

Köpeklerde Xylazine Uygulamasına Bağlı Gelişen Bulantı ve Kusmanın Önlenmesinde Antihistaminik Kullanımı

M. Kazım BÖRKÜ* Yunusemre ÖZKANLAR** Başak HANEDAN* Kerem URAL*

Geliş Tarihi: 23.05.2005

Kabul Tarihi: 04.04.2006

Özet: Bir α_2 adrenoreseptör agonisti olan xylazine uygulamasına bağlı olarak köpeklerde bradikardi, hipotansiyon, hipopnea, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu çalışma xylazine hydrochloride'e bağlı oluşan bulantı ve kusmanın önlenmesinde bir H_1 reseptör antagonisti olan mepyramine maleate'in etkinliğinin araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmada 30 köpek kullanıldı ve köpekler 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Çalışmada antihistaminik uygulamasının yapıldığı an 0. dakika kabul edilerek, birinci gruptakilere 1 mg/kg, ikinci gruptakilere 2 mg/kg dozda intramuskuler (i.m.) mepyramine ve üçüncü gruptakilere ise eşit miktarda i.m. serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Bütün köpeklere bu enjeksiyonlardan 20 dakika sonra 2,2 mg/kg dozda i.m. xylazine enjekte edildi. Xylazine enjeksiyonundan sonra birinci ve ikinci gruptakilere birer köpek kusarken üçüncü gruptakilere sekiz köpek kustu. Üçüncü gruptakilere dokuzunda bulantı gözlenirken, birinci grupta 2 ve ikinci grupta 3 köpekte bulantı saptandı. Birinci ve ikinci gruplarda mepyramine uygulamasından sonraki 40., 60. ve 80. dakikalarda (xylazine uygulamasından sonraki 20., 40. ve 60. dakikalar) pulzasyon ve respirasyon önemli ($P<0,001$) oranda düşerken, beden ısılarındaki düşüşün istatistiksel önemi yoktu. Sonuç olarak, köpeklerde mepyramine'in xylazine'e bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkili olduğu, diğer parametrelerde istatistik önemi bulunan bir değişikliğin olmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Köpek, xylazine, mepyramine maleate, kusma, antihistaminik.

Antihistaminic Administration to Prevent Nausea and Vomiting Induced By Xylazine in Dogs

Summary: Xylazine, α_2 adrenoreceptor agonist, may adversely cause bradycardia, hypotension, hypopnea, nausea and vomiting in dogs. This study was performed to investigate the effect of mepyramine maleate, an antihistaminic, on the prevention of vomiting and nausea after administration of xylazine hydrochloride. Thirty dogs were used in this study and they were divided into three groups of ten dogs each. After having assigned the point of antihistaminic administration as 0 minute in the study, mepyramine was injected intramuscularly (i.m.) 1 mg/kg for group I and 2 mg/kg for group II and equivalent volume of physiologic serum was injected i.m. for group III. Xylazine, 2.2 mg/kg i.m., was injected to all dogs 20 minutes after mepyramine administration. While one dog vomited from group I and group II, eight dogs vomited in group III after xylazine administration. Nausea was detected in two dogs of group I, in three of group II and in nine of group III. Pulsation and respiration decreased significantly ($P<0.001$), and body temperatures declined insignificantly at 40th, 60th and 80th minutes relative to mepyramine administration (20th, 40th and 60th minutes relative to xylazine administration) in group I and group II. In conclusion, mepyramine is effective to prevent nausea and vomiting induced by xylazine in dogs and any changes were not found over other parameters statistically significant.

Key Words: Dog, xylazine, mepyramine maleate, vomiting, antihistaminic.

* Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye.

** Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Erzurum/Türkiye.

Giriş

Xylazine merkezi sinir sistemindeki α_2 adrenerjik reseptörleri uyarıp, norepinefrin salınımını bloke ederek sedasyon, analjezi ve kas gevşemesi sağlar^{12,14,16}. Sempatik etkiyi azaltıp parasempatik etkiyi artırması kalp frekansında % 50-60 azalma (bradikardi), kardiyak output, kan basıncı ve solunum frekansında düşmeye (hipopnea) neden olur^{4,16}. Ayrıca xylazine'in kalp bloğu, bulantı, kusma, , gastrointestinal sistemde atoni ve gaz birikmesi gibi yan etkileri bulunmaktadır. Xylazine vagal tonda artışa nedene olarak bradikardi ve aritmi meydana getirmektedir¹⁶. Xylazine'in 2 mg/kg dozda kedilerin⁸ tamamında ve köpeklerin⁹ % 81'inde kusmaya neden olduğu bildirilmiştir.

Bulantı ve kusma fonksiyonel olarak iki merkez tarafından kontrol edilmektedir. Bunlar medulla oblongatadaki medullar kusma merkezi ve dördüncü ventrikülün tabanında area postremadaki kemoreseptör trigger zon'dur (KTZ). Medullar kusma merkezi, uyarıları gastrointestinal kanal ve vücudun diğer kısımlarından aldığı gibi, beyin kökü ve korteksinden özellikle, labirent aparat ve KTZ'dan almaktadır. KTZ tek başına kusmayı başlatamaz fakat bir kusma kemoreseptörü olarak görev yapar. KTZ opioidler (apomorfine v.s.), dopamin, xylazine, dijitaler, bakteri toksinleri, üremi ve hipoksi sırasında oluşan metabolik bozukluklar tarafından aktive edilebilmektedir^{3,6,17}. Kedilerde xylazine'nin KTZ'ü aktive ederek kusmaya neden olduğu gösterilmiştir³. Bulantı ve kusmanın oluşmasında histaminerjik, serotonerjik (5-HT₃), dopaminerjik, muskarinik ve diğer reseptörler ile postoperatif kusmanın önlenmesinde bu reseptörlere yönelik antagonistler araştırılmaktadır^{2,5,11,13,19,20}.

Histamin vücutta değişik yerlerden salgılanmaktadır. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) sinirlerden histamin salgılanır ve sinir uçlarında depo edilir, buna beyin histamini adı verilir. Ayrıca, mide pariyetal hücrelerine yakın bulunan enterokromafin hücrelerden de salgılanır. Anestezik, hipnotik ve kas gevşeticileri midedeki histamin salınımını artırır. Enterokromafin hücrelerden salgılanan histamin pariyetal hücrelerdeki H₂ reseptörlerine bağlanarak asit ve pepsin salgısını artırır. Buda gastrik sıvı miktarı ve asiditede artışa neden olur^{15,17}. Histaminin asil sentezlendiği ve depolandığı yer gerçekte bir bağ doku hücresi olan mast hücresidir. Vücutta

histamin salınımında antijen, toksin, bazı enzim ve alkaloidlerin (morfin gibi) etkinliği belirlenmiştir. Morfin, amin ve amid yapısındaki bazı ilaçlar mast hücreleri içine girerek granüller içinde toplanır ve histaminin salınmasını sağlarlar. Histamin hücre zarları üzerindeki özel reseptörlere (H₁, H₂ ve H₃) bağlanarak etki gösterir. H₁ reseptörleri düz kas, endotel ve beyinde, H₂ reseptörleri mide mukozası, kalp kası, mast hücreleri ve beyinde, H₃ reseptörleri perisinaptik olarak beyin, myenterik pleksus ve diğer nöronlarda bulunur. Midede asit salgılayan pariyetal hücrelerde H₂ reseptörleri bulunurken bağırsak düz kaslarında H₁ reseptörleri bulunur. Beyinde daha çok H₁ ve H₃ reseptörleri bulunur¹⁷. Area postrema bölgesine histamin enjekte edildiğinde kusmaya neden olduğu bilinmektedir¹.

Antihistaminikler H₁, H₂ ve H₃ reseptör antagonistleri olarak üçe ayrılmaktadır. Bunlardan H₁ reseptör antagonistlerine klasik antihistaminikler denilir. Klasik antihistaminiklerin MSS'inde yatıştırıcı ve kusma kesici etkileri vardır. Unseld ve ark. (1996) perioperatif kusma ve bulantının önlenmesinde H₁ ve H₂ reseptör antagonistlerinin etkilerini göstererek kusmanın patogeneğinde histaminin rol oynayabileceğini vurgulamışlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar histamin¹¹ ve serotonin¹⁹ mediatörleri seviyeleri ile kusma arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

Bir preanestezik ve sedatif olan xylazine uygulamasından sonra köpeklerde yaygın olarak bulantı ve kusma gözlemlenmektedir. Yapılan çalışmalar^{11,15} perioperatif olarak anesteziklerin oluşturduğu düşünülen bulantı ve kusmanın önlenmesinde antihistaminik uygulamalarının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma xylazine bağlı kusma ve bulantının önlenmesinde bir antihistaminik (H₁ reseptör antagonisti) olan mepiramine'in etkinliğinin araştırması amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada erişkin, farklı cinsiyette, melez, ortalama 14,7±3,2 kg canlı ağırlıkta, klinik yönden sağlıklı 30 adet köpek kullanıldı. Köpeklerin paraziter mücadeleleri ve aşıları yapıldı. Köpekler 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Köpekler çalışmaya başlamadan 12 saat önce beslendiler ve ad libitum su verildi. Çalışmada, antihistaminik uygulamasının yapıldığı an 0. dakika olarak kabul edildi. Birinci gruptakilere 0. dakikada 1 mg/kg

canlı ağırlık dozunda bir antihistaminik (H_1 reseptör antagonisti) olan mepyramine maleate (Histavet, 20mg mepyramine maleate/ml, Vetaş) 20. dakikada 2,2 mg/kg canlı ağırlık dozunda xylazine hydrochloride (2 (2,6 – dimethylphenylamino) – 4 H – 5, 6 – dihydro - 1,3 - thiazine hydrochloride) (Alfazyne, %2, Ege Vet®), II. gruptakilere 0. dakikada 2 mg/kg canlı ağırlık dozunda mepyramine 20. dakikada 2,2 mg/kg canlı ağırlık dozunda xylazine hydrochloride, III. gruptakilere 0. dakikada eşit miktarda i.m. serum fizyolojik, 20. dakikada 2,2 mg/kg canlı ağırlık dozunda xylazine gluteal kastan i.m. enjekte edildi. Köpeklerde 0., 20., 40., 60. ve 80. dakikalarda xylazine enjeksiyonundan sonra bulantı, öğürme ve kusma semptomu gösterip göstermedikleri ve pulzasyon, respirasyon, rektal beden ısısı değerleri kaydedildi. Solunumda hızlanma, yalanma ve salya akıntısı gibi bulantı semptomları ve kusma belirlenen hayvan sayıları ve mepiramine'in etkinliği yüzde olarak verildi. Öğürme semptomu gösteren hayvanlar kusma grubu içerisinde değerlendirildi.

Tüm gruplarda mepyramine ve xylazine'in klinik parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılabilmesi için gruplar arası 0., 20., 40., 60. ve 80. dakikalar arasındaki istatistik analizler "ANOVA çift yönlü tekrarlı ölçüm yöntemi" ile yapıldı. F-istatistik yöntemine göre önemlilik dereceleri belirlendi ve Tukey post hoc testinde $P < 0,05$ önemli olarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin ortalamaları kullanıldı ve standart sapmaları hesaplandı.

Bulgular

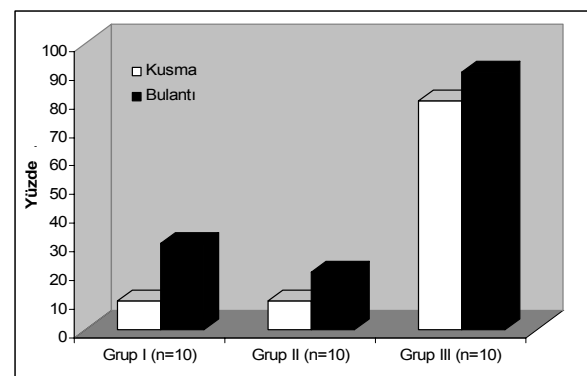
Bütün köpekler çalışma öncesi sağlıklı ve klinik olarak normal görünümde ve sakindiler. Antihistaminik uygulamasından 20 dakika sonra bütün köpekler klinik olarak normal görünümdeydi. Xylazine uygulamasından sonra birinci ($n=10$) ve ikinci ($n=10$) gruptan birer köpek kusarken, üçüncü ($n=10$) gruptan 8 köpek kustu (Tablo I) (Şekil 1). Birinci grupta 2, ikinci grupta 3 ve üçüncü grupta 9 köpek solunumda hızlanma, yalanma ve salya akıntısı ile karakterize bulantı semptomu gösterdi (Tablo I) (Şekil 4). Mepyramine uygulamasının xylazine bağlı kusmanın önlenmesinde her iki grupta % 87,5 oranında, bulantının önlenmesinde birinci grupta % 66,6 ve ikinci grupta % 77,7 oranında etkili olarak hesaplandı. 0. dakikada birinci grupta pulzasyon sayıları ortalama $112 \pm 6,5$, ikinci grupta $128,3 \pm 5,8$ ve üçüncü grupta $124,1 \pm 12$;

respirasyon sayıları ortalama birinci grupta $30,3 \pm 1,7$, ikinci grupta $29,3 \pm 2,4$ ve üçüncü grupta $27,3 \pm 1$; ortalama rektal beden ısıları $38,8 \pm 0,13$, ikinci grupta $38,73 \pm 0,12$ ve üçüncü grupta $38,86 \pm 0,11$ derece idi. Antihistaminik uygulamasından 20 dakika sonra istatistiksel olarak önemli bir değişiklik saptanmazken, birinci ve ikinci gruplarda pulzasyon sayısı hafif düştü, respirasyon sayısı ve beden ısısı hafif yükseldi (Şekil 2,3,4). Çalışmanın 40. dakikasında (xylazine uygulamasından 20 dakika sonra) bütün gruplarda pulzasyon ve respirasyon sayılarında önemli düşüş saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 2 ve 3). Pulzasyon ve respirasyon sayılarındaki bu düşüşler 60. ve 80. dakikalarda aynıydı. Çalışmanın 80. dakikasında ortalama rektal beden ısıları birinci, ikinci ve üçüncü gruplarda sırasıyla $38,55 \pm 0,07$ ($p=0,095$), $38,38 \pm 0,14$ ($p=0,081$), $38,36 \pm 0,18$ ($p=0,067$) olarak belirlendi. Pulzasyon, respirasyon ve rektal beden ısılarında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bütün gruplarda xylazine uygulamasından sonra beden ısısında hem gruplar arası hem de sıfır değerlerine göre istatistik önemi olmayan hafif düşme saptanırken, antihistaminik uygulanan birinci ve ikinci gruplarda üçüncü gruba göre belirlenen düşüş daha az bulundu (Şekil 4).

Tablo I. Deneme ve kontrol grubu köpeklerde bulantı ve kusma sayıları

Table I. Numbers of nausea and vomiting in control and working groups.

	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)
Kusma	1	1	8
Bulantı	3	2	9

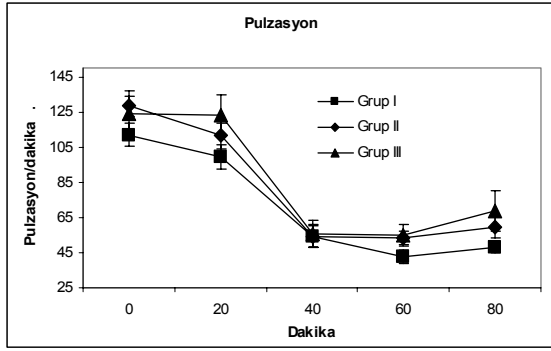


Şekil 1.

Deneme ve kontrol grubu köpeklerde bulantı ve kusma oranları

Figure 1.

Ratios of nausea and vomiting in control and working groups.

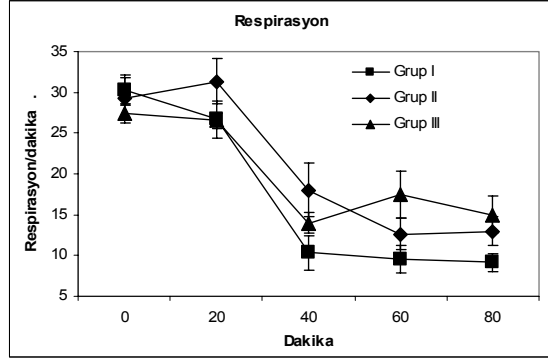


Şekil 2.

Deneme ve kontrol grubu köpeklerde ortalama pulzasyon ve standart sapmaları. ***: $p < 0,001$.

Figure 2.

Mean of pulsation and its standard deviation in control and working groups. ***: $p < 0,001$.



Şekil 3.

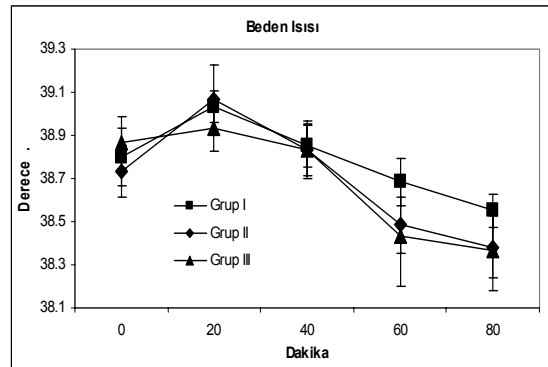
Deneme ve kontrol grubu köpeklerde ortalama respirasyon ve standart sapmaları.

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$.

Figure 3.

Mean of respiration and its standard deviation in control and working groups.

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$.



Şekil 4.

Deneme ve kontrol grubu köpeklerde ortalama beden ısısı ve standart sapmaları ***: $p < 0,001$.

Figure 4.

Mean of pulsation and its standard deviation in control and working groups. ***: $p < 0,001$.

Tartışma ve Sonuç

Üretral kateterizasyon, retrograde uretrosistografi, idrar kesesine lavaj uygulamaları, ultrasonografi, radyografi, tıraş v.s. gibi işlemler sırasında genellikle manipülasyona izin vermemelerinden dolayı köpeklerde yaygın olarak xylazine ile sedasyon uygulanmaktadır. Köpeklerde xylazine uygulamasının kusma, hipopnea, bradikardi, kardiyak kontraktilitede azalma, kardiyak output ve arteriyel kan basıncında düşme gibi çeşitli komplikasyonları da bulunmaktadır^{16,18}.

Perioperatif kusma ile histamin ve serotonin seviyelerindeki artış arasında bir ilişkinin olduğu, preanestezik ve anestezik uygulamalarından sonra vücutta histamin ve serotonin seviyelerinin arttığı bilinmektedir^{11,19}. Histamine bağlı olarak oluşan perioperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde histaminergik ve serotonerjik (5-HT₃) reseptör antagonistlerinin etkinliği bir süredir araştırılmaktadır^{2,5,13,20}. Xylazine uygulamasına bağlı vücutta açığa çıkan histamin ve serotonin seviyeleri henüz bildirilmemiştir. Bu çalışmada xylazine uygulamasından sonra üçüncü gruptan sekiz köpeğin kusması, birinci ve ikinci gruptan birer köpeğin kusması, 1-2 mg/kg mepyramine uygulamasının xylazine bağlı kusmanın önlenmesinde her iki grupta % 87,5 oranında, bulantının önlenmesinde birinci grupta % 66,6 ve ikinci grupta % 77,7 oranında etkili olduğunu göstermektedir. Araştırmacıların bildirdiği gibi xylazine bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde mepyramine'nin area postremadaki H₁ reseptörleri bloke ederek KTZ'un aktivasyonu ve dolayısıyla medullar kusma merkezinin uyarılmasını önlediği fikrini vermektedir. Nitekim, Bhargava ve ark. (1976) köpeklerde intracerebroventriküler histamin enjeksiyonu ile kusma oluştuğunu, histamin enjeksiyonundan önce intracerebroventriküler olarak uygulanan H₁ reseptör antagonisti (mepyramine) enjeksiyonu ile önlenebileceğini göstermişlerdir. Gupta ve ark. (1989) köpeklerde intracerebroventriküler morfin enjeksiyonuna bağlı KTZ aktivasyonu ile kusma oluştuğunu, intracerebroventriküler naloxone (opioid antagonisti), mepyramine ve metiamide'nin enjeksiyonu ile morfine bağlı oluşan kusmanın önlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da uygulanan H₁ reseptör antagonisti mepyramine'nin de beyin ve vücudun diğer bölümlerinde bulunan H₁ reseptörlerini bloke ederek xylazine bağlı kusma oluşumunu önlediği düşünülmektedir.

Hikasa ve ark. (1986) bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan xylazine'in 2 mg/kg dozda uygulandığında köpeklerde % 81 oranında kusmaya neden olduğunu ve α_2 adrenerjik reseptör antagonisti olan ilaçların (yohimbine, talozoline, phentolamine) xylazine'e bağlı kusmanın önlenmesinde etkinliklerini bildirmişlerdir. Bu ilaçlardan en etkilisi yohimbine olmasına karşın xylazine'in etkinliğini de ortadan kaldırdığı için kusma kesici olarak kullanımının bir anlamı bulunmamaktadır. Xylazine uygulamasından sonra nervus vagusun ton'unda meydana gelen artışın KTZ'ü aktive ettiği, bu aktivasyonun efferent impulslarla medullar kusma merkezini uyararak bulantı ve kusma oluşturduğu da ileri sürülmektedir^{3,21}. Zabara (1988) yaptığı çalışmada nervus vagusu inhibe ederek xylazine'e bağlı kusmayı % 85 oranında önleyebilmiştir. Bu çalışmada, antihistaminik uygulanan gruplarda da birer köpeğin kusması ve iki köpekte bulantı semptomunun olması xylazine'e bağlı olarak oluşan kusmanın mekanizmasında H_1 reseptörleri ve beyin histamininin yanı sıra H_2 reseptörlerinin de uyarıldığını, H_2 reseptörlerinin uyarımıyla midedeki enterokromafin hücrelerden salınan histaminin mide pariyetal hücrelerini uyararak mide asit salgısını artırdığını, asit salgısındaki artışın nervus vagus'u uyararak afferent yolla KTZ'ü aktive edebileceğini düşündürdü. Bu çalışmada bütün gruplardaki köpeklerde belirlenen bradikardinin nedeni de nervus vagus'un kolinerjik etkisinin artmasına bağlanabilir. Çalışmada kullanılan mepyramine'nin H_1 reseptör antagonisti, midede bulunan reseptörlerin H_2 reseptörler olması nedeni ile midede açığa çıkan histaminin etkileri ortadan kalkmamıştır. Bu çalışmada bütün gruplarda xylazine uygulamasının 20. dakikasında pulzasyonda önemli düşmelerin olması bir H_1 reseptör antagonisti olan mepyramine'nin nervus vagus üzerinde inhibitör etkisinin olmadığını göstermektedir. İnsanlarda perioperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde H_1 ve H_2 reseptör antaganistlerinin birlikte kullanımının önemli derecede etkili olduğu iddia edilmektedir⁵.

Bu çalışmada antihistaminik uygulamasından 20 dakika sonra bütün köpeklerin klinik olarak normal görünümde ve sakin olmaları mepyramine'nin MSS üzerinde sakinleştirici etkisine bağlanabilir. Xylazine'in uygulama dozuna bağlı olarak respirasyon ve pulzasyonda olduğu ileri sürülen azalma¹², bu çalışmada da bütün gruplarda xylazine uygulamasından 20 dakika

sonra (çalışmanın 40. dakikasında) belirlendi ($p<0,001$). Antihistaminik uygulananlarda da bu azalışın saptanması, mepyramine uygulamasının xylazine bağlı bradikardi ve hipopnea'nın önlenmesinde etkili olmadığını göstermektedir. Köpeklerde xylazine uygulamasına bağlı olarak beden ısısında istatistik önemi olmayan düşmelerin olacağı ileri sürülmektedir¹⁰. Bu çalışmada da xylazine uygulamasından 60 dakika sonra rektal beden ısısında belirlenen hafif düşüşün istatistik önemi yoktu.

Xylazine uygulamasına bağlı oluşan bulantı ve kusmanın bir H_1 reseptör antagonisti olan mepyramine ile büyük oranda önlenmesi, xylazine bağlı kusmada area postrema'da bulunan KTZ'un H_1 reseptörleri tarafından aktive edildiği, bulantı ve kusmanın tam olarak önlenememesinde midedeki H_2 reseptörlerinin bloke edilememesine bağlı olarak uyarılan nervus vagus'un afferent stimülasyonda etkisinin olabileceğini düşündürdü. Sonuç olarak, köpeklerde 1-2 mg/kg dozda mepyramine'in 2,2 mg/kg dozda xylazine'e bağlı oluşan bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkili olduğu, diğer klinik parametrelerde istatistik önemi bulunan bir değişikliğin olmadığı belirlendi.

Kaynaklar

1. BHARGAVA KP, DIXIT KS, PALIT G. Nature of histamine receptors in the emetic chemoreceptor trigger zone. *Br. J. Pharmacol.* 1976; 57: 211-213.
2. CHOLWILL JM, WRIGHT W, HOBBS GJ, CURRAN J, Comparison of ondansetron and cyclizine for prevention of nausea and vomiting after day-case gynaecological laparoscopy. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83: 611-614.
3. COLBY ED, McCARTHY LE, BORISON HL. Emetic action on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. *J. Pharmacol. Ther.* 1981; 4: 93-96.
4. CULLEN, M.C. Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully. *Aust. Vet. J.*, 1999; 77: 722-723.
5. DOENICKE AW, HOERNECKE R, CELIK I. Premedication with H_1 and H_2 blocking agents reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 154-158.
6. FRIEDMAN LS, ISSELBACHER KJ. Nausea, vomiting, and indigestion. In: FAUCI AS, BRAUNWALD E, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. 1998.

7. GUPTA YK, BHANDARI P, CHUGH A, SETH SE, DIXIT KS, BHARGAVA KP. Role of endogenous opioids and histamine in morphine induced emesis. *Indian J Exp Biol.* 1989; 27: 52-54.
8. HIKASA Y, TAKASE K, OGASAWARA S. Evidence of the involvement of alpha 2-adrenoceptors in the emetic action of xylazine in cats. *Am. J. Vet. Res.* 1989; 50: 1348-1351.
9. HIKASA Y, TAKASE K, SAITO K, OGASAWARA S. Antagonism of the emetic action of xylazine by alpha-adrenoceptor blocking agents. *Eur. J. Pharmacol.* 1986; 130: 229-235.
10. ILBÄCK NG, STALHANDSKE T. Cardiovascular effects of xylazine recorded with telemetry in the dog. *J. Vet. Med. A.*, 2003; 50: 479-483.
11. KIMURA I, RUSCH D, STRASSER C, LENGKONG M, WULF H, CELIK I. Influence histamine release on postoperative vomiting following gynaecological laparoscopic surgery. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 148-155.
12. KLIDE AM, CALDERWOOD HW, SOMA R. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1975; 36: 931-935.
13. KRANKE P, MORIN AM, ROCWER N, EBERHART L. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46: 238-244.
14. KURTDEDE A, BÖRKÜ MK, GÜRKAN M. Xylazine hydrochloride (Rompun) ve Ketamine hydrochloride (Ketalar) uygulanan koyunlarda bazı klinik gözlemler. *L.H.A.E.D.*, 1988; 28: 42-50.
15. LORENZ W, DUDA D, DICK W, SITTER H, DOENICKE A, BLACK A. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomized study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Lancet* 1994; 343; 933-940.
16. PADDLEFORD RR, HARVEY RC. Alpha2 agonists and antagonists. *Vet. Clin. North. Am.*, 1999; 29: 737-745.
17. PİRİNÇCİ İ. Histamin ve antihistaminikler. In: KAYA S, PİRİNÇCİ İ, BİLGİLİ A, eds *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*. Ankara: Medisan 557-571, 1997
18. RAND JS, REYNOLDS WT, PRIEST J. Echocardiographic evaluation of the effects of medetomidine and xylazine in dogs. *Aust. Vet. J.*, 1996; 73:41-44.
19. RUSCH D, STASSER C, CELIK I, LENGKONG M, WULF II, SCHOLZ J. Vomiting after gynaecological laparoscopy under general anaesthesia is associated with changes of excretion of serotonin metabolites. *Anaesthetist* 2004; 53; 128-154.
20. UNSELD H, KAHNY B. Prophylaxe von postoperativem ehrechen durch Histamin-Rezeptorantagonisten. *Anasth. Intensivmed.* 1996; 1: 29-34.
21. ZABARA J. Neuroinhibition of xylazine induced emesis. *Pharmacol. Toxicol.* 1988; 63: 70-74.