

## Köpeklerde Halotan ve Enfluran Anestezisinin EKG ve Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkileri

Ferda BELGE<sup>1</sup> Ali ÇINAR<sup>1</sup> Fatmagül YUR<sup>2</sup> Nazmi ATASOY<sup>3</sup> Abuzer TAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van

<sup>3</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van

**Özet:** Bu çalışmada değişik yaş ve ağırlıkta 20 köpek kullanıldı. Anestezik madde olarak Halotan ve Enfluran seçildi. Anestezi öncesi ve sırasında EKG çekilerek köpeklerden kan alındı. Alınan kanlarda total protein, glikoz, ure, kreatinin, SGOT, SGPT, eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değer ve sedimentasyon hızına bakıldı. Glikoz düzeylerinde anestezi öncesine göre anestezi sırasında Halotan uygulanan grupta  $p < 0.001$ , Enfluran uygulanan grupta ise  $p < 0.01$  düzeyinde önemli bir artış saptandı. Köpeklerin elektrokardiyogramlarında tüm dalgalar gözlemlendi. Halotan ile yapılan anestezi sırasında sino-örüküler blok saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Halotan, Enfluran, EKG, kan parametreleri

### The Effects of Anaesthesia of Halothane and Enflurane on ECG and Hematologic Parameters in Dogs

**Summary:** In this study, 20 dogs which have different ages and weights were used. Halothane and Enflurane anaesthetic substances were employed. The bloods were drawn and the ECG's were taken from the animals before and during the anaesthesia. Total protein, glucose, urea, creatinine, SGOT, SGPT, red blood cells, hemoglobin, hematocrite and sedimentation rate were determined from the blood. Glucose levels significantly increased ( $p < 0.001$ ) the Halothane-exposed group during the anaesthesia in comparison with that before the application while the increase in the Enflurane-exposed group was smaller than those of the Halothane-exposed group ( $p < 0.01$ ). All waves were observed in all derivations. In the Halothane-exposed group during the anaesthesia were found the existence of sino-auricular blocage.

**Keywords:** Halothane, Enflurane, ECG, blood parameters

### Giriş

Genel anestezi veteriner hekimlikte ve özellikle küçük hayvan cerrahisinde geniş endikasyon alanına sahip, sıklıkla başvurulan bir uygulamadır. Veteriner pratiğinde cerrahi operasyonların uygulamasında çeşitli genel anestezik ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bu ilaçların hayvanda şekillendirdiği etki dikkate alınarak her türlü cerrahi müdahaleyi sağlayacak özellikte olmasının yanı sıra, zararlı etkilerinin minimal düzeyde olması önemlidir. Bu nedenle anesteziyoloji alanındaki gelişmeler sağlıklı bir anestezi açısından daha güvenli ve kontrolü kolay olan anestezik ajanların kullanımına yönelik olmaktadır. Halotan (Flotan), halojenize edilmiş hidrokarbondur. İrkilti yapmayan, hoş kokulu, berrak, renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Molekül ağırlığı 197 g., kaynama noktası 50.2°C dir. Işığa gösterildiğinde dekompoze olur ve halojenli hidrojen ürünlerine dönüşür. Buna engel olmak için % 0.01 Thymol ilave edilir ve koyu renkli şişelerde saklanır. Halotanın hipotansiyon ve uzun süre yüksek konsantrasyonda verildiğinde solunum depresyonu oluşturması olumsuz

tarafarıdır. Ayrıca hepatik ve renal fonksiyonları olumsuz etkileri de vardır (10,25,26). Anestezi esnasında kan ure düzeyi artabilir, ancak hasta uyandıktan kısa bir süre sonra normale döner (1). Kanın pıhtılaşma süresi değişmemekle birlikte, glikoz düzeyinde hafif bir yükselme gözlemlendiği bildirilmektedir (4,6). Alyuvar yapımı, fonksiyonu ve yaşam sürelerini etkilemediği (6,23), ancak hematokrit ve plazma protein konsantrasyonunda azalmalar olduğu gözlemlenmektedir (22,23). Kardiyopulmoner depresan olan halotanın başlangıçta kan basıncını düşürdüğü, ayrıca ventriküler fibrilasyona neden olabileceği belirtilmektedir. Miyokardi endojen ve eksojen kateşolaninlere karşı hassaslaşarak kardiyak şoka yol açabileceği ifade edilmektedir (2,16).

Enfluran, irkilti yapmayan, hoş kokulu, berrak, hafif renkli ve uçucu bir sıvıdır. Molekül ağırlığı 184 g., kaynama noktası 56.5°C dir. Işığa kolayca bozulmaz, gaz hali oksijen ya da havada yanmaz ve patlamaz. Soda-lime ile reaksiyona girmez, korunması için kimyasal stabilizörlere ihtiyaç yoktur (5,6,7,8,9,15,26). Enfluran anestezisinde kalp atım sayısında çok hafif azalmalar meydana geldiği ancak bu azalmanın normal sınırlar içinde kaldığı ve anestezi sonunda bunun

normale döndüğü (5,8,9,10,12,15,20,22), solunum sayısının ise hafifçe azaldığı, anestezinin derinleşmesiyle değişmediği vurgulanmaktadır (5,11,12,17). Enfluran anestezisi esnasında total lökosit ve eritrosit sayıları ile hematokrit değer ve hemoglobin miktarında düşmeler gözlemlendiği belirtilmektedir. Ancak bu düşmelerin şirurjikal prosedürlere bağlı olarak klinik açıdan önemli olmayan değişiklikler olduğu ifade edilmektedir (9,12,13,15,18). Bir inhalasyon anestezisinin kan şekeri ve total protein değerlerine etkisinin olup olmadığı, karaciğer hastalığı bulunan bireylerin anestezisinde önemlidir (1,7,21). Enfluran anestezisi sırasında glikoz miktarında bir artış gözlemlendiği, bu artışın glikoz enfüzyonu yokluğunda devamlı meydana geldiği bildirilmektedir (9,10). Enfluranın, serum protein değerlerini önemli ölçüde gerek düşük gerekse yüksek konsantrasyonlarda etkilemediği vurgulanmaktadır (23,24). Enfluranın karaciğer üzerine toksik etkisi olduğuna ilişkin bildiri yoktur. Zira enfluranın karaciğerde çok küçük oranda metabolize edildiği bildirilmektedir (4,5,9). Halotan SGOT ve SGPT değerlerini normal sınırlar içerisinde hafif oranda artırırken, enfluranın etkisinin de aynı ölçüde olduğu rapor edilmektedir (4). Genel anestezi uygulanan hastalarda EKG monitorizasyonu ile kalp aktivasyonunu izlemek ve olası kardiyak aritmileri zamanında saptamak oldukça önemlidir. Bu amaçla QRS kompleksi, P-Q aralığının süresi ve S-T parçasındaki sapma gibi kriterler değerlendirilir. Örneğin atroventriküler iletim zamanını belirleyen P-R aralığının süresinin köpeklerde 0.13 sn'yi aşması I. derece kalp blokunun göstergesi olmakta, yine bıfazik ya da negatif T dalgalarının görülmesi lipoksmin gelişimini haber vermektedir (15,23).

Bu çalışmada kliniklerimizde inhalasyon anestezisi olarak oldukça sık kullanılan halotan ve enfluranın, kan parametreleri ve elektrokardiyografik bulgular üzerine olan etkisinin toplu bir değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### Materyal ve Metot

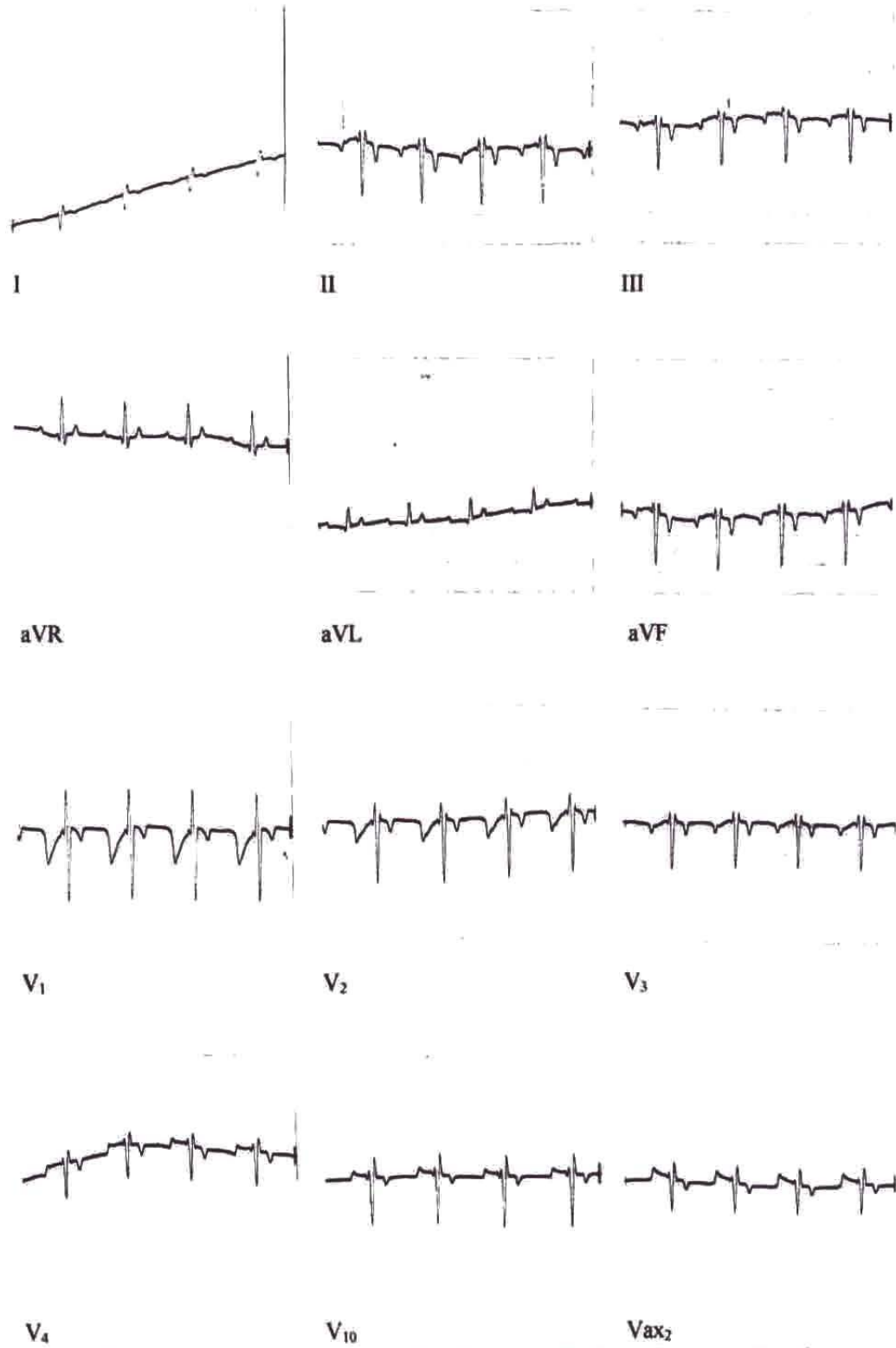
Bu çalışmada materyali, Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi kliniğinde öğrenci uygulamaları sırasında deney hayvanı olarak kullanılan 10'u halotan, 10'u enfluran grubu olmak üzere değişik yaş ve ağırlıkta toplam 20 melez köpek oluşturdu. Premedikasyon öncesi v. cephalica antebraçii' den tekniğine uygun olarak EDTA'lı ve normal tüplere

kan alındı. Köpekler normal EKG'lerini saptamak amacıyla bir masaya lateral pozisyonda yatırıldılar. Elektrodlar ön bacaklarda dirsek eklemine üzerine, arka bacaklarda diz eklemine hemen üzerine gelecek şekilde bölgeye elektrod jeli sürüldükten sonra alligator klipsler aracılığı ile yerleştirildi. EKG'ler I, II, III, aVR, aVL, aVF, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>10</sub>, Vax<sub>2</sub> derivasyonları ile yazdırıldı. Yazdırma işleminde Cardiofax 6851 (Nihon Kohden, Tokyo, Japon) marka elektrokardiyograf kullanıldı. Alet 1 mV = 10 mm ve yazdırma hızı 25 mm/sn olacak şekilde ayarlandı. Traselerdeki dalgaların süre ve amplitüdlerinin değerlendirilmesi II. derivasyonda, elektriksel eksenin hesaplanması ise I ve III derivasyonda yapıldı(3). Materyali oluşturan köpeklerin premedikasyonu 1- 2 mg/kg dozunda xylazine hydrochloride'in im. ; induksiyonu ise % 2.5'lik solüsyon haline getirilmiş pentotal sodium'un 15 mg/kg dozunda iv. enjeksiyonu ile sağlandı. Anestezide dairesel sistemle çalışan yarıkapalı anestezi cihazı kullanıldı. Başlangıçta 5 dakika süreyle 1.2 - 2 l/dk. oksijen ventilasyonu yaptırıldı. Şirurjikal anestezinin yerleşmesini takiben, halotan % 1, enfluran % 2.5 oranlarında verilerek anestezinin devamı sağlandı. Başlangıçta halotan ve enfluran artırılarak verildi daha sonra düşürüldü.

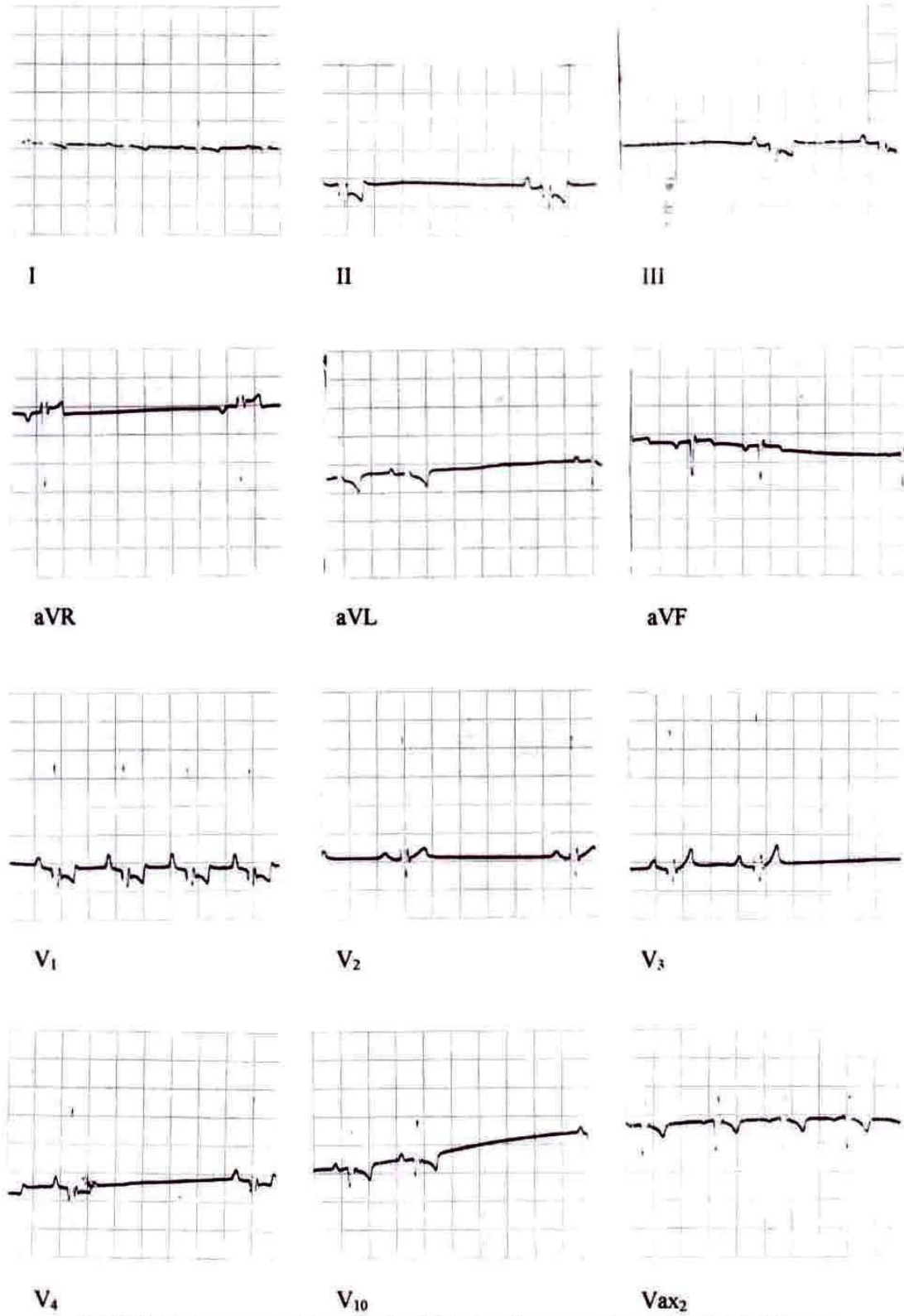
Kan tablosu incelemeleri kapsamında yer alan eritrosit, Thoma lamında bilinen klasik yöntemle sayıldı. Hematokrit değeri mikrohematokrit, hemoglobin miktarı spektrofotometrik yöntemle belirlendi. Sedimentasyon hızı Westergreen yöntemi ile tespit edildi(19). Biyokimyasal parametrelerden glukoz ve üre Randox (Randox Laboratories Ltd United Kingdom BT29 4QY), kreatinin, SGOT ve SGPT Boehringer - Mannheim (Boehringer- Mannheim Gmb H. 6800 Mannheim 31, Germany) firmasından temin edilen test kitleri ile, total protein biüret metodu (14) ile spektrofotometrede kolo-rimetrik olarak tayin edildi. Çalışmada incelenen parametrelerin anestezi öncesi ve sırasındaki verileri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak 'Student - t' testi kullanılarak değerlendirildi.

#### Bulgular

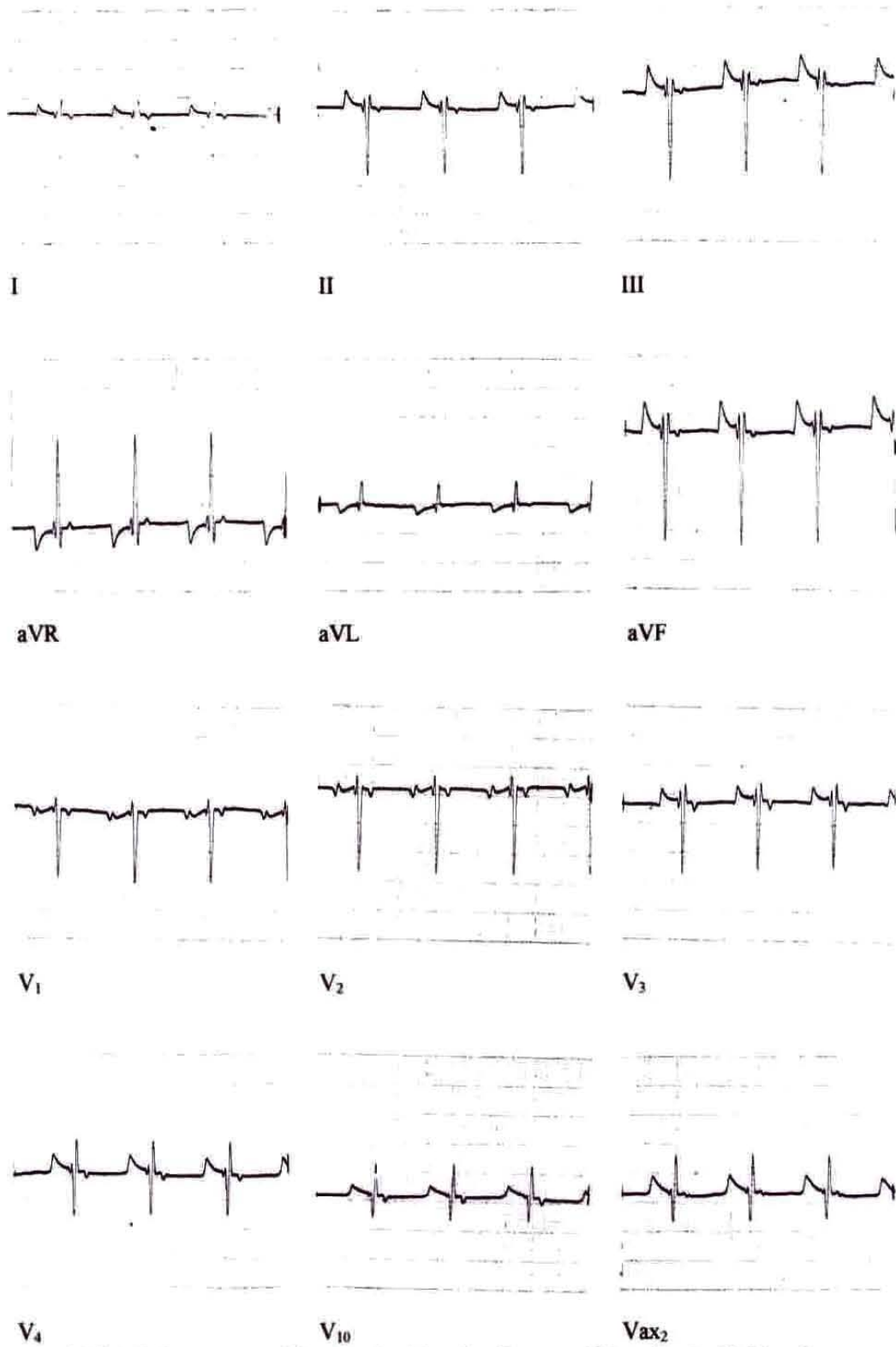
Halotan ve Enfluran anestezisinde kan parametrelerine ilişkin veriler Tablo 1'de, EKG değerleri ise Tablo 2 ve Şekil 1,2,3 de sunuldu. Traselerde tüm dalgalar görüldü. Halotan ile yapılan anestezi sırasında köpeklerde sino-orikuler blok saptandı (Şekil 2). Köpeklerde anestezi öncesinde elektrokardiyogram örnekleri birbirine çok yakın olduğu için tek bir trase örneği verildi.



Şekil 1: Köpeklerde anestezi öncesi elektrokardiyogram (25mm/sn, 1mV=10mm)



Şekil 2: Halotan anestezisi sırasında elektrokardiyogram (25mm/sn, 1mV=10mm)



Şekil 3: Enfluran anestezisi sırasında elektrokardiyogram (25mm/sn, 1mV=10mm)

Tablo 1: Halotan ve Enfluran anestezisi öncesi ve sırasında kan parametrelerinin istatistiki değerlendirilmesi

Parametre	n	Halotan		Enfluran	
		Anestezi öncesi x ± Sx	Anestezi sırası x ± Sx	Anestezi öncesi x ± Sx	Anestezi sırası x ± Sx
Total protein (g/dl)	10	6.92±0.31	7.25±0.37	7.39±0.32	7.39±0.24
Glikoz (mg/dl)	10	82.50±3.60	*108.50±3.50	84.88±3.10	**106.50±5.00
Üre (mg/dl)	10	27.81±0.68	28.06±0.54	25.07±0.83	26.86±0.51
Kreatinin (mg/dl)	10	0.97±0.05	0.84±0.05	0.87±0.04	0.84±0.04
SGOT (U/L)	10	39.84±1.70	41.29±2.10	37.90±1.50	39.48±1.80
SGPT(U/L)	10	62.23±1.90	63.60±1.60	54.77±2.50	59.32±1.60
Eritrosit (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	10	6.77±0.19	6.66±0.20	6.17±0.14	6.31±0.22
Hemoglobin (g/dl)	10	14.00±0.52	13.40±0.34	13.30±0.47	13.82±0.67
Hematokrit (%)	10	49.40±0.65	50.30±0.73	48.40±0.87	51.30±1.10
Sedimentasyon (mm/h)	10	4.40±0.48	4.18±0.38	3.80±0.39	4.50±0.64

\*p<0.001

\*\*p<0.01

Tablo 2. Köpeklerde anestezisi öncesi ile Halotan ve Enfluran anestezisi sırasında kalp atım sayıları ile ikinci derivasyona ait dalgaların amplitüd ve süreleri

	Anestezi öncesi x±Sx	Halotan Anestezisi sırası x±Sx	Enfluran Anestezisi sırası x±Sx
P (sn)	0.04±0.00	0.04±0.01	0.02±0.00
P (mV)	0.2±0.03	*0.11±0.03	**0.05±0.00
QRS (sn)	0.06±0.01	*0.04±0.01	0.07±0.00
QRS (mV)	1.15±0.26	**2.3±0.21	1.32±0.20
T (sn)	0.04±0.00	**0.08±0.01	*0.6±0.01
T (mV)	0.1±0.02	0.1±0.20	0.1±0.11
P-Q (sn)	0.09±0.01	*0.12±0.01	*0.06±0.01
Q-T (sn)	0.16±0.02	0.20±0.01	0.22±0.01
Kalp atım sayısı	125±12.0	**79±16.0	107±14.0
Kalbin eksen	70.75±1.90	78.50±1.70	72.00±3.20

\* p<0.05

\*\* p<0.001

### Tartışma

İnhalasyon anestezisi veteriner hekimlikte küçük hayvan cerrahisinde geniş endikasyon alanı bulmaktadır. Ülkemizde kullanılan inhalasyon anestezik ajanların sınırlı olması, gerek anestezik seçiminde, gerekse endikasyon alanı geniş olan ilaçların kullanılmasında zorluklarla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Anestezinin induksiyonu ve devam ettirilmesi sırasında ortaya çıkabilecek herhangi bir patolojik durumu karşılamak ve/veya karşılanabilmesinde önlenmesi açısından anestezik ilaçlara ilişkin özellikle solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile laboratuvar muayeneleri içerisinde hematolojik verilerin bilinmesi genel anestezisi riskinin

minimuma indirgenmesinde güvenilir bir kriter olacaktır.

Bu çalışmada hekimliğimizde yaygın olarak kullanılan volatil anesteziklerden halotan ile yeni kullanım alanı bulmaya başlamış olan enfluranın hematolojik, elektrokardiyografik ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerinin toplu bir değerlendirmesi amaçlanmıştır. Enfluran anestezisi öncesi  $6.17 \pm 0.14 \times 10^6/\text{mm}^3$  olan eritrosit sayısı anestezisi sırasında  $6.31 \pm 0.22 \times 10^6/\text{mm}^3$ 'e, hematokrit değeri % 48.4±0.87 den % 51.3±1.1'e, hemoglobin miktarı  $13.30 \pm 0.47$  g/dl den  $13.82 \pm 0.67$  g/dl'ye, sedimentasyon hızı ise  $3.8 \pm 0.39$  mm/1 saat den  $4.5 \pm 0.64$  mm/1 saat'a yükseldi. Buna karşın halotan anestezisinde anestezisi öncesi  $6.77 \pm 0.19 \times 10^6/\text{mm}^3$  olan eritrosit sayısı, anestezisi sırasında  $6.6 \pm 0.20 \times$

$10^6/\text{mm}^3$ 'e, hemoglobin miktarı  $14 \pm 0.52$  g/dl den  $13.4 \pm 0.34$  g/dl' ye, sedimentasyon hızı  $4.40 \pm 0.48$  mm/ 1 saat den  $4.18 \pm 0.38$  mm/1 saate düşerken, hematokrit değer %  $49.4 \pm 0.65$  den %  $50.3 \pm 0.73$  'e yükseldi. Değerler dikkatlice incelendiğinde azalma ve artma noktalarında bir farklılık dikkati çekmekle birlikte fizyolojik sınırlar içerisinde meydana gelen bu değişim; adı geçen anestezi ajanlarının hemopoietik sistem üzerine olan etkilerinin farklılığını düşündürmektedir. Ülkemizde Canpolat(4), Perk (21) ve Topal (27)' in konuya ilişkin çalışmalarında halotan anestezisinin eritrosit ve hematokrit değerlerinde bir düşmeye neden olduğu kaydedilmektedir.

Enfluran ve halotan anestezisi sırasında eritrosit, lökosit, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde meydana gelebilecek değişimlerin sadece anestezi ajanlardan kaynaklanmadığı, anestezi protokolünde yer alan premedikasyon ve indüksiyon ajanlarının da etkisi olabileceği belirtilmektedir(6). Kan parametrelerini şırıjikal işlem ve operasyon sırasında sıvı uygulamasının da etkileyebileceği düşünülmelidir. Halotan anestezisi sırasında kan glikoz düzeyinde  $p < 0.001$ , enfluran anestezisi esnasında ise  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı bir artış meydana geldi. Yapılan çalışmaların çoğu (1,4,9,10,22,27) her iki anestezi ajanının kan glikoz konsantrasyonunu artırdığı şeklindedir. Bu noktadan hareketle risk taşıyan olgularda (diabetli hastalar) anestezi ajanı olarak enfluran ya da halotanın kullanılmaması, kullanılırken de çok dikkatli olunması gerektiği kanısına varıldı. SGOT ve SGPT değerlerinde anestezi sırasında anestezi öncesi değerlere göre önemsiz artışlar meydana gelmiştir. Literatür verileri (1,4,5,9,23) her iki anestezi ajanının da karaciğerde detoksifiye edilmesinden kaynaklanan geçici fizyolojik bir artış olduğu şeklindedir. Sunulan çalışmada elde edilen değerler bu çerçevede yorumlanabilir.

Total protein değerleri incelendiğinde literatür verilerinin (23,24) bildirimleri aksine fizyolojik sınırlar içerisinde hafif bir artış gözlemlenmiştir.

Gerek halotan gerekse enfluran grubunda anestezi öncesi ve sırası ure ve kreatinin değerlerinde çok az artışlar meydana geldiği görüldü. Perk (21) halotan anestezisinde bir artış meydana geldiğini bildirirken, Graves(15) de enfluran grubunda bir azalma meydana geldiğini ifade etmektedirler. Hem sunulan çalışmada hem de adı geçen literatürlerde elde edilen değerlerin kontrol değerlere yakın olması her iki ajanın da ure ve kreatinin değerlerini fazlaca etkilemediğini göstermektedir.

Araştırmada 6 ekstremitede 6 göğüs derivasyonu olmak üzere 12 derivasyonda kayıtlar alındı. Dalgaların tamamı derivasyonlarda görüldü. Halotan anestezisi sırasında köpeklerin çoğunda sino-orikuler blok tespit edildi (Şekil 2). Bu da halotanın sinüs düğümü üzerine olan etkisinden kaynaklanmış olabilir. Zira literatür bildirimlerinde halotanın bradikardi ve hipotansiyona neden olduğu (1,2,16) ifade edilmektedir.

Enfluran ile yapılan anestezi sırasında ise anestezi öncesine oranla hafif düzeyde bir bradikardinin olduğu tespit edildi (Şekil 3). Fakat değerler istatistik açıdan fark yaratmayacak düzeyde idi. Elde edilen bu veriler literatürleri destekler niteliktedir (5,12,20,22).

Sonuç olarak, gerek halotanın gerekse enfluranın bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelere ilişkin meydana getirdiği değişimlerin fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu, bu nedenle her iki anestezi ajanının da diabet şüpheli hastalar dışında genel anestezinin endike olduğu bütün olgularda kullanılabilirliği kanısına varılmıştır.

#### Kaynaklar

1. **Adriani, J.(1970):** The Pharmacology of Anesthetic Drugs Charles Thomas Publisher Springfield Illinois
2. **Arıkan, N.(1980):** Köpeklerde Genel Anestezi ve Elektrokardiyografi İlişkileri Üzerinde Araştırmalar. Doktora Tezi 110 Vet Fak İstanbul
3. **Bolton G.R.(1975):** Handbook of Canine Electrocardiography W.B Saunders Company Philadelphia London Toronto
4. **Canpolat İ.(1992):** Köpeklerde Yem İbr İnhalasyon Anestezisi Olan Isofluran İle Halotanın Karşılaştırılması. Doktora Tezi Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ
5. **Carlos B., Burnell B., Vayden S., Stephen C.R.(1968):** Clinical Experiences with Compound 347 A Halogenated Anesthetic Agent. Anesthesia and Analgesia 47:5 499-505
6. **Carpenter R.L., Eger E.F., Johnson B.H., Unadkat J.D., Sheiner L.B.(1986):** The Extent of Metabolism of Inhaled Anesthetics in Humans. Anesthesiology 65:2 201-205
7. **Cohen E.N.(1971):** Metabolism of the Volatile Anaesthetics. Anesthesiology 35:2 193-202
8. **Cribb P.H., Hird J.F.R., Hail L.W.(1977):** Clinical Evaluation of Enflurane in the Dog. Veterinary Record 23:24:101 50-54
9. **Dobkin A.B., Nishioka K., Gengaje, D.B., C Kim D.S., Evers, W., Israel J.S.(1969):** Ethane (Compound 347) Anesthesia: A Clinical and Laboratory Review of 700 Cases. Anesthesia and Analgesia 48:3 477-494

10. **Dobkin A.B., Ronald G.H., Jalcob S.I., Ashley A.L., John F.N., Kingkoa O.(1968):** Clinical and Laboratory Evaluation of a new Inhalation Agent: Compound 347(CHF<sub>2</sub>-O-CF<sub>2</sub>-CHFCl). *Anesthesiology*. 29,2 275-287
11. **Dodman N.H., Secler D.C., Court M.H.(1984)** Professional Development Series Anaesthesia. *British Veterinary Journal* 140: 505-515
12. **Eckenhoff J.E.(1970):** The Search For Better Anesthetic Agents. Clinical Investigation of Ethrane. *Anesthesiology*. 32,6: 555-559
13. **Edwin S.M., Lawrence J.S., Edmond I.E.(1964):** Effect of Nitrous oxide and Morphine on the Minimum Anesthetic Concentration of Fluroxene. *Anesthesiology* 26,2 134-139
14. **Ersoy E., Bayşu N.(1981)** Pratik Biyokimya. Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara.
15. **Graves C.L., Downs N.H.(1974):** Cardiovascular and Renal Effects of Enflurane in Surgical Patients. *Anaesthesia and Analgesia* 53,6: 898-903
16. **Hall L.W.(1979):** Wright's Veterinary Anaesthesia and Analgesia 7th Edition Bailliere Tindall London
17. **Helrich M., Cascorbi H.F.(1969)** Crossover Study of Ethrane and Halothane in Volunteers. *Anesthesiology* 31 370-379
18. **Horan B.F., Roberts C.P., Hamilton W.K., Roberts J.G.(1977):** Haemodynamic Responses to Enflurane Anesthesia and Hypovolemia in the Dog, and Their Modification by Propranolol. *British Journal of Anaesthesia* 49: 1189-1197
19. **Konuk T (1981):** Pratik Fizyoloji İkinci Baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara
20. **Nuscheler M., Conzen P.F., Melotte B., Aken H.V., Peter K.(1994)** Renal Function After Sevoflurane Versus Enflurane Anesthesia in Patients with Renal Impairment. *Anesthesiology*. 81,3: 362-366
21. **Perk E.C.(1992):** Köpeklerde Genel Anestezi ve Kan Tablosu İlişkileri. Doktora Tezi. İÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul
22. **Probst C.W., Webb A.I.(1983):** Postural Influence on Systemic Blood Pressure, Gas Exchange and Acid/Base Status in the Term-Pregnant Bitch During General Anesthesia. *American Journal of Veterinary Research* 44,10: 1963-1965
23. **Steffy E.P., Howland D.(1978):** Cardiovascular Effects of Halothane in the Horse. *American Journal of Veterinary Research* 39,4: 611-615
24. **Steffy E.P., Howland D.(1978)** Potency of Enflurane in Dogs. Comparison with Halothane and Isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 39,4: 573-577
25. **Stephen C.R., Margolis G., Fabian L.W., Gavardin M.B.(1958):** Laboratory Observation with Fluothane. *Anesthesiology* 19,6: 770-781
26. **Şanlı Y., Kaya S.(1991):** Veteriner Farmakoloji ve İlaçlarla Sağaltım Seçenekleri. Medisan Yayınları No 4-1. Baskı. Ankara
27. **Topal A.(1996):** Köpeklerde Anestezinin Kontrolü. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2,2: 31-35