

KÖPEKLERDE ENFLURAN, İSOFLURAN VE PROPOFOL ANESTEZİKLERİNİN KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ*

Cihan GÜNAY Sami ÜNSALDI

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 05.11.1999

The Effects Of Enflurane, Isoflurane And Propofol Anaesthetics On Blood Parameters In Dogs

SUMMARY

In this study, dogs were anaesthetized for 2 hours with two inhalation anaesthetics currently used in practice; enflurane and isoflurane, and with drop infusion technique of propofol, relatively a new anaesthetic for dogs. In this 2 hour period, clinical, haematological and biochemical findings of dogs were recorded. This study was performed on a total of 15 crossbred dogs aged between 1-3 years and weighing between 18-26 kg.

When evaluating hematologic and biochemical findings, it was determined the presence of statistically significant increase in the number of erythrocytes and values of urea, kreatinin, şeker, SGOT, SGPT and haematocrit in Enflurane group; the number of erythrocytes and values of şeker, SGOT and leucocytes in Isoflurane group and the number of erythrocytes and values of kreatinin, şeker and haematocrit values in propofol group. But, among these parameters just values of şeker and urea were observed to be much higher than their normal physiological ranges.

Key words: Enflurane, Isoflurane, Propofol, Haematological, Dog

ÖZET

Bu çalışmada köpekler için halen pratikte kullanılmakta olan inhalasyon anesteziğinden enfluran ve isofluran ile, köpekler için yeni sayılabilecek bir anesteziğ olan propofol'ün damla infüzyon tekniği kullanılarak, 2 saat süreyle anesteziği yapıldı. Bu 2 saatlik süre içerisinde hayvanların hematolojik ve biyokimyasal bulgularına bakıldı. Bu çalışmada 1-3 yaş arasında, 18-26 kg ağırlığında, yerli ve kanga melezleri toplam 15 adet köpek kullanıldı.

Hematolojik ve biyokimyasal bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde: Enfluran grubunda üre, kreatinin, şeker, SGOT, SGPT, hematokrit değerleri ve eritrosit sayısında; Isofluran grubunda: şeker, SGOT değerleri ve lökosit sayısında; Propofol grubunda ise: kreatinin, şeker, hematokrit değerleri ve lökosit sayısında önemli bir artış saptandı. Fakat bu değerler arasından sadece üre ve şeker normal fizyolojik sınırlarının üzerinde bir artış kaydetmiştir.

Anahtar kelimeler: Enfluran, Isofluran, Propofol, Hematoloji, Köpek

GİRİŞ

Yapılan birçok çalışmada anesteziğ ilaçların karaciğer ve böbreklerde oluşturdukları hasara bağlı

olarak kan tablosunda da bir takım değişiklikler meydana getirdikleri bildirilmektedir

* Bu araştırma F.Ü.Araştırma Fonu (FÜNAF-202) tarafından desteklenmiş ve aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

(5,7,10,12,20,23). Kullanılan anestezi ilaçlara bağlı olarak oluşan karaciğer harabiyeti, klinik olarak serum enzimlerindeki hafif bir yükselmeden sarılığa kadar uzanan geniş bir belirtiler dizisi ile kendini gösterir. Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin birçok nedeni vardır. Bunlar; kronik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar, sepsis, ağır yanıklar, gebelik, beslenme bozukluğu, anestezi öncesi ya da anestezi esnasında uygulanan diğer ilaçlar, travmatik ve kimyasal toksisite, karaciğer yağ nekrozu, konjestif kalp yetmezliği, sekonder şok, karaciğer ve bağırsaklardaki damar tıkanıklıkları postoperatif bir karaciğer bozukluğuna ya da organ hasarına neden olabilir (10,11,23,28). Direkt anestezi ajanlarından kaynaklanan hipoksi veya hiperkapni'nin de karaciğer kan akımında önemli değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle anestezi esnasında Transaminaz, Albumin ve Globulin düzeylerinde bir miktar yükselme gözlemlenebilir. Özellikle Transaminaz düzeylerindeki artışlar selüler bir nekrozis şüphesini doğurabilir (1,10,11,27).

Anestezinin derinleşmesi, ventilasyonun iyi olmaması, endojen kateşolaminler ve fizyolojik stres nedeniyle anestezi esnasında eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde bir düşüş gözlemlenebilir (3,4,21,24,27). Yine benzer nedenlerden dolayı total lökosit sayısında da başlangıçta bir azalma gözlenmesine rağmen, yapılan cerrahi müdahaleye organizmanın gösterdiği hücresel cevap nedeniyle anestezi sonrası hemen sonra artmaya başlar (3,5,12,22).

Genel olarak anestezi esnasında kan şekeri yükselir. Bu durum karaciğerin normalden daha fazla glikojen yakmasıyla açıklanmaktadır. Anestezinin uzaması ve özellikle hipoksi durumunda kan şekeri daha da artabilir (6,21).

Kan şekeri; tiopental, azot protoksit, trikloretilen ile en az; etilen, halotan, metoksifloran ve enfluran ile orta derecede; ketamin, eter, kloroform ve siklopropan ile çok fazla etkilenir (6).

Anestezi sırasında hipoglisemi de gelişebilir. Bu durum hiperglisemiden daha tehlikeli olduğundan, kan şekerini hafif yüksek tutmak daha güvenlidir. Özellikle SSS hücreleri hipoglisemiye çok fazla duyarlıdır. Otonom sinir sistemini bloke eden ilaçlar, insülinin etkisini güçlendirerek hipoglisemik etki yaparlar (21).

Köpeklerde anestezi sonrası gelişen ölüm olaylarının nedenlerinden birisi de böbrek

yetmezliğidir. Kronik nefritli köpeklerde genel anestezi ile birlikte su alımının azaltılması üremi riskini ortaya çıkarabilir (21).

Tüm uçucu ve intravenöz genel anestezi ajanları; idrar akımını, glomeruler filtrasyon hızını, böbrek kan akımını ve elektrolit atılımını etkileyerek böbrek fonksiyonlarını deprese ederler. Anestezi ve cerrahi işlem sonrasında ise bu fonksiyonlar tekrar normale dönerler (2,8,20). Anestezi esnasında böbrek fonksiyonlarının deprese olmasıyla kan üre düzeyi yükselir, bu durum genel anestezinin renal kan akımında oluşturduğu değişimler ile glomeruler filtrasyondaki azalma ve neuroendokrin aktivite ile birlikte antidiüretik etkiye bağlı olarak şekillenir (1,21,21,24,27).

Kreatinin, üredeki yükselmenin renal kaynaklı mı yoksa nonrenal kaynaklı mı olduğunu belirlemede kullanılır. Serum kreatinin konsantrasyonundaki artışın en önemli nedeni ürede olduğu gibi glomeruler filtrasyon hızının azalması ile oluşan böbrek hasarıdır (1,27).

Bu çalışmanın amacı; Enfluran, İsofluran ve Propofol anestezi ajanlarının kan parametreleri üzerindeki etkilerini kısa ve uzun süreli bir anestezi ile ortaya koyarak, anesteziye bağlı olarak doğabilecek komplikasyonları minimuma indirmektir. Ayrıca veteriner sahada yeni sayılabilecek propofol'ü damla infüzyon tekniği ile kullanarak bunu serbest çalışan veteriner hekimlerinde yararına sunmaktır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada 1-3 yaş arasında, 18-26 kg ağırlığında, yerli ve kangal melezi toplam 15 adet köpek kullanıldı. Hayvanlar, çalışmaya başlamadan önce en az 15 gün süreyle gözetim altında tutuldu. Bu sürenin sonunda sağlıklı oldukları anlaşılan köpekler çalışmada kullanıldı.

Araştırmada kullanılan köpekler Enfluran, İsofluran ve Propofol olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Enfluran ve İsofluran Boyle marka anestezi cihazı ile ve yarı kapalı metotla uygulandı. Propofol ise Baxter marka bir infüzyon pompası kullanılarak damla infüzyon tekniği ile uygulandı (5,13).

Bütün gruplardaki hayvanlara 0.04 mg/kg dozunda sc olarak Atropin yapıldı, 15 dakika sonra 0.1 ml/kg dozunda Rompun verilerek premedikasyon sağlandı (5,21), 15 dakika sonrada Enfluran ve İsofluran grubunda %2.5'lik

Pentothal'den 15-20 mg/kg dozunda, Propofol grubunda ise %1'lik Propofolden 6 mg/kg dozunda iv uygulama yapılarak hayvanlar induksiyona sokuldu (5,13,21). İndüksiyondan hemen sonrada Enfluran ve İsofluran grubunda %100 oksijen içinde Enfluran 1.5 MAC (% 3.3) ve İsofluran 1.5 MAC (% 1.9) verilerek inhalasyon anestezisi sağlandı. Hayvanlar inhalasyon anestezisi ile 2 saat süreyle anestezide tutuldu (5). Propofol grubunda ise induksiyondan hemen sonra 0.4 mg/kg/dk'ya ayarlanmış bir infüzyon pompasına bağlanan anestezik ilaç v.cephalica'ya yerleştirilmiş 32 numara bir branül yardımıyla ve damla infüzyonu tekniği kullanılarak verildi ve hayvanlar 2 saat süreyle anestezide tutuldu (9,13,15).

Kan parametreleri (üre, kreatinin, şeker, SGOT, SGPT, albumin, globulin, eritrosit, lökosit, hemoglobin ve hematokrit) sırasıyla anesteziden önce, anestezinin 30 ve 120. dakikalarında,

anesteziden 24 saat sonra ve anesteziden 1 hafta sonra olmak üzere toplam 5 kez incelendi. Bu parametrelerden üre, kreatinin, şeker, SGOT, SGPT, albumin ve globulin RA-XT otoanalizator ile; eritrosit, lökosit, hemoglobin ve hematokrit ise Coulter T-660 otomatik sayaç kullanılarak tesbit edildi (5,21).

Elde edilen tüm bulgular StatWievTM 512 paket programı (Brain Power Inc., Calabasas, USA) kullanılarak varyans analizi yapıldı.

BULGULAR

Köpeklerde farklı anesteziklerin kullanılması ile zamana bağlı olarak kan parametrelerindeki değişiklikler Enfluran (Tablo 1)'de, İsofluran (Tablo 2)'de ve Propofol (Tablo 3)'de verilmiştir.

Tablo 1. Enfluran grubunun zamana bağlı olarak kan parametrelerindeki değişiklikler.

Parametreler	Anesteziden önce		30. dakika		120. dakika		24 saat sonra		1 hafta sonra		F
	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	
Üre (mg/dl)	17.60a	2.31	23.20a	4.37	26a	4.74	24.80ba	4.82	15.60b	1.63	2.97 ⁺
Kreatinin (mg/dl)	0.84cb	0.06	0.96b	0.10	1.14a	0.12	1.04a	0.10	0.86cb	0.02	4.73 ⁺⁺
Şeker (mg/dl)	52.80b	7.28	79.60a	5.78	90a	4.18	68.20ab	13.76	65.60ab	5.71	2.99 ⁺
SGOT (İÜ/L)	39.60b _c	7.46	50.60ab	5.17	53.80a	4.72	51.00a	3.20	32c	3.93	5.38 ⁺⁺
SGPT (İÜ/L)	32.20c	7.10	43.6b	5.79	50.8a	6.93	48.80a	5.21	37.20c	6.43	9.27 ⁺⁺
Albumin (g/dl)	2.59	0.15	2.58	0.26	2.62	0.30	2.88	0.33	2.80	0.26	
Globulin (g/dl)	3.56	0.19	3.78	0.39	3.78	0.37	3.66	0.38	3.70	0.31	
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	6.44ab	0.70	6.23b	0.68	5.60b	0.32	7.59a	1.03	6.71ab	0.92	3.15 ⁺
Lökosit (10 ³ /mm ³)	16.63	2.88	16.46	4.48	15.82	0.85	16.48	2.85	11.39	10.93	
Hemoglobin (g/dl)	13.32	1.32	12.96	1.15	12.76	1.16	15.46	2.13	13.78	1.54	
Hematokrit (%)	40.64b	3.98	39.96b	3.72	39.76b	3.36	48.22a	6.64	42.84ab	4.84	2.11 ⁺

n: 5

a,b,c: Aynı satırda farklı harfler taşıyan gruplar arasında önem vardır.

-: p>0.05

+: p<0.05

++: p<0.001

Tablo 2. İsofluran grubunun zamana bağlı olarak kan parametrelerindeki değişiklikler

Parametreler	Anesteziiden önce		30. dakika		120. dakika		24 saat sonra		1 hafta sonra		F
	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	
Üre (mg/dl)	19.60	2.22	19.40	1.93	20.20	3.52	19.20	2.87	21.60	2.97	
Kreatinin (mg/dl)	0.94	0.68	0.92	0.03	0.92	0.07	0.86	0.06	0.88	0.06	
Şeker (mg/dl)	81.80ab	4.51	106.6a	10.66	102.6a	11.29	85.80ab	12.17	73.00b	3.10	2.81 ⁺
SGOT (İÜ/L)	47.20ab	1.59	45.80ab	4.75	43.60b	2.24	52.60a	1.24	39.60b	3.14	5.69 ⁺⁺
SGPT (İÜ/L)	33.60	4.54	31.14	4.09	32.60	6.26	28.80	2.41	27.80	5.39	
Albumin (g/dl)	3.98	0.17	3.94	0.25	4.00	0.19	4.14	0.09	4.16	0.12	
Globulin (g/dl)	3.46	0.13	3.38	0.23	3.38	0.21	3.48	0.28	3.46	0.34	
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	6.92	0.10	7.00	0.41	6.79	0.47	7.29	0.33	6.58	0.42	
Lökosit (10 ³ /mm ³)	12.02b	2.35	12.12b	1.38	10.01c	1.15	14.72ab	1.44	15.76a	1.58	4.14 ⁺⁺
Hemoglobin (g/dl)	15.84	0.30	16.00	0.56	15.42	0.72	16.36	0.83	15.92	0.87	
Hematokrit (%)	47.68	0.57	48.72	2.39	46.94	2.79	50.24	2.46	45.64	2.55	

n: 5

a,b,c: Aynı satırda farklı harfler taşıyan gruplar arasında önem vardır.

-: p>0.05

+: p<0.05

++: p<0.001

Tablo 3. Propofol grubunun zamana bağlı olarak kan parametrelerindeki değişiklikler.

Parametreler	Anesteziiden önce		30. dakika		120. dakika		24 saat sonra		1 hafta sonra		F
	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	X	± Sx	
Üre (mg/dl)	22.20	4.91	22.40	2.73	22.80	3.24	21.40	4.02	21.40	2.75	
Kreatinin (mg/dl)	1.56ab	0.17	1.38b	0.10	1.34b	0.13	1.40a	0.14	1.32b	0.15	4.18 ⁺⁺
Şeker (mg/dl)	58.00dc	4.38	95.80b	6.68	113.40a	3.57	76.00c	2.21	59.40d	7.20	29.62 ⁺⁺
SGOT (İÜ/L)	29.20	4.21	29.00	3.93	26.80	2.63	25.40	2.01	33.40	6.15	
SGPT (İÜ/L)	31.20	8.63	29.00	4.99	29.80	4.57	27.40	5.81	30.60	3.91	
Albumin (g/dl)	3.94	0.28	3.86	0.33	3.86	0.31	3.90	0.36	4.06	0.25	
Globulin (g/dl)	3.02	0.44	3.08	0.44	3.10	0.45	3.10	0.33	3.28	0.29	
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	6.07	0.36	6.02	0.39	5.95	0.38	6.42	0.28	6.15	0.22	
Lökosit (10 ³ /mm ³)	0.26bc	0.88	8.94c	0.46	7.94c	0.68	12.62b	2.93	14.80a	1.06	5.01 ⁺⁺
Hemoglobin (g/dl)	12.10	1.16	12.64	0.89	12.46	1.15	13.06	0.96	13.44	0.33	
Hematokrit (%)	10.72ab	2.54	39.88b	2.32	39.76b	2.57	42.92a	2.07	41.28ab	2.63	2.04 ⁺

n: 5

a,b,c,d: Aynı satırda farklı harfler taşıyan gruplar arasında önem vardır.

-: p>0.05

+: p<0.05

++: p<0.00

TARTIŞMA VE SONUÇ

Anestezi sırasında eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde bir miktar azalmanın görüldüğü birçok araştırmacı tarafından belirtilmektedir. Bu azalmada ise anestezi derinliği, ventilasyon durumu, nitroz oksit ilavesi gibi faktörler etkili olmaktadır. (3,4,21,24,25). Steffey ve Howland (25) bunun nedenini endojen kateşolaminler ile fizyolojik strese bağlamışlardır.

Bu çalışmada ise enfluran anestezisinde hemoglobin düzeyi, propofol anestezisinde eritrosit ve hemoglobin düzeyleri hariç diğer kan parametrelerinde yukardaki araştırmacıları destekler nitelikte azalmalar görülmesine rağmen, isofluran anestezisinde ise bu parametrelerin hiçbiri üzerinde önemli bir değişikliğin oluşmadığı görülmüştür.

Anestezi sırasında total lökosit sayısında da bir azalma görülebilir. Fakat anesteziden hemen sonra ise önemli bir artış gösterir. Bu durumun nedeni yapılan cerrahi müdahaleye karşı organizmanın hücresele bir cevabı olarak açıklanmaktadır (3,5,12,22). Bu çalışmada da isofluran ve propofol grubunda ki sonuçlar yukardaki araştırmacıları destekler nitelikte olmasına rağmen, enfluran grubunda önemli bir değişiklik görülmedi.

Anestezik ajanların kan şekerini yükselttiği belirtilmektedir (3,12,19,21,22,24). Clark (6) ve Koniaris ve ark. (18) bu durumun karaciğer üzerine bir hepatotoksinin direkt etkisi, sempatoadrenal mekanizma ve cerrahi operasyona bağlı olarak oluşabileceğini açıklamışlardır. Steffey ve Zinkl (24), Kaya ve ark. (17) ise bu değişikliğin nedenini endojen kateşolaminlere ve fizyolojik strese bağlamıştır. Bevan ve Burn (3) anestezi esnasında kan şekerindeki yükselmenin özellikle uzun süre aç bırakılan hayvanlarda daha fazla olacağını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada ise kullanılan her üç anestezik ajanında kan şekerini artırdığı tesbit edilmiş, ancak en fazla artış propofol grubunda görülmüştür.

Anestezik ajanların kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin değerlerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (4,16,20,21,22,24). Oysa James ve Taylor (14) ve Turgut (27) anestezinin idrar akımını, glomeruler filtrasyon hızını, böbrek kan akımını ve elektrolit atılımını azaltarak böbrek fonksiyonlarını deprese edebileceğini ve buna bağlı olarak üre ve kreatinin değerlerinde bir artış görülebileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada ise isofluran grubunda üre ve kreatinin değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadığı halde, enfluran ve propofol'ün böbrek üzerine olan depresif etkilerinden dolayı, enfluran grubunda üre ve kreatinin, propofol grubunda ise kreatinin değerlerinde önemli sayılabilecek bir artış kaydedilmiştir. Bu bulgular James ve Taylor (14), ve Turgut (27)'un görüşlerini desteklemektedir.

Araştırmacılar (4,5,12,13,15,21) anestezik ilaçların Transaminaz düzeylerinde (SGOT ve SGPT) çok az bir artış yapacağını ve anesteziden hemen 1-2 gün sonra ise derhal eski değerine döneceğini belirtmişlerdir. Bunun nedenini de kullanılan anestezik ilaçların karaciğerde yapmış oldukları dejeneratif ve nekrotik değişikliklere, endojen kateşolaminlere ve fizyolojik strese bağlamışlardır.

Bir kısım araştırmacılar (4,5,7,8,12, 21,22,23,24) isofluran ve enfluran'ın, bazı araştırmacılar ise (9,13,15,26) propofol'ün karaciğer üzerine toksik bir etkisinin olmadığını, sadece yüksek dozlarda verilmesiyle SGOT, SGPT, alkalen fosfataz ve albumin gibi karaciğer enzimlerinde bir miktar yükselme görülebileceğini, fakat bununda toksisite ile bir ilgisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmadaki Transaminaz düzeylerinden, İsofluran grubunda SGOT ve Enfluran grubunda ise SGOT ve SGPT düzeylerinde önemli artışlar saptandı. Bu durum yukardaki araştırmacıların sonuçlarını destekler niteliktedir. Propofol grubunda ise herhangi bir değişiklik görülmedi.

Byles ve ark. (4) anestezik ilaçların albumin ve globulin düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmayacağını belirtmişlerdir. Bu çalışmada da enfluran, isofluran ve propofol gruplarında albumin ve globulin düzeylerinde yukardaki araştırmacıların belirttiği gibi herhangi bir değişikliğin olmadığı saptandı.

Sonuç olarak: genel anestezide alınacak olan her hayvanın mutlaka anestezisi öncesi kan parametrelerinin alınması gerekir. Bunların sonuçlarına göre diabetik, üremik ve anemik durumda olan hayvanlar için karaciğer ve böbrek üzerine depresif etkisi en az olan uygun bir anestezik madde ve yöntem seçilmelidir. Genel durumu bozuk olan hayvanların anestezisi mümkünse ertelenmeli veya etkisi çok kısa süren ve oksijenasyonun çok iyi yapılabildiği inhalasyon anestezisi tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Altıntaş A, Fırançlı UR. Evcil Hayvanlarda ve İnsanda Kanın Biyokimyasal Normal Değerleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 1993 ; 40, 2, 173-186.
2. Bevan DR, Dudley HA. and Horsey, P.J. Renal Function During and After Anaesthesia and Surgery; Significance for Water and Electrolyte Management. Br. J. Anaesth. 1973; 45, 9, 968-975.
3. Bevan JC and Burn MC. Acid-Base and Blood Glucose Levels of Pediatric Cases at Induction of Anaesthesia: the Effects of Preoperative Starvation and Feeding. Br. J. Anaesth. 1973; 45, 1, 115-124.
4. Byles PH, Dobkin AB, Allen B, et al. Forane (Compound 469) Cross- Over Comparison With Enflurane (ethrane). Halothane and Methoxyflurane in Dogs. Can. Anaesth. Soc. J. 1971; 18, 4, 376-386.
5. Canpolat İ. Köpeklerde Yeni Bir İnhalasyon Anesteziği Olan İsofluran İle Halothan'ın Karşılaştırılması. Doktora Tezi. F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Elazığ, 1992.
6. Clark RS. Anaesthesia and Carbonhydrate Metabolism. Br. J. Anaesth. 1973; 45, 3, 237-243.
7. Desmond F, McLaughlin MD, Edmond I, et al. Repeated Isoflurane Anesthesia in a Patient With Hepatic Dysfunction. Anaesth. Analg. 1984; 63, 775-778.
8. Edmond I, Eger II. Isoflurane A Review. Anesthesiology. 1981; 55, 5, 559-576.
9. Esener Z. Klinik Anestezi. 1. Baskı. Çiftay Matbası, İstanbul, 1991.
10. Fee JPH, Black GW, Dundee JW, et al. A Prospective Study Liver Enzyme and Other Changes Following Repeat Administration of Halothane and Enflurane. Br.J. Anaesth. 1979; 51, 1133-1139.
11. Gelman S, Fowler KC, Rimerman V, et al. Liver Circulation and Function During Isoflurane and Halothane Anesthesia. Anesthesiology. 1984; 61, 6, 726-730.
12. Gount PS, Meulen D.J, Pecquet M, et al. Hepatic Necrosis Associated With Use of Halothane in a Dog. Javma. 1984; 184, 4, 478-480.
13. Hall LW and Chambers JP. A Clinical Trial of Propofol Infusion Anaesthesia in Dogs. J.Small Anim.Pract. 1987; 28,623-637.
14. James AO, and Taylor JL. Enflurane Anesthesia in the Pony A Comparative Study Between Enflurane and Halothane., Cornell. Vet. 1980; 70, 50-66.
15. Julien F, Biebuyck M.B, and Phillip D. Propofol: A New Intravenous Anesthetic. Anesthesiology. 1989; 71, 2, 260-277.
16. Kay NH, Uppington J, Sear W, et al. Use of an infusion of ICI 35868 (propofol) for the Induction and Maintenance of Anaesthesia. Br. J. Anaesth. 1985; 57, 736-742.
17. Kaya S. ve ark. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, 1. cilt, Medisan Yayın Serisi, Ankara, 1997.
18. Kaoniaris P, Lekakis D, Kykanlatis M, et al. Serum Free Fatty Acid and Blood Sugar Levels in Children Under Halothane, Thipentone and Ketamine Anesthesia (Comparative Study). Can. Anaesth. Soc. J. 1975; 22, 4, 509-515.
19. Oyama T, Matsuki A, and Kudo M. Effects of Enflurane (Ethrane) Anaesthesia and Surgery on Carbonhydrate and Fat Metabolism in Man. Anaesthesia. 1972; 27, 2, 179-184.
20. Oysul B. Halojenli İnhalasyon Anesteziklerinin Karaciğer ve Böbreğe Etkilerinin Deney Hayvanlarında İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. F.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Elazığ, 1992
21. Perk C. Köpeklerde Genel Anestezi ve Kan Tablosu İlişkileri. Doktora Tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, 1992.
22. Peter H, Byles M.B, Allen B, et al. Forane (Compound 469) 2 Biochemical Effects of Repeated Administration to Animals, Response to Bleeding, and Compatibilty With Epinephrine. Can. Anaesth. Soc. J. 1971; 18, 4, 387-389.
23. Robert K, Stoelting MD, Casey B, et al. Hepatik Dysfunction After Isoflurane Anesthesia. Anaesth. Analg. 1987; 66, 4, 147-153.
24. Steffey EP and Zinkl J. Minimal Changes in Blood Cell Counts and Biochemical Values Associated With Prolonged Isoflurane Anaesthesia of Horses. Am.J.Vet.Res. 1979; 40, 1646-1648.

25. Steffey EP and Howland D. Comparison of Circulatory and Respiratory Effects of Isoflurane and Halothane Anesthesia in Horses. Am. J. Vet. Res. 1980; 41, 5, 821-825.
26. Thurmon C, Jeff C, Bensoy J, et al. Hemodynamic and Analgesic Effects of Propofol Infusion in Medetomidine-Premedicated Dogs. Am. J. Vet. Res. 1994; 55, 3, 363-367.
27. Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. Özel Baskı, Ankara, 1995.
28. Tüzüner S ve Göğüş FY. Uçucu Genel Anestezik Ajanlar ve Organ Toksisiteleri. Türk Anest. ve Cem. Mecmuası. 1990; 18, 1, 59-63.