

KSİLAZİN, KETAMİN VE KSİLAZİN-KETAMİN KOMBİNASYONU İLE ANESTEZİYE SOKULAN KÖPEKLERDE EPİNEFRİNİN ARİTMİK ETKİSİ*

Ömer Bozdoğan**

İsa Özaydın***

The Arrhythmic Effects of Epinephrine in Dogs Anesthetized Xylazine, Ketamine and Xylazine-Ketamine Combination.

Summary: *This study was performed on ten mongrel dogs, and the arrhythmic effect of epinephrine in dogs anesthetized with xylazine, ketamin or xylazine-ketamin combination individually, has been researched. The arrhythmia's were observed on the II. derivation of EKG. The heart rate decreased (54 3/min.) in dog anesthetized xylazine and increased (161 34/min.) in those anesthetized with ketamin. Epinephrine induced sinus bradycardia associated with atrioventricular nodal arrhythmia in all condition of anesthesia. The incidence of arrhythmia induced by the equal dose of epinephrine was higher in dogs anesthetized with xylazine or xylazine-ketamin combination than those anesthetized with ketamin. There has not been found significant differences in the incidence of arrhythmia evoked by epinephrine, between the dogs anesthetized xylazine and xylazine-ketamin combination.*

The result which the arrhythmic effect of epinephrine was higher in dog anesthetized with xylazine or xylazine-ketamin combination suggests, that the xylazine sensitized the heart to the arrhythmic effect of epinephrine. Since Ketamin increased the heart rate and shortened the repolarization time, capturing the heart by the ectopic stimulus generated by epinephrine has been difficult. That's why, the incidence of arrhythmia has been observed lesser in dogs anesthetized with ketamin.

This study has revealed that the arrhythmic effect of epinephrine was lower in dogs which ketamin used as anesthetic than those xylazine or xylazine-ketamin used. Since, there has not been found much research about this subject, it is still controversial. For this reason, it has been required more investigation in detail to be made, especially for clarifying the cause of more severe arrhythmia's induced by epinephrine in the presence of xylazine or xylazine-ketamine anesthetic.

Özet: *Bu çalışma on sokak köpeği üzerinde yapılmış ve ksilazin, ketamin ve ksilazin-ketamin kombinasyonunun herbiri ile anestezi edilen köpeklerde, epinefrinin aritmik etkisi araştırılmıştır. Aritmiler EKG'de II. derivasyon yazdırılarak gözlenmiştir. Ksilazin ile anestezi edilen köpeklerde kalp atım sayısı azalmış (54 3/dk.) ketamin ile anesteziye sokulanlarda ise artmıştır (161 34/dk.). Epinefrin tüm anestezi durumlarında, sinus bradikardi'ye eşlik eden atrioventriküler nodal aritmi oluşturmuştur. Ancak aynı dozlarda epinefrin ile uyarılan aritmi yoğunluğu ksilazin ya da ksilazin-ketamin ile anestezi edilen köpeklerde, sadece ketamin ile anestezi edilenlerdekenden daha yüksek bulunmuştur. Epinefrin ile uyarılan aritmi yoğunluğu bakımından, ksilazin ve ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anestezi edilen köpekler arasında belirgin bir farklılık bulunamamıştır.*

* Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Araştırma Fonu 92/3 (0) nolu proje ile desteklenmiştir.

** Yrd. Doç. Dr. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı Kars-Türkiye.

*** Yrd. Doç. Dr. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kars-Türkiye.

Ksilazin ya da ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anestezi edilen köpeklerde, epinefrinin aritmik etkisinin daha fazla olması, ksilazinin kalbi epinefrine karşı duyarlılaştırıldığını göstermektedir. Ketamin kalp atım sayısını artırdığından ve repolarizasyon süresini kısalttığından, epinefrinle uyarılan ek-topik uyarıların kalbe hakim olması zor olmaktadır. Bu nedenle de aritmi yoğunluğu, ketamin ile anestezi edilen köpeklerde daha az bulunmuştur.

Bu çalışmada, anestezi olarak ketamin kullanılan köpeklerde, ksilazin ya da ksilazin-ketamin kullanılanlara göre, epinefrinin aritmik etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ancak bu konuda fazla araştırmaya rastlanmadığından, bu konu tartışmaya açıktır. Bu nedenle, ksilazin ya da ksilazin-ketamin aneste-ziklerinin varlığında epinefrin ile daha şiddetli aritmilerin oluşmasının neden-lerinin anlaşılması, daha detaylı araştırmaları gerektirmektedir.

Giriş

İnsan ve veteriner hekimliğinde kateşolaminler, operasyon sırasında lokal hemostaz oluşturulmasında, hipotansiyonda, kısmi ya da tam kalp blokunda, anaflaktik ve kardiojenik şokun tedavisinde, bronşial spazm'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yararlı kullanımına rağmen, kateşolaminlerin aritmik etkisi olduğu da iyi bilinmektedir. Özellikle anestezi sırasında kateşolaminlerin aritmik dozunun azaldığı bildirilmiştir (3, 8). Genellikle köpeklerde yapılan anestezi sırasında, kateşolamin grubundan bir çok adrenerjik ilacın aritmik etkisi saptanmıştır (9-11).

Ketamin ve ksilazin 1970'lerde insan ve veteriner hekimliğinde kullanılmaya başlamıştır (3). Ksilazinin kalp atım sayısı ve kan basıncını azalttığı, ketaminin ise bunun tam tersi etki gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle ksilazin, ketamin kombine bir şekilde kullanılmaktadır. Böylece ksilazin ile, ketaminin sempatomimetik etkisi nötralize edilmekte ve kan basıncı, kalp atım sayısı, normal değerlere yakınlaştırılmaktadır (15). Birçok çalışmada ksilazinin, halotan, isofloran, anestezikleri ile birlikte kullanıldığında epinefrinin aritmik dozunun azaldığı saptanmıştır (12-13). Ketaminin ise, halotan ile birlikte kullanıldığında, epinefrinin aritmik dozunun değişmediği (1), bir çalışmada (2) azaldığı bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada (5), ketaminin, epinefrinin aritmik dozunu azalttığı, diğer bir çalışmada (9) ise bunun aksine artırdığı bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada (15), ksilazin-ketamin ile kombine anestezi yapılan köpeklerde, sadece ksilazin ya da ketamin ile anestezi edilenlere göre, epinefrinin aritmik etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Ksilazin ve ketaminin ayrı ayrı veya birlikte epinefrinin ile uyarılan aritmiler üzerine etkisi konusunun hala tartışmalı olduğu literatür araştırmalarında gözlenmektedir. Bu nedenle bu çalışmada ksilazin, ketamin ve ksilazin-

ketaminin birlikte epinefrin ile oluşturulan aritmiler üzerine etkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada her iki cinsiyetten 10 adet 15-25 kg. ağırlıkta sağlıklı sokak köpeği kullanıldı. Her hayvanda önce intravenöz enjeksiyonların ve EKG elektrotlarının yerleştirileceği deri yü-teyi traşlandı. Timsah uçlu elektrotlar articulation genusus arka üst yüzeyinden, elektrot jeli ile sıvanmış deriye tutturuldu ve intravenöz enjeksiyonlar için vena saphena antebrachi'ye infüzyon seti takıldı. Tüm hayvanlardan denemeler öncesi 1. gün normal elektrokardiogram (Standart ekstremite derivasyonları) kaydedildi. Sonraki günlerde; 2. gün, ticarete satılan şekliyle rompun (Xylazine HCl 23.32 mg/ml, %2'lik solüsyon) 3.5 mg/kg; 3. gün, ketalar (Ketamin HCl 50 mg/ml) 11-20 mg/kg; 4. gün, kombine ksilazin (3.5 mg/kg)-ketamin (6-9 mg/kg) ile anestezi sırasında, 5-10 mg/kg/dk dozlarında epinefrin intravenöz verilerek, kardiyak ritim değişiklikleri EKG'de gözlemlendi. Epinefrin, anestezi süresince palpebral refleksin zayıf olarak alındığı anda verildi.

Herbir anestezi durumunda epinefrin verilmeden önce ve sonra kardiyak ritim elektrokardiografı (Logos 8821) gözlemlendi ve aritmiler II. derivasyonda yazdırıldı. Dakika kalp atım sayısı EKG(den hesaplandı ve her iki epinefrin dozunda uyarılan aritmiler her üç anestezi durumunda belirlendi ve aritmi yoğunluğu bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular

Ksilazin ile anestezi edilen hayvanlarda dakika kalp atım sayısı (54 3/dk.) kontrollerine (110 32/dk.) göre azaldı. Ketamin verilerinde ise bunun aksine kalp atım sayısı (161 34/dk.) belirgin bir şekilde arttı. Ksilazin ve ketamin ile anestezi edilenlerde, kalp atım sayısı (127 30 dk.) kontrol değerlerinden biraz yüksekti ancak,

diğerlerine oranla kontrol değerlerine daha yakındı (Tablo 1). Her üç anestezi sırasında verilen epinefrin, sinüzal bradikardi ve buna eşlik eden nodal ve ventriküler tipte aritmi oluşturdu (Şekil 1). Düşük dozda (5^o g/kg) epinefrin ile uyarılan ventriküler aritmi yoğunluğu ksilazin, ksilazin ve ketamin ile kombine anestezi sırasında, sadece ketamin anestezisine göre daha yaygındı (Tablo 2). Bu durum daha yüksek dozda (10^o g/kg), epinefrin uygulamalarında da benzer şekildeydi (Tablo 3).

Tablo 1. Köpeklerde ksilazin-ketamin ile anestezi sırasındaki dakika kalp atım sayıları.

Table 1. The heart rate in dogs anesthetized xylazine-ketamin combination, and ketamin.

Denek No	Normal Atım/dk.	Ksilazin Atım/dk.	Ksilazin-Ketamin Atım/dk.	Ketamin Atım/dk.
1	115	55	150	187
2	115	55	150	187
3	88	57	100	125
4	136	53	150	150
5	68	55	83	107
6	100	55	88	166
7	71	53	107	214
8	93	57	150	125
9	150	45	166	187
10	166	53	125	166

Şekil 1: Ksizozin-ketamin kombinasyonu ile anestezi edilen köpeklerde, 5^o g/kg epinefrin ile uyarılan aritmiler: a) Ventriküler prematüre kasılmalar b) AV nodal aritmi c) Ventriküler taşikardi, VT.

Figure 1. The arrhythmia induced by epinephrine (5^o g/kg) in dogs anesthetized with xylazine-ketamine combinations

a) Premature ventricular contraction, VPC,
b) Atrio-ventricular nodal arrhythmia, AVN,
c) Ventricular tachycardia VT.

Denek No	Normal Kardiak ritim	Ksilazin Kardiak ritim	Ksilazin-Ketamin Kardiak ritim	Ketamin Kardiak ritim
1	SA,115/dk	VPC,65/dk	AVN,35/dk	VPC,60/dk
2	SA,115/dk	VPC,57/dk	AVN,65/dk	VT, 150/dk
3	SA, 88/dk.	VPC,48/dk.	VT, 166/dk.	VPC, 1/dk.
4	SR,136/dk	VPC,1/dk	AVN,53/dk	ST,214/dk
5	SA, 68/dk	VPC,58/dk	AVN,27/dk	ST, 128/dk
6	SA,100/dk.	AVN,53/dk	SA,75/dk	ST, 166/dk
7	SA,71/dk.	VPC, 2/dk.	VPC,1/dk	ST, 166/dk
8	SA,93/dk.	AVN,50/dk	VPC,2/dk	SA, 100/dk.
9	SR,150/dk.	SB, 34/dk.	ST, 166/dk	ST,187/dk
10	SR,150/dk.	VPC,50/dk.	VPC,1/dk	ST,166/dk

SA : Sinüzal aritmi, SR: Sinüzal ritim, ST: Sinüzal taşikardi, SB: Sinüzal bradikardi
VPC : Ventriküler prematüre kasılmalar, VT: Ventriküler taşikardi
AVN : Atrio-ventriküler nodal artmi

Tablo 2: Ksilazin, ksilazin-ketamin ve ketamin ile anestezi edilen köpeklerde 5ug/kg. epinefrinin kardiak ritim üzerine etkisi.

Table 2: The effect of epinephrine (5ug/kg) on the cardiac rhythm of dogs anesthetized with xylazine, xylazine-ketamin and ketamin.

Denek No	Normal Ritim	Ksilazin Kardiak Ritim	Ksilazin-Ketamin Kardiak Ritim	Ketamin Kardiak Ritim
1	SA, 115/dk.	VPC, 29/dk	VPC, 7/dk	VPC, 60/dk.
2	SA, 115/dk.	VT, 187/dk	VPC, 1/dk	VPC, 51/dk
3	SA, 88/dk.	VPC, 53/dk	VT, 166/dk	VPC, 1/dk
4	SR, 136/dk	VPC, 1/dk	VT, 250/dk	ST, 214/dk
5	SA, 68/dk	VPC, 58/dk	AVN, 27/dk	ST, 128/dk
6	SA, 100/dk	AVN, 83/dk	SA, 75/dk	ST, 166/dk
7	SA, 70/dk	VPC, 46/dk	VPC, 125/dk	ST, 214/dk
8	SA, 93/dk	AVN, 60/dk	SA, 107/dk	SA, 125/dk
9	SR, 150/dk	SB, 44/dk	VPC, 55/dk	SA, 88/dk
10	ST, 166/dk	SB, 45/dk	ST, 187/dk	ST, 166/dk

SA : Sinüzal aritmi, SR: Sinüzal ritim, ST: Sinüzal taşikardi, SB: Sinüzal bradikardi
VPC : Ventriküler prematüre kasılmalar, VT: Ventriküler taşikardi
AVN : Atrio-ventriküler nodal artmi

Tablo 3: Ksilazin, ksilazin-ketamin ve ketamin ile anesteziye sokulan köpeklerde epinefrin (10^o g/kg) verildikten sonraki kardiak ritim.

Table 3: The cardiac rhythm following epinephrine (10 ug/kg) application in dogs anesthetized with xylazine, xylazine-ketamin and ketamin.

Denek No	Normal Kardiak Ritim	Ksilazin Kardiak Ritim	Ksilazin-Ketamin Kardiak Ritim	Ketamin Kardiak Ritim
1	SA, 115/dk.	VPC,65/dk	AVN, 35/dk	VPC, 60/dk.
2	SA, 115/dk.	VPC, 57/dk	AVN, 65/dk	VPC, 150/dk
3	SA, 88/dk.	VPC, 48/dk	VT, 166/dk	VPC, 1/dk
4	SR, 136/dk	VPC, 1/dk	AVN, 53/dk	ST, 214/dk
5	SA, 68/dk	VPC, 58/dk	AVN, 27/dk	ST, 128/dk
6	SA, 100/dk	AVN, 53/dk	SA, 75/dk	ST, 166/dk
7	SA, 71/dk	VPC, 2/dk	VPC, 1/dk	ST, 166/dk
8	SA, 93/dk	AVN, 50/dk	VPC, 2/dk	SA, 100/dk
9	SR, 150/dk	SB, 34/dk	ST, 166/dk	SA, 187/dk
10	ST, 166/dk	VPC, 50/dk	VPC, 1/dk	ST, 166/dk

SA : Sinüzal aritmi, SR: Sinüzal ritim, ST: Sinüzal taşikardi, SB: Sinüzal bradikardi
VPC : Ventriküler prematüre kasılmalar, VT: Ventriküler taşikardi
AVN : Atrio-ventriküler nodal artmi

Sadece ksilazin ve ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anestezi edilen köpeklerde epinefrinle uyarılan aritmi şiddetinde ve yoğunluğunda belirgin bir farklılık gözlenmedi. Düşük dozda epinefrin, ksilazin ile anestezi edilenlerin 8/10'unda, ksilazin ve ketamin ile anestezi edilenlerin 7/10'unda, sadece ketamin ile anestezi edilenlerin 3/10'unda, AV nodal ve ventriküler tipte aritmi oluşturdu. Daha yüksek dozda epinefrin, ksilazin ile anestezi edilenlerin 9/10, ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anestezi edilenlerin 8/10, sadece ketamin ile anestezi edilenlerin ise 3/10'unda benzer aritmiler oluştu.

Tartışma ve Sonuç

Ksilazin, ketamin ve kombine ksilazin-ketamin anesteziinde dakika kalp atım sayısında gözlenen değişimler daha önceki bildirimlere uygundur (3, 15). Ksilazin verilen hayvanlarda kalp atım sayısı kontrollerine göre azalmaktadır. Bunun aksine ketamin anestezi sırasında kalp atım sayısı belirgin bir şekilde artmaktadır. Kombine ksilazin-ketamin ile anestezi kalp atım sayısı kontrol değerlerine daha yakındır (Tablo 1).

Ketamin, epinefrinin aritmik etkisini azaltmaktadır (5). Wright ve ark. (15)'nin bulgularının aksine, ksilazin-ketamin anesteziinde epinefrinin aritmik etkisi daha fazla olmuştur. Aynı dozda epinefrinin, ksilazin ve kombine ksilazin-ketamin ile anestezi edilenlerde, sadece ketamine ile anestezi edilenlere göre daha yaygın aritmiler oluşturması, ksilazinin aritmik etkisinin olabileceğini ortaya koymaktadır.

Ksilazinin, halotan ile anestezi edilen köpeklerde epinefrinin aritmik dozunu azalttığı (12, 14), ketaminin ise fazla bir değişiklik oluşturmadığı (1), kedilerde ise bunun aksine azalttığı saptanmıştır (2). İsofloran ile anestezi sırasında ksilazin, epinefrinin aritmik dozunu azaltırken (13), ketaminin bu dozu artırdığı saptanmıştır (1). Bu bulgulardan ksilazinin daha çok kalbi epinefrine karşı duyarlılaştırdığı, ketaminin ise bunun tersi bir etki yaptığı gözlenmektedir. Bu çalışmada, ketaminin benzer aritmik etkisi olduğu gösterilmiştir. Sadece ketamin ile anestezi sırasında, epinefrinle daha az sayıda köpekte aritmiler uyarılmıştır. Bu bulgular, birçok çalışmada (1-13) olduğu gibi, ksilazinin birçok anestezi madde ile birlikte kullanımında epinefrinin aritmik etkisini artırdığı yönündedir. Ancak bu çalışmada elde edilen veriler, Wright ve ark. (15)'nin elde ettiği bulgulara uymamaktadır. Bu araştırmacılar, bulgularımızın aksine ksilazin ile anestezi epinefrinin aritmik etkisini azaldığını ortaya koymuşlardır.

Ksilazin kalp atım sayısında azalma oluşturmaktadır. Epinefrin etkisiyle de benzer bir bradikardik etki gözlenmektedir. Ventriküler aritmilerin'de bu bradikardi sırasında oluştuğu gözlenmiştir. Anestezi sırasında epinefrinle oluşturulan aritmilerin kalp atım sayısındaki değişimlere bağlılığı bildirilmiştir (8). Hızlı sinüzal ritimin aritmileri baskıladığı bilinmektedir (4-7). Bu araştırmada, sadece ketamin ile anestezi edilen köpeklerde, ketamin, sinüzal ritim sıklığını artırdığından, epinefrinin aritmik etkisi daha az olmuştur. Ancak kloroform ile anestezi edilmiş köpeklerde epinefrin etkisiyle oluşan aritmilerin, vagal uyarı ile bradikardi oluşturularak baskılanabildiği gösterilmiştir (8). Bu bulgu aritmilerin baskılanmasında, kalp atım sayısındaki değişimlerden başka faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim epinefrine karşı kalbin otomati oluşturan hücrelerindeki duyarlılığın anestezi maddelere bağlı olarak değişebileceği öne sürülmüştür (8).

Ksilazin ile anestezi sırasında kalp atım sayısı kontrollerine göre azalmaktadır. Epinefrinin refleks bradikardik etkisiyle bu atımlar iyice azalmaktadır. Bu durumda kalp kasının repolarizasyon süresi uzadığından, epinefrinin direkt kalp kası hücrelerine etkisiyle ektoptik uyarılar oluşmakta ve bunun sonucu AV düğümünden ya da ventrikülerden kaynaklanan ektopti atımlar oluşmaktadır. Ksilazin ile anestezi sine-atrial düğümüne vagal inhibitorik etki fazla olduğundan, epinefrinin etkisi daha çok AV düğümü veya ventriküllerde özelleşmiş iletim demetlerindeki hücreler üzerine olmakta ve bu nedenle de oluşan aritmiler AV nodal ya da ventriküler kökenli olmaktadır.

Sonuç olarak, köpeklerde ketaminle anestezi sırasında sadece ksilazin veya kombine ksilazin-ketamin ile anestezi edilenlere göre, epinefrinin aritmik etkisi daha azdır. Ancak bu konu hala tartışmalıdır, bu nedenle ksilazin, ketamin ve kombine ksilazin-ketamin ile anestezi epinefrinin aritmik etkisi daha fazla çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. Bu amaçla, özel adrenoreseptörlerin ventriküler aritmijenik aktivite üzerine katkısını değerlendirmek için α ve β blokerlerin varlığında ksilazin, ketamin, kombine ksilazin-ketaminin, epinefrin ile oluşturulan aritmiler üzerine etkisi araştırılabilir.

Kaynaklar

1. Bednarski R.M. and Majors L.J. (1988). *Ketamine and the arrhythmogenic dose of epinephrine in cats anesthetized with halothane and isoflurane*. Am. J. Vet. Res, 47: 2122-2125.
2. Bednarski R.M., Sams R.A., Majors L.J. and Aschcraft S. (1988). *Reduction of the ventricular arrhythmia*.

- mogenic dose of epinephrine by ketamine administration in halothane-anesthetized cats. Am. J. Vet. Res.*, 49: 350-354.
3. **Booth N.H.** (1988). *Intravenous and other parenteral anesthetic. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* p.212-273. Sixth Edition, Ed. by Booth N.H., Mc Donald L.E. Iowa State University Press, Iowa.
 4. **Bozdoğan, Ö.** (1991) *Köpeklerde deneysel miyokart enfarktüsünün geç döneminde oluşan aritmiler.* Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
 5. **Dowdy E.G. and Kaya K.** (1968). *Studies of the mechanism of cardiovascular responses.* C1-581, *Anesthesiology*, 29: 931-943; Cited from Wright M. et al. (15).
 6. **Dresel P.E., Mc. Cannel K.L. and Nickerson M.** (1960). *Cardiac arrhythmias induced by minimal doses of epinephrine in cyclopropane anesthetic dogs.* *Circ. Res.*, 8: 945-955.
 7. **James R.G.G., Arnold O., Allen JD, Pantridge, J.F. and Shanks R.G.** (1976). *The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold for ventricular fibrillation.* *Circulation*, 5: 311-317.
 8. **Katz, R.L. and Epstein R.A.T.** (1968). *The interaction of anesthetic agents and adrenergic Drugs to produce cardiac arrhythmias.* *Anesthesiology*, 55:218-255.
 9. **Koehntep D.E., Lio J. and Van Bergen F.H.** (1977). *Effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by cocaine, tropolone, aminophyline and ketamine on epinephrine-induced arrhythmias during halothane-nitrous oxide anesthesia.* *Anesthesiology*, 46: 83-93. Cited from Wright M. et al. (15).
 10. **Moore, E.N., Morse P.E. and Price H.L.** (1964). *Cardiac arrhythmias produced by catecholamines in anesthetized dogs.* *Circ. Res.*, 40: 77-82.
 11. **Smith E.R. and Dresel P.E.** (1982). *Site of origin of halothane-epinephrine arrhythmias determined by direct and echocardiographic recordings.* *Anesthesiology*, 57: 98-102.
 12. **Tranquilli W.J., Thurman, J.C. and Benson G.J.** (1986). *Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine after adrenergic receptor blockage with prazosin, metoprolol or yhombine in halothane-xylazine-anesthetized dogs.* *Am. J. Vet. Res.*, 47: 114-118.
 13. **Tranquilli W.J., Thurman J.C. and Benson G.J.** (1988). *Alteration in epinephrine-induced arrhythmogenesis after xylazine and subsequent yhombine administration in isoflurane-anesthetized dogs.* *Am. J. Vet. Res.*, 49: 1072-1075.
 14. **Tranquilli W.J., Thurman J.C. Benson G.J. and Davis L.A.** (1986). *Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine (ADE) following xylazine administration to halothane-anesthetized dogs.* *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 9: 198-203.
 15. **Wright Mollie, Heath R.B. and Wingfield W.E.** (1987). *Effects of xylazine and ketamine on epinephrine induced arrhythmia in dog.* *Veterinary Surgery*, 16: 398-403.