

DERLEME**ANESTEZİDE XENON:
GEÇMİŞ VE GÜNÜMÜZ****Mehmet Emin ORHAN****GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı****ÖZET**

Xenon renksiz, kokusuz, tatsız ve tek atomlu bir gazdır. Sıvı havanın fraksiyone distilasyonundan elde edilir. Uzun zamandır anestetik olarak bilinmektedir. Xenon anestezi bir çok deneysel klinik çalışmada değerlendirilmiş, emniyetli ve etkili özelliğinin yanı sıra ideal bir anesteziğin bir çok özelliğine sahip olduğu ortaya konmuştur. Anestetik etkisinin yanında, analjezik ve özellikle beyin ve kalpte önemli oranda organ koruyucu etkiler göstermektedir. Çevre dostudur ve ozona zarar verici etkisi yoktur, ancak maliyeti nedeniyle klinik pratikte sınırlı kullanılmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Xenon; Anestezi

SUMMARY**XENON IN ANESTHESIA: PAST AND PRESENT**

Xenon is a colorless, odorless, tasteless monatomic gas. It is manufactured by fractional distillation of liquid air. It has long been recognized that xenon is an anesthetic. Xenon anesthesia has been evaluated in many experimental clinical trials that have demonstrated its safe and effective profile and also has many of the properties of an ideal anesthetic. Besides these anesthetic effects, xenon has been shown to exert analgesic, substantial organoprotective properties, especially in the brain and the heart. It is environmentally friendly and does not have ozone depleting properties. However the limited use xenon in clinical practice is related to high cost.

KEYWORDS: Xenon; Anesthesia

Xenon (Xe) yunanca "xenos"dan köken alır ve "yabancı" anlamındadır. İngiliz kimyacılar William Ramsey ve Morris W. Travers tarafından 1898 yılında izole edilmiştir. Atmosferde % 0.0000087 oranında ve 50 m³ havada ise sadece 4 mL oranında doğal olarak bulunmaktadır. Havanın kademeli olarak damıtılmasıyla elde edilmektedir. Tıp alanında inhalasyon anesteziği olarak ve klinik radyolojide görüntüleme kullanılırken, lazer, X-ray tüpler, yüksek kaliteli lambalar, reflektörler ve uzay endüstrileri de diğer kullanım alanlarıdır. Yılda ortalama 10 milyon L üretilmekte ve bunun 1 milyon L'si tıbbi amaçla, 0.5 milyon L ise anestezi kullanılmaktadır (1-5).

Xenon'un anestetik özelliği ile ilgili bilgiler 1939 yılından beri derin su dalgıçları üzerindeki etkilerinden dolayı bilinmektedir (4, 6). İlk defa 1946'da Lawrence ve ark. (7) inert (eylemsiz) gazların fareler üzerindeki etkilerini çalışmışlar ve Xe'nin narkotik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. 1951'de Cullen ve Gross (8)

81 yaşında erkek orşektomi ve 38 yaşında kadın tüp ligasyonu ameliyatına alınan iki olguda % 80-20 xenon-oksijen karışımının solutulması ile uygun anestezi koşulları sağlayabilmişlerdir. Erkek hastada 3. dk'da bilinç kaybı, 10. dk'da ise cerrahi uyarıya yanıtızlık sağlanırken, kadın hastada 5. dk'da bilinç kaybı 10. dk'da ise cerrahi uyarıya minimal yanıt alınmış ve bu nedenle anesteziye 50 mg iv meperidin eklenmiştir. Her iki hastada da vital bulgular stabil seyretmiş ve ameliyatlar sorunsuz olarak bitirilmiştir. Anestezi uygulamasının kesilmesinden 2 dk sonra hastalarda; yer, zaman, kişi oryantasyonun iyi ve derlenmenin sorunsuz olduğu bildirilmiştir.

Bu tarihten günümüze kadar Xe ile ilgili yapılan pek çok çalışmada, birçok avantajından söz edilse de günlük anestezi uygulamasına henüz girememiştir. Bunun en önemli nedeni ise üretiminin güç ve maliyetinin yüksek olmasıdır (9, 10). Ancak son yıllarda artan bir ilgi ile Xe

yeniden gündeme gelmiş, 2000 yılında Rusya'da, 2005 de Almanya'da anestezi olarak kullanım için onay almıştır. Bu ülkeler yanında Hollanda ve İsveç klinik uygulamada kullanmış, yakın zamanda ise diğer Avrupa ülkelerinde ve kuzey Amerika kıtasında onay alacağı ümit edilmektedir (2, 11).

Niçin Xenona ilgi artmaktadır? Uzun yıllardır bilinen, ancak son yıllarda üzerinde önemle durulan gerçek, kullanılan ve salınan gazların sera etkisi ile oluşturdukları çevresel kirlilik ve global ısınmadır. Ozon tabakasına zararlı etkileri nedeniyle, klorlu hidrokarbonların salınımı 2030 yılından itibaren uluslar arası anlaşma ile yasaklanacaktır. Desfluran ve sevofluran gibi anestezi flo-rinli hidrokarbonlar olarak ozon tabakasına daha az zarar verseler de, bunların sera gazı etkisi oluşturma kapasite-leri karbondioksitten 10 kat daha fazladır. 1997 yılında Kyoto Konferansı ile gaz salınımının azaltılmasına yöne-lik düzenlemeler ortaya konulmuştur. N₂O anestezi ve taşıyıcı bir gaz olarak uzun zamandır ve yaygın olarak klinik anestezi uygulamalarında kullanılmaktadır. An-cak ozon tabakasına zararlı etkileri ve sera gazı etkisi nedeni ile aynı konferansta kullanımı kısıtlanacak olan başka bir gazdır (4). N₂O moleküller temelde karbondi-oksitten 230 kez daha fazla sera gazı etkisine sahiptir. Global ısınmanın yaklaşık % 0,1'inden, atık anestezi olarak ortama salınan N₂O sorumlu tutulmaktadır. Duru-mu daha da kötüleştiren ise N₂O'nun atmosferdeki kalış süresinin yaklaşık 120 yıl olmasıdır (9). Diğer yandan ameliyathane çalışanlarının volatil anesteziğe sürekli maruz kalma problemi henüz çözülebilmemiş değildir. Vo-latil anesteziğe sürekli maruz kalanlarda ise bunların teratojenik, mutajenik etkileri halen tartışılan konulardır. Bu nedenle çalışma ortamlarındaki volatil anestezi konsantrasyonlarının tamamıyla sıfırlanması hedeflenen amaçlardır (4). Xenonun yeniden gündeme gelmesinde, anestezi olarak avantajlarının yanı sıra, belki de en önemli etkenlerden bir tanesi ozon tabakasına zarar ver-memesi ve sera gazı etkisinin olmamasıdır (3).

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Xenon renksiz, kokusuz, tatsız, yanıcı ve patlayıcı olmayan, anestezi özelliğe sahip monoatomik (tek atomlu) bir gazdır. Atom numarası 54 ve moleküller ağırlığı 131,3'tür. Buharlaşma derecesi -111,9 °C, kay-nama derecesi -107,1 °C dir. Havadan 4, N₂O'dan ise 3.4 kez daha yoğundur. Kan/gaz partiyon katsayısı 0.115, yağ/su çözünürlük katsayısı 20'dir. Kauçuk ve si-likonlardan süratle difüze olur, bu nedenle rutin anestezi uygulamalarında önemli oranda kayba uğrar. Silikon-dan yapılmış solunum sistemlerindeki kayıp oranı 750 mL/saattir (1, 2).

İndüksiyon ve derlenme

Xenon farklı anesteziyle karşılaştırıldığı, indük-siyon ve derlenmeyi değerlendiren geniş çok merkezli çalışmanın da olduğu çalışmalar yayınlanmıştır. Diğer inhalasyon anestezi (N₂O; 0.47, sevofluran; 0.65, desfluran; 0.42) göre son derece düşük kan/gaz partiyon katsayısına (0.115) sahip olması nedeniyle Xe anes-tezisinde indüksiyon ve derlenme daha hızlıdır. Xenon ve sevofluran inhalasyonu ile yapılan karşılaştırmalı ça-lışmada, indüksiyon süresi Xe ile (71±21 saniye) se-vofluran'a (147±59 saniye) göre daha hızlı bulunmuştur (12). Hava yolunu irrite etmemesi nedeniyle sakin ve yu-muşak bir indüksiyon sağlar (3). Xenon ile aynı MAK konsantrasyonlarında N₂O/izofluran ve N₂O/sevofluran anestezi göre derlenme 2-3 kat daha hızlı bulun-muştur, ayrıca Xe'de derlenmenin yumuşak, sorunsuz ve rahatsızlık vermeden sağlanabildiği bildirilmiştir (13). Dingley ve ark. (14) derlenme süresinin, Xe anes-tezisinde propofol anestezi göre anlamlı derecede kısa olduğunu bildirmiş, buna karşın Coburn ve ark.nın (15) çalışmasında her ikisi arasında derlenme sürelerin-de anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak yoğun bakımda sedasyon amacıyla Xe ve propofolün karşılaştırıldığı ça-lışmada Xe ile derlenmenin daha hızlı olduğu gösteril-miştir (16). Yaşlılarda Xe ve desfluranın kognitif fonksiyonlar ve derlenme süreleri üzerine etkilerinin araştırıldı-ğı çalışmada kognitif fonksiyonlar için fark bulunamaz-ken, derlenme süresi xenon anestezi desflurana göre anlamlı oranda kısa bulunmuştur (17). Derlenme süresi-nin anestezi süresi ile ilişkisinin değerlendirildiği çalış-mada; derlenme süresinin anestezi süresinden bağımsız olduğu ve anestezi süresi ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (18). Diğer volatil ajanların aksine nondepo-larizan kas gevşeticilerin etkisini artırmaz (5, 19).

Xe'nin minimum alveolar konsantrasyonu (MAK) ilk çalışmada 0.71 olarak bildirilmiştir (8). Daha sonraki çalışmalarda yaklaşık değerler bulunmuş, orta yaş grup popülasyonda % 63 olarak tespit edilmiştir. Diğer volatil anestezi farklı olarak cinsiyete bağlı MAK oran-larında farklılıklar vardır. Bu değer kadınlar için % 51, erkekler için % 69'dur (20-22). MAK uyanma değeri 0.46 dir ve N₂O (0.61) ile sevofluran- izofluran (0.35) değerleri arasındadır (23).

Organ sistemlerine etkileri

Solunum sistemi

Santral etki ile solunum sayısını düşürerek apneye neden olur. Solunum oranında düşmeye kompanzatuvar yanıt tidal volüm artışıdır ve dakika ventilasyonu mini-mal oranda değişir. Bu diğer anesteziğin solunumsal

etkilerinden farklıdır. Diğer anestezi ajanlarla solunum oranı artarken tidal volüm ve dakika ventilasyonu azalır (2). Yüksek yoğunluk ve vizkoziteye sahip olması nedeniyle hava yolu rezistansını artırma olasılığı teorik olarak mümkündür (3, 24). Ancak Xe ile yapılan çalışmalarda akciğer mekanizmasında çok hafif bozulmalara neden olması nedeniyle yaşlı hastalarda ve kronik akciğer hastalıklarında da emniyetle kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır (2, 20). Diffüzyon hipoksisi tartışmalıdır. Ancak Xe'nin kan-gaz partiyon katsayısının çok düşük olması nedeniyle alveoler diffüzyonu nitroz okside göre daha yavaş olacaktır. Domuzlarda yapılan kan gazı çalışmalarında xenon anestesizinden derlenme sürecinde diffüzyon hipoksisi olmadığı bildirilmiştir (2). Diğer volatil anestezi ajanlarından farklı olarak nöromusküler iletiyi baskılamaması nedeniyle diyafragma kontraksiyonunu etkilememektedir (25).

Kardiyovasküler sistem

Gönüllülerde, kardiyovasküler ve non kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda Xe anestesizinde, miyokard kontraktilesi, kardiyak indeks, kan basıncı veya sistemik vasküler rezistansta anlamlı bir değişiklik görülmemiş ve kardiyovasküler stabilite sağlanmıştır (2, 4, 24, 26). % 50 MAK ve subanestezi konsantrasyonlarda plazma adrenalin konsantrasyonu düşük bulunmuştur (4). Hayvan modellerinde, günümüzde rutin kullanılan anestezi ajanlarının izole ventriküler kas hücrelerinde iyon akımını baskılamalarına karşın, % 80 konsantrasyonda test edilen Xe'nin kardiyak kalsiyum, sodyum ve potasyum iyon kanalları üzerine inhibe edici etkileri bulunamamıştır (2, 20). Kalp atım hızını düşürdüğü ve ritimde değişiklik yaptığı konusunda yayınlar mevcuttur, etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (2, 24). Ancak sempatik ve parasempatik sistemde iletimi baskıladığı ve otonomik direkt miyokardiyal ve indirekt katekolaminerjik sistemin birlikte etkileri ile kardiyostabilitenin sağlandığı düşünülmektedir (23). Bunun yanında tavşan ve rat kalbinde yapılan *invivo* çalışmalarda; Xe'nin koroner arter oklüzyon sonrası erken reperfüzyon döneminde infarkt alanını azaltarak kardiyoprotektif etkisinin olduğu ve iskemi öncesinde solutulmasıyla, miyokard iskemi alanında anlamlı azalma yaparak uygun koruyucu ön koşulları oluşturmada yararlı olduğu bildirilmiştir (19).

Serebral kan akımı

Hayvan çalışmalarında Xe, diğer anestezi ajanlara (halotan) göre kardiyak output ve beyin, karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sisteme olan bölgesel kan akımını artırır. Serebral kan akımındaki artışın diğer organlara

göre daha büyük oranda olduğu gösterilmiştir (2). Sağlıklı gönüllülerde de değişik konsantrasyonlarda serebral kan akımını artırır (3). Akut kafa travmalı hastalarda intrakranial basınçta artışa, serebral perfüzyon basıncında ise düşmeye neden olur. Ancak serebral oligemi veya iskemi etkisi yoktur (2, 3, 23). Serebral kan akımındaki artış orta derecede hiperventilasyon ile düşmektedir. Bu bilgiler ışığında nörocerrahi için ya da intrakranial basıncı artmış hastalar için kullanımı henüz tartışmalıdır (2, 3).

Renal ve Hepatik sistem

Akciğerlerden atılımı nedeniyle hepatic ve renal sistem tarafından herhangi bir değişikliğe uğratılmaz (23). Renal ve hepatic sistem fonksiyonlarını bozmaz (19). Bu nedenle renal ve hepatic sistem fonksiyonları kötü olan cerrahi ve yoğun bakım hastalarında tercih edilebileceği kanısı vardır (23). Diğer inhalasyon anestezi ajanlarının rejyonel kan akımını azaltmaları ve doku hipoksisi için potansiyel bir risk taşımaları nedeniyle, özellikle transplantasyon anestesizi için ilginç bir seçenek gibi görünmektedir (20).

Endokrin sistem

Kontrollü çalışmalarda, Xe verilen hastalarda daha az analjezik gereksinimi olmasına karşın cerrahiye stres yanıtı değişmemektedir. Kontrol grubu (N₂O+O₂) ve Xe grubunun her ikisinde de cerrahiye bağlı ACTH, kortizol ve prolaktin düzeylerinde artış olmuştur (2).

Toksisite

Hayvan çalışmalarında toksik etkiler araştırılmıştır. Uzun süreli xenon anestesizine maruz bırakılan köpeklerde yapılan biyokimyasal, hematolojik ve morfolojik incelemelerde toksik bir etkiye rastlanmamıştır (2). Mutajenik ve karsinojenik etkiye sahip değildir (1, 23). Gebe farelerde yapılan çalışmalarda embriyotoksik ve teratojenik etki bulunmamıştır. Xenon orta derecede immün yanıtı arttırmaktadır (1). Alerjik değildir (23). Anestezi mekanizmasını araştıran bir çalışmada, platelet agregasyonunun N₂O tarafından inhibe edilmesine karşın, Xe tarafından artırıldığı bulunmuştur. Ancak bu etki 2 atmosfer basınç ve üzerinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle bu etki ancak özel gaz karışımı sağlayan derin su dalgıçları için önemli olabilir (2).

Malign Hipertermi

Malign hipertermiye (MH) yatkın domuzlarda MH'yi tetiklemediği ve emniyetli olduğu gösterilmiştir (1, 3). Malign hipertermiye yatkın hastalardan alınan kas örnekleri Xe'ye maruz bırakılmış, MH'yi tetikleyebileceğine dair bir kanıt bulunamamıştır (2).

Metabolizması ve Eliminasyonu

Xenon özel koşullar altında durağan bir gazdır. Ancak reaktif elementlerle bazı bileşikler oluşturmasına sahiptir. Xe'nin anestezi olarak herhangi bir biyokimyasal reaksiyona girmesi çok zor bir olasılık olmakla birlikte, bu olasılık tamamıyla ihmal edilemez. Xenon'un asıl eliminasyonu akciğer yoluyla (2).

Etki Mekanizması

Xenon'un anestezi, analjezik ve organ koruyucu etkileri ve olası mekanizmaları Preckel ve ark. nin derlemesinde oldukça ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır (27). Xe'nin anestezi etkisinin asıl olarak NMDA reseptörlerinin yarışsız inhibisyonu ile, daha küçük bir etkiyle de GABA veya non NMDA reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir (23). % 80 konsantrasyonda Xe, NMDA kaynaklı akımın % 60' ını inhibe eder (19). Bu sonuçlar Xe'nin presnaptik etkilerinin minimal düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu görüşü kalp dokusunda bulunan voltaja duyarlı iyon kanallarının, klinik Xe uygulaması ile etkilenmemesi de desteklemektedir (1). Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin anestezi ajanlara yüksek duyarlılık göstermesi ve xenonun nikotinik asetilkolin reseptörlerini geri dönüşlü inhibe etmesine karşın (1, 27), inhibisyonun anestezi için çok önemli olduğu düşünülmektedir (27). Üzerinde daha önemle durulan başka bir mekanizma ise xenon'un potasyum kanallarından TREK-1 kanallarını aktive ederek, nöronal hiperpolarizasyona neden olması ve hücre uyarılabilirliğini azaltmasıdır (23). Anestezi etkiden asıl olarak bahsedilen mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Ancak bu etkide rol oynayan başka mekanizmalarda vardır. Plasma membran Ca^{+2} -adenozin trifosfat (PMCA) pompa sistemi nöron stoplazmasındaki Ca^{+2} regülasyonundan sorumludur. Xe bu sistemi inhibe ederek nöronal kalsiyum konsantrasyonunda artışa yol açar ve hücre uyarılabilirliği azalır (27).

Xenonun antinosiseptik etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak NMDA reseptör antagonisti olması nedeniyle analjezik etkisinin bu mekanizma ile olabileceği bildirilmektedir (27). Klinik bir çalışmada N_2O ile benzer analjezik özellik göstermekle birlikte (10), N_2O ile analjezik etki mekanizmaları farklıdır (23). Analjezik etki N_2O ' dan 1.5 kat daha etkin bulunmuştur. Ancak gönüllüler üzerinde yapılan bu çalışmada aşırı bulantı ve kusmaya neden olmuştur (10). Yoğun bakımda sedasyon amacıyla Xe (MAK % 27-45) kullanılan hastalarda, propofol (0.5 mg/kg/saat) grubuna göre alfentanil tüketimi anlamlı oranda düşük bulunmuştur (16).

Nöroprotektif Etki

Xenon'un nöroprotektif bir ajan gibi etki gösterdiği akut nöronal travmalarda hayvanlardan elde edilen ilk verilerle ortaya konmuştur (11). İnvivo ve invitro çalışmalarda bu etki gösterilmiştir (28). Serebral arterlerde geçici oklüzyon ile fokal iskemi oluşturulmuş farelerde, Xe ile N_2O 'ya göre total, kortikal ve subkortikal infarkt alanlarında anlamlı oranda azalma bulunmuştur (29). Kardiyak arrest oluşturulan domuz çalışmasında, xenon anestesinin total intravenöz anesteziye göre daha az nöronal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (30). Her ne kadar çalışmaların çoğu Xe'nin emniyetli bir ajan olduğuna işaret etse de, nöroprotektif etkisi konusunda karşı görüşler de bulunmaktadır. Serebral emboli oluşturulan ratlarda xenonun gaz kabarcıklarını büyüttüğü ve bu şekilde kardiyopulmoner bypass sonrasında nörolojik sonuçları kötüleştirebileceği kanısı vardır (11). Nitroz okside göre bu etki orta derecededir. Rat modellerinde 10 dk uygulanan %70 nitroz oksit ile kabarcıkların % 67 oranında büyüdüğü, % 70 xenon ile bu artışın % 17 olduğu gösterilmiştir (11, 31). Bir başka özelliği, travma öncesinde verilmesi ile nöron dokusunda uygun koruyucu ön koşulları oluşturarak doku hasarını azaltmasıdır (11). Her ne kadar bazı otörler hipotermik koşullarda verilen xenonun yararlı nöroprotektif etkilerinin, olası zararlı etkilerine göre daha önemli olabileceğini düşünseler de, bu konu üzerinde tartışmalar devam etmektedir.

Xenonun nöroprotektif etkisinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. NMDA reseptör aktivasyonu nöronal travmanın başlatılmasında ve hücre ölümünde önemli bir rol oynamaktadır (23, 27). Ancak NMDA reseptörlerinin inhibe edilmesinin tek başına bu etkiden sorumlu tutulamayacağı ve daha karmaşık mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir (27). TREK-1 kanallarını aktive etmesi ve antiapoptotik etki göstermesi nöroprotektif etkiyi sağladığı düşünülen diğer mekanizmalardır (23).

Maliyet

Xenon'un günümüzde fiyatı yaklaşık olarak 10-14 dolar/L'dir (2, 32). Ancak asıl belirleyici olan arz ve talepten kaynaklanan fiyat değişiklikleridir. 1980 sonlarındaki fiyat 4 dolar/L, 1998 de ise fiyat 18 dolar/L' ye kadar yükselmiştir (6). Gelecekte fiyatının ne olacağını kestirmek zordur. Ancak xenon üretimindeki teknolojik gelişmelerle birlikte fiyatın düşmesi olasıdır. Özellikle xenonun yeniden üretilmesine göre, atık gazlarda bulunan miktarının kullanıma geri kazandırılmasının maliyeti daha düşük olacaktır. Düşük eriyebilirliği nedeniyle

dokulardan emilen miktarı oldukça az olacaktır. Atık gazlarla atılan xenon konsantrasyonu % 50-60'dan daha fazladır (2, 6). Ancak düşük akımla ve yeniden solunmalı kapalı sistemlerle maliyeti düşürmek mümkün olabilir (5). Yarı kapalı sistemlerde (LMA, yüz maskesi, spontan solunum) fiyatı 1200 £/saat, düşük akımda (0.3 L/dk) 160-180 £/saattir. Xenon anestezi için tasarlanmış tamamen kapalı otomatik solunum sistemleri (Physiofleks, Gas piston, Balanced circle, Circle priming) geliştirilmiştir (2, 32).

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Emin ORHAN

GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
06018 Etlik, Ankara
Tel : 0 312 304 59 06
0 532 293 71 25
Fax : 0 312 304 59 00
e-Posta: meorhan@gata.edu.tr

KAYNAKLAR

- Sanders RD, Franks NP, Maze M. Xenon: no stranger to anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91:709-17.
- Dingley J, Ivanova-Stoilova TM, Grundler S, Wall T. Xenon: recent developments. *Anaesthesia* 1999; 54:335-46.
- Aziz TS. Xenon in anaesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2001; 39:1-14.
- Marx T, Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H. Xenon anaesthesia. *J R Soc Med* 2000; 93:513-7.
- Özköse Z. Yeni inhalasyon ajanları ve Xenon. *Anestezi Dergisi* 2006;14:219-227.
- Goto T, Nakata Y, Morita S. Will xenon be a stranger or a friend?: the cost, benefit, and future of xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:1-2.
- Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol* 1946; 105:197-204.
- Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 1951; 113:580-2.
- Goto T. Is there a future for xenon anesthesia? *Can J Anesth* 2002; 49: 335-8.
- Petersen-Felix S, Luginbuhl M, Schnider TW, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth* 1998; 81:742-7.
- Tonner PH. Xenon: one small step for anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 382-4.
- Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1157-61.
- Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology*. 1997; 86:1273-8.
- Dingley J, King R, Hughes L, et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001; 56:829-35.
- Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005; 94:198-202.
- Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med*. 2003; 31:2470-7.
- Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, et al. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2007;98:756-62.
- Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 79:595-9.
- Sanders RD, Maze M. Xenon: from stranger to guardian. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18:405-11.
- Hecker K, Baumert JH, Horn N, Rossaint R. Xenon, a modern anaesthesia gas. *Minerva Anesthesiol*. 2004; 70:255-60.
- Ruzicka J, Benes J, Bolek L, Markvartova V. Biological effects of noble gases. *Physiol Res*. 2007; (suppl.1):39-44.
- Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 2001; 94:611-4.
- Sanders RD, Ma D, Maze M. Xenon: elemental anaesthesia in clinical practice. *Br Med Bull* 2005; 71:111-5.
- Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, Ichinose F, Niimi Y, Morita S. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. *Anaesthesia*. 2004; 59:1178-83.
- Fujii Y. Respiratory effects of xenon. *Int Anesthesiol Clin* 2001; 39: 95-103.
- Wappler F, Rossaint R, Baumert J, et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2007; 106: 463-71.
- Preckel B, Weber NC, Sanders RD, Maze M, Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology*. 2006; 105:187-97.
- Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology* 2002; 96:1485-91.
- Homi HM, Yokoo N, Ma D, et al. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology* 2003; 99:876-81.
- Schmidt M, Marx T, Gloggl E, Reinelt H, Schirmer U. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology* 2005; 102:929-36.
- Benavides R, Maze M, Franks NP. Expansion of gas bubbles by nitrous oxide and xenon. *Anesthesiology*. 2006; 104:299-302.
- Tenbrinck R, Hahn MR, Gultuna I, et al. The first clinical experiences with xenon. *Int Anesthesiol Clin* 2001; 39:29-42.