteliti pada penelitian ini adalah kejadian desaturasi, eksitasi, laringospasme, dan *breath holding*. Insidens desaturasi tidak ditemukan pada penelitian ini, baik di kelompok A maupun kelompok B. Hasil penelitian yang serupa ditemukan pada penelitian Lin N dan Li T yang melakukan penelitian mengenai efektivitas dan keamanan induksi sevofluran, pada anak yang menjalani operasi katarak. Pada penelitian ini juga tidak terdapat insidens desaturasi. Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian lain yang dilakukan oleh S.Y Lee et al dimana tidak terdapat komplikasi desaturasi pada penelitian mereka.^{10,11}

Untuk insidens eksitasi, dalam penelitian ini nampaknya penambahan N₂O memiliki efek menurunkan eksitasi, walaupun ternyata perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hasil ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh S.Y Lee et al, yaitu penambahan N₂O menghasilkan insidens eksitasi yang lebih sedikit dibandingkan kelompok oksigen.¹⁰ Penelitian oleh Dubois et al juga menunjukkan hal serupa, insidens eksitasi lebih sedikit pada kelompok sevofluran ditambah N₂O 50% yaitu sebesar 25% dibandingkan dengan kelompok sevofluran ditambah oksigen 100% yaitu sebesar 56,5%.⁹ Secara teori penyebab terjadinya eksitasi saat induksi dengan sevofluran masih belum jelas. Banyak penelitian yang menghubungkan eksitasi dengan munculnya pola epileptikum pada pemeriksaan EEG pasien yang menjalani induksi anestesia dengan sevofluran.¹² Pola epileptikum pada EEG diduga disebabkan oleh perubahan kadar sevofluran pada tempat kerjanya di otak, dimana *gamma amino butyric acid* (GABA)

akan memberikan sinyal yang tidak seimbang antara efek inhibisi dan eksitasi pada level neuron.¹³ Mekanisme N₂O dalam menurunkan eksitasi masih belum dapat dijelaskan.¹²

Komplikasi laringospasme pada penelitian ini tidak ditemukan di kedua kelompok. Satu kasus laringospasme terjadi setelah pasien mencapai induksi anestesia, sehingga tidak dianggap sebagai satu kejadian. Insidens laringospasme pada penelitian S.Y Lee et al dan Lin N dan Li T juga jumlahnya sedikit dan tidak signifikan.^{10,11} Komplikasi *breath holding* pada penelitian ini ditemukan pada 2 orang di kelompok A (4,9%) sedangkan tidak ditemukan komplikasi *breath holding* pada pasien-pasien di kelompok B. Hasil ini tidak menunjukkan kemaknaan yang bermakna.. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian S.Y Lee yang menemukan insidens *breath holding* tidak berbeda bermakna antara kelompok yang menggunakan N₂O maupun tidak.¹⁰ Begitu juga Lin N dan Li T, serta Yurino M dan Kimura H, yang pada penelitian mereka tidak mendapatkan pasien yang mengalami komplikasi *breath holding*.^{13,14}

Insidens yang sangat kecil pada komplikasi desaturasi, laringospasme, dan *breath holding* disebabkan oleh sifat dari sevofluran yang tidak menyengat dan tidak mengiritasi jalan napas, sehingga membuat proses induksi menjadi lebih mulus.^{15,16}

Respons hemodinamik antara kedua kelompok meliputi respons laju nadi, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik. Baik pada kelompok A maupun kelompok B menghasilkan respons serupa, yaitu mengalami peningkatan laju nadi antara 1 menit sebelum induksi dibandingkan laju nadi saat induksi tercapai. Peningkatan laju nadi ini masih dalam variasi perubahan 20% dari nilai awal. Persentase kenaikan antara kedua kelompok pun tidak berbeda bermakna secara statistik, dengan nilai p=0,58 menggunakan uji t tidak berpasangan. Hal ini bisa dipahami mengingat secara teori, sevofluran memiliki sifat meningkatkan laju nadi dalam besaran yang bervariasi.^{15,17,18,19,20} Pada penelitian ini kelompok B mengalami peningkatan persentase laju nadi sedikit lebih besar dibandingkan kelompok A walaupun secara

statistik tidak signifikan hal ini mungkin disebabkan karena N₂O sendiri juga memiliki sifat merangsang simpatis, sehingga dapat terjadi peningkatan laju nadi akibat persangsangan oleh katekolamin.^{15, 17-19} Hasil penelitian serupa juga dialami oleh S.Y Lee et al berupa peningkatan laju nadi antara saat induksi dan 1 menit setelah induksi dengan sevofluran baik pada kelompok dengan N₂O maupun tanpa N₂O.¹⁰ Lerman et al pada penelitiannya juga mendapatkan hasil peningkatan laju nadi setelah induksi dengan sevofluran pada anak usia 3-5 tahun dan 6-12 tahun.²⁰ Pada penelitian ini, didapatkan penurunan tekanan darah, baik sistolik, maupun diastolik antara 1 menit sebelum induksi, dengan saat induksi tercapai. Persentase penurunan sistolik dan diastolik antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Tekanan darah dipengaruhi secara langsung oleh *cardiac output* dan resistensi vaskular. Kedua komponen tersebut dipengaruhi secara langsung oleh gas anestetik inhalasi, yang bisa bekerja secara langsung pada jantung dan otot-otot polos pembuluh darah. Sevofluran dalam hal ini berperan dalam menurunkan tekanan darah, walaupun dalam derajat yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan isofluran ataupun halotan.^{17,21} Penambahan N₂O pada sevofluran pada penelitian ini ternyata tidak menunjukkan penurunan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik secara signifikan. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Tardelli M.A et al yang menunjukkan adanya penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik antara sebelum induksi, dan saat induksi tercapai, walaupun secara statistik signifikan, namun perubahan tekanan darah tidak melebihi 20% dari tekanan darah awal.²²

Penggunaan N₂O memang masih merupakan suatu kontroversi dalam praktik sehari-hari saat ini, karena keuntungan-keuntungan maupun kerugian-kerugian yang bisa ditimbulkannya. Penelitian ini menunjukkan bahwa N₂O memiliki keuntungan bila digunakan pada induksi inhalasi anak, karena terbukti dapat mempercepat laju induksi anestesia, selain itu respons hemodinamik dan komplikasi yang terjadi selama induksi anestesia inhalasi pun tidak berbeda bermakna antara menggunakan N₂O maupun tidak. Penggunaan N₂O setelah induksi

(masa pemeliharaan), dapat dihindari, selama kita dapat melakukan pemeliharaan kedalaman anestesia, memberikan analgetik yang adekuat, sehingga dapat menghindari semua efek samping yang merugikan dari N₂O

Sebagai kesimpulan, laju induksi inhalasi pada anak dengan menggunakan N₂O lebih cepat dibandingkan tanpa menggunakan N₂O. Respons hemodinamik dan insidensi komplikasi tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

DAFTAR REFERENSI

1. E.K Motoyama, B.J Gronert, G.F Fine. Induction of Anesthesia and Maintenance of the Airway in Infants and Children. In Motoyama & Davis: Smith's Anesthesia for Infants and Children, 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p319-26
2. Baum VC, Yemen TA. Immediate 8% sevoflurane induction in children: a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane. *Anesthesia and Analgesia*. 1997 Aug;85(2):313-6
3. Lerman J. Inhalational anesthetics. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14:380-383.
4. O'Shea H, Moultrie S, Drummond G.B. Influence of Nitrous Oxide on Induction of Anesthesia With Sevoflurane. *British Journal of Anesthesia*. 2001;87(2):286-8.
5. Myles P.S et al. Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major Surgery. *Anesthesiology*. 2007; 107:221-31
6. Smith J. Nitrous Oxide in Ambulatory Anaesthesia: Does It Have a Place in Day Surgical Anesthesia or is Just a Threat for Personnel and the Global Environment?. *Curr Opin Anaesthesiology*. 2006;19(6):592-6.
7. Baum V.C, Willschke H, Marciano B.(2012) Review Article: Is Nitrous Oxide Necessary In the Future?. *Pediatric Anesthesia*. 2012; 981-7
8. G. Sehgal, N. Gravenstein, Y. G. Peng, Optimal Technique for Priming the Circuit for Inhalation Induction with Sevoflurane in 70% N₂O. *Anesthesiology*. 2006;105:A950
9. Dubois M.C, Piat V, Constant I, Lamblin O, Murat I. Comparison of three techniques for induction of anaesthesia with sevoflurane

- in children. *Paediatric Anaesthesia*. 1999; vol(9):19-23
10. Lee S.Y, Cheng S.L, Ng S.B, Lim S.L. Single-Breath Vital Capacity High Concentration Sevoflurane Induction in Children: With or Without Nitrous Oxide?. *British Journal of Anesthesia*. BJA Advance Access Published September 17, 2012, doi:10.1093/bja/aes319
 11. Lin, N, Li, T. Anesthetic effectiveness and safety of general anesthesia with sevoflurane inhalation during cataract surgery in children. *Adverse Drug Reaction Journal*. 2011;Vol 13 (2):69-72
 12. F.Veyckemans. Excitation and Delirium during Sevoflurane Anesthesia in Pediatric Patients. *Minerva Anestesiologica*. 2002; Vol 68 (5): 402-5
 13. ConreuxFetal.(2001).Electroencephalographic of Sevoflurane in Pediatric Anesthesia: prospective study of 20 cases. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001 20 ; vol(5):438-45
 14. Yurino M, Hitomi K. Induction of Anesthesia with Sevoflurane, Nitrous oxide,and Oxygen: A Comparison of Spontaneous Ventilation and Vital Capacity Rapid Inhalation Induction (VCR II) Techniques. *Anesthesia Analgesia*.1993; vol 76:596-01
 15. E.K Motoyama, B.J Gronert, G.F Fine. *Pediatric Intraoperative and Postoperative Management: Pharmacologic Agents*. In Smith's Anesthesia for Infants and Children, 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2006 p368-71
 16. Delgado L.H, Ostroff R.D, Rogers S.A. Sevoflurane: Approaching the Ideal Inhalational Anesthetic A Pharmacologic, Pharmacoeconomic, and Clinical Review. *CNS Drug Reviews*. 2001; Vol.7 No.1 pp48-120.
 17. Morgan G.E, Mikhail M.S, J. Murray M. *Inhalation Anesthetics*. In Lange Clinical Anesthesiology 4th ed.. New York: McGraw-Hill; 2006 p155-178
 18. Edmon I, Elger I. Inhaled Anesthetics: Mechanism and Actions. In Miller's Anesthesia 7th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.p539-60
 19. Stoelting R.K, Hilier S.C. *Inhaled Anesthetics*. In Handbook of Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2006 p43-79
 20. Lerman J et al. Pharmacology of Sevoflurane in Infant and Children. *Anesthesiology*. 1992; Vol 80:814-24
 21. Ebert T.J,Harkin C.P, Muzi M. Cardiovascular Responses to Sevoflurane . *Anesthesia Analgesia*. 1995; Vol 81 (65): suppl 115-225
 22. Tardelli M.A et al Effect of Nitrous Oxide on the Induction and Recovery Times of Halothane and Sevoflurane in Pediatric Patients. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2001; Vol.51 No.4 Julho-Agosto.
-