

VETERİNER HEKİMLİKTE KSİLAZİN ANTAGONİSTLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Ali Bilgili¹

Abdullah Doğan²

Clinical Use of Xylazine Antagonists in Veterinary Medicine

Summary: *In this article, currently available clinical results with the Alfa2-blockers yohimbine, idazoxan, tolazoline and piperoxan and the analeptic drugs doxapram, 4- aminopyridine and caffeine, all of which are used as antagonists to xylazine, are summarized. It is seen that the specifically antagonistic Alfa2- blockers are generally preferable as antagonists to xylazine component. The positive results in each species have been arranged in tabular form for easy reference. For reasons connected with dosage and onset of action, administration should be intravenous, in domestic animals.*

Özet : *Bu makale kapsamında ksilazin antagonistleri olarak kullanılan Alfa₂ reseptör blokörlerinden yohimbin, idazoksan, tolazolin, piperoksan ve analeptik ilaçlardan doksapram ve 4- aminopiridin'in kliniksel sonuçları özetlenmiştir. Ksilazin ve ksilazine yapılan kombine anestezinin genelde antagonisti spesifik Alfa₂- reseptör blokörleridir. Pozitif sonuçlar her hayvan türü için kolay anlaşılabilir tablolar halinde gösterilmiştir. İlaçların evcil hayvanlarda damar içi uygulama, dozaj ve etkilerinden bahsedilmektedir. Sığırlarda kas gevşemesiyle birlikte sedasyon*

Giriş

Premedikasyon, veteriner hekimlikte evcil hayvanların genel anestezide alınmasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla bir çok ilaç kullanılmakla birlikte en fazla kullanılanı hiç kuşkusuz ksilazindir (Rompun). Ksilazin, Bayer firması tarafından Rompun adı altında piyasaya sunulan bir tiazin türevidir. Kimyasal yapısı, 5,6- Dihidro-2-(2,6-Ksilidino) -4H-1,3-tiyazin'dir. Renksiz, acı lezzette, kristalize bir maddedir. Suda kolay çözünür. Relaksan, analjezik ve sedatif etkili bir ilaçtır. Sığırlarda kas gevşemesiyle birlikte sedasyon

1:Araş.Gör.Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

2: Araş.Gör.Dr., A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

veya uykuya benzer bir anestezi sağlar. Sedatif etki enjeksiyondan 15 dakika sonra başlar ve 1-2 saat devam eder. Ancak analjezik etki süresi 15-30 dakikadır (1,6,15,17,18,19,21).

Ksilazinin etki mekanizması clonidine benzer. Bir Alfa2- adreno reseptör agonistidir. Etkisi santral presinaptik Alfa2- adrenerjik reseptörlere etki etmesiyle ortaya çıkar. Bu reseptörlerin stimülasyonu sinir sonundan norepinefrinin salınımını ve Ca^{++} 'un hücreye girişini inhibe eder. Ksilazin bu reseptörlerin yanında diğer reseptörlere de etki etmektedir. Bunlar kolinerjik, betaadrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik, H2 - histaminerjik ve opioid reseptörlerdir. Ksilazinin kardiyovasküler depresan etkisi Alfa2 - reseptörlerin stimülasyonu sonucu vagal tonusun artmasına bağlıdır. Burada epinefrin salgılanmasının azalması da bir rol oynamaktadır (1,2,6,9,14,15,17,21).

Ksilazin iyi tolere edilebilmesi nedeniyle fazla bir kullanım alanı bulmuştur. Kas içi ve deri altı yollarla kullanılmaktadır. Yalnız başına kullanılabilirdiği gibi diğer anesteziklerle kombine edilerek de kullanılır. Parenteral uygulanması nedeniyle uçucu anesteziklerin aksine anesteziyi kontrol altında tutmak oldukça zordur. Dolayısıyla doz ayarlamasının çok iyi yapılması gerekir (2,6,21).

Yüksek dozlarda hipotansiyona, kalp ve solunum frekansının azalmasına yol açar. Gebeliğin son dönemindeki dişilerde kullanılmaz. Doz ayarlanmasının iyi yapılamaması zehirlenmelerinin başlıca nedenini teşkil etmektedir. Bu gibi hallerde ksilazin antagonizmasına baş vurulmalıdır. Bu amaçla başlıca iki grup ilaç kullanılır (3,20,21,22).

1. Analeptikler: (4- aminopiridin , doksapram).

2. Alfa2 - adrenerjik reseptör blokörleri: (yohimbin, tolazolin, piperoksan, idazoksan).

Bunlardan birinci gruptaki ilaçlar ksilazinin meydana getirdiği etkileri ortadan kaldırırlar. Bunlara fizyolojik antagonistler adı da verilebilir. İkinci grup ilaçlar ise, ksilazinin farmakolojik antagonistleridir. Yani bunlar Alfa2 - reseptörlere karşı ksilazin ile yarışmak suretiyle onun etkisini ortadan kaldırırlar.

İlaçların tür ve uygulandıkları dozlardaki farklılıklar nedeniyle ksilazin antagonistleri hayvan türlerine göre şöyle incelenebilir.

1. Sığır ve Koyun:

Ruminantlar, ksilazinin küçük dozlarına karşı çok iyi cevap vermeleri nedeniyle özellikle veteriner pratikte bu sahada kullanım alanı bulunmuştur (2,-

4,21,22,23,24). Sığırlarda kullanıldığında arzu edilmeyen yan etkiler görülebilir. Bunlar; bradikardi, kan basıncının düşmesi , negatif inotrop etki, O₂ basıncında azalma, solunum frekansı ve solunum hacminde azalma şeklinde ortaya çıkar. Kan pH'sı ve CO₂ artar, rumen otomasyonu değişir ve rumende felç görülebilir. Hiperglisemi ortaya çıkar (23).

Ksilazin uygulandıktan sonra hayvanların rumeninde motulite azalmış ve timpani gelişmişse bunun bir risk olduğu anlaşılmalı ve sedatif amaçla uygulandığında ağır bir tablonun oluşması gibi acil durumlarda hayvanlara hemen ksilazin antagonistleri verilmelidir. Bu gibi durumlarda ilk tercih edilecek ilaç hemen el altında bulundurulmalıdır.

Bu amaçla değişik ilaçlarla çalışmalar yapılmıştır. Ksilazinden (0.26 mg/kg damar içi yolla) 15 dakika sonra Alfa₂- reseptör blokörü olan tolazolin sığıra 1.5 mg/kg dozda damar içi yolla verilmiştir. Bir kaç dakika sonra kalp ve solunum oranı artmış, ruminal motulite düzelmiştir (23,24).

Tolazolinin 0.2 mg/kg damar içi yolla ve 0.5 mg/kg deri altı yolla uygulanan dozları ksilazinin etkilerini antagonize etmektedir. Kitzman ve Arkadaşları (16), yohimbini 0.125 mg/kg, 4- aminopiridini 0.3 mg/kg dozda kombine halde damar içi yolla ksilazinin etkisindeki sığırlara vermişlerdir. Analjezi ve sedasyon belirgin derecede düzelmiştir. Yine bir Alfa₂- reseptör blokörü olan idazoksan, ksilazinin etkisindeki danalara 0.05/0.075/0.1 mg/kg dozlarında damar içi yolla verildikten sonra kalp ve solunum hızlı bir şekilde normale dönmüştür (3).

Zahner ve Arkadaşları (27), ksilazin kullandıktan sonra doksapramı 1 mg/kg, doksapram+ yohimbini 1 mg/kg+ 0.125 mg/kg, doksapram+ 4- aminopiridini 1 mg/kg+0,3 mg/kg, 4- aminopiridin+ yohimbini 0.3 mg/kg+ 0.125 mg/kg dozlarında kullandıktan sonra başarılı sonuçlar almışlardır.

Koyunlarda da bir Alfa₂- reseptör blokörü olan tolazolin kullanılmıştır. Bu ilacın 2 mg/kg dozunda damar içi yolla verilmesiyle kalp, solunum oranı ve ruminal motulite bir kaç dakika sonra normale dönmüştür. Aynı amaçla yohimbini 0.2 mg/kg dozda damar içi yolla kullanılabileceği bildirilmiştir (3).

Nolan ve Arkadaşları (19), 0.1 mg/kg dozda damar içi yolla uyguladıkları idazoksan tedavisinden başarılı sonuç almışlardır.

Ksilazin zehirlenmelerinde verilebilecek ilave dozlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

2. At:

Ksilazin tek tırnaklılarda değişik amaçlar için kullanılmaktadır. Sedasyon oluşturmak amacıyla, koliklerde yalnız başına, ya da ketamin ve diğer ilaçlarla kombine halde kullanılmaktadır (2,6,17,22). Hayvanlarda bireysel farklılığın olması, yüksek dozlarda uygulanması antidotların uygulanması zorunluluğunu doğurmaktadır.

Doksapramın atlarda 0.55 mg/kg dozunda damar içi yolla verilmesi ksilazinin kan ve kalp üzerine etkilerini ortadan kaldırmaktadır (8). Ksilazin+ ketamin anestezisine karşı 4-aminopiridin 0.2 mg/kg, Alfa₂- reseptör blokörü yohimbin 0.075 mg/kg ya da 0.15 mg/kg dozunda yalnız başlarına ve kombinasyonları yaklaşık 10-25 dakika içerisinde etkisini gösterir. Solunum ve kalp etkilerini en iyi şekilde 4- aminopiridin düzeltmektedir (3).

Ponilere 1.1 mg/kg dozunda damar içi yolla ksilazin enjeksiyonundan 5 dakika sonra 12.7 mg/kg dozunda damar içi yolla pentobarbital sodyum enjeksiyonu ile 64 16.4 dakika anestezi süresi ve 89 34.2 dakikalık immobilizasyon elde edilmiştir. Pentobarbital dodyum enjeksiyonundan 50 dakika sonra yohimbin 0.1 mg/kg dozunda damar içi yolla verilecek olursa, anestezi süresi 52 1.4'e ve immobilizasyon süresi 65 14.8 dakikaya inmekte, bradikardi ortadan kalkmaktadır. Yohimbin enjeksiyonundan iki dakika sonra düşük olan kan basıncı normale dönmekte, solunum oranı ve derinliği artmaktadır (18).

Hsu ve Arkadaşları (13), yaptıkları çalışmada poni atlarına 1.1 mg/kg dozunda ksilazin enjeksiyonundan 5 dakika sonra 6.6 mg/kg dozunda damar içi yolla tiyopental vermişlerdir. Tiyopental enjeksiyonundan 10 dakika sonra damar içi yolla 0.1 mg/kg dozunda yohimbin verilmesi anestezi ve immobilizasyon süresini kısaltmıştır.

3. Köpek:

Kliniklerde köpek operasyonlarında ksilazin önemli bir rol oynamaktadır. Bazı basit uygulamalardan önce hayvanları yatıştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Postanestetik periyodun uzaması ve doz aşımalarında ksilazin antagonistleri kullanım alanı bulmaktadır (1,2,6,17). Diğer hayvan türlerinde olduğu gibi burada da iki grup ilaçtan yararlanılmaktadır.

Doksapramın damar içi yolla 1 mg/kg dozunda ksilazin anestezisini takiben verilmesi kalp ve solunumu çok iyi bir şekilde düzeltmektedir. Doksapramın 1.1 mg/kg dozunda damar içi yolla verilmesinden sonra nabız oranı çok hızlı bir şekilde normale dönmektedir (3).

Short (26), doksapramı 5.5 mg/kg dozunda damar içi yolla kullandığında ksilazinin etkisini antagonize ettiğini tespit etmiştir.

Atropinize edilmiş köpeklerde ksilazin premedikasyonu doksapram 0.5 mg/kg dozunda damar içi yolla enjekte edilerek giderilmiştir. Alfa2- reseptör blokörü yohimbin 0.1 mg/kg dozunda damar içi yolla uygulandığında solunum ve kalp bozukluğu kısa süre sonra düzelmektedir (3). Hsu (11), yohimbinin plazma insülin düzeyini deprese ettiğini bildirmektedir.

Köpeklerde bu amaçla 5 mg/kg dozunda damar içi yolla tolazolin de kullanılmaktadır. 4- aminopiridin 0.3 mg/kg dozunda damar içi yolla, yohimbin 0.125 mg/kg dozunda damar içi yolla ya da ikisibirlikte verilerek ksilazinin etkis ortadan kaldırılmaktadır. Ksilazinin etkisini 0,125 mg/kg dozunda yohimbin ya da 0.3 mg/kg dozunda aminopiridin + 0.125 mg/kg dozunda yohimbin kombinasyonu antagonize etmektedir (3). Schaffer ve arkadaşları (25), ksilazin depresyonunu analeptiklerle antagonize etmiştir. Bu amaçla 4-aminopiridin 0.5 mg/kg ve doksapram 5.5 mg/kg ve yohimbin 0.1 mg/kg dozunda verilerek gerçekleştirmiştir Cronin ve arkadaşları (4), atropinize edilmiş köpeklerde asepromazin + ksilazinin etkilerini damar içi yolla uygulanan 4- aminopiridin 0.5 mg/kg dozunda, yohimbin 0.25 mg/kg dozunda ya da bu iki ilacın birlikte verilmesinden başarılı sonuçları almıştır.

Hsu (10), ksilazin + pentobarbital anestezisinden sonra 0.1 mg/kg dozunda damar içi yolla yohimbin vermekle solunumun düzeldiğini ve anestezi süresinin kıaldığını tespit etmiştir.

Atropinize edilmiş köpeklerde ksilazin + pentobarbital anestezisi 0.5 mg/kg 4- aminopiridin + 0.25 mg/kg dozunda yohimbinin damar içi yolla uygulanmasıyla 60 dakikadan 3.3 dakikaya düşmektedir. Ksilazin + levometador anestezisi ise 0.25 mg/kg dozunda yohimbin ve bundan 20-30 saniye sonra uygulanan 0.008 mg/kg dozunda nalokson ile antagonize edilmiştir (3).

4. Kedi:

Yüksek dozlarda ksilazin uygulaması sonucu oluşan depresyonu ortadan kaldırmak amacıyla ksilazin antagonizmasına baş vurulur (1,2,6,17).

Ksilazinin 1-10 mg/kg dozlarındaki etkileri 0.1 mg/kg dozunda yohimbinin damar içi enjeksiyonu ile yaklaşık 8-9 dakika içerisinde antagonize edilir (3).

Jensen (14), 4 mg/kg dozunda uygulanan ksilazinin etkisini 0.1 mg/kg yohimbinin antagonize ettiğini rapor etmiştir.

Veteriner Hekimlikte yaygın bir şekilde kullanılan ksilazin+ ketamin anestezisi 0.1 mg yohimbin ile antagonize edilir.. Yohimbin enjeksiyonundan bir dakika sonra solunum, iki dakika sonra anestezi durumu normale dönmektedir. Aynı amaçla 0.25 mg yohimbin+ 0.6 mg 4- aminopiridin damar içi yolla verilir (3).

Hatch ve arkadaşları (8), atropinize edilmiş kedilerde ksilazin+ thiopental anestezisini damar içi yolla birlikte uyguladıkları 0.15 mg/kg 4- aminopiridin+ 0.125 mg/kg yohimbin ile antogonize etmişlerdir.

Ksilazin+pentobarbital anestezisi ise 4- aminopiridin 0.5 mg/kg, yohimbin 0.4 mg/kg dozunda ya da iksinin birlikte verilmesiyle antagonize edilir (7).

5. Rat ve Farelerde:

Daha çok deneysel amaçla uygulanmaktadır. Ksilazin 15.4 mg/kg+ ketamin 33 mg/kg anestezisi ratlarda 1mg/kg dozunda yohimbinin periton içi uygulaması ile antagonize edilmiştir (12).Ayrıca farelerde yohimbin, piperoksan, tolazolin kullanılmıştır.Bu amaçla 1mg/kg dozunda yohimbin kullanılır (5). Ratlarda 0.5 mg/kg dozunda deri altı yolla tolazolin, rat ve farelerde 1-2 mg/kg dozunda yohimbin ve 2.5-10mg/kg dozunda piperoksan bu amaçla kullanılmıştır (3).

Hayvan türlerinde ksilazin anestezisinde kullanılacak antagonistler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Değişik hayvan türlerinde ksilazin antagonizması için kullanılacak ilaçlar ve uygulama yolları:

Hayvanın türü	Agonist	Antagonist	Antagonistin dozu (mg/kg)	Uygulama yolu
Sığır	Ksilazin	Tolazolin	1.5	Damar içi
"	"	"	0.2	"
"	"	İdazoksan	0.05	"
"	"	Yohimbin+ 4-aminopiridin	0.125+ 0.3	"
"	"	Doksapram	0.5	"
Koyun	Ksilazin	Tolazolin	2	
"	"	Yohimbin	0.2	"
"	"	İdazoksan	0.1	"

Tablo 1'in devamı

Hayvanın türü	Agonist	Antagonist	Antagonistin dozu (mg/kg)	Uygulama yolu
At	Ksilazin	Doksapram	0.55	Damar içi
"	Ksilazin + Ketamin	4-aminopiridin	0.2	"
Poni	Ksilazin + Pentobarbital	Yohimbin	0.1	"
"	Ksilazin + Tiyopental	Yohimbin	0.1	"
Köpek	Ksilazin	Doksapram	1	"
"	"	"	1.1	"
"	"	"	5.5	"
"	"	"	0.5-4	"
"	"	Yohimbin	0.1	"
"	"	"	0.125	"
"	"	Tolazolin	5	"
"	Ksilazin + Atropin	Yohimbin	0.125	"
"	Ksilazin + Atropin	Yohimbin + 4-aminopiridin	0.125 + 0.3	"
"	Ksilazin + Asepromazin	Yohimbin	0.25	"
"	Ksilazin + Asepromazin	Yohimbin + 4-aminopiridin	0.25 + 0.5	"
"	Ksilazin + Pentobarbital	Yohimbin	0.1	"
Köpek	Ksilazin + Pentobarbital	Yohimbin + 4-aminopiridin	0.25 + 0.5	"
"	Ksilazin + Levometadon	Yohimbin + Nalokson	0.25 + 0.008	"
Kedi	Ksilazin	Yohimbin	0.1	"
"	Ksilazin + Ketamin	"	0.1	"

Tablo 1'in devamı

Hayvanın türü	Agonist	Antagonist	Antagonistin Dozu (mg/kg)	Uygulama yolu
Kedi	Ksilazin+ Ketamin	Yohimbin+ 4-aminopiridin	0.25+ 0.6	Damar içi
"	Ksilazin+ Tiyopental	Yohimbin+ 4-aminopiridin	0.125+ 0.15	"
"	Ksilazin+ Pentobarbital	Yohimbin	0.4	"
Rat	Ksilazin	Tolazolin	0.5	Deri altı
"	"	Yohimbin	1.2	Periton içi
"	"	Piperoksan	2.5-10	"
"	Ksilazin+ Ketamin	Yohimbin	1	"
Fare	Ksilazin	"	1	Kas içi
"	"	Pipereroksan	2.5-10	Periton içi
"	"	Tolazolin	5-10	"

Kaynaklar: (3,4,5,8,10,13,14,18,23,24).

Kaynaklar

1. Aslanbey.D.(1978): *Evcil Karnivorlarda Rompun Premidikasyonu ve Ketalar ile Sağlanan Genel Anestezi Üzerine Klinik Çalışmalar*. A.Ü. Veteriner Fakültesi.,Gündüz Matbaası, Ankara, s: 1-31.
2. Booth,N.II., McDonald,L.E.(1988): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6 th ed. Iowa State Univ. Press/Ames. pp:355-358.
3. Brondke,D. and Kowollık,N.(1988): *Xylazin antagonists in Animals: A Review of the Clinical Aspects*. Vet.Med.Rev., 59: 108-119.
4. Cronin, M.F., Booth,N.H., Hatch,R.C. and Brown, J.(1983): *Acepromazine-Xylazine Combination in Dogs: Antagonism with 4-aminopyridine and yohimbine*. Am. J.Vet.Res., 44(11): 2037-2042.

5. Freire, A.C.T. and Leonhardt, J.H. (1984): *Further studies on the xylazine-yohimbine interaction*. *Pharmacological Research Communications.*, 16(9): 865-874.
 6. Hall, L.W. and Clarke, K.W. (1983): *Veterinary Anesthesia*. 8 th. ed. Bailliere Tindall - London. pp: 58-60.
 7. Hatch, R.C., Kitzman, J.V., Clark, J.D., Zohner, J.M. and Booth, N.H. (1984): *Reversal of pentobarbital anesthesia with acepromazine and xylazine*. *Am.J.Vet.Res.*, 45(12): 2586-2590.
 8. Hatch, R.C., Kitzman, J.V., Zahner, J.M. and Clark, J.D. (1984): *Comparison of five preanesthetic medicaments in thiopental-anesthetized cats. Antagonism by selected compounds*. *Am.J. Vet Res.*, 45(11): 2322-2327.
 9. Hsu, W.H. (1985): *Effects of Atropine on Xylazine-pentobarbital anesthesia in Dogs: Preliminary study*. *Am.J.Vet.Res.*, 46(4): 856-858.
 10. Hsu, W.H. (1985): *Xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs, and its antagonism by yohimbine*. *Am.J.Vet.Res.*, 46(4): 1276-1281.
 11. Hsu, W.H. (1988): *Yohimbine increases plasma insulin concentrations and reverses xylazine-induced hypoinsulinemia in dogs*. *Am.J.Vet.Res.*, 49(2): 242-244.
 12. Hsu, W.H., Bellin, S.I., Dellmann, D.H. and Hanson, C.E. (1986): *Xylazine-ketamine induced anesthesia in rats and its antagonism by yohimbine*. *J.A.V.M.A.*, 189(9): 1040-1043.
 13. Hsu, W.H., McGruder, J.P. and Lu, Z.X. (1985): *The effects of yohimbine on xylazine/thiopental anesthesia in ponies*. *Veterinary Medicine.*, 69-72.
 14. Jensen, W.A. (1985): *Yohimbine for treatment of xylazine overdosing in a cat*. *J.A.V.M.A.*, 187(6): 627-628.
 15. Katzung, B.G. (1989): *Basic and Clinical Pharmacology*. 4 th ed. Prentice Hall International Inc. USA., pp: 821.
 16. Kitzman, J.V., Booth, N.H., Hatch, R.C., Walner, B. (1982): *Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle*. *Am.J.Vet.Res.*, 43: 2165-2169.
 17. Lumb, W.V. and Jones, E.W. (1984): *Veterinary Anesthesia*. 2 th ed. Lea-Webiger, Philadelphia., pp: 177; 186-190.
 18. McGruder, J.P. and Hsu, W.H. (1985): *Antagonism of xylazine pentobarbital anesthesia by yohimbine in ponies*. *Am.J.Vet.Res.*, 46(6): 1276-1281.
 19. Nolan, A., Livingston, A. and Waterman, A. (1987): *Antinociceptive actions of intravenous Alfa2- adrenoceptor agonists in sheep*. *J.Vet. Pharmacol. Therap.*, 10: 202-209.
-

20. Page, C.D.(1986): *Sloth bear immobilization with a ketamine-xylazine combination, Reversal with yohimbine*. J.A.V.M.A., 189(9): 1050-1051.
21. Piringçi, İ.(1985): *Farmakoloji*. F.Ü. Vet.Fak. Yayınları, Elazığ, s: 418-419.
22. Riebold,T.W., Goble, D.O. and Geiser,D.R.(1988): *Large Animal Anesthesia*. 4th ed. The Iowa State Univ. Press/Ames. pp:11-12; 14.
23. Roming,L.G.P.(1984): *Tolazolin als xylazine - antagonist beim rind*. Dtsch. Tierärztl. Wschr., 91: 154-157.
24. Roming,L.G.P.,Ganter,M. und Müller,K. (1987):*Einthiss von Tolazolin auf die xylazinbedingten Veränderung des Saure-Basen-Gleichgewichts und des arteriellen Sauerstoff-Portiol drucks beim Rind*. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 94: 290-292.
25. Schaffer,D.D., Hsu,W.H. and Hopper,D.L.(1986): *Antagonism of xylazine-induced depression shuttle avoidance responses in dogs by administration of 4- aminopyridine, doxapram, or yohimbine*. Am.J.Vet.Res., 47(10): 2116-2121.
26. Short, C.E.(1984): *Doxapram for reversing xylazine sedation*. J.A.V.M.A., 184(3): 237.
27. Zahner, J.M.,Hatch,R.C., Wilson,R.C., Booth, N.H., Kitzman, J.V. and Brown,J.(1984): *Antagonism of xylazine sedation in steers by doxapram and 4-aminopyridine*. Am.J.Vet.Res., 45(12): 2546-2551.