

Ksilazin-Kematin ile Anestezi Edilmiş Köpeklerde Yohimbin, Prazosin ve Metoprolol ile Adrenerjik Blokaj'ın Epinefrinin Aritmik Dozu Üzerine Etkisi*

Ömer BOZDOĞAN

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Abdullah DOĞAN

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 03.03.1997

Özet: Anestezi sırasında meydana gelen ve ölüme yol açan aritmiler endojen kaynaklı epinefrin ya da norepinefrin salınımı ile olmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, 10 köpekte, ksilazin-ketamin anestezisi sırasında, yohimbin (alfa-2 bloker), prazosin (alfa-1 bloker), metoprololün (beta-1 bloker) epinefrinin aritmik dozu üzerine etkisi araştırılmıştır. Epinefrin enfüzyonu 1 mg/ml/dak. yohimbin 0.125 mg/kg; prazosin 0.1 mg/kg; metoprolol 0.5 mg/kg dozda intravenöz yapılmıştır. Ventriküler ekstrasistol ve ventriküler taşikardi oluşturan epinefrin dozu, o aritmilerin oluştuğu ana kadar verilen toplam doz olarak, mg/kg olarak belirlenmiştir. Metrolol ve prazosin, kontrol grubuna göre epinefrinin aritmik dozunu belirgin bir şekilde artırmıştır. Yohimbin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ventriküler taşikardi oluşturan epinefrin dozunu azaltmıştır. Ventriküler taşikardi oluşturan ortalama epinefrinin aritmik dozu kontrol grubunda 0.10 ± 0.09 mg/kg, yohimbinde 0.067 ± 0.08 mg/kg, metoprololde 0.213 ± 0.06 mg/kg prazosinde 0.197 ± 0.08 mg/kg olarak saptandı. Prazosin ile metoprolol'ün epinefrinin aritmik dozu üzerine benzer şekilde etkili oldukları saptanmıştır. Kontrol grubu ile ilaç verilen gruplar arasında, dakika kalp atım sayısı belirgin bir farklılık göstermedi. Yohimbin verilen hayvanlarda anestezi süresi, metoprolol ve prazosin verilenlere göre belirgin bir şekilde daha kısaydı. Metoprolol ve prazosinin benzer antiaritmik etkisi, bu etkinin her iki ilacın negatif kronotropik ve inotropik etkisinden kaynaklanacağını düşündürmektedir. Bu durumda genel sonuç miyokardiyumun oksijen kullanımının azalmasıdır. Bu nedenle miyokardial oksijen kullanımında artış ve bunun sonucu meydana gelen hipoksi, epinefrinle uyarılan aritmilerin oluşmasında esas etken görünmektedir. Sonuç olarak bu çalışma prazosin ve metoprolol'ün ksilazin ve ketamin ile anestezi sırasında oluşabilecek öldürücü aritmilerin önlenmesinde güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Diğer yandan, yohimbin kliniklerde antiaritmik bir ilaç olarak değil, hayvani anesteziden kısa sürede çıkarmada kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Anestezi, ksilazin-ketamin, adrenerjik bloker, aritmiler.

Effect of Adrenergic Receptor Blockade with Yohimbin, Metoprolol or Prazosin on Arrhythmogenic Dose of Epinephrine in Xylazine-Ketamine Anesthetized Dogs

Abstract: The arrhythmias occurring and caused to death during the anaesthesia is generated endogenous release of epinephrine or norepinephrine. Therefore, the effects of yohimbine (alpha-2 blocker), prazosin (alpha-1 blocker), metoprolol (beta-1 blocker) on the arrhythmogenic dose of epinephrine in 10 dogs anesthetized with xylazine and ketamine combination, were researched in this study. The infusion of epinephrine, 1 mg/ml/min; yohimbine, 0.125 mg/kg; prazosin, 0.1 mg/kg; metoprolol 0.5 mg/kg in dose were made intravenously. The dose of epinephrine produced ventricular premature contraction and ventricular tachycardia were determined as total dose of epinephrine in mg/kg, given until the time that arrhythmia appeared. Metoprolol and prazosin increased the arrhythmic dose of epinephrine significantly as compared with control group. But yohimbine decreased only the arrhythmic dose of epinephrine to produce ventricular tachycardia, when it is compared with control. The average dose of epinephrine produced ventricular tachycardia were 0.1 ± 0.09 mg/kg in control, 0.067 ± 0.08 mg/kg in yohimbine, 0.213 ± 0.06 mg/kg in metoprolol, 0.197 ± 0.08 mg/kg in prazosin administered groups. Prazosin and metoprolol were found to be effective in similar manner on the arrhythmic dose of epinephrine. There was no significant difference in heart rate between control and drug administered groups. The length of anesthesia in animals given yohimbin was shorter than those given metoprolol or prazosin. The similar antiarrhythmic effect of metoprolol and prazosin suggest that this effect comes from their negative chronotropic and inotropic effect. In this condition, the general result is decreased oxygen consuming of myocardium. Thus, the increasing of myocardial oxygen consuming and resulted hypoxia due to that, is seemed to be main effect for production of the arrhythmias by epinephrine. As a result it is

* Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonunca (1995/1 nolu proje) desteklenmiştir.

shown that the prazosin and metoprolol may be used in safe to prevent the lethal arrhythmias which may be induced during the xylazine-ketamine anesthesia. On the other hand, yohimbine may be used to evoke the animals in a shorter time during the anesthesia, but not as antiarrhythmic agents in clinics.

Key Words: Anestezi, ksilazin-ketamin, adrenerjik bloker, aritmiler.

Giriş

Anestezi sırasında aritmiler oluşmakta ve bu da bazen ölümle sonuçlanmaktadır. Anestezi sırasında meydana gelen aritmilerin çoğunlukla anestezi stresine yada operasyon stresine bağlı olarak kan dolaşımına salınan endojen kaynaklı epinefrin ve norepinefrine bağlı olduğu ortaya konmuştur (1). Anestezi sırasında miyokardiyumdaki elektriksel ileti bozulabilmekte ve bunun sonucunda aritmiler meydana gelebilmektedir. Bu nedenle çeşitli anestetik maddelerin epinefrinin aritmik dozu üzerine etkisi araştırılmaktadır (2-7).

Son yıllarda anestezi sırasında epinefrin ile uyarılan aritmilerin, alfa ve beta blokerlerle baskılanması yönünde araştırmalar yapılmaktadır (8, 9). Bu araştırmalarda anestezi sırasında oluşabilecek aritmilerin önlenmesinde uygun ilaçların seçimi amaçlanmaktadır. Bir alfa-2 blokörü olan yohimbinin izofluran ve ksilazin ile anestezi sırasında epinefrinin aritmik etkisini artırdığı saptanmıştır (8). Halotan ve ksilazinin kombine bir şekilde kullanıldığı anestezi sırasında da yohimbin ve diğer bir alfa adrenerjik blokör olan prazosin, epinefrinin aritmik dozunu artırmıştır (9). Domuzlarda yapılan bir çalışmada benzer bir şekilde halotan ve ksilazin ile anestezi sırasında prazosinin epinefrinin aritmik dozunu belirgin bir şekilde artırdığı saptanmıştır (10).

Ksilazin ve ketamin ile kombine anestezi sırasında yohimbin, prazosin, metoprololün epinefrin ile uyarılan aritmiler üzerine etkisi konusunda araştırmalara

literatürde rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmamızda, kliniklerde yaygın olarak kullanılan ksilazin ve ketamin ile kombine anestezi sırasında epinefrinin aritmik dozu üzerine yohimbin (α -2 adrenerjik bloker), metoprolol (β -1 adrenerjik bloker), prazosin (α -1 adrenerjik blokörü) etkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

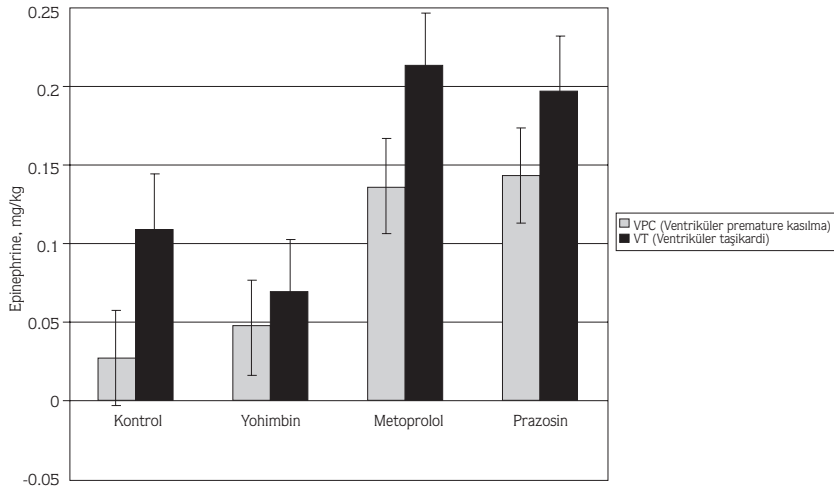
Çalışmada 16-45 kg ağırlığında her iki cinsiyetten 10 adet sokak köpeği kullanılmıştır. Çalışmaya alınan her köpeğin denemeler öncesi klinik muayenesi yapılmış ve sağlıklı bulunan normal köpeklerden normal EKG ler bir gün önceden alınmıştır. Her köpekte denemeler dört gün süreyle devam etmiştir. İlk günde kontrol için köpeklere ksilazin (2 mg/kg) + ketamin (8 mg/kg) verildikten sonra EKG kaydedildi ve anestezi sırasında 0.5 mg/ml/dk epinefrin enfüzyonu yapıldı. Epinefrin enfüzyonu başladığı andan itibaren sürekli EKG kaydedilerek aritmiler gözlendi. Arka arkaya 5 ventriküler prematüre kasılma ventriküler taşikardi olarak değerlendirildi. Uzun süren (10 sn.den fazla) ventriküler taşikardide enfüzyona son verildi. Şiddetli ventriküler taşikardinin oluşmadığı hayvanlarda epinefrin enfüzyon süresi 10 dakika ile sınırlandırıldı. Bu kontrol denemelerinden sonra ikinci gün ksilazin ketamin anestezisinden hemen sonra intravenöz olarak yohimbin (0.125 mg/kg), üçüncü gün metoprolol (0.5 mg/kg), dördüncü gün prazosin (0.1 mg/kg)

Gruplar	ADE'(mg/kg) (Epinefrinin Aritmik Dozu)		Aritmiler, %/n		
	VPC (M+SD)	VT (M+SD)	VPC	VT	AVNA
n=10					
Kontrol	0.026±0.04	0.10±0.09	100/10	50/5	30/3
Yhombine	0.047±0.07	0.067±0.08	80/8	60/6	30/3
Metoprolol	0.137±0.1 *	0.213±0.06 **	50/5	0/0	40/10
Prazosin	0.144±0.08	0.197±0.08	20/2	10/1	10/1

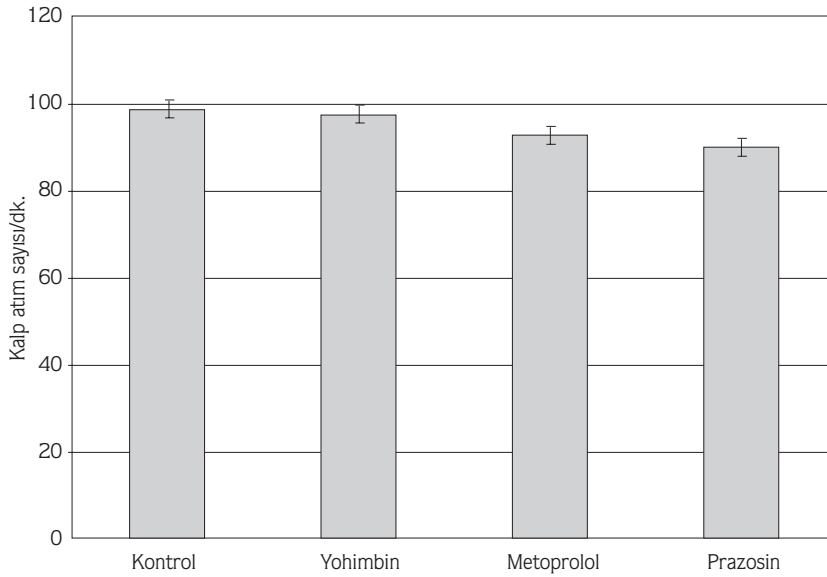
Tablo 1. Ksilazin ve ketamin ile anestezi edilen köpeklerde yohimbin, metoprolol, prazosin verildikten sonra ventriküler premature kasılma (VPC) ve ventriküler taşikardi oluşturan epinefrinin aritmik dozu ve meydana gelen aritmiler.

VPC: Ventriküler premature kasılma, VT: Ventriküler taşikardi, AVNA: Antriventriküler nodal aritmi.

*P<0.05; **p<0.01



Şekil 1. Ksilazin ve ketamin ile anestezi edilen köpeklerde yohimbin, metoprolol ve prazosin verildikten sonra epinefrinin aritmik dozu (ADE), n=10.



Şekil 2. Ksilazin-ketamin ile anestezi edilen köpeklerde yohimbin, metoprolol, prazosin verildikten sonra dakika kalp atım sayıları (n=10).

verildikten yaklaşık 5 dakika sonra epinefrin enfüzyonuna başlandı. Enfüzyon sırasında kontrol grubundaki gibi sürekli EKG kaydedildi ve aritmiler gözlemlendi.

Sonuçlar EKG'den dakika kalp atım sayısı ve oluşan aritmiler belirlenerek değerlendirildi. Aritmiler ventriküler premature kasılma (VPC), atrioventriküler nodal aritmi (AVNA), ventriküler taşikardi (VT) olarak ayırdedildi. Ventriküler taşikardi ve ventriküler premature kasılmalar oluştuğunda verilen toplam epinefrin miktarı mg/kg olarak hesaplandı. Her grupta belirlenen epinefrinin aritmik dozu (ADE; arrhythmic dose of epinephrine) ortalama değeri ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları kullanılarak varyans analizi ile saptandı. Oluşan her bir tip aritmi, her grup için yüzde olarak belirlendi. Denemelerin

sonunda hiç bir hayvanda ölüm gözlenmedi ve hayvanlar tüm işlemler tamamlandıktan sonra serbest bırakıldı.

Bulgular

Kontrol grubundaki hayvanların tümünde 0.5 mg/ml/dk epinefrin enfüzyonu ile ventriküler premature kasılma oluştu. Bu oran sırasıyla yohimbin verilen hayvanlarda %80, metoprololde %50, prazosin'de %20 olarak saptandı, (Tablo 1). Metoprolol ve prazosin, ventriküler taşikardi oluşturan epinefrinin aritmik dozunda, kontrol grubuna göre belirgin bir artış oluşturdu, (Şekil 1). Metoprolol verilen hayvanların hiç birinde 10 dakikalık epinefrin enfüzyonundan sonra bile ventriküler taşikardi oluşmadı. Prazosin verilen hayvanlardan ise sadece bir tanesinde bu sürede

ventriküler taşikardi kaydedildi. Yohombinin ventriküler taşikardik etkisi kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Kontrol grubu hayvanlarda, epinefrin enfüzyonu başlar başlamaz yaklaşık 30-40 saniyelik zaman zarfında ventriküler premature kasılmalar başladı. Metoprolol uygulanan iki hayvanda epinefrin enfüzyonu sırasında sadece 2-3 ventriküler premature kasılma oluştu. Kontrol grubundan bir hayvanda da enfüzyonun yaklaşık 3.dakikasında bir ventriküler kasılma oluştu. Ventriküler premature kasılmaların oluştuğu diğer hayvanlarda bu tür kasılmalar aralıklı olarak süreklilik gösterdi. Ventriküler taşikardinin meydana geldiği hayvanlarda, yalnız biri hariç tümünde ventriküler taşikardiden önce ventriküler premature kasılmalar mevcuttu (Tablo 1). Kontrol grubu ile deneme grupları arasında dakika kalp atım sayısı bakımından belirgin bir farklılık yoktu (Şekil 2). Ventriküler taşikardi oranı 115-214 /dk arasında değişti ve bu oran tüm hayvanlarda kontroldeki sinüzal atım oranından daha yüksekti. Atrio-ventriküler tipte atım oranı ise 40-68 /dk arındaydı. Bu oran kontroldeki sinüzal atım oranında daha düşüktü.

Prazosin ve metaprolol verilen hayvanlarda ventriküler prematüre kasılmalar (VPC) oluşturan epinefrin dozu, kontrol grubu hayvanlarına göre istatistiksel olarak önemli ölçüde farklılık gösterdi ($p<0.05$). Yohombin verilen hayvanlarda ise bu doz kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Buna benzer olarak ventriküler taşikardi oluşturan epinefrin dozu da ayrı ayrı metoprolol, yohombin ve prazosin verilen hayvanlarda kontrole göre istatistiksel önemde bir farklılık göstermedi. Ancak bu dozdaki farklılık, yohombin ve metoprolol verilen hayvanlar karşılaştırıldığında daha belirgindi ($p<0.01$). Ventriküler taşikardi oluşturan epinefrin dozu yohombin ve prazosin verilen hayvanlar arasında da belirgin farklılık ($p<0.05$) göstermesine rağmen, bu farklılık metoprolol ve prazosin arasında görülmedi.

Tartışma

Tranquille ve arkadaşları (9) Metoprolol'un halotane ve ksilazin anestezinde epinefrinin aritmik dozunu belirgin bir şekilde artırdığını, bu etkinin yohimbinden en az üç kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Metaprololün antiaritmik etkisi bir alfa-1 antagonisti olan prazosin ile benzer bulunmuştur. Ancak sadece halotan ile anestezi edilen köpeklerde metoprololün antiaritmik etkisi prazosin kadar etkili bulunmamıştır (11). Çalışmamızda metaprololün epinefrinin aritmik dozunu belirgin bir şekilde artırdığı saptanmıştır. Bu etki yohimbine göre yaklaşık üç kat fazla bulunmuştur. Ancak metaprolol ile

prazosinin, epinefrin aritmik dozu üzerine etkileri karşılaştırıldığında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Bu sonuç Tranquille ve arkadaşlarının (9) bulgularını destekler niteliktedir.

Prazosin alfa-1 reseptörlerine özgü bir blokerdir. Prazosin alfa-2 reseptörlerine dokunmadığından damar tonusu ve direncinin muhafazasını sağlarlar (12). Prazosin refleks yolla kalp dakika atım sayısını ve hipotansiyonu azalttığından insanlarda antihipertansif tedavide önemli bulunmuştur (12). Periferel vazodilatasyon oluşturarak kalbin yükünde azalttığından, kalp yetmezliği sendromlarında refleks taşikardinin önlenmesinde önemlidir. Çalışmamızda prazosin ventriküler taşikardi ve ventriküler prematüre kasılmalar oluşturan epinefrin dozunda yohombine göre daha belirgin bir artış sağlamıştır. Domuzlarda yapılan bir çalışmada halotan ve ksilazin ile anestezi sırasında, prazosinin, epinefrinin aritmik dozunu belirgin bir şekilde artırdığı saptanmıştır (10). Bu çalışmada prazosin verilen hayvanlarda dakika kalp atım sayısının arttığı, arteriyel basıncın ise azaldığı tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda prazosinin kalp atım sayısı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür. Halotan ve ksilazin ile anesteziye sokulan domuzlarda epinefrinle uyarılan aritmilere karşı, prazosin ile alfa-1 blokajı'nın, metaprolol ile oluşturulan beta-1 blokajına göre daha fazla koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda prazosin ile metaprolol arasında böyle belirgin bir farklılık bulunamamıştır. Her ikisinde epinefrin ile uyarılan aritmilere karşı hemen, hemen aynı derecede antiaritmik etkili bulunmuştur. Bu sonuç Tranquille ve arkadaşlarının (9) bulgularına uymaktadır.

Yohimbin seçici alfa-2 reseptör blokeridir. Ancak klinik uygulama alanı henüz dardır (12). Daha çok deneysel amaçlı alfa-2 reseptör aktivitesinin etkin olduğu fizyolojik aktivitelerin araştırılmasında kullanılan bir ilaçtır. İzoflorane ve ksilazin ile anestezi edilen köpeklerde yohimbinin epinefrinle uyarılan aritmilere karşı koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (8). Yohimbin verildikten sonra kan basıncında belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Yohimbin verildikten sonra epinefrinin aritmik dozu kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde artmıştır. Halotan ve ksilazinle anestezi edilen köpeklerde yohimbin verildikten sonra epinefrinin aritmik dozunun arttığı gözlenmiştir (9). Çalışmamızda ksilazin-ketamin anestezisi sırasında yohimbin, epinefrinin aritmik dozunda belirgin bir artış sağlamamıştır. Bu bulgu Tranquille ve arkadaşlarının (9) bulgularına uymamaktadır. Hsu ve arkadaşları (13) yohimbin'in ksilazin ve ketamin ile anestezi edilen kedilerde, anestezi süresinin kontrolünde yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada normalde 60-

100 dakika olarak belirlenen anestezinin, 45. dakikasında yohimbin intravenöz olarak verilmiş ve hayvanın üç dakika içerisinde uyandığı gözlenmiştir. Ratlarda yapılan benzer bir çalışmada da yohimbinin anesteziyi sonlandırmada ve hayvanı çabuk uyandırmada etkili olduğu saptanmıştır (14). Teare JA. (15), bir kuş türünde ksilazin ve ketamin anestezisi sırasında yohimbinin intravenöz uygulanması sonucu uyanma süresinin kısaltıldığını saptamıştır. Yüksek dozlarda yohimbinin uyandırma süresinin kısaltılmasında düşük dozlara göre farklı bir etkisinin olmadığı da gözlenmiştir. Yohimbinin yüksek dozlarda bile ters bir etkisinin olmaması, kullanımında güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda da bu bulgular desteklenmiştir. Yohimbin verilen hayvanlarda anestezisi süresi belirgin bir şekilde kısaltılmıştır.

Memeli hayvanların çoğunda miyokardiumdaki reseptörler beta-1 tipindedir. Bu nedenle özellikle beta-1 reseptörleri için selektif olan beta blokerlerin kullanımı klinik olarak önemlidir. Son yıllarda keşfedilen, metoprolol özellikle kardioselektif beta-1 bloker olduğundan kardiyak aritmilerin tedavisi amacıyla kullanımı diğer non-selektif blokerlere göre daha güvenilirdir. Metoprolol beta-2'den çok beta-1 için seçicidir ve beta-1 selektif blokeri olarak kliniklerde kullanılmaktadır (12). Hayvanlar üzerinde kontrollü klinik denemeler henüz eksik olduğundan veteriner kliniklerinde daha az yoğunlukta kullanılmaktadır. Ancak beta blokerler kardiyomiyopatilerde kalbin iş gücünü, kronik kalp yetmezliği sendromunda miyokardial oksijen ihtiyacını azaltmada potansiyel olarak etkili bulunmuştur. İnsan hekimliğinde hipertansiyon, anjina, kardiyak aritmiler, hipertirodizm, kas titremeleri ile ilgili anxiety, glukoma ve miyokart enfarktüsünün tedavisinde kullanılmaktadır.

Tek başına ksilazinin alfa-2 reseptörleri agonisti olduğu bilinmektedir (16). Bu etkisiyle ksilazin analjezik aktiviteye sahiptir. Yohimbin alfa-2 reseptör blokeri olduğundan bu analjezik aktiviteyi ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle yohimbin etkisinde anestezisi süresi daha kısa olmakta ve hayvan çabuk uyanmaktadır. Sadece ksilazin verilen hayvanlarda kalp atım sayısında belirgin bir düşme görülmektedir (2, 3). Ksilazin ve ketamin ile kombine anestezide ise kalp atım sayısı normal değerlere daha yakındır. Ksilazin ketamin anestezisi sırasında, yohimbin ksilazinin aksi yönde etki etmesine rağmen, kalp atım sayısında belirgin bir değişiklik olmamıştır. Bu sonuç ksilazinin alfa-2 adrenerjik reseptörlerden başka reseptörler üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Nitekim ksilazinin alfa-1 reseptörleri üzerinde de aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (16).

Metoprolol beta-1 reseptörlerini bloke ettiğinden bu etkiyle kalp atım sayısı belirgin bir şekilde artmamıştır. Çünkü beta-2 reseptörlerinin uyarılması ile norepinefrin salınımı artırılmaktadır. Ketaminin tek başına miyokardial oksijen kullanımını artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda pozitif kronotropik etkiyede sahiptir. Ketaminin bu etkileri kalpte iskemi oluşturmaya yönde rol oynarken, metoprolol ketaminin bu etkisini azaltıcı yönde etkide bulunabilir.

Prazosin sadece alfa-1 reseptörlerini bloke ettiğinden, adrenerjik presinaptik uçtan norepinefrin salınımı alfa-2 reseptörlerinin uyarılmasıyla durdurulur. Bu durumda plazma norepinefrin konsantrasyonu azaldığından, aritmi oluşturmak için daha çok epinefrinin intravenöz verilmesi gerekir. Prazosin alfa-1 adrenerjik aktiviteyi bloke ederek ksilazinin alfa-2 aktivitesinin güçlendirir. Prazosin etkisiyle dolaylı olarak periferel vazokonstriksiyon önlenerek kalbin iş yükü azaltılır ve sonuçta miyokardial oksijen kullanımı azalır. Bu da epinefrinin aritmik etkisine direnci artırır.

Metoprolol ve prazosinin benzer antiaritmik etkisi anlaşılamamıştır. Metoprololde plazma norepinefrin düzeyi, beta-2 reseptörlerinin epinefrinle uyarılması ile sürekli olarak artacağı düşünülmektedir. Prazosinde ise bunun aksine alfa-2 reseptörlerinin yine epinefrinle uyarılması ile plazma norepinefrin konsantrasyonunun azalacağı düşünülmektedir. Nitekim prazosin ventriküler prematüre kasılmaları uyararak epinefrin dozunu, metoprolole göre daha çok artırmıştır. Her iki durumda ortak olan ise her iki ilacın negatif kronotropik ve inotropik etkili olmasıdır. Bu durumda genel sonuç miyokardiumun oksijen kullanımının azalmasıdır. Yalnızca bu etki söz konusu olduğunda, kalpte epinefrinle uyarılan aritmilerin, prazosin ve metoprolol ile azaltılması, aritmilerin oluşmasında miyokardial oksijen kullanımının artışı ve bunun sonucu meydana gelen miyokardial hipoksinin esas sorumlu olduğu düşüncesi ortaya çıkmaktadır. Bu konunun ileri derecede irdelenmesi için bundan sonraki çalışmalarda aynı anestezisi durumunda prazosin ve metoprololün birlikte epinefrinin aritmik dozu üzerine etkisinin araştırılması yararlı olacaktır.

Sonuç olarak prazosin ve metoprolol, ksilazin ve ketamin ile kombine anestezisi sırasında oluşabilecek aritmilerin önlenmesinde güvenle kullanılabilir. Yohimbin ksilazin ve ketamin ile anestezisi sırasında, epinefrinin ventriküler taşikardi oluşturan dozunu, artırmanın aksine azaltmıştır, ancak hayvanın daha kısa sürede uyanmasında etkili bulunmuştur. Bu nedenle yohimbin kliniklerde antiaritmik bir ilaç olarak değil, hayvanı anesteziden kısa sürede çıkarmada kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Katz R.L., Epstein R.A. The Interaction of Anesthetic Agents and Adrenergic Drugs to Produce Cardiac Arrhythmias. *Anesthesiology*. 55: 218-255, 1968.
2. Bozdoğan Ö., Özyayın I. Kuzularda ksilazin ve ketamin'in birlikte epinefrin ile oluşturulan aritmiler üzerine etkisi. *Istanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(2-3): 119-124, 1994.
3. Bozdoğan Ö., Özyayın I. Ksilazin, ketamin ve ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anesteziye sokulan köpeklerde epinefrinin aritmik etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 42(2): 123-127, 1995.
4. Moore, E.N., Morse P.E. and Price H.L. Cardiac Arrhythmias Produced by Catecholamines in Anesthetized Dogs. *Circ. Res.* 40: 77-82, 1964.
5. Dresel P.E., McCannell K.L., Nickerson M. Cardiac Arrhythmias Induced by Minimal Doses of Epinephrine in Cyclopropane Anesthetic Dogs. *Circ. Res.* 8: 948-955, 1960.
6. Smith E.R., Dresel P.E. Site of Origin of Halothane-Epinephrine Arrhythmias, Determined by Direct and Echocardiographic Recordings. *Anesthesiology*. 57: 98-102, 1982.
7. Wright M., Health R.B., Wingfield W.E. Effects of Xylazine and Kethamine on epinephrine induced arrhythmia in dog. *Veterinary Surgery*. 16(5): 398-403, 1987.
8. Tranquilli W.J., Thurman J.C., Benson G.J. Alteration in epinephrine induced arrhythmogenesis after xylazine and subsequent yohimbine administration in isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 49(7): 1072-1075, 1988.
9. Tranquilli W.J., Thurman J.C., Benson G.J. Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine after adrenergic receptor blockage with prazosin, metoprolol or yohimbine in halothane-xylazine anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 47(1): 114-118, 1986.
10. Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Benson G.J. Halothane-catecholamine arrhythmias in swine. *Am. J. Vet. Res.* 47(10): 2134-37, 1986.
11. Maze M., Smith CM. Identification of receptor mechanism mediating epinephrine induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 59: 322-326, 1983. Cited from Tranquille et al. *J. Vet. Pharmacol Therap.* 9: 198-203, 1986.
12. Adams H.B. Adrenergic and Antiadrenergic drugs: In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Section 3: Drugs acting on the autonomic and somatic nervous systems. pp.73. Edited by N.H. Booth, L.E. McDonald. 1993.
13. Hsu W.H., Lu Z.X. Effect of yohimbine on xylazine-ketamine anesthesia in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185(8): 886-8, 1984.
14. Hsu W.H., Bellin SI, Dellman HD., Hanson CE. Xylazine-ketamine induced anesthesia in rats and its antagonism by yohimbine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189(9): 1040-3, 1986.
15. Teare JA. Antagonism of xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization in guineafowl by yohimbine hydrochloride. *J. Wild Dis.* 23(2): 301-5, 1987.
16. Nicholas H. Booth, Leslie E. McDonald. *Nonnarcotic analgesics: In Veterinary Pharmacology and Therapeutics; Section 4.* Iowa State University Press, Iowa 50010. Sixth Edition pp: 253-265, 1988.