

Anestetiklerin Özellikleri ve Nitroz Oksit-Oksijen-Sıvı Anestetik Anestezisinin Kısa Bir Tarihi

Dr. Ahmet UYANIK, Dr. Haydar ŞAHİNOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı ve Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

✓ Bu makalede, günümüz anestezisinde yaygın olarak kullanılan gaz ve sıvı anestetiklerin fiziksel, kimyasal, fizikokimyasal özellikleri ve tarihçesi hakkında özet bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anestetikler, Nitroz oksit, Halothane, Isoflurane, enflurane.

Properties of Anaesthetics and a Brief History of Nitrous Oxide-Oxygen-Liquid Anaesthetic Anesthesia

✓ In this paper, the physical, chemical, physico-chemical properties of the commonly used gas and liquid anaesthetics and a brief history of nitrous oxide-oxygen-liquid anaesthetic anaesthesia are reviewed.

Key words: Anaesthetics, Nitrous oxide, Halothane, isoflurane. Enflurane.

Nitroz oksit-oksijen (N_2O-O_2) kombinasyonu anestezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu karışım küçük cerrahi müdahalelerde ve doğum öncesi ve doğumda analjenik olarak kullanılabilmeyle birlikte, anestezi kapasitesinin düşük olması sebebiyle genel anestezide daha kuvvetli anestezi özelliğe sahip olan halothane, isoflurane veya enflurane gibi sıvı anestetikler ile birlikte uygulanmaktadır⁽¹⁾. Bu makalede, sözü edilen maddelerin kullanımını daha anlaşılır hale getirebilmek için yaygın olarak kullanılan anestetiklerin geliştirilmeleri, fiziksel ve nitroz oksit-oksijen-sıvı anestetik karışımı ile yapılan anestezinin tarihi hakkında özet bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Nitroz oksit-Oksijen-Sıvı Anestetik Anestezisinin Kısa Bir Tarihi

Nitroz oksitin J. Priestley tarafından 1776'da keşfedilmesi, anestezinin doğuşu olarak kabul edilmektedir. Bu maddenin fiziksel ağrıları yok ettiği ve cerrahi müdahale

leler sırasında kullanılabilmesi ilk olarak 1800 yılında H. Davy tarafından yazılan bir kitapta fikir olarak belirlenmesine rağmen bu fikrin pratik uygulamaya geçirilmesi yaklaşık yarım yüzyıl almıştır⁽²⁾. Yaklaşık 1830 yılında eterin anestetik özelliklerinin keşfedilmesi nitroz oksiti 1847 yılına kadar devre dışı bırakmışsa da bu tarihten 1878 yılına kadar geçen sürede kısa süreli operasyonlarda oksijensiz olarak çok miktarda nitroz oksit kullanılmıştır. Takip eden yıllarda nitroz oksitin oksijensiz olarak iki dakikadan fazla uygulanamayacağı, eğer uygulanırsa hastanın oksijensiz kalarak hayati tehlikeye maruz kalacağı ortaya konulmuş ve ancak hastanın hayatını devam ettirebilmesi için gerekli oksijenin ve gerekli anestezinin sağlanmasına yeterli olacak nitroz oksitin aynı anda uygulanmasıyla emniyetli bir anestezinin gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir. I.Dünya Savaşına kadar sürekli ve yeterli derinliğe sahip nitroz-oksit anestezisini geliştirmek için araştırmalar devam etmiş ve savaşın başlamasından hemen sonra nitroz oksit-

oksijen karışımı askeri amaçlarla yaralarının tedavisinde oldukça büyük miktarlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihe kadar nitroz oksit-oksijen anestezisi tıpta bu derece önemli ölçüde hiç bir zaman kullanılmamıştır⁽³⁾.

Eter ve kloroformun anestezik amaçlarla pratikte kullanılması hemen hemen nitroz oksitinki ile aynı tarihlere rastlamaktadır. Eterin anestetik özelliklerinin uzun zamanlardan beri bilinmesine rağmen istenmeyen bir takım özellikleri alternatif anestetiklerin bulunması çalışmalarına yol açmış ve sonuç olarak bu çalışmalar 1847 yılında kloroformun keşfedilmesine neden olmuştur. Bu araştırmalar daha iyi ve emniyetli anestetiklerin geliştirilmesi için bugün dahi kesintisiz devam eden bilimsel çalışmaların ilk basamağı olarak kabul edilebilir. Bu sıvı maddeler anestezik olarak cerrahi müdahalelerde 1915 yılına kadar basit ve bugün için ilkel denilebilecek aletler uygulanmış fakat hiç bir zaman nitroz oksit ile birlikte kullanılmamıştır⁽⁴⁾.

I. Dünya Savaşı sırasında, zayıf anestezik özelliklere sahip nitroz-oksit-oksijen karışımının yeterli derecede faydalı olmaması nedeniyle, cephede ciddi bir şekilde yaralanmış asker tedavisinde sadece nitroz oksit-oksijen karışımı yerine nitroz oksit-oksijen-eter karışımı kullanılmaya başlanmıştır. Savaş sırasında yapılan bu uygulama sıvı anestetiklerin nitroz oksit-oksijen gaz karışımı ile kullanıldığı ve bugünkü genel anestezide temel teşkil eden yeni bir dönemi başlatmıştır. Savaştan sonra bu tip uygulamaların ve gerekli cihazların sivil amaçlarla geliştirilmesi ön plana çıkmış ve bu işlem bugün de hala kesintisiz devam etmektedir.

Florlu Anestetiklerin Geliştirilmesi

İdeal anestetiklerin geliştirilmesi için

yapılan çalışmalarda ilk olarak 1930 yılında siklopropan klinik pratiğe geçirilmiştir. 1930 ve 1940 lı yılların sonlarına doğru anestezik amaçla bir çok eter bileşiği geliştirilmesine rağmen yanıcı olmaları ve siklopropana karşı üstünlük sağlayamamalarından dolayı pratik uygulama alanı bulamamışlardır. 1950 yılına kadar bu konuda kantitatif bir gelişmenin olmaması iki temel amaca ulaşamamasından kaynaklanmaktadır. Bu amaçlardan birincisi geliştirilen anestetiğin yanıcı olmaması ve ikincisi de toksite göstermemesidir. Bir maddeye klor atomu bağlayarak yanıcı özelliği azaltılabilir, fakat bu ekleme maddenin toksitesini arttırdığı için bilim adamlarına cazip gelmemiştir. Karbon ve flor atomunun birleştirilmesi işleminin maliyetinin yüksek olması, klor atomu yerine daha az toksite gösteren flor atomunun eklenmesi alternatifini de uzun süreler engellemiştir⁽⁵⁾.

Nükleer araştırmalarda flor kimyasının yakından ilgili olması nedeniyle atom bombasının geliştirilmesi flor kimya teknolojisinin ihtiyaç duyduğu ekonomiyi desteklemiş ve II. Dünya Savaşından sonra ideal özelliklere sahip anestetiklerin geliştirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmıştır. Son model tekniklerin kullanıldığı bu araştırmalarda doktor, kimyacı, mühendis, fizikçi gibi bir çok uzman kadro işbirliği içerisinde görev almıştır. Bu sebeple yeni anestetiklerin geliştirilmesi tesadüfi keşiflerden daha çok yapılan ekip çalışmalarının bir ürünü olarak ortaya çıkmıştır⁽⁶⁾.

Yanıcı ve patlayıcı olmayan bir madde elde etmek için molekül içerisindeki hidrojen yüzdesi mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Halojen atomlarının hidrokarbon moleküllerine eklenmesi bu maddelerin yanıcılığını azaltıp anestezik (nartik) gücünü, uçuculuğunu ve aynı zamanda

toksitesini arttırdığı bilinmektedir. İçerisinde klor ve brom atomu da içerebilen florlanmış parafinler olarak bilinen bir grup kimyasal madde yüksek derecede kimyasal kararlılık gösterirler. Karbon ve flor arasındaki kuvvetli bağ atomunun kimyasal olarak son derece pasif olmasına yol açar. Bir bileşiğin kimyasal olarak inert olması metabolik olaylarda yer almasını güçleştireceğinden toksite riskini azaltacaktır. Bu sebeple halojenlenmiş hidrokarbonlar, özellikle florlu hidrokarbonlar, bu yapıdaki anestetiklere potansiyel bir kaynak oluşturmaktadırlar⁽⁷⁾.

Bu şekilde yapılan planlı çalışmalar ilk olarak halothane, arkasından fluroxen, metoxyflurane, enflurane ve isoflurane gibi florlanmış eterlerin sentezlenmesine yol açmıştır. Yıllar boyunca bir çok anestetik madde denenmiş, fakat bunlardan ancak 4-5 tanesi bu gün hayatta kalabilmiştir. Şekil 1 de tarih boyunca kullanılan çeşitli anes-

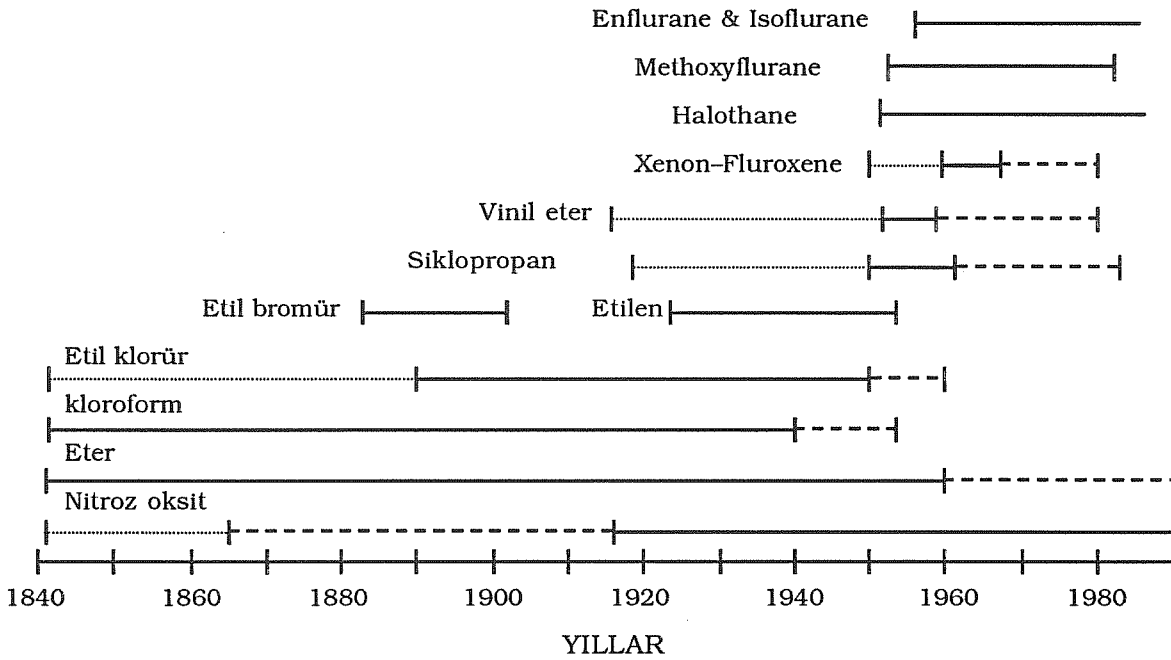
tetikler ve kullanıldıkları periyotlar gösterilmiştir. Şekildeki nokta çizgiler anestetik olarak bilindiği yıllarda, düz çizgiler klinik uygulama yıllarını, kesiksi çizgiler tamamen bırakılmasına kadar geçen sürede zaman zaman kullanıldığı yılları, devam eden çizgiler ise maddenin bugün klinik kullanımda olduğunu göstermektedir⁽⁸⁾.

Bu gün gelişmiş ülkelerde yaygın olarak nitroz oksit-oksijen karışımı ile birlikte kullanılan sıvı anestetikler: halothane, enflurane ve isoflurane'dir. Ne enflurane nede isoflurane anestetik emniyet açısından halotane karşı üstündür⁽⁹⁾, fakat maliyet olarak enflurane klinik uygulamalarda isoflurane karşı tercih edilmektedir⁽¹⁰⁾.

Anestetiklerin Fiziksel Özellikleri:

Nitroz Oksit

Nitroz oksit tahriş edici olmayan, hoş kokulu, renksiz, tatsız ve rutin olarak kullanılan tek anorganik gazdır. Çok eski olmasına rağmen ihtiyaç duyulan ve bir



Şekil-1: Tarih boyunca kullanılan anestetikler ve kullanım periyotları

çok ideal özelliği taşımakla birlikte en büyük yetersizliği zayıf anestetik özellik göstermesidir ve bu özelliği onun daha etkili anestetik katkıları için bir taşıyıcı gaz rolü üstlenmesine neden olmuştur. Molekül ağırlığı 44.01, yoğunluğu 1.527 (hava=1.0 °C) ve kırılma indisi 1.00047 (20°C, 1 atm)dir. Nitroz oksit molekülü Pauli tarafından önerildiği gibi çizgiseldir. Literatürde halkalı bir yapı⁽¹¹⁾ bulunmakla birlikte bu yapıyı destekleyecek herhangi bir deneysel delil bulunmamıştır. Kritik sıcaklığın yüksek (36.43°C) olması sebebiyle 28°C de 50 atmosferin altında kolaylıkla berrak ve renksiz sıvı (kaynama noktası -89°C) haline dönüştürülerek silindirler içerisinde bu şekilde depolanır. Normal şartlar altında kararlıdır ve kalızörlerin yokluğunda saf nitroz oksitin 650°C sıcaklığın altında bozulması oldukça yavaştır ve kendisi yanıcı olmamakla birlikte içerdiği oksijen yanmayı destekler (3,12). -88.5°C ile 36.5°C arasındaki herhangi bir sıcaklıkta nitroz oksitin buhar basıncı

$$\log_{10} P = A + [B/T] + C \log T + DT, \text{ mm Hg}$$

dekleminden hesaplanabilir. Burada A=54.061, B=1894.7, C=19.406, D=16.572x10⁻³ olarak verilmektedir.

Halothane

Halothane (2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan), 1956 yılında sentezlenmiş ve test edilerek aynı yıl klinik kullanımına başlanmıştır. Florlu bir hidrokorbondur ve flor atomu moleküle kararlılık, uçuculuk ve yanıcı olmama özelliği sağlar. Halothane ağır, renksiz, 50.2°C de kaynayan bir sıvıdır ve kloroforma benzeyen bir kokusu vardır. Buhar basıncı 20°C de 244 mm Hg olduğundan kolaylıkla buharlaşır. Kauçuk, plastik vb. içerisinde çözülür ve nemli or-

tamda alüminyum, pirinç ve kurşun gibi metallerle reaksiyona girer. Gün ışığına uzun süre maruz kaldığında HCl, HBr, klor gazı, brom radikalleri ve fosgen gibi halojenli bileşiklere parçalanır. Bu sebeple kararlılığını arttırmak için içerisine 0.01% timol eklenerek siyah şişeler içerisinde satılır. Günlük klinik uygulama şartlarındaki halothane buharlarının hava ve nitroz oksit ile karışımları patlayıcı değildir. Minimum anestetik konsantrasyonu (MAK) 0.77% olup anestezi 0.5%-2% arasındaki konsantrasyonlarda uygulanır^(6,12,13). Diğer özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

Enflurane

Enflurane (2-kloro-1,1,2,-trifloroetil diflorometil eter), bir metil etil eterdir. ilk olarak 1963 yılında sentezlenmiş ve 1966 yılında klinik uygulamaya koyulmuştur. Enflurane yoğunluğu 25°C de 1.52 olan berrak, renksiz, yanıcı olmayan bir sıvıdır. 56.5°C de kaynar ve buhar basıncı 20°C de 174 mm Hg dir. Kimyasal katkı maddesi içermez, ışıktan etkilenmez ve anestezide kullanılan cihazların yapıldığı metallerle reaksiyona girmez. Minimum anestetik konsantrasyonu 1.68% olup %70 nitroz oksitle birlikte kullanıldığında bu değer %0.6 ya düşer⁽¹²⁾. Diğer özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

Isoflurane

Isoflurane, (1-kloro-2,2,2,-trifloroetil diflorometil eter), tıpkı izomeri enflurane gibi bir metil etil eterdir. 1965 yılında keşfedilmiş, sentezi ve saflaştırılmasındaki ilk zorluklar aşıldıktan sonra 1971 yılında klinik pratiği sunulmuştur. 48.5°C de kaynayan yoğunluğu 25°C de 1.50 olan berrak, renksiz ve yanıcı olmayan ve 20°C deki buhar basıncı 238mm Hg olan bir sıvıdır. İzomeri enflurane gibi kimyasal katkı

maddesi içermez, ışıktan etkilenmez ve anestezide kullanılan cihazların yapıldığı metallere reaksiyona girmez. Oldukça yüksek olan kimyasal kararlılığı nedeniyle vücut dokularında daha az metabolize olur ve metabolitlerden kaynaklanan toksite riskini azaltır. Minimum anestetik konsantrasyonu yaklaşık %1.3 olup %70 nitroz oksit ile birlikte uygulandığında bu değer %0.7 ye düşer^(12,14). Diğer özellikleri Tablo 1 de verilmiştir. Bu konuda ek ve daha geniş bilgiye ihtiyaç duyulduğunda verilen kaynaklara^(5,14-18) müracaat edilmelidir. Halothane, Enflurane ve isoflurane için moleküller yapı formülleri Şekil 2 de verilmiştir.

Sıvı anestetiklerin Buhar Basıncı Eşitlikleri

Kapalı bir kaptaki bulunan sıvı kendi buharına maruz kaldığında, buhar molekülleri sıvı yüzeyine ve kabın duvarına sürekli olarak çarparak "doğru buhar basıncı" olarak bilinen basıncın ortaya çıkmasına neden olur. Bu basınç yalnızca sıvının doğasına ve sıcaklığına bağlıdır. Buhar basıncının büyüklüğüne bağlı bir kavram olan uçuculuğun derecesini belirtir. İncelenen sıvıların bu özelliğini belirtmesi bakımından Tablo 2 de verilen tanımlamalar kullanılabilir. Tablodan da görüleceği gibi anestetik sıvılar yüksek derecede uçuculuğa sahip bileşikler sınıfına girmektedirler.

Herhangi bir sıvı maddenin buhar basıncı ile sıcaklık ilişkisi antonio eşitliği (Eşitlik 1) ile verilir ($C=273.15$ de bilinen Clausius Clapeyron eşitliği haline dönüşür). Bu ilişki deneysel olarak belirlenmek zorundadır⁽¹¹⁾. Bir sıvının deneysel değerleri arasındaki (interpolasyon) buhar basıncı Eşitlik 1 kullanılarak hesaplanabilir.

$$\log_{10} P = A - \frac{B}{C + t} \quad \text{Eşitlik 1}$$

Eşitlikteki A-B-C sabitleri Antonio sabitleri olarak bilinir ve incelenen sıvı anestetikler için bu sabitlerin değerleri Tablo 3 de verilmiştir.

Sıvı Anestetiklerin Yoğunluk Sıcaklık İlişkileri

Standart gaz karışımlarının hazırlanmasında ve anestetik maddelerin bir çok yerde sıvı yoğunluklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında bir çok ileri düzeydeki teorik çalışmalarda (örneğin hazır anestetik karışımların yapılması çalışmalarında⁽¹⁹⁾ sıvıların molar hacimlerine (V) de ihtiyaç duyulmaktadır. İncelenen sıvı anestetikler için yoğunluk-sıcaklık verileri, $d = d_0 (1 - \alpha t)$, literatürde mevcuttur⁽²⁰⁻²²⁾ ve bu değerler Tablo 4 de birleştirilmiştir.

Hazır Anestetik Karışımlar

Anestezistler, ihtiyaç duyulan gaz karışımlarını pahalı cihazlar kullanmadan ve karışık hesaplamalar yapmadan uygulamaların yollarını sürekli olarak aramışlardır. Bunu başarmanın en kolay yolu basınçlı silindirlere direk olarak veya basit bir seyreltme yoluyla gereken konsantrasyonda alınarak uygulanabilen önceden hazırlanmış karışımları kullanmaktır.

Örneğin, Nitroz oksit daima yeterli miktarda oksijen ile birlikte kullanılmaktadır. Bu iki gazı uygun miktarlarda karıştırabilen cihazlar olmakla birlikte hypoxic nitroz oksit ve oksijen karışımının üretilmesi tehlikesine karşılık 1945 yılında 47 bar basınçta tek bir silindir içerisinde %80 nitroz oksit %20 oksijen hazır karışımı teklif edilmiştir⁽¹⁷⁾. Bu teklif anestezide hazır karışımların kullanılması devrinin başlangıcı olmuştur.

1961 yılında Tunstall'ın⁽²³⁾ teklifi ile British Oxygen Company 137 bar basınçta,

Tablo-1 : Anestetiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Parametre	Halothane	Isoflurane	Enflurena	N ₂ O
Molekül ağırlığı (g)	197.4	184.5	184.5	44.0
Kaynama noktası (1 atm)	50.2	48.5	56.5	-90
Buhar basıncı (20°C)	244	238	174	-
Sıvı yoğ. g/ml (20°C 1 atm)	1.86	1.50	1.52	-
Buharlaşma ısısı (kJ/mole)	28.9	33.9	32.3	18.2
ml buhar/ml sıvı (20°C)	227	196	198	-
Koku	H.tatlı	H.keskin	H.eter gibi	H.tatlı
Kimyasal koruyucu	Gerekli	Değil	Değil	Değil
Kararlılık : Metal	Reak. verir	Vermez	Vermez	Vermez
: UV ışık	Bozunur	Etkimez	Etkimez	Etkimez
Patlayıcılık	Yok	Yok	Yok	Yok
MYK in 30% O ₂ 70 % N ₂ O	4.8	7.0	5.8	-
Kauçuk içinde çözünme	Yüksek	Düşük	Orta	Çok düşük
% MAK + O ₂	0.75	1.15	1.68	110
% MAK + 70 % N ₂ O	0.29	0.50	0.57	-
% MAK + 50 % N ₂ O	0.38*	0.58*	0.84*	-

H: Hoş, MYK: Minimum Yanıcı Konsantrasyon

MAK: Minimum Anestetik Konsantrasyon, * Hesaplanmış değerler

Tablo-2 : Sıvıların buhar basınçlarına göre sınıflandırılması

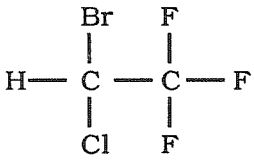
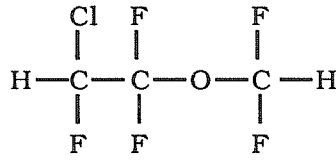
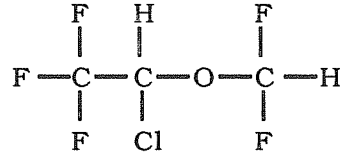
20 °C deki buhar basıncı	Sınıf
0.1 – 1.0 bar (75 – 750 mm hg)	Yüksek derecede uçucu
0.01 – 0.1 bar (7.5 – 75 mm hg)	Orta derecede uçucu
0.001 – 0.01bar (0.75 – 75 mm hg)	Düşük derecede uçucu
0.0001 – 0.001 bar (0.075 – 0.75 mm hg)	Oldukca düşük derecede uçucu

Tablo-3 : Sıvı anestetikler için Antonio sabitleri

Anestetik	A, mmHg	B	C	Sıcaklık aralığı	Max. sapma %
Halothane	6.768	1043.79	218.262	-51-55	3
Isoflurane	5.697	536.45	140.991	25-49	1
Enflurane	6.988	1107.83	213.063	17-56	0.3

Tablo-4 : Anestetiklerin yoğunluk-sıcaklık eşitlikleri, 20°C deki yoğunlukları ve molar sıvı hacimleri

Anestetik	d_0	$\alpha \times 10^{-3}$	$d_{20}^{\circ C}$	Sıcaklık aralığı $^{\circ C}$	Molar sıvı hac. L.
Halothane	1.9235	1.411	1.869	0-35	0.106
Isoflurane	1.5795	1.169	1.504	20-25	0.123
Enflurane	1.5709	1.506	1.524	0-35	0.121

Halothane**Enflurane****Isoflurane****Şekil 2:** Sıvı anestetiklerin moleküler yapı formülleri

sıvılaşma olmaksızın %50 nitroz oksit %50 oksijen (Entonox) ve %60 nitroz oksit %40 oksijen içeren iki tür hazır karışım üretilmiştir. Nitroz oksit ve oksijen karışımının analjezik amaçlarla kullanılması Entonox'un (%50 nitroz oksit%50 oksijen) keşfinden sonra son derece artmış ve uygun boyutta bir silindirden karıştırma cihazı kullanmaksızın sağlanan bu hazır karışım ev doğumlarında ambulanslarda ve acil durumlarda vazgeçilmez bir analjezik olmuştur⁽²⁴⁾. Entonox bugün gelişmiş ülkelerde en çok kullanılan anestetiklerin başında gelmektedir ve borusal dağıtım şebekeleriyle hastanelerin bir çok bölümlerine merkezi olarak dağıtılmaktadır. Ticari olarak elde edilebilen tek anestezi gaz karışımı Entonox değildir. Amerika Birleşik Devletlerinde tek bir silindir içerisine sıkıştırılan karbondioksit-oksijen karışımı Carbogen yıllardır kullanılmaktadır⁽²⁵⁾. Entonox ve

Carbogen kuvvetli bir anestetik içermediği için yalnızca analjezik amaçlarla kullanılabilirler. Fakat geçmişte yapılan çalışmalar göstermiştir ki bileşenli (sıvı anestetik-nitroz oksit-oksijen) hazır gaz karışımları denenmiş fakat bu çalışmalar sadece bireysel boyutlarda kalmıştır.

Bracken ve arkadaşları⁽²⁶⁾ bu amaçla, 5 bar basınçtaki Entonox'u sıvı halothane içeren kapalı metal bir kap içerisinden geçirmek suretiyle hazır konsantre karışım hazırlamışlardır. Bu şekilde hazırlanmış 500 ml %6.7 konsantrasyonda halothane karışımı atmosferik olarak 8.4 litreye seyreltildiğinde %2 konsantrasyonda hazır kullanılabilir karışım elde edilmiştir.

Aberdeen (İngiltere) Kraliyet Hastanesi'nde yapılan son çalışmalarda Entonox ile birlikte uygulanan %0.25 konsantrasyondaki isoflurane, Entonox'un analjezik etkisini hiç bir yan etki yapmaksızın art-

tırdığı gözlenmiştir⁽²⁷⁾. Bu amaçla Ross ve arkadaşları 76 bar basınçlı silindirlerde Entonox içerisinde %0.25 isoflurane karışımı (Isonox) hazırlayarak patent almışlardır. Daha sonra yapılan detaylı kimyasal ve fizikokimyasal çalışmalar göstermiştir ki sıvı anestetiklerin Entonox içerisindeki hazır karışımları yeterli anestetik konsantrasyonlarda hazırlanabilmektedir (19,28). Bu karışımlar ambulanslarda, seyahatlerde, kurtarma timlerinde, gemilerde, doğal afetlerde ve büyük kazalarda, savaşlarda, elektrik olmadığı zamanlarda ve yetmiş personelin olmadığı durumlarda kullanılabilirler.

Sonuç olarak denilebilir ki bilim yaşayan bir olgudur. Bu yaşayan süreç içerisinde herşey değişmeye ve daha iyiye doğru gelişmeye mahkumdur. İnsan hayatını ilgilendiren bir çok konuda olduğu gibi anestezide de yıllar boyu pek çok gelişme kaydedilmiş ve yapılan çalışmalarla daha yeni anestetikler ve yeni uygulamalar gündeme gelmiştir.

Gelişmekte olan toplumlara düşen en önemli görevlerden biriside gelişmeleri yakından takip etmek ve bu gelişmelere mümkün olan en kısa sürede adapte olmaktadır.

Geliş tarihi: 28.03.1995

Yayına kabul tarihi: 20.04.1995

REFERANSLAR

1. Korman B., and Ritchie M., , The vapour pressure-composition diagram for halothane-methoxyflurane and its relevance to cross-contamination. Aust. J. Chem. 1982; 35: 1769-1774.
2. Boyle HEG., History and development of nitrous oxide. Br. Med J. 1934; 27: 153-155.
3. Eger II IE., Nitrous oxide, Edward Arnold Ltd. 1985; London.
4. Thomas B., The development of anaesthetic apparatus. Blackwell Scien. Publications, 1975; Oxford.
5. Wade JG., and Steven WC., Isoflurane: anaesthetic for eighties? Anesth. Analg. 1981; 60: 666-682.
6. Stephen Cr., and Little DM., Haulothene. The Williams & Wilkins Comp. Baltimore. 1961; USA.
7. Suckling CW., Some chemical and physical factors in the development of fluothane. Br. J. Anaesth. 1957; 29: 466-472.
8. Sæter O., Inhalation anaesthetics. Acta Anaesth. Scand. 1982; 26: 269-278.
9. Weis KH., and Engelhart W., Is halothane obsolete? Two standards of judgement. Anaesthesia. 1989; 44: 97-100.
10. Roberts DRD., Seeking an alternative to halothane. Anaesth. Intens. Care. 1990; 18: 265-280.
11. Rodgers RC., and Hill GE., Equations for vapour pressure versus temperature: derivation and use of the Antonio on a hand-help programmable calculator. Br. J. Anaesth. 1978; 50: 415-423.
12. Churchill-Davidson HC., A practice of anaesthesia, Fifth ed. Lloyd-luke. 1984; London.
13. Lichtiger M., and Moya F., Introduction to the practice of anaesthesia. Second ed. 1978; New York.
14. Colling VJ., Principles of anaesthesiology. Second ed. 1976; Philadelphia.
15. Eger II IE., Isoflurane: a review. Anaesthesiology. 1981; 55: 559-576.
16. Nunn JF., Utting JE., and Brow Jr RB., General anaesthesia. Fifth ed. 1989; Butterworth Int. Ed.
17. Churchill-Davidson HC., A practice of anaesthesia. Fourth ed. Lloyd-luke, 1978; London.
18. Gordon AJ., and Ford RA., The che-

- mist's companion a hand book of practical data, techniques and references. John Wiley & Sons. 1972; New York.
- Uyanık A., The preparation, high-pressure behaviour and stability of the pre-mixed volatile anesthetics in entonox. Ph. D. Thesis. Aberdeen University. Scotland. 1994; UK.
- Stern SA., and Shiah., Densities of liquid anaesthetics at 37°C. *Anaesthesiology*. 1979; 50: 538.
- Korman B., and Ritchie M., Densities of liquid halothane, methoxyflurane, and enflurane between 0° and 35°C. *Anesthesiology*. 1982; 57: 42-43.
2. Gray WM., Astatic calibration method for the gas chromatographic determination of percent concentrations of volatile anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth.* 1986; 58; 345-352.
 3. Tunstall ME., The use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder. *Lancet*. 1961; october 28: 964.
 24. Grant WJ., *Medical gases, their Properties and Uses*. HM+M Publishers. 1978; England.
 25. Broughton BG., An investigation into the stability of mixtures of gazez and vapours at high pressures. M. Phil. Thesis. University of London. 1969; UK.
 26. Bracken AB., Brookers RC., and Goldman V., New equipment for dental anaesthesia using pre-mixed gases and halothane. *Br. J. Anaesth.* 1968; 40: 903.
 27. Ross JAS., Rodgers RC., and tunstall ME., Isonox. Unpublished Work. 1992.
 28. Uyanık A, Marr IL., and JAS., Tunstall ME., The preparation and high-pressure behaviour of pre-mixed volatile liquid anesthetics in Entonox. *Anaesthetic Research Society Meeting*, July 1994; Aberdeen, UK.

