

KÖPEKLERDE MİDAZOLAM-KETAMİN ve DİAZEPAM-KETAMİN ANESTEZİSİNİN ARTERİYEL KAN BASINCI, KAN GAZLARI ve BAZI FİZYOLOJİK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Fahrettin ALKAN¹ Yılmaz KOÇ¹ Mustafa KUL²

The effects of Midazolam-Ketamine and Diazepam-Ketamine on arterial blood pressure, blood gases and some physiological functions in dogs

SUMMARY

This study was carried out in two groups. These groups consist of 6 dogs. In the first group a combinations of midazolam (1 mg/kg IM)-ketamine (20mg/kg IM) (M-K) and second group a combinations of diazepam (0.2mg/kg IV)-ketamine (20 mg/kg IM) (D-K) were used in dogs. The effects of combinations of this injectable anesthetics on arterial blood pressures, blood gases and some physiological functions of the dogs were evaluated. All baseline measurements were made before the anesthesia as baseline values, and all measurements were repeated at 15,30, 60, 90 and 120 minutes intervals after the anesthesia. Heart and respiratory rates were higher than those of baseline levels at all time intervals. Both anesthetic combinations have not been show any significantly differences body temperature. Mean arterial blood pressure consistently increased in the D-K group compare to M-K group. Mean arterial blood pressure were significantly different between both groups after 60 and 120 minutes interval. Pa_{CO2} values were significantly different between both groups after 120 minutes administration. There was not any distinguish differences concerning about decrease and/or increase of Pa_{O2} in both anesthetic combinations. Arterial pH show that significantly different in the both groups at 15 minutes after administration.

KEY WORDS: Dog, midazolam, diazepam, arterial blood pressure, blood gases

ÖZET

Çalışma her biri 6 köpekten oluşan toplam 12 köpek üzerinde iki grup halinde yapıldı. Birinci gruptakilere midazolam (1 mg/kg, IM) - ketamine (20 mg/kg, IM), ikinci gruptakilere diazepam (0.2 mg/kg IV) - ketamine (20 mg/kg, IM) anestezi kombinasyonları uygulandı. Bu anestezi kombinasyonlarının arteriyel kan basıncı, kan gazları ve bazı fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkileri anestezi öncesi ve anestezinin 15, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarında değerlendirildi. Her iki grupta da çalışma süresi boyunca kalp atım sayısı ve solunum sayısı başlangıç değerlerinden yüksekti. Her iki anestezi kombinasyonu vücut ısısında önemli bir değişiklik oluşturmadı. Ortalama arteriyel kan basıncı D-K grubunda sürekli artış gösterdi. Anestezinin 60 ve 120 dakikalarında ortalama arteriyel kan basıncı değerleri bakımından iki grup arasında önemli farklılık olduğu belirlendi. Pa_{CO2} değerinin anestezinin 120 dakikasında iki grup arasında farklılık gösterdiği, Pa_{O2} değerindeki artma ya da azalmaların önem ifade etmediği gözlemlendi. Anestezi kombinasyonları arasında 15. dakikada arteriyel pH'nın önem ifade edecek derecede değiştiği belirlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Köpek, midazolam, diazepam, arteriyel kan basıncı, kan gazları

GİRİŞ

Benzodiazepinler güçlü analjezik etkileri olmamalarına rağmen, intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulandıklarında güvenilir bir hipnoz, amnezi ve anksiyolitik etki oluştururlar. Bu özelliklerinden

dolayı, cerrahi müdahalelerde preanestezi olarak kullanılırlar (Coulson ve ark. 1991, Flecknell ve ark. 1989, Haskins ve ark. 1986, Jacobson ve ark. 1994, Reilly 1984). Kısa etkili bir benzodiazepin olan midazolam; özellikle insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan bir preanesteziktir (Cornick-Seahorn 1994, Smith ve ark. 1991). Midazolam; sedatif, hipnotik, amnezik, antikonvulsif ve kas gevşetici etkiye sahiptir. Arzu edilen düzeyde analjezi sağlamadığından, küçük

Yayına Kabul Tarihi: 30.03.2001

1: S. Ü. Veteriner Fakültesi - KONYA

2: S. Ü. Karapınar MYO - KONYA

cerrahi müdahaleler için tek başına yeterli değildir. Ancak iyi bir sedasyon istenildiğinde tek başına güvenli olarak kullanılabilir. Midazolam ile oluşturulan indüksiyonda arteriyel kan basıncında azalma olurken, kalp ritminde ise bir artış meydana gelir. İnsanlarda doza bağlı olarak solunum depresyonu oluşturduğu, bu etkisinin de sentral sinir sistemini deprese etmesinden ileri geldiği bildirilmektedir (Booth 1982, Jacobson ve ark. 1994,).

Veteriner pratikte yaygın olarak kullanılan bir benzodiazepan da diazepamdır (Coulson ve ark. 1991, Haskins ve ark. 1986, Hellyer 1996, Kul ve ark. 2000). Antikonvülsan, sedatif ve kas gevşetici özellikleri olan diazepam; diğer trankilizan ve sedatiflere oranla kalp atım sayısını artırıcı etkisi dışında önemli kardiopulmoner etkisi olmayan bir preanestezikdir (Cornick-Seahorn 1994, Coulson ve ark. 1991, Haskins ve ark. 1986). Sağlıklı köpeklerde sedatif etkisi güvenli değildir (Cornick-Seahorn 1994, Haskins ve ark. 1986, Kul ve ark. 2000). Diazepamın ketamin ile birlikte kullanıldığında, ketaminin kardiovasküler sistem üzerindeki etkilerini azalttığı, sentral kas gevşemesi, antikonvulsif ve amnestik etkiler sağladığı bildirilmektedir (Coulson ve ark. 1991, Haskins ve ark. 1986, Wixson ve ark. 1987).

Ketamine hydrochloride; cyclohexylamin grubu dissosiyatif bir anestezikdir (Allen ve ark. 1986, Short 1987, Wright 1982). Güçlü analjezik ve trankilizan etkiye sahip olan ketamin, sentral sempatomimetik ve parasempatolitik aktiviteye sahiptir (Allen ve ark. 1986, Hellyer 1996, Short 1987, Wixson ve ark. 1987). Kısa süreli operatif girişimler veya uzun süreli narkozların indüksiyonu için uygun bir anestezik olmasına rağmen, tek başına yeterli ve güvenli bir anestezik oluşturmaz (Allen ve ark. 1986, Hellyer 1996, İzci 1995, Kul ve ark. 2000, Wright 1982). Kardiovasküler ve metabolik bir stimülan olan ketaminin kas gevşetici etkisi olmadığı için, tek başına kullanıldığında kaslarda sertlik oluşturduğu, kalp atım sayısı artırdığı ve kan basıncını yükselttiği ifade edilmektedir (Booth 1982, Haskins ve ark. 1985, Hellyer 1996, İzci 1995, Wright 1982).

Köpeklerde yapılan bu çalışma ile, benzodiazepam grubundan midazolam ile diazepamın, dissosiyatif bir anestezik olan ketamin hidroklorid ile oluşturulan kombinasyonlarının; ortalama arteriyel kan basıncı, kan gazları, arteriyel pH ve bazı fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkileri belirlenmeye çalışıldı.

MATERYAL ve METOT

Çalışmanın hayvan materyalini farklı ırk, yaş ve cinsiyette 12 melez köpek oluşturdu. Köpekler kendi aralarında 6'şarlı iki gruba ayrıldı.

Çalışma öncesi ve süresince arteriyel kan basınçlarını belirlemek ve arteriyel kan gazları için kan örnekleri almak amacıyla; lokal anestezik uygulanarak açığa çıkarılan *a. femoralise* heparin solüsyonu ile yıkanmış bir arteriyel kanül (Vasculon ® 2, 16G, Ø1.7

cm, L.45 mm, I.V. cannula) uygulandı. Arteriyel kanüle takılan transducer (Transpac® II Monitoring Kit wit SAFESSET™ RN-60, Abbott Lab. Illinois) monitöre bağlandı.

Birinci gruptaki köpeklere anestezik için önce midazolam (Dormicum 15mg/3 ml amp.,Roche), 1 mg/kg, IM, 10 dk. sonra ise ketamine hydrochloride (Ketalar, 50 mg/ml, Parke-Davis), 20 mg/kg, IM enjekte edildi. İkinci gruptaki köpeklere ise, diazepam (Diazem amp, 10 mg/2 ml Deva, İstanbul), 0.2 mg/kg, IV, 10 dk sonra da ketamine hydrochloride 20 mg/kg, IM enjekte edildi.

Köpekler masaya sırt üstü pozisyonda tespit edildi. Gruplardaki köpeklerin anestezik öncesi ve anestezinin 15., 30., 60., 90., ve 120. dakikalarında, kalp atım sayıları, solunum sayıları, vücut ısıları kaydedildi. Ortalama arteriyel kan basınçları monitörden kaydedildi. Arteriyel kan pH'sı ve gazları (PaO₂, PaCO₂) ise yine aynı zaman aralıklarında alınan arteriyel kan örneklerinden, kan gazları cihazında (288 Blood Gas System Analyser) ölçüldü. Anestezik öncesi solunum sayısı, kalp atım sayısı ve vücut ısı, *a. femoralisin* açığa çıkarılması için yapılan lokal anesteziden önce kaydedildi.

Her iki gruba ait, anestezik öncesi ve süresince belirli zaman aralıklarında belirlenen kalp atım sayıları, solunum sayıları, vücut ısıları, arteriyel kan basıncı ve arteriyel kan gazları verilerinin birbirleriyle olan istatistiksel ilişkileri ve önem kontrolleri Student T testi ile belirlendi.

BULGULAR

Midazolam-Ketamine (M-K) ve Diazepam-Ketamine (D-K) anestezileri uygulanan birinci ve ikinci gruplardaki köpeklerden anestezik öncesi ve süresince belirlenen kalp atım sayısı/dk., solunum sayısı/dk., vücut ısıları, ortalama arteriyel kan basıncı ile arteriyel kan gazları (PaO₂, PaCO₂ [mmHg]) ve arteriyel pH değerlerindeki değişiklikler Tablo 1'de gösterildi.

Her iki grupta da anestezik süresince, kalp atım sayısı ve solunum sayısı başlangıç değerlerinin üzerinde bulundu (Tablo 1, Grafik 1, 2). Solunum sayısında 120. dakikada iki grup arasında istatistiksel bakımdan p<0.05 düzeyinde bir farklılığın olduğu belirlendi. Vücut ısını, her iki anestezik kombinasyonun önemli olmayan derecelerde düşürdüğü tespit edildi (Tablo 1).

Her iki grup arasında ortalama arteriyel kan basıncı yönünden, anestezinin 60. dakikasında p<0.05 ve 120. dakikasında p<0.01 düzeyinde istatistiksel farklılığın olduğu saptandı (Tablo 1, Grafik 3).

Her iki anestezik grubunda da PaCO₂'nin anestezinin 15. dakikasında yükseldiği, daha sonra azaldığı, 120 dakikada M-K grubunda azalmanın devam ettiği, D-K grubunda ise arttığı ve bu zaman aralığında aralarındaki farklılığın istatistiksel olarak p<0.05

düzeyinde önemli olduğu tespit edildi. (Tablo 1, Grafik 4). Pa_{O_2} değerlerinin, anestezi kombinasyonlarının her ikisinde de anestezinin 15. dakikasında düştüğü, sonraki zaman aralıklarında ise yükseldiği belirlendi (Tablo 1, Grafik 5). M-K ve D-K anestezi kombinasyonlarının, anestezinin 15. dakikasında arteriyel pH'da istatistiksel olarak $p < 0.01$ düzeyinde farklılık oluşturduğu saptandı (Tablo 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Evcil hayvanlarda pek çok cerrahi müdahalelerde, hatta klinik muayenelerde preanestezik bir ilaç ya da preanestezikle birlikte genel bir anestezik ilaç birlikte kullanılmaktadır. Enjektabl anestezikler hem kullanım kolaylığı hem de fazla teçhizat gerektirmediğinden, gaz anesteziklerden daha çok tercih edilmektedir (Hellyer 1996). Sunulan bu çalışmada; evcil hayvanlarda yaygın olarak kullanılan ketamine hydrochlorürün, benzodiazepenlerden midazolam ve diazepam ile birlikte köpeklerde oluşturulan anestezilerin kalp atım sayısı, solunum sayısı, vücut ısısı, ortalama arteriyel kan basıncı, kan gazları ve arteriyel pH üzerine etkileri değerlendirildi.

Ketaminin tek başına kullanıldığı anestezilerde, kalp atım sayısında önemli artışlara neden olduğu bildirilmektedir (Booth 1982, Haskins ve ark 1985, Haskins ve ark 1986, Short 1987, Wright 1982). M-K ve D-K anestezi kombinasyonlarının uygulandığı çalışmadaki gruplarda tüm zaman aralıklarında kalp atım sayılarının yüksek bulunmasında, midazolam ve diazepamın kardiovasküler sistem üzerine minimum etki oluşturmaları (Jacobson ve ark 1994, Short 1987, Wixson ve ark. 1987) gözönünde bulundurulursa, bu artışta ketaminin semptomimetik stimülasyonu ve kalbin parasempatetik innervasyonu üzerine inhibitör etkisinin kombinasyonu ile indirekt etkisinden (Short 1987) kaynaklandığı düşünüldü.

Benzodiazepamların solunum üzerine etkileri oldukça azdır. Midazolam ve diazepamın, ketamine ile oluşturulan kombinasyonlarında, solunum sayısının anestezi süresince azaldığı bildirilmektedir (Borkowski ve ark. 1990, Jacobson ve ark. 1994, Smith ve ark. 1991). Köpeklerde ketamine ile anestezi oluşturulan bir çalışmada (Haskins ve ark. 1985), ketaminin solunum oranında geçici bir düşüşe, daha sonra ise artışa neden olduğu bildirilirken; bir başka çalışmada (Wright 1982) ise, ketaminin solunum sayısında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Sunulan çalışmada; M-K anestezisinde solunum sayısı anestezi süresince başlangıç değerine oranla sürekli, D-K anestezisinde ise başlangıç değerine yakın artış gösterdiği gözlenmiştir. D-K anestezisine oranla, M-K anestezisindeki sürekli artış, M-K ile oluşturulan anestezinin istenilen düzeyde olmaması ve oluşan strese yorumlanmıştır.

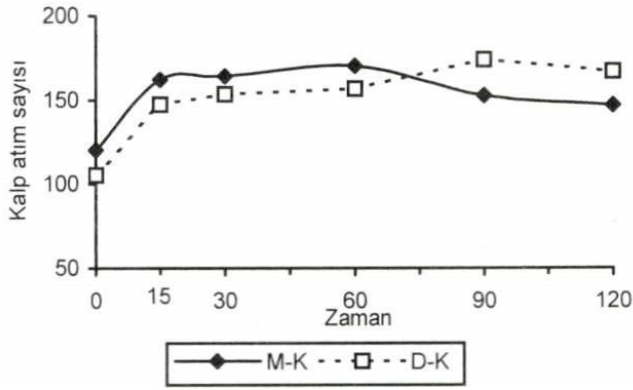
Yapılan çalışmada, her iki anestezi kombinasyonunun, anestezi süresince vücut ısısını, başlangıç değerlerine göre önemli olmayan ($p > 0.05$)

derecelerde düşürdüğünün belirlenmesi, ketaminin termoregülatör merkez üzerine depresif etkisinden kaynaklandığını bildiren literatür verilere (Haskins ve ark. 1986, Kelawala ve Parsania 1992, Wixson ve ark. 1987) uygunluk göstermektedir.

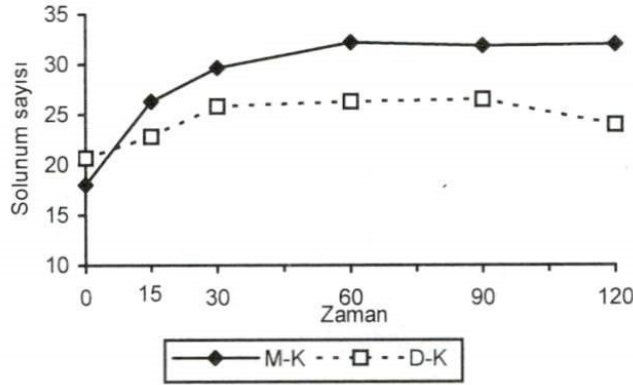
Ortalama arteriyel kan basıncının diazepam ile değişmediği, diazepamdan sonra uygulanan ketaminin ise sürekli bir artışa yol açtığı ve bu artışın bazal değere göre önemli olmadığı (Haskins ve ark. 1986) bildirilirken, tek başına ketamin kullanımının önemli derecede artışa yol açtığı belirtilmektedir (Haskins ve ark. 1985, İzci 1995, Wright 1982). Yapılan çalışmada, D-K grubunda ortalama arteriyel kan basıncının anestezi süresince artış gösterdiği belirlendi. Bu artış kullanılan ketaminin dozunun (20 mg/kg), karşılaştırılan araştırmalara göre (10 mg/kg) (Haskins ve ark. 1986) yüksek oluşuna, dolayısıyla kan basıncının ketaminin etkisi altında kalmasına bağlanabilir. Midazolamın tek başına arteriyel kan basıncını azalttığı bildirilmektedir (Smith ve ark. 1991). M-K anestezisinde ortalama arteriyel kan basıncının 90. ve 120. dakikalarda başlangıç düzeyine göre yüksek olarak belirlenmesi, midazolamın yarı ömrünün kısa olması (Reilly 1984) ve ketaminin sentral semptomimetik aktiviteyi artırmasından kaynaklanabilir.

Köpeklerde D-K anestezisinin ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna yol açarak Pa_{O_2} 'de önemli olmayan geçici bir düşüşe ve Pa_{CO_2} 'de ise artışa neden olduğu bildirilmektedir (Kolata 1986). Diğer bir çalışmada (Haskins ve ark. 1986), diazepam ile başlanan anestezide solunum sayısı ve Pa_{CO_2} 'de değişiklik oluşmazken, ketamin verilmesinin Pa_{CO_2} 'de kısa süreli bir artışa neden olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmada, Pa_{CO_2} 'nin her iki grupta da 30. dakikaya kadar bazal değerden yüksek, daha sonraki zaman aralıklarında ise, bazal değer altına düştüğünün belirlenmesi, bu durumun ketaminin Pa_{CO_2} 'yi geçici olarak artırdığını belirten literatür verilere (Haskins ve ark. 1985, Haskins ve ark. 1986, Kolata 1986, Short 1987, Wright 1982) paralellik göstermektedir. Ketamin uygulamalarında solunum sayısındaki düşüşün (hipoventilasyon) kan oksijenizasyonunda azalmaya neden olarak Pa_{O_2} 'de kısa süreli bir düşüşe yol açtığı, bu düşüşün diazepam (Haskins ve ark. 1985, Haskins ve ark. 1986, Kolata 1986) ve midazolam (Jacobson ve ark. 1994) ile yapılan kombinasyonlarda önemli derecede değişmediği bildirilmektedir. Sunulan çalışmada her iki grup arasında çalışma süresince Pa_{O_2} 'de istatistiksel bakımdan önem ifade etmeyen ($p > 0.05$) değişikliklerin olması, bu görüşleri destekler bulunmuştur.

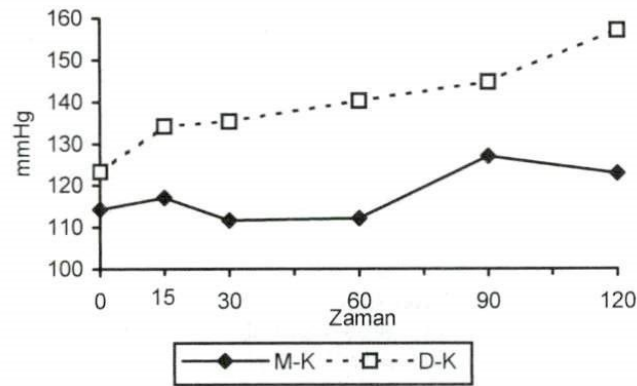
Haskins ve ark. (1985) köpeklerde tek başına ketamin verilmesiyle arteriyel pH'nın, başlangıçta belirgin olarak azaldığını, 15. dakikadan itibaren ise normale döndüğünü belirlemiştir. Diazepam-ketamin kombinasyonunun ise, daha az solunum depresyonuna neden olduğundan (Wixson ve ark.



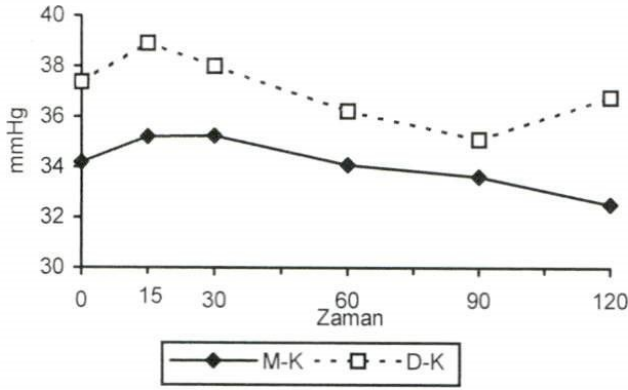
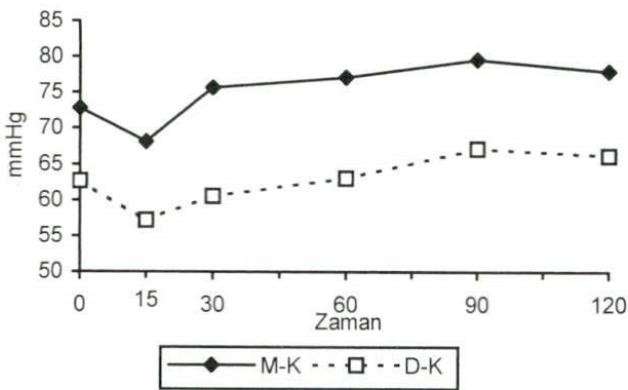
Grafik 1. M-K ve D-K Anestezisi Öncesi ve Sonrası Ortalama Kalp Atım Sayıları.



Grafik 2. M-K ve D-K Anestezisi Öncesi ve Sonrası Ortalama Solunum Sayıları.



Grafik 3. M-K ve D-K Anestezisi Öncesi ve Sonrası Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Değerleri.

Grafik 4. M-K ve D-K Anestezisi Öncesi ve Sonrası Ortalama PaCO₂ Değerleri.Grafik 5. M-K ve D-K Anestezisi Öncesi ve Sonrası Ortalama PaO₂ Değerleri.

Tablo 1. M – K ve D – K Gruplarında Anestezi Öncesi ve Sonrası Elde Edilen Değerler.

| | | | 0 | 15 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|------------------------------|----|--|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Kalp Atım Sayısı / dk | MK | | 120.33±6.66 | 162.33±18.08 | 164.17±19.77 | 170.33±9.69 | 152.67±14.79 | 147.00±15.53 |
| | DK | | 105.50±3.67 | 147.50±16.39 | 153.50±12.18 | 156.67±13.82 | 174.00±15.28 | 167.00±17.35 |
| Solunum Sayısı / dk/ | MK | | 18.00±1.15 | 26.33±1.82 | 29.67±2.03 | 32.17±2.07 | 31.83±2.99 | 32.00±2.37 |
| | DK | | 20.67±1.69 | 22.83±1.17 | 25.83±3.04 | 26.33±1.89 | 26.50±2.28 | 24.00±1.03* |
| Vücut Isısı (°C) | MK | | 39.42±0.19 | 39.25±0.30 | 38.95±0.25 | 38.92±0.23 | 38.85±0.25 | 38.92±0.27 |
| | DK | | 39.12±0.22 | 38.95±0.25 | 38.88±0.25 | 38.82±0.32 | 38.85±0.38 | 38.93±0.46 |
| Ort. Arteriyel Basınç (mmHg) | MK | | 114.33±6.39 | 117.17±9.79 | 111.67±9.91 | 112.17±7.98 | 127.00±6.07 | 122.83±4.92 |
| | DK | | 123.33±2.69 | 134.17±6.12 | 135.33±5.57 | 140.33±5.79* | 144.67±6.61 | 157.00±7.28** |
| PaCO ₂ (mmHg) | MK | | 34.20±1.45 | 35.20±1.45 | 35.22±1.48 | 34.08±0.27 | 33.62±1.15 | 32.52±0.70 |
| | DK | | 37.38±1.12 | 38.90±2.68 | 38.00±1.63 | 36.22±1.54 | 35.10±1.37 | 36.78±1.16* |
| PaO ₂ (mmHg) | MK | | 72.80±3.62 | 68.17±3.04 | 75.67±3.70 | 77.18±4.18 | 79.63±2.58 | 78.03±2.67 |
| | DK | | 62.62±5.90 | 57.18±5.29 | 60.55±6.66 | 63.05±6.24 | 67.13±7.70 | 66.22±6.39 |
| pH | MK | | 7.430±0.014 | 7.458±0.020 | 7.390±0.009 | 7.420±0.015 | 7.439±0.013 | 7.432±0.013 |
| | DK | | 7.394±0.012 | 7.377±0.011** | 7.389±0.015 | 7.401±0.015 | 7.417±0.012 | 7.408±0.012 |

*: p<0.05, **: p<0.01

1987), arteriyel pH'yı da aynı oranda etkileyeceği düşünülebilir. Yapılan çalışmada da D-K anestezisinde pH'nın başlangıç değerine göre 15. dakikadaki düşüşü izleyen sürekli bir artış göstermesi, bu düşüncüyü desteklemektedir. M-K anestezisinde arteriyel pH'nın anestezinin 15. dakikasında arttığı, 30.

dakikasında azaldığı ve daha sonraki zaman aralıklarında yine artış gösterdiği belirlendi.

Çalışmada; arteriyel pH'da, gruplar arasında anestezinin 15. dakikasında istatistiksel olarak p<0.01 düzeyinde farklılığın bulunması, M-K anestezisinde solunum sayısında ani artışa bağlı olarak, arteriyel

pH'da değişiklikler oluşabileceğini bildiren literatür verileri (Cornick-Seahorn 1994, Haskins ve ark. 1985, Jacobson ve ark. 1994, Jones 1996) uygunluk göstermektedir

Sonuç olarak, kalp atım sayısı ve vücut ısısında oluşan değişiklikler bakımından, M-K ve D-K anestezi kombinasyonları arasında önemli farklılık olmadığı, solunum sayısı ve arteriyel kan gazları değerleri bakımından iki grup arasında farklılıklar bulunmasının midazolam kullanılan gruptaki değişimlerden kaynaklandığı, dolayısıyla solunum problemleri köpeklerde diazepam- ketamin anestezisinin kullanılmasının daha doğru olacağı kanısına varıldı. Ancak midazolam kullanımının, diazepam kullanımına oranla arteriyel kan basıncında daha az artışa yol açmasından dolayı, özellikle hipertansif problemleri hastalarda tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Allen DG, Dyson DH, Pascoe PJ, O'Grady MR (1986). Evaluation of a xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat. *Canadian J Vet Res* 50, 23-26
- Booth NH (1982) Intravenous and other parenteral anesthetics. In "Veterinary Pharmacology and Therapeutics" Ed. Booth NH, McDonald LE. Iowa State Un Press, 239-254
- Borkowski GL, Danneman PJ, Russell GB, Lang CM (1990) An evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New Zealand rabbits. *Laboratory Animal Science*. 40,270-276
- Cornick-Seahorn JL (1994) Anesthetic management of patients with cardiovascular disease. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 16, 1121-1144.
- Coulson NM, Januszkiewicz AJ, Ripple GR (1991) Physiological responses of sheep to two hours anaesthesia with diazepam-ketamine. *Vet Rec* 129, 329-332.
- Flecknell PA, Hooper TL, Fetherstony G, Locke TJ, McGregor CGA (1989) Long-term anaesthesia with alfentanil and midazolam for lung transplantation in the dog. *Laboratory Animals*. 23, 278-284.
- Haskins SC, Farver TB, Patz JD (1985) Ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 46, 1855-1860.
- Haskins SC, Farver TB, Patz JD (1986) Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res* 47, 795-798.
- Hellyer PW (1996) General anesthesia for dogs and cats. *Veterinary Medicine* 314-325.
- İzci C (1995) Veteriner Cerrahide Reanimasyon. S.Ü. Vet.Fak. Yayın Ünitesi, Konya
- Jacobson JD, McGrath CJ, Smith EP (1994) Cardiorespiratory effects of induction and maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and without prior administration of butorphanol or oxymorphone. *Am J Vet Res* 55, 543-550.
- Jones JL (1996) Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals *Veterinary Medicine*. 91, 326-336.
- Kelawala NH, Parsania RR (1992) Preliminary studies on propofol, ketamine and propofol-ketamine anaesthesia in diazepam premedicated goats (*Capra hircus*) physiological profiles. *Indian Vet J* 69, 725-729.
- Kolata RJ (1986) Induction of anesthesia using intravenous diazepam/ketamine in dogs. *Canine Practice*. 13, 8-10.
- Kul M, Koç Y, Alkan F, Oğurtan Z (2000) The effects of xylazine-ketamine (IM) and diazepam-ketamine (IV) on arterial blood pressure and blood gases in dogs. *Online Journal of Veterinary Research*. 4, 124-132.
- Reilly CS (1984) Intravenous anaesthetic agents. In "Anaesthesia" Ed: Nimma WJ, Rowbotham DJ, Smith G. London: Blackwell Scientific Publ. 87-105.
- Short CE (1987) Dissociative Anesthesia In "Principles and Practice of Veterinary Anesthesia" Ed: Short, C.E. Williams&Wilkins, Baltimore.
- Smith AC, Zellner JL, Spinale FG, Swindle MM (1991) Sedative and cardiovascular effects of midazolam in swine. *Lab An Science*. 41, 157-161.
- Wixson SK, White WJ, Hughes HC, Lang CM, Marshall WK (1987) The effects of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure and heart rate in adult male rats. *Lab An Science*. 37, 736-742.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *JAVMA*, 12, 1462-1471.