

## นิพนธ์ต้นฉบับ

### การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยาสลบ

### Tiletamine - Zolazepam และ Tiletamine - Zolazepam ร่วมกับ Xylazine ในสุนัข

นพมาศ ตระการรังสี<sup>1</sup>, ขวัญวลัย มากล้าน<sup>1</sup>, สัญชัย ลีลาจรสกุล<sup>2</sup>  
หทัยชนก เอมรัฐ<sup>3</sup>, สิริรัตน์ สิทธิภัทรารวรรณ<sup>1</sup>, ธานินทร์ สันติวัฒนธรรม<sup>4</sup>

<sup>1</sup>คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, <sup>2</sup>คลินิกไทรน้อยสัตวแพทย์, <sup>3</sup>องค์การเภสัชกรรม  
<sup>4</sup>สวนหลวงสัตวแพทย์

**บทคัดย่อ** การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ Tiletamine – Zolazepam และ Tiletamine - Zolazepam ร่วมกับ Xylazine ในการวางยาสลบสุนัขพันธุ์ทางที่เข้าโปรแกรมการทำหมันของกรุงเทพมหานคร โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุมซึ่งได้รับ Tiletamine – Zolazepam (TZ) 10 มก./กก. กลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ได้รับ xylazine 1 มก./กก. ร่วมกับ TZ ที่ขนาด 3, 2 และ 1 มก./กก.ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ TZ เพียงอย่างเดียวใช้เวลาในการออกฤทธิ์ของยาสลบ (induction time) ประมาณ 0.7 นาที ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ TZ ร่วมกับ xylazine (~2-3 นาที) ในขณะที่ระยะเวลาตั้งแต่สอดท่อช่วยหายใจได้จนกระทั่งต้องนำท่อช่วยหายใจออก (Effective handling period) และระยะเวลาตั้งแต่ฉีดยาจนกระทั่งฟื้น (recovery period) ของกลุ่มควบคุมเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 1,2 และ 3 มีค่าลดน้อยลงตามลำดับและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) โดย effective handling period และ recovery period ของกลุ่มควบคุม, กลุ่มที่ 1, 2, และ 3 มีค่าเฉลี่ย 33.6 นาที และ 67.8 นาที, 16.67 นาที และ 24.83 นาที, 10.75 นาที และ 14.25 นาที, และ 3.4 นาที และ 5.8 นาทีตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่ามีเพียงสุนัขในกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 เท่านั้นที่สามารถเห็นเยื่อการสลบได้ลึกเพียงพอสำหรับการผ่าตัดทำหมันจนเสร็จสิ้นได้ นอกจากนี้จากการศึกษาผลของการใช้ยาต่อการตอบสนองของทางสรีรวิทยาพบว่าอัตราการหายใจของสุนัขในทุกกลุ่มการทดลองเพิ่มสูงขึ้นและอัตราการเต้นของหัวใจก็เพิ่มสูงขึ้นเช่นกันโดยเฉพาะในช่วง 5 นาทีแรกภายหลังจากการได้รับ TZ หลังจากนั้นพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจสุนัขในกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 1 และ 2 จะค่อยๆ ลดลงในเวลาต่อมา คุณหมามีร่างกายลดลงตามลำดับภายหลังการได้รับยา ส่วนเปอร์เซ็นต์ออกซิเจนอิ่มตัวในเลือดของสุนัขทดลองในกลุ่มที่ 3 พบว่ามีค่าเริ่มต้นสูงกว่ากลุ่มที่ 2, 1 และกลุ่มควบคุมตามลำดับ โดยในช่วงแรกค่าเปอร์เซ็นต์ออกซิเจนอิ่มตัวในเลือดของกลุ่มควบคุม, 1 และ 2 เพิ่มสูงขึ้นและคงระดับหลังจากนั้น นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้ xylazine ร่วมด้วยนั้นทำให้การตอบสนองของ palpebral และ pedal reflexes หดหายไป การหดเกร็งของกล้ามเนื้อลดน้อยลงและภาวะการฟื้นจากการสลบเป็นไปด้วยความราบรื่นมากกว่าการใช้ TZ เพียงอย่างเดียว Chiang Mai Veterinary Journal 2007;5(2):123-134

**คำสำคัญ** : การวางยาสลบ, สุนัข, Xylazine, Tiletamine – Zolazepam

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่ : นพมาศ ตระการรังสี คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา

พุทธมณฑล นครปฐม 73170 โทรศัพท์ 02 441 5242-4 ต่อ 1411 โทรสาร 02 441 0937

E-mail:vsntk@mahidol.ac.th ได้รับบทความวันที่ 9 พฤศจิกายน 2550

## บทนำ

การวางยาสลบในสุนัขอาจทำได้โดยการให้ยาสลบชนิดสูดดม (inhalation anesthesia) หรือการให้ยาสลบชนิดฉีดเข้าร่างกาย (parenteral anesthesia) ยาสลบชนิดสูดดมในกลุ่ม isoflurane จัดว่ามีความปลอดภัยสูงสำหรับการใช้ในสุนัข แต่การใช้ในคลินิกมีอยู่ในวงจำกัดเนื่องจากอุปสรรคต่างๆ มีราคาสูง ส่วนการใช้ยาสลบชนิดฉีดเข้าร่างกายที่พบว่ามีการใช้ในปัจจุบันนั้นมี 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม barbiturates เช่น thiopental, pentobarbital และ กลุ่ม dissociatives เช่น ketamine และ tiletamine โดยยาสลบกลุ่ม barbiturates มีความปลอดภัยต่ำเนื่องจากฤทธิ์ของยาที่กดการหายใจ สัตว์มีโอกาสหยุดหายใจซึ่งการกู้ชีวิตจะทำได้ยาก จากผลข้างเคียงดังกล่าวทำให้ความนิยมใช้ยาในกลุ่มนี้ลดน้อยลงในปัจจุบัน ส่วนยาในกลุ่ม dissociatives จัดว่ามีความปลอดภัยสูงกว่าจึงทำให้มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลาย

Tiletamine เป็นสาร arylcycloalkylamine เช่นเดียวกับ ketamine สามารถออกฤทธิ์เหนี่ยวนำการสลบได้รวดเร็ว ระวังความเจ็บปวดได้ดีกว่าและทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดน้อยกว่า ketamine แต่มีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อต่ำ ส่วน Zolazepam เป็นอนุพันธ์ของ benzodiazepine ออกฤทธิ์กดการทำงานของระบบหัวใจและระบบหายใจน้อย สามารถระงับอาการกระวนกระวายและป้องกันอาการชักได้ดี ช่วยแก้กล้ามเนื้อเกิดการคลายตัวและจัดว่ามีความปลอดภัยสูง แต่ฤทธิ์ในการยับยั้งความเจ็บปวดนั้นมีน้อย จากข้อดีของยาทั้งสองชนิดจึงมีการนำมาใช้ร่วมกันและพบในชื่อการค้า Zoletil และ Telazol เป็นต้น โดย Tiletamine และ Zolazepam (TZ) เป็นยาสลบที่นิยมใช้ในสัตว์หลายชนิด โดยเฉพาะ

ในสุนัขได้มีการศึกษาการใช้ในขนาดต่าง ๆ เพื่อการตรวจร่างกาย จับบังคับสัตว์ หรือเพื่อการเหนี่ยวนำการสลบอย่างรวดเร็ว<sup>(1)</sup> ยาสามารถออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดในการผ่าตัดเล็กได้ แต่ไม่เพียงพอสำหรับการผ่าตัดใหญ่ เช่น ในกรณีของการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของกระดูก นอกจากนี้ยังทำให้สุนัขมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ความดันเลือดลดลง อาจเกิดการหายใจ และการฟื้นจากการสลบไม่ราบรื่นนัก<sup>(2)</sup> การบริหารยาเข้ากล้ามเนื้อนี้อาจก่อให้เกิดความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีดเนื่องจากคุณสมบัติของตัวยาที่มีความเป็นกรด TZ จัดเป็นยาสลบที่มีราคาค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาสลบตัวอื่นๆ จึงมีการศึกษาการใช้ยาร่วมกันระหว่าง TZ กับยาอีกหลายชนิด เช่น ketamine – xylazine , xylazine , acepromazine , medetomidine ซึ่งนอกจากจะช่วยลดผลไม่พึงประสงค์แล้วยังอาจช่วยลดค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวกับยาอีกด้วย

การใช้ยาร่วมกันระหว่าง TZ และ xylazine ได้มีการรายงานในสัตว์หลายชนิด เช่น หมู<sup>(3)</sup>, ควายป่า<sup>(4)</sup>, ม้า<sup>(5)</sup>, หนูแฮมสเตอร์<sup>(6)</sup>, เฟอโรเรต<sup>(7)</sup>, สุนัข<sup>(8)</sup>, กวาง<sup>(9)</sup> และกระต่าย<sup>(10)</sup> เป็นต้น โดย xylazine ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม alpha2-adrenergic agonist เป็นยาที่มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อและระงับปวดได้ดี จึงสามารถช่วยลดปริมาณการใช้ TZ ลงได้<sup>(2)</sup> อีกทั้ง xylazine มี yohimbine, idazoxan และ atipamezole เป็นยาแก้ฤทธิ์ (antagonists) ซึ่งสามารถนำมาใช้แก้ฤทธิ์จาก xylazine ทำให้สัตว์ฟื้นอย่างรวดเร็วและอาจช่วยชีวิตสัตว์ได้อย่างทันท่วงทีในกรณีที่เกิดเหตุฉุกเฉิน แต่รายงานการใช้ TZ ร่วมกับ xylazine ในสุนัขนั้นยังมีน้อยมาก<sup>(11)</sup> ดังนั้นในการศึกษารั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาสลบ TZ และ

TZ ร่วมกับ xylazine ในสุนัขเพศเมียที่เข้าโปรแกรมการทำหมันของกรุงเทพมหานคร โดยสุนัขเหล่านี้เป็นสุนัขจรจัดซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับตัวสัตว์มีค่อนข้างจำกัดและส่วนใหญ่มักมีปัญหาสุขภาพอยู่ก่อนแล้ว แต่เนื่องจากข้อจำกัดเกี่ยวกับสถานที่ เวลาและค่าใช้จ่าย ทำให้สัตวแพทย์ผู้รับผิดชอบในเรื่องการควบคุมจำนวนประชากรสัตว์เหล่านี้มีความจำเป็นต้องดำเนินการผ่าตัดทำหมันภายใต้ภาวะที่สัตว์มีความเสี่ยงมากกว่าปกติ การพิจารณาเลือกใช้ยาสลบจึงนับว่ามีความสำคัญในขั้นต้นที่สามารถช่วยลดปัญหาทั้งในระหว่างและภายหลังการผ่าตัดเพื่อให้สุนัขมีความปลอดภัยมากที่สุด โดยที่สัตวแพทย์สามารถดำเนินการผ่าตัดให้สำเร็จลุล่วงได้ตามวัตถุประสงค์ และในขณะเดียวกันค่าใช้จ่ายในส่วนของการยาสลบไม่สูงจนเกินไป ซึ่งในการศึกษาเปรียบเทียบครั้งนี้ได้ทำการประเมินค่าระยะเวลา (Time intervals) ภายหลังจากสุนัขได้รับ TZ กล่าวคือค่าระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาสลบ (Induction time), ค่า effective handling period และค่า recovery period รวมทั้งติดตามค่าอัตราการเต้นของหัวใจ การหายใจ การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิร่างกาย รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการสลบเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกขนาดและลักษณะการบริหารยาสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างเหมาะสมต่อไป

### วิธีการศึกษา

#### สัตว์ทดลอง

สุนัขพันธุ์ทาง เพศเมีย ของศูนย์ควบคุมโรคพิษสุนัขบ้า กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จำนวน 20 ตัว ที่ผ่านการกักโรคแล้วและอยู่ในช่วงอายุระหว่าง 6-12 เดือน น้ำหนัก 10-17 กิโลกรัม Body condition score อยู่ระหว่าง 3-4 / 5 และจากการประเมิน

สุขภาพผ่านค่าโลหิตวิทยาและค่าชีวเคมีในโลหิตพบว่า สุนัข 3/20 ตัว มีภาวะโลหิตจางเล็กน้อย-ปานกลาง, 10/20 ตัว มีปัญหา leukocytosis และ thrombocytopenia ที่ระดับเล็กน้อย-ปานกลาง ส่วนค่าชีวเคมีโลหิตนั้นพบว่าส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ

#### การทดลองและการบริหารยา

ในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสลบ TZ และ TZ ร่วมกับ xylazine ครั้งนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 4 กลุ่มดังตารางที่ 1 โดยทำการเลือกสุนัขที่ผ่านการงดอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมงและงดน้ำ 6 ชั่วโมงเพื่อเตรียมเข้าสู่การผ่าตัดทำหมัน และสูดมเข้ากลุ่มการทดลอง คำนวณขนาดยาและบริหารยาตามแต่ละกลุ่มทดลอง โดยทำการบริหารยาเตรียมสลบที่บริเวณกล้ามเนื้อต้นขาและสังเกตสุนัขภายในกรงที่เตรียมไว้เป็นเวลา 15 นาที ก่อนที่จะบริหาร TZ เข้าทางหลอดเลือดดำ โดย TZ ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย tiletamine hydrochloride และ zolazepam hydrochloride ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 และมีความเข้มข้นของเนื้อยารวมเท่ากับ 100 มก.ต่อ มล. หลังจากสัตว์ได้รับ TZ แล้วจึงทำการเตรียมตัวสัตว์เพื่อการผ่าตัด โดยโกนขนและทำความสะอาดบริเวณผ่าตัดด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ ปีบกระเพาะปัสสาวะเพื่อกระตุ้นให้สุนัขปัสสาวะเพื่อความสะดวกในการผ่าตัดสอด IV catheter และให้สารน้ำ NSS ในอัตราคงที่ 40-60 มล./กก./ชม. ภายหลังจากที่สุนัขสลบแล้วจึงทำการสอดท่อช่วยหายใจและเริ่มดำเนินการผ่าตัดทำหมันเพศเมียโดยนายสัตวแพทย์ ทำการสังเกตอาการและเก็บข้อมูลจนกระทั่งสุนัขฟื้นจากการสลบ

#### การบันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ

การบันทึกข้อมูลการตอบสนองของสัตว์จะเริ่มภายหลังจากการบริหาร TZ เข้าทางหลอดเลือดดำ โดยทำ

การบันทึกระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาสลบ (induction time) ระยะเวลาตั้งแต่สอดท่อช่วยหายใจได้จนกระทั่งนำท่อช่วยหายใจออก (ซึ่งในการศึกษานี้ใช้เป็นตัวแทนสำหรับการประเมินค่า effective handling period) และระยะเวลาตั้งแต่ฉีดยาจนกระทั่งสัตว์ฟื้น (recovery time) รวมทั้งสังเกตลักษณะของการสลบ ความราบรื่นของการสลบและการฟื้นจากการสลบ นอกจากนี้ยังทำการบันทึกค่าทางสรีรวิทยา กล่าวคือค่าเปอร์เซ็นต์ออกซิเจนอิ่มตัวในเลือด (SpO<sub>2</sub>) โดยเครื่อง Veterinary pulse oximeter (Nonin<sup>®</sup>, Nonin Medical, MN, USA) ส่วนค่าอัตราการหายใจ, ค่าความดันโลหิต และอุณหภูมิร่างกายทำการบันทึกโดยเครื่องวัดและติดตามสัญญาณชีพ (Monitor M111, Lohmeier, Germany)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA) และเปรียบเทียบค่าความแตกต่างด้วย LSD (Least Significant Difference) โดยโปรแกรมสำเร็จรูป SAS v. 6.12 (Statistical Analysis System) และกำหนดค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญไว้ที่  $p < 0.05$  การนำเสนอข้อมูลที่เป็น

ตัวเลขนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย (mean)  $\pm$  ค่าความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยมาตรฐาน (S.E.M)

### ผลการศึกษา

#### สัตว์ทดลอง

จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ TZ และ TZ ร่วมกับ xylazine ในการเหนี่ยวนำการสลบเพื่อผ่าตัดทำหมันสุนัขเพศเมียพบว่า สัตว์ทดลองในกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับ TZ เพียงอย่างเดียวที่ขนาด 10 มก./กก. และสัตว์ทดลองในกลุ่มที่ 1 และ 2 ซึ่งได้รับ xylazine ร่วมกับ TZ ที่ขนาด 3 และ 2 มก./กก. ตามลำดับ อยู่ในภาวะที่สลบลึกเพียงพอและมีระยะเวลาในการสลบยาวนานพอสำหรับการผ่าตัดทำหมันในการศึกษาครั้งนี้ ในขณะที่สัตว์ทดลองในกลุ่มที่ 3 ซึ่งได้รับ xylazine ร่วมกับ TZ ที่ขนาด 1 มก./กก. นั้นพบว่าสัตว์ทดลองเริ่มรู้สึกตัวภายหลังจากได้รับยาไปแล้ว 5 นาที จึงมีความจำเป็นในการเพิ่มยาสลบให้แก่สัตว์เพื่อให้การผ่าตัดสามารถดำเนินต่อไปได้จนเสร็จสิ้น ซึ่งในการบันทึกและการวิเคราะห์ค่าการตอบสนองของสัตว์ทดลองในกลุ่มนี้นั้นใช้ข้อมูลเฉพาะในส่วนของการให้ยาในครั้งแรกเท่านั้น

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลของสุนัขที่ใช้ในการศึกษาและการบริหารยา

| กลุ่ม       | จำนวน (ตัว) | อายุเฉลี่ย(เดือน) | น้ำหนักเฉลี่ย(กก.) | ยาเตรียมสลบ           |                      | ยาสลบ TZ <sup>2</sup> (มก.ต่อ กก.) |
|-------------|-------------|-------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|
|             |             |                   |                    | Atropine <sup>1</sup> | Xyazine <sup>1</sup> |                                    |
|             |             |                   |                    | 0.04 มก.ต่อ กก.       | 1 มก.ต่อ กก.         |                                    |
| กลุ่มควบคุม | 5           | 6-12              | 11.40 $\pm$ 0.68   | /                     | -                    | 10                                 |
| กลุ่มที่ 1  | 6           | 6-12              | 13.67 $\pm$ 1.20   | /                     | /                    | 3                                  |
| กลุ่มที่ 2  | 4           | 6-12              | 13.75 $\pm$ 1.49   | /                     | /                    | 2                                  |
| กลุ่มที่ 3  | 5           | 6-12              | 11.80 $\pm$ 0.20   | /                     | /                    | 1                                  |

<sup>1</sup>บริหารเข้าทางกล้ามเนื้อ

<sup>2</sup>บริหารเข้าทางหลอดเลือดดำ

### ค่าระยะเวลา (Time intervals) ภายหลังการบริหาร TZ

จากผลการทดลองพบว่าระยะเวลาการออกฤทธิ์ (Induction time) ของ TZ ในกลุ่มควบคุมมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 3 และ กลุ่มที่ 2 ตามลำดับ โดยระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาสลบนี้เป็นการวัดระยะเวลาตั้งแต่เริ่มฉีด TZ จนกระทั่งสามารถสอดท่อช่วยหายใจได้ ซึ่งได้ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการออกฤทธิ์ของกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 ดังนี้ คือ  $0.7 \pm 0.12$ ,  $2 \pm 0.52$ ,  $2.5 \pm 0.5$  และ  $2.4 \pm 0.6$  นาที ตามลำดับ ส่วนระยะเวลาตั้งแต่สอดท่อช่วยหายใจได้จนกระทั่งต้องนำท่อช่วยหายใจออก (Effective handling period) ของกลุ่มควบคุมยาวนานกว่ากลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งได้ค่าเฉลี่ยของแต่ละกลุ่มการทดลองดังนี้ คือ  $33.6 \pm 1.28$ ,  $16.67 \pm 2.01$ ,  $10.75 \pm 1.65$  และ  $3.4 \pm 0.74$  นาที ตามลำดับ ในทำนองเดียวกัน ระยะเวลาตั้งแต่ฉีดยาจนกระทั่งฟื้น (Recovery time)

ของกลุ่มควบคุมเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) อย่างไรก็ตามพบว่าค่าของกลุ่มที่ 1 ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ 2 แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 3 ส่วนกลุ่มที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p > 0.05$ ) โดยค่าเฉลี่ยของ recovery time ของกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 มีดังนี้ คือ  $67.8 \pm 8.02$ ,  $24.83 \pm 2.52$ ,  $14.25 \pm 1.11$  และ  $5.8 \pm 1.11$  นาที ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

จากการสังเกตลักษณะการฟื้นจากการสลบของสุนัขในกลุ่มควบคุมที่ได้รับ TZ เพียงอย่างเดียวพบว่าสัตว์มีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อและขาทั้งสี่มีการสั่นกระตุก ยกหัวขึ้นลงอย่างรุนแรง ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ TZ ร่วมกับ xylazine การฟื้นจากการสลบเป็นไปด้วย ความราบเรียบและกล้ามเนื้อมีการสั่นเล็กน้อย

**ตารางที่ 2** แสดงค่า Induction time , Effective handling period และ Recovery time ของสุนัขใน กลุ่มต่างๆ ภายหลังจากได้รับยา โดยแสดงข้อมูลในรูปแบบ Mean  $\pm$  S.E.M. รวมถึงข้อสังเกตอื่นๆ ทางคลินิก

| กลุ่ม       | Induction time<br>(นาที) | Effective handling period<br>(นาที) | Recovery time<br>(นาที) | ข้อสังเกตเพิ่มเติม* |     |     |     |     |     |
|-------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|             |                          |                                     |                         | 1                   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   |
| กลุ่มควบคุม | $0.7 \pm 0.27^a$         | $33.6 \pm 2.88^a$                   | $67.8 \pm 17.94^a$      | 2/5                 | 5/5 | -   | -   | 5/5 | 5/5 |
| กลุ่มที่ 1  | $2 \pm 1.26^b$           | $16.67 \pm 4.93^b$                  | $24.83 \pm 6.18^b$      | -                   | -   | 1/6 | -   | -   | 6/6 |
| กลุ่มที่ 2  | $2.5 \pm 1^b$            | $10.75 \pm 3.30^b$                  | $14.25 \pm 2.22^{b,c}$  | -                   | -   | 3/4 | 2/4 | -   | 3/4 |
| กลุ่มที่ 3  | $2.4 \pm 1.34^b$         | $3.4 \pm 1.67^c$                    | $5.8 \pm 2.49^c$        | -                   | -   | 1/5 | 2/5 | -   | -   |

<sup>a,b,c</sup> ตัวอักษรที่แตกต่างกันในคอลัมน์มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

\* ข้อสังเกตเพิ่มเติม: 1=tachycardia (พบหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ;  $>180$  ครั้งต่อนาที), 2=muscle hypertensity (พบการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ), 3=emesis (มีการอาเจียน), 4=urination (พบการปัสสาวะ), 5=presence palpebral and pedal reflexes (พบการตอบสนองของ palpebral และ pedal reflexes), 6=analgesic effect (ไม่พบว่าแสดงอาการเจ็บปวด)

### ผลทางสรีรวิทยา (Physiological effects)

อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) ของทุกกลุ่ม การทดลองเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในช่วง 5 นาทีแรก ภายหลังจากการฉีด TZ หลังจากนั้นพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 จะค่อยๆ ลดลง โดยในกลุ่มควบคุมมีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยตลอดระยะเวลาการสลบสูงกว่ากลุ่มที่ 2 กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 ตามลำดับ (รูปที่ 1A) ซึ่งอาจเป็นผลจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและจากการยับยั้งการทำงานของ vagus nerve ของ TZ นอกจากนี้ยังพบว่าในระหว่างการผ่าตัดทำหามันในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่มีการดึงและผูกมดลูก ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอัตราการเต้นของหัวใจค่อนข้างสม่ำเสมอว่า

อัตราการหายใจ (respiratory rate) ของทุกกลุ่ม การทดลองเพิ่มสูงขึ้นและพบว่าการหายใจไม่เป็นจังหวะสม่ำเสมอ (irregular breathing) โดยเฉพาะในช่วง 5-10 นาทีแรก ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลของการกระตุ้นจากบริเวณผ่าตัด หลังจากนั้นพบว่าในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ซึ่งได้รับ xylazine ร่วมด้วยนั้นมีแนวโน้มอัตราการหายใจต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (รูปที่ 1B) ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องมาจากฤทธิ์ของ xylazine ที่นอกจากจะทำให้หัวใจเต้นช้าลงแล้ว ยังทำให้อัตราการหายใจลดลงด้วย ส่วนในกลุ่มที่ 3 พบว่ามีอาการหายใจหอบ (air hunger) และสัตว์รู้สึกตัวภายหลังจากได้รับยา ~5 นาที จึงพิจารณาให้มีการเติมยาเพื่อดำเนินการผ่าตัดต่อไปจนเสร็จสิ้น

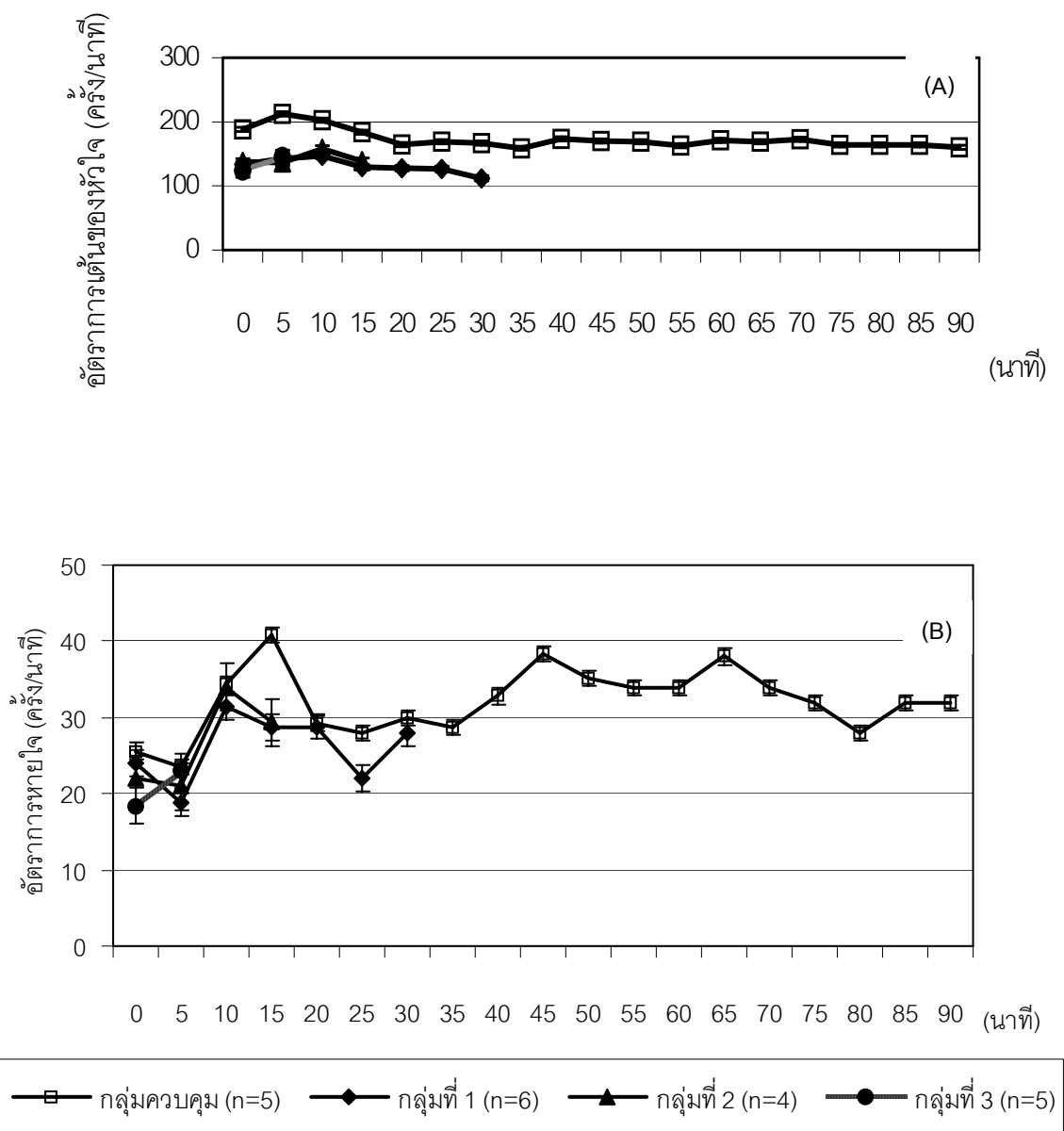
จากการประเมินค่าเปอร์เซ็นต์ออกซิเจนอิ่มตัวในเลือด ( $SpO_2$ : oxygen saturation) พบว่าค่าเริ่มต้นของเปอร์เซ็นต์ออกซิเจนอิ่มตัวในเลือดสุนัขทดลองในกลุ่มที่ 3 สูงกว่ากลุ่มที่ 2, กลุ่มที่ 1 และกลุ่มควบคุม

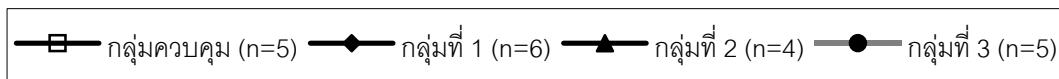
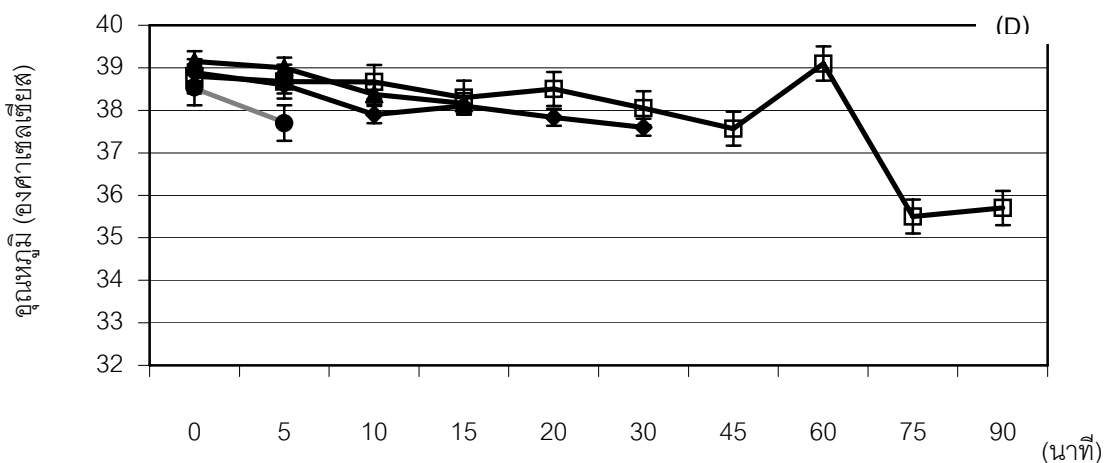
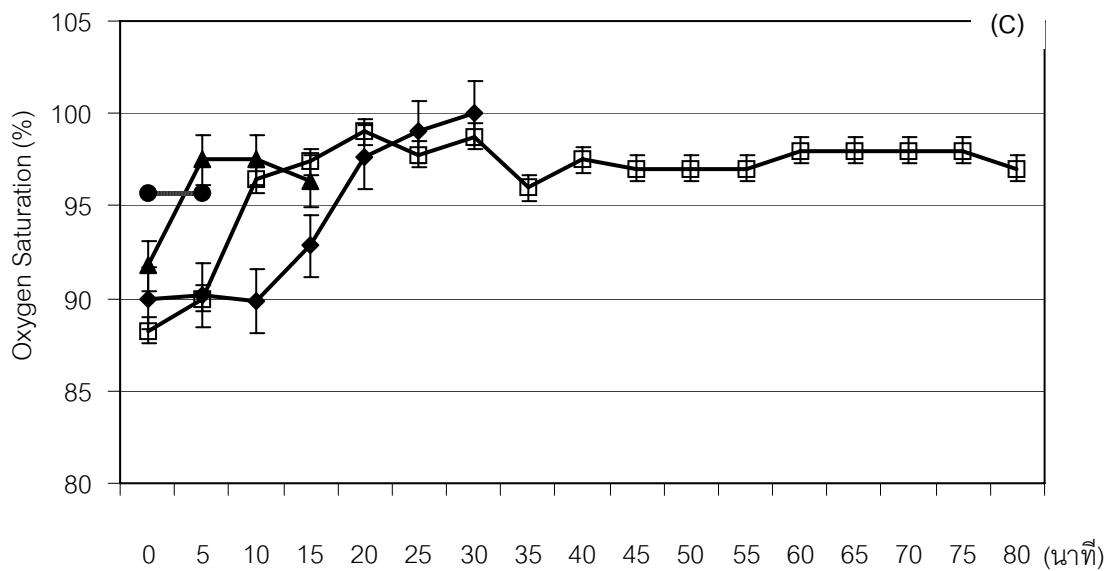
ตามลำดับ โดยภายหลังจากการฉีด TZ เปอร์เซ็นต์ออกซิเจนอิ่มตัวในเลือดของสุนัขทดลองในกลุ่มควบคุม, กลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในช่วงแรก และค่อนข้างคงที่หลังจากนั้น ดังแสดงไว้ในรูปที่ 1C

อุณหภูมิร่างกาย (body temperature) ของสุนัขในแต่ละกลุ่มการทดลองมีการลดลงเรื่อยๆ ภายหลังจากการฉีด TZ โดยคิดเทียบจากอุณหภูมิก่อนการผ่าตัด โดยค่าอุณหภูมิร่างกายของสุนัขในกลุ่มควบคุมลดลงต่ำสุดอยู่ที่ประมาณ 35.5 องศาเซลเซียส (รูปที่ 1D)

การใช้ TZ ร่วมกับ xylazine (กลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3) พบว่าสุนัขทดลอง กลุ่มที่ 1 ตัวที่ 2, กลุ่มที่ 2 ตัวที่ 1, กลุ่มที่ 2 ตัวที่ 4, กลุ่มที่ 2 ตัวที่ 5 และ กลุ่มที่ 3 ตัวที่ 3 มีการอาเจียน ภายหลังจากการฉีด xylazine ประมาณ 5 นาที การสลบของสุนัขทดลองในทั้ง 3 กลุ่มนี้ มีความราบรื่น ไม่พบการร้อง ไม่มีการสั่นกระตุกของกล้ามเนื้อ ไม่มีการส่ายหัวไปมา และไม่พบการตอบสนองของ palpebral และ pedal reflex ในช่วงระยะเวลาหนึ่งภายหลังจากการได้รับ TZ และจะกลับมามีการตอบสนองของ palpebral และ pedal reflex เมื่อสัตว์ใกล้ฟื้น ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ TZ เพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) พบว่ามีการกระพริบตา ยับลิ้น การกระดิกของใบหู การขยับขาเป็นระยะๆ และการตรวจพบการตอบสนองของ palpebral และ pedal reflex ตลอดเวลาของการสลบ และถึงแม้ว่าจากผลการประเมินสุขภาพสุนัขทดลองโดยตรวจค่าโลหิตวิทยาพบว่าสัตว์ที่นำมาศึกษาส่วนหนึ่ง (15 %) มีภาวะโลหิตจาง แต่ในระหว่างการผ่าตัดพบว่าค่าของระยะเวลาที่เลือดไหลกลับเข้าสู่เส้นเลือดฝอย (capillary refill time; CRT) นั้นมีค่าประมาณ 2 วินาที และเยื่อเมือกชุ่มชื้นชมพูจางจนถึงสีชมพูปกติซึ่งได้ค่าที่ปกติในทุกกลุ่มการทดลอง

**รูปที่ 1** แผนภูมิแสดงอัตราการเต้นของหัวใจ (A), อัตราการหายใจ (B), oxygen saturation (C) และอุณหภูมิร่างกาย (D) ในสุนัขกลุ่มต่างๆ หลังจากได้รับยา TZ







### บทวิจารณ์

โดยทั่วไปการใช้ Tiletamine-zolazepam (TZ) ในสุนัขนั้น เอกสารกำกับยาแนะนำให้ใช้ที่ขนาด 5-10 มก./กก. สำหรับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และที่ขนาด 7-25 มก./กก. สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้สุนัขทุกตัวได้รับ atropine เป็นยาเตรียมสลบ โดยสุนัขในกลุ่มควบคุมได้รับ TZ เข้าหลอดเลือดดำที่ขนาด 10 มก./กก. ซึ่งเป็นขนาดสูงสุดที่มีการแนะนำให้ใช้ ส่วนสุนัขในกลุ่มทดลองทั้ง 3 กลุ่มได้รับ xylazine ที่ขนาด 1 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในช่วงของการเตรียมสลบเป็นเวลา 15 นาที ก่อนที่จะบริหาร TZ เข้าหลอดเลือดดำที่ขนาด 3, 2, หรือ 1 มก./กก. จากผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาออกฤทธิ์ของ TZ ในกลุ่มควบคุมนั้น แม้จะมีระยะเวลานานกว่ากลุ่มที่ได้รับ TZ ร่วมกับ xylazine แต่การสอดท่อช่วยหายใจจะเป็นไปค่อนข้างลำบากเนื่องจากสุนัขยังคงมี pharyngeal reflex ส่วนในกลุ่มที่ 1, กลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3 ที่มีการให้ TZ ร่วมกับ xylazine นั้นพบว่า pharyngeal reflex หายไป ซึ่งอาจเกิดเนื่องจาก xylazine มีผลลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และช่วยคลายกล้ามเนื้อ ดังนั้นการสอดท่อช่วยหายใจจึงทำได้ง่ายขึ้น สำหรับ laryngeal reflex นั้นมีรายงานว่า การใช้ atropine 0.1 มก./กก. เป็นยาเตรียมสลบ ร่วมกับ TZ ที่ขนาดน้อยลง (5-7.5 มก./กก.) สามารถช่วยลด laryngeal reflex และนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาทางทันตกรรมได้<sup>(12)</sup>

การศึกษาการใช้ TZ ในสุนัขนั้นพบว่ามีรายงานอยู่อย่างต่อเนื่อง ซึ่งจากรายงานที่มีมาก่อนหน้าพบว่าการให้ TZ ขนาด 2-4 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำสามารถใช้ในการตรวจร่างกายเพื่อการวินิจฉัยโรคในสุนัขได้ในช่วง 15-20 นาที<sup>(13)</sup> และจากการศึกษาใน

ครั้งนี้พบว่าการใช้ TZ ที่ขนาด 10 มก./กก. สามารถเพิ่ม effective handling period ได้ในช่วง 30-36 นาที และสุนัขสลบในระดับที่สามารถทำการผ่าตัดทำหมันได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ xylazine 1 มก./กก. ร่วมกับ TZ ที่ขนาด 2 และ 3 มก./กก. ถึงแม้ระยะเวลาที่สุนัขสลบมีค่าใกล้เคียงกับการให้ TZ อย่างเดียวที่ขนาด 2-4 มก./กก. ดังกล่าว คือ 11 และ 17 นาทีตามลำดับ แต่ให้ระดับความลึกของการสลบที่เพียงพอต่อการผ่าตัดเพื่อทำหมันได้เช่นกัน ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการผ่าตัดทำหมันในครั้งนี้มีค่าประมาณ 7.67 นาทีต่อตัว อย่างไรก็ตามในการประเมินค่า effective handling period ภายใต้ภาวะการผ่าตัดทำหมันซึ่งทำให้สัตว์ได้รับความเจ็บปวดและสามารถกระตุ้นให้ร่างกายหลั่ง catecholamine ออกมามาก อาจส่งผลให้ effective handling period สั้นกว่าที่ควรจะเป็น หากเปรียบเทียบกับกรณีที่สัตว์ไม่ได้รับการกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด

การใช้ xylazine อาจกระตุ้นให้สุนัขบางตัวอาเจียน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบได้ในระยะเริ่มให้ยา นอกจากนี้ยังอาจพบว่าแรงดันในหลอดเลือดแดงเพิ่มสูงขึ้น และตามด้วยภาวะความดันต่ำร่วมกับหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ ทั้งนี้อาจลดการหายใจได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองที่สุนัขในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ที่มีอัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ส่วน TZ อาจทำให้เกิดภาวะกลั้นหายใจ (apneustic breathing) สัตว์จะหายใจตื้น ช้า และไม่สม่ำเสมอ ซึ่งการหายใจลักษณะเช่นนี้สามารถพบได้ในสุนัข แมว และลูกวัว ภายหลังจากการได้รับ TZ ที่ขนาดสูงๆ<sup>(14)</sup> นอกจากนี้ในสุนัขกลุ่มที่ได้รับ TZ เพียงอย่างเดียว จะมีลักษณะการพ่นที่ไม่ราบรื่น สายหัวไปมา ส่งเสียงร้อง กล้ามเนื้อกระตุก เกร็ง และมีการสั่น

กระตุกของขา ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจาก TZ ที่ทำให้สัตว์มีอาการไวต่ออาการกระตุ้นมากผิดปกติ ร่วมกับภาวะการปรับตัวเนื่องจากอุณหภูมิร่างกายที่ลดต่ำลงเนื่องจากฤทธิ์ของยาและอุณหภูมิห้อง<sup>(15)</sup> ส่วนสุนัขกลุ่มที่ได้รับ xylazine ร่วมด้วยนั้นพบว่าไม่มีแนวโน้มอุณหภูมิร่างกายลดต่ำลงเช่นกัน

จากการศึกษานี้ยังพบอีกว่าค่าความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือดในช่วงเริ่มต้นอยู่ในระดับต่ำ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ TZ อย่างเดียวและได้รับ xylazine ร่วมด้วย และหลังจากนั้นค่าความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือดมีการปรับตัวเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งแนวโน้มของการตอบสนองที่พบนี้มีลักษณะใกล้เคียงกับที่เคยมีการรายงานโดย Cistola และคณะ (2004) ที่ทดสอบการใช้ TZ ร่วมกับ xylazine ในการเป็นยาสลบเพื่อการทำหมันแมว<sup>(16)</sup> และจากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้พบว่าสุนัขที่ได้รับ TZ นอกจากจะมีระดับออกซิเจนในเลือดค่อนข้างต่ำในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ภายหลังจากได้รับยาแล้ว ยังอาจพบภาวะ respiratory acidosis ได้อีกด้วย แต่การเปลี่ยนแปลงที่พบนี้ไม่จัดว่าส่งผลกระทบต่อสำคัญในทางคลินิก<sup>(17)</sup>

### บทสรุปและข้อเสนอแนะ

โดยทั่วไปขนาดของ TZ ที่ใช้ในทางคลินิกไม่สามารถออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้เพียงพอสำหรับการผ่าตัดสำคัญ และหากใช้ในปริมาณมากขึ้นอาจทำให้สัตว์หยุดหายใจหรือหายใจแบบ apneustic ได้ การใช้ TZ ร่วมกับยาระงับปวดหรือยาในกลุ่ม alpha2-adrenoceptor agonists เช่น xylazine หรือ detomidine จึงถูกนำมาประยุกต์ใช้ในสัตว์หลายชนิด ซึ่งนอกจากจะให้การสลบที่ราบรื่นและช่วยลดความเจ็บปวดได้มากขึ้นแล้ว ยังช่วยลดขนาดของยาสลบลงได้ประมาณ 40-50% อีกด้วย<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า

รายงานการใช้ TZ ร่วมกับ xylazine ในสุนัขนั้นยังมีค่อนข้างจำกัด แต่จากการศึกษาผลทาง electroencephalogram โดย Jang และคณะ (2004) พบว่าการใช้ TZ ร่วมกับ xylazine จะส่งผลให้สมองทำงานลดลง บ่งชี้ว่าสุนัขสลบได้ลึกขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ TZ เพียงอย่างเดียวและยังสามารถทำให้สุนัขฟื้นจากการสลบได้เร็วกว่า<sup>(11)</sup> และจากผลการศึกษาที่ได้ในครั้งนี้เป็นการช่วยสนับสนุนประโยชน์ของการประยุกต์ใช้ xylazine ร่วมกับ TZ ในสุนัขได้ โดยการเลือกขนาดและลักษณะการบริหารยา xylazine ร่วมกับ TZ ขึ้นกับวัตถุประสงค์ของผู้ปฏิบัติงาน รวมทั้งระดับความลึกของการสลบ และระยะเวลาที่ต้องการใช้ ซึ่งคณะผู้วิจัยพบว่าระยะเวลาตั้งแต่สอดท่อช่วยหายใจได้จนกระทั่งนำท่อช่วยหายใจออก ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สามารถปฏิบัติงานกับตัวสัตว์ได้ในกลุ่มที่ 1 ( $16.67 \pm 2.01$  นาที) มีความเหมาะสมสำหรับการผ่าตัดที่ใช้ระยะเวลาไม่นานและไม่เจ็บปวดมากนัก ส่วนในกลุ่มที่ 2 ( $10.75 \pm 1.65$  นาที) สามารถใช้ในการตรวจร่างกายเพื่อวินิจฉัยโรค หรือเพื่อการถ่ายภาพทางรังสีวิทยา เป็นต้น ส่วนในกลุ่มที่ 3 ( $3.4 \pm 0.74$  นาที) ซึ่งมีระยะเวลาค่อนข้างสั้นนั้นอาจเพียงพอสำหรับการนำสลบเพื่อสอดท่อช่วยหายใจ แล้วจึงคงการสลบด้วยยาสลบชนิดต่อมา

การเลือกใช้ยาสลบสำหรับสัตว์ที่ไม่มีเจ้าของ ควรคำนึงถึงความปลอดภัยของตัวสัตว์และผู้ปฏิบัติงานเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากไม่ทราบประวัติสุขภาพและสัตว์อาจมีพฤติกรรมก้าวร้าว นอกจากนี้สัตว์ที่ตื่นเตนง่ายอาจมีความจำเป็นต้องใช้ยาสลบที่เพิ่มขึ้น จึงควรให้ยาซึมเพื่อให้สัตว์สงบลงและสะดวกต่อการบริหารยาต่อไป ซึ่งการปฏิบัติงานกับสัตว์เหล่านี้ควรเลือกใช้ยาสลบที่บริหารได้ง่าย สะดวก ออกฤทธิ์รวดเร็ว ใช้

ปริมาณน้อย ขึ้นจากการสลบราบรื่นและรวดเร็ว มีขอบเขตความปลอดภัยสูง ไม่จำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือราคาแพง และ/หรือบุคลากรจำนวนมาก รวมทั้งยาควรมีราคาไม่สูงเกินไป ซึ่งการใช้ TZ ร่วมกับ xylazine ก็เป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยให้ประหยัดได้มากขึ้น

### คำขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ หัวหน้าศูนย์ควบคุมโรคพิษสุนัขบ้า กองสัตวแพทย์สาธารณสุข สำนักอนามัยของศูนย์ควบคุมโรคพิษสุนัขบ้า อ.ดร.สุรศักดิ์ จิตตะโคตร คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และโรงพยาบาลสัตว์เพื่อการเรียนการสอนแห่งมหาวิทยาลัยมหิดล ที่ต่างมีส่วนให้การสนับสนุนโครงการจนเสร็จสิ้นด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

- Hellyer P, Muir WW 3rd, Hubbell JA, Sally J. Cardiorespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs. *Vet Surg.* 1989;18(2):160-5.
- มาริษศักดิ์ กัลป์ประวิทย์. การวางยาสลบสัตว์. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2544.
- Cattet MR, Caulkett NA, Lunn NJ. Anesthesia of polar bears using xylazine-zolazepam-tiletamine or zolazepam-tiletamine. *J Wildl Dis.* 2003 Jul; 39(3): 655-64.
- Caulkett NA, Cattet MR, Cantwell S, Cool N, Olsen W. Anesthesia of wood bison with medetomidine - zolazepam/tiletamine and xylazine-zolazepam/tiletamine combinations. *Can Vet J.* 2000; 41(1): 49-53.
- Cuvelliez S, Rosseel G, Blais D, Salmon Y, Troncy E, Lariviere N. Intravenous anesthesia in the horse: comparison of xylazine-ketamine and xylazine - tiletamine-zolazepam combinations. *Can Vet J.* 1995; 36(10): 613-8.
- Trakranrungsie N, Sutanonpalboon J, Chouapranom V, Hattayanont S, Jitasombuti P. The comparative anesthetic effect of zoletil and zoletil plus xylazine and the effect of repeated dosing in Golden Hamster. *Proceeding of the 26th Veterinary Annual conference, 15-17 November 2000, Thailand, 231-44.*
- Ko JC, Nicklin CF, Montgomery T, Kuo WC. Comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-xylazine and tiletamine-zolazepam-xylazine- butorphanol in ferrets. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1998; 34(2): 164-74.
- Ko JC, Williams BL, Smith VL, McGrath CJ, Jacobson JD. Comparison of Telazol, Telazol-ketamine, Telazol-xylazine, and Telazol-ketamine-xylazine as chemical restraint and anesthetic induction combination in swine. *Lab Anim Sci.* 1993; 43(5): 476-80.
- Murray S, Monfort SL, Ware L, McShea WJ, Bush M. Anesthesia in female white-tailed deer using Telazol and xylazine. *J Wildl Dis.* 2000; 36(4): 670-5.
- Popilskis SJ, Oz MC, Gorman P, Florestal A, Kohn DF. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol®) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. *Lab Anim Sci.* 1991; 41(1): 51-3.
- Jang HS, Kwon YS, Lee MG, Jang KH. The effect of tiletamine/zolazepam (Zoletil) combination with xylazine or medetomidine on electroencephalograms in dogs. *J Vet Med Sci.* 2004; 66(5): 501-7.
- Van Foreest AW. The application of tiletamine/zolazepam (Zoletil®) anesthesia in dental treatments in dogs. [Article in Dutch] *Tijdschr Diergeneeskd* 1991 Nov 1;116(21):1063-6  
(Abstract from PubMed - indexed for MEDLINE)
- Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook.* 5th ed. Iowa : Blackwell Publishing, 2005.
- Lin HC, Thurmon JC, Besson GJ, Tranquilli WJ. Talazol – A review of its pharmacology and use