

## Efektivitas dan Pengaruh Kombinasi Anestesi *Ketamine-Xylazine* pada Tikus (*Rattus norvegicus*)

Ita Krissanti<sup>1,2\*</sup>, Rifaati Hanifa<sup>1</sup>, Resti Gradia Dwiwina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang, KM 21, Jatinangor 45363; Telp/Fax: (022) 77795594 / (022) 7795595

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang, KM 21, Jatinangor 45363; Telp/Fax: (022) 77795594 / (022) 7795595

\*e-mail korespondensi:  
[ita.krissanti@unpad.ac.id](mailto:ita.krissanti@unpad.ac.id)

**Abstrak.** Anestesi digunakan dalam beberapa penelitian untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit dan penderitaan pada hewan coba. Spesies hewan coba yang paling banyak digunakan dalam penelitian salah satunya adalah tikus (*Rattus norvegicus*). Ketamine-xylazine (KX) adalah kombinasi yang sering digunakan untuk anestesi injeksi pada tikus. Kombinasi anestesi tersebut bersifat ideal karena mampu memberikan efek analgesik, relaksasi otot, dan sedasi. Tetapi, kombinasi ini juga menyebabkan efek samping yang bisa mempengaruhi fungsi fisiologis tubuh tikus. Studi literatur ini membahas variasi dosis kombinasi ketamine-xylazine yang dapat digunakan untuk anestesi pada tikus, pengaruhnya terhadap parameter kardiorespirasi dan suhu tubuh pada tikus. Dapat disimpulkan bahwa kombinasi ketamine-xylazine menyediakan variasi dosis yang menghasilkan mula kerja yang cepat dan durasi kerja yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan.

**Kata kunci:** kardiovaskular, ketamine-xylazine, pernapasan, suhu tubuh, *Rattus norvegicus*.

**Abstract.** Anesthesia is used in several studies to reduce or eliminate pain and suffering in experimental animals. One of the most widely used experimental animal species in research is rat (*Rattus norvegicus*). Ketamine-xylazine (KX) is a combination that is often used for injection anesthesia in rats. The properties of the KX combination ideally can induce the desired effect, such as analgesics, muscle relaxation, and sedation. However, the KX combination can cause side effects that affects the physiological function in rat's body. This literature study discusses the variety of ketamine-xylazine combination doses that can be used as anesthesia in rats, their effect on cardiorespiratory parameters and body temperature in rats. It can be concluded that the combination of ketamine-xylazine provides a variety of doses that produce a fast onset of action and a duration of action that can be adjusted according to needs.

**Keywords:** body temperature, cardiovascular, ketamine-xylazine, *Rattus norvegicus*, respiratory

## PENDAHULUAN

Tikus yang bernama latin *Rattus norvegicus* adalah salah satu spesies hewan yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis (Albrecht *et al.*, 2014a; Cicero *et al.*, 2018; Aledani *et al.*, 2020). Beberapa prosedur penelitian dapat menyebabkan rasa sakit dan penderitaan pada hewan coba, yang menyebabkan jaringan dan organ hewan mengalami reaksi fisiologis sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian (Liu dan Fan, 2018). Maka dari itu, anestesi biasanya diperlukan dalam protokol penelitian untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit dan penderitaan pada hewan coba (Molina *et al.*, 2015).

Kombinasi ketamine dianggap sebagai pilihan pertama untuk anestesi injeksi pada hewan pengerat, termasuk tikus. Hal ini karena ketamine memiliki administrasi yang sederhana, margin keamanan yang luas dan kompatibilitas dengan obat lain (Veilleux-Lemieux *et al.*, 2013). Selain itu, ketamine juga merupakan anestesi umum yang bekerja cepat serta memiliki aktivitas analgesik yang signifikan dan kurangnya efek depresan kardiopulmoner (Plumb, 2018). Ketamine merupakan antagonis reseptor N-metil D-aspartat (NMDA) nonkompetitif yang menyediakan amnesia, analgesia, dan imobilitas. Ketamine sering dikombinasikan dengan xylazine, agonis alpha2-adrenergik, yang melengkapi efek ketamine dengan sifat analgesik, relaksasi otot, dan sedasi. Anestesi ketamine-xylazine (KX) juga dikenal dengan sifatnya yang cepat dan durasi kerja yang lama (Struck *et al.*, 2011). Kombinasi ketamine-xylazine (KX) merupakan anestesi yang dapat digunakan untuk injeksi pada tikus, mencit, dan hewan pengerat lainnya, karena memberikan anestesi yang relatif aman serta dapat diberikan tanpa memerlukan peralatan khusus (Giroux *et al.*, 2015).

Faktor penting yang perlu diperhatikan dari pemberian agen anestesi adalah potensi reaksi yang merugikan. Secara umum, pemberian agen anestesi dapat menyebabkan efek sistemik pada sistem saraf, kardiorespirasi, metabolik, dan imun, dimana depresi kardiorespirasi merupakan reaksi merugikan yang utama (Tsukamoto *et al.*, 2018). Selain itu, selama anestesi dapat terjadi hipotermia karena anestesi dapat menghambat homeostasis hewan (Cicero *et al.*, 2018). Oleh karena itu, agar KX dapat digunakan dengan tepat dan aman, dilakukan studi literatur untuk membahas efektivitas penggunaan KX pada tikus (*Rattus norvegicus*) berdasarkan pengaruhnya terhadap reaksi kardiorespirasi dan suhu tubuh.

## BAHAN DAN METODE

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan pencarian literatur ilmiah melalui portal Google Scholar, PubMed, Portal Garuda, Science Direct, dan Research Gate. Pencarian menggunakan kata kunci “anestesi”, “anesthesia”, “ketamine-xylazine”, “tikus”, “rats”, “denyut jantung”, “heart rate”, “laju pernapasan”, “respiratory rate”, “suhu tubuh”, “body temperature”, “mula kerja”, “onset of action”, “durasi kerja”, dan “duration of action” yang terdapat pada judul/abstrak/kata kunci, terbatas pada literatur yang menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, serta terpublikasi pada tahun 2010 hingga 2020. Literatur yang kemudian dianalisis adalah literatur dengan penelitian primer yang menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Struktur dan Sifat Fisik Ketamine-Xylazine

Ketamine (2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone) adalah molekul arylecyclo-alkylamine, turunan fenilpiperidin yang secara struktural terkait dengan phencyclidine (PCP). Ketamine adalah antagonis non-kompetitif pada salah satu dari tiga reseptor glutamat yaitu reseptor N-metil d- aspartat (NMDA), dan menyebabkan gangguan propagasi sinyal nosiseptif ke otak. Metabolit ketamine yaitu norketamin, memiliki 20-30% potensi ketamine, yang bertindak serupa dengan antagonis reseptor NMDA sehingga memiliki sifat anestesi yang kuat dan terlibat dalam efek analgesik dengan tingkat yang lebih rendah (Noppers *et al.*, 2010). Sedangkan metabolit lain yaitu hidroksinorketamin, tidak memiliki sifat anestesi karena merupakan antagonis reseptor asetilkolin nikotinat (Dodelet-Devillers *et al.*, 2016).

Ketamine pada dosis anestesi menyebabkan keadaan anestesi disosiatif (disosiasi antara thalamus dan sistem limbik), sedangkan pada dosis subanestetik menghasilkan analgesik yang kuat (Noppers *et al.*, 2010). Ketamine sebagai senyawa rasemik yang mengandung equimolar S (+) dan R (-). Ketamine S (+) memiliki afinitas pada reseptor NMDA empat kali lipat lebih besar daripada R (-). Maka dari itu, ketamine S (+) memiliki potensi analgesik empat kali lebih besar dibandingkan dengan ketamine R (-) (Noppers *et al.*, 2010).

Ketamine sering dikombinasikan dengan xylazine yang merupakan agonis  $\alpha_2$ -adrenergik yang bekerja pada reseptor presinaptik dengan menghambat masuknya kalsium dan postsinaptik dengan menghambat pelepasan neurotransmitter pada SSP dan perifer (Giroux *et al.*, 2016). Ketamine memiliki efek depresan umum disemua bagian sistem saraf pusat untuk menghasilkan sifat anestesi dan xylazine dapat mengurangi aktivitas noradrenergic

di otak dan memiliki sifat sedatif dan antinosiseptif (Veilleux-Lemieux *et al.*, 2013). Xylazine melengkapi efek ketamine dengan sifat analgesik, relaksasi otot, dan sedasi (Wellington *et al.*, 2013). Selain itu, xylazine juga dapat menyebabkan penurunan denyut jantung dan tekanan darah, depresi sistem pernapasan, penurunan suhu tubuh, penurunan konsentrasi T3 dalam plasma, dan peningkatan konsentrasi plasma insulin dan glukagon (Yin *et al.*, 2011).

### Farmakokinetik Ketamine-Xylazine

Ketamine memiliki kelarutan lemak tinggi dan mudah larut dalam air, serta dapat melewati *blood-brain barrier* dengan cepat. Ketamine dan xylazine dimetabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450 dan diekskresikan oleh ginjal. Ketamine pertama kali diubah menjadi norketamin oleh sitokrom P450, diikuti oleh demetilasi dan hidroksilasi menjadi dehydronorketamin dan hydroxynorketamin oleh CYP2A6 dan CYP2B6. Norketamin bersama dengan metabolit lain kemudian diekskresikan dalam urin. Xylazine dimetabolisme secara luas menjadi banyak metabolit, setidaknya 20 metabolit yang berbeda dan hingga 70% xylazine diekskresikan dalam urin (Giroux *et al.*, 2015; Dodelet-Devillers *et al.*, 2016).

Penuaan dapat menyebabkan perubahan ultrastruktural dan biokimiawi pada hepatosit, termasuk perubahan enzim sitokrom p450 yang mengakibatkan perubahan pada metabolisme hati. Penuaan juga menyebabkan penurunan tingkat filtrasi glomerulus yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi plasmatik (Giroux *et al.*, 2015). Hal ini menunjukkan bahwa toksisitas dapat terjadi pada hewan tua jika konsentrasi obat yang digunakan lebih tinggi. Waktu paruh ketamine dan xylazine masing-masing adalah 2 jam dan 1 jam pada tikus muda. Sedangkan pada tikus tua,

waktu paruh ketamine dan xylazine masing-masing adalah 8,5 jam dan 13 jam. Seiring bertambahnya usia, dapat mempengaruhi ketersediaan KX ketika anestesi, mengubah farmakokinetik KX, serta memperpanjang durasi anestesi dan waktu pemulihan. (Veilleux-Lemieux *et al.*, 2013). Selain umur, penyakit juga dapat memengaruhi farmakokinetik obat. Faktor lain seperti jenis kelamin, nutrisi, dan kondisi lingkungan juga dapat memengaruhi farmakokinetik obat (Veilleux- Lemieux, 2013).

### Dosis, Rute Pemberian, Mula Kerja dan Durasi Kerja

Dosis yang akan digunakan tergantung pada jenis prosedur, durasi, status kesehatan, *strain*, usia, jenis kelamin, kelas anestesi yang digunakan dan pengalaman ahli anestesi. Pemberian KX pada tikus muda berusia 2 hingga 6 bulan dengan dosis 50-100 mg/kg ketamine dengan 5-12,5 mg/kg xylazine dapat memberikan mula kerja 2 hingga 6 menit serta durasi kerja 25 hingga 60 menit (Wellington *et al.*, 2013; Tsukamoto *et al.*, 2018).

Tabel 1. Variasi dosis KX pada tikus jantan muda berusia 2 hingga 6 bulan

Dosis		Mula Kerja	Durasi Kerja	Sumber
Ketamine	Xylazine	(menit)	(menit)	
50	5	2,48	27,50	Struck <i>et al.</i> , 2011
70	7	3,10	61,00	Struck <i>et al.</i> , 2011
75	2,5	1.24±1.09	27.82±2.29	Molina <i>et al.</i> , 2015
80	10	5.8±3.0	25.5±3.4	Tsukamoto <i>et al.</i> , 2018
87,5	12,5	2,0±0,5	37,5±7,5	Aledani <i>et al.</i> , 2020
100	10	3.6±1.4	22.8±5.7	Wellington <i>et al.</i> , 2013; Tsukamoto <i>et al.</i> , 2018

Pemberian KX dengan dosis 125 mg/kg ketamine dengan 10 mg/kg xylazine pada tikus muda menghasilkan durasi kerja 1,1 hingga 1,3 jam dengan waktu pemulihan 24 menit, sedangkan pada tikus tua menghasilkan durasi kerja 2,6 hingga 3,3 jam dengan waktu pemulihan 2,3 hingga 2,6 jam (Veilleux-Lemieux *et al.*, 2013). Pada tikus muda, durasi kerja anestesi lebih pendek dibandingkan dengan tikus tua. Hal ini membuktikan bahwa faktor penuaan dapat mempengaruhi kedalaman dan durasi anestesi (Giroux *et al.*, 2015).

Pemberian KX pada tikus secara intramuskular memiliki keterbatasan, termasuk waktu induksi yang lama dan kurangnya toleransi lokal yang disebabkan oleh rendahnya pH KX (pH = 4,86) (Wellington *et al.*, 2013). Rute pemberian

intramuskular menyebabkan nekrosis jaringan di tempat injeksi karena pengaruh pH asam pada ketamine dan akan menjadi lebih buruk ketika dilakukan anestesi berulang. Sedangkan pemberian KX secara intraperitoneal telah terbukti tidak menyebabkan peradangan peritoneum dan kerusakan hati meskipun masih ada temuan nekrosis otot akut di tempat injeksi intraperitoneal. Hal ini menunjukkan bahwa prosedur pemberian dan pH sediaan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan lokal. Rute pemberian intraperitoneal direkomendasikan pada tikus karena dapat memberikan penyerapan cepat sehingga memungkinkan induksi anestesi yang cepat (Wellington *et al.*, 2013).

### Efek Kardiovaskular

Ketamine dapat menyebabkan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah. Sebagai upaya untuk mengurangi efek kardiovaskular yang tidak diinginkan ini, ketamine dikombinasikan dengan xylazine. Namun ternyata, KX secara tidak langsung mempengaruhi hemodinamik, yang mengarah ke hipotensi dan bradikardia pada tikus. Bradikardia ini dapat dikaitkan dengan efek langsung dari xylazine pada sistem saraf pusat (Redfors *et al.*, 2014). Pada penelitian Albrecht *et al.*, (2014a), menunjukkan peningkatan sementara pada tekanan darah dan denyut jantung, lalu menurun setelahnya. Hal ini dipengaruhi oleh xylazine yang merupakan agonis reseptor simpatis, menyebabkan konsentrasi norepinefrin plasma meningkat.

Pada penelitian Picollo *et al.*, (2012), hipotensi dan bradikardia dipertahankan melampaui periode anestesi. Wellington *et al.*, (2013) melaporkan bahwa pemberian atipamezole setelah periode anestesi menggunakan KX dapat mempercepat pemulihan parameter fisiologis tikus ke tingkat awal (Albrecht *et al.*, 2014a). Atipamezole merupakan antagonis adreseptor  $\alpha_2$  dengan struktur imidazol yang disintesis untuk memblokir adreseptor  $\alpha_2$  pusat. Atipamezole berguna untuk mempercepat pemulihan anestesi dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh agonis adreseptor  $\alpha_2$  (Yin *et al.*, 2016).

Perubahan denyut jantung dapat dipengaruhi oleh dosis KX yang diberikan. Seperti yang dilaporkan oleh Redfors *et al.*, (2014) yang menggunakan dosis KX (30/5 mg/kg) menyebabkan denyut jantung lebih rendah daripada penelitian yang dilakukan oleh Molina *et al.*, (2015) yang menggunakan dosis KX lebih tinggi (75/5 mg/kg). Pengaruh pemberian KX terhadap denyut jantung tikus dapat juga dipengaruhi oleh umur tikus. Pada tikus yang lebih tua,

denyut jantung lebih menurun secara signifikan dibandingkan dengan tikus muda. Bahkan pada tikus yang lebih tua, penurunan denyut jantung tidak kembali ke tingkat awal pada akhir anestesi. Maka dari itu, penuaan dapat memperparah depresi denyut jantung (Giroux *et al.*, 2015).

### Efek Pernapasan

Ketamine merupakan antagonis reseptor NMDA yang menyebabkan peningkatan durasi inspirasi dan penurunan pelepasan saraf frenikus pada tikus dewasa. Xylazine mengaktifkan reseptor 2 noradrenergik, yang menghambat neuron pernapasan di medula ventrolateral rostral (RVLM). Dengan demikian KX cenderung mempengaruhi neuron pernapasan di seluruh medula, terutama yang terlibat dalam pembentukan ritme pernapasan (Massey dan Richerson, 2017).

Laju pernapasan setelah pemberian KX mengalami penurunan secara signifikan dan diperparah dengan pemberian KX dosis tinggi (Tsukamoto *et al.*, 2018). Ketamine-xylazine menghasilkan periode singkat depresi pernapasan dan kembali ke nilai mendekati normal selama pemulihan dari anestesi (Wellington *et al.*, 2013). Begitupun dengan tikus tua, meskipun laju pernapasan dan saturasi oksigen darah tertekan secara signifikan selama anestesi, namun akan pulih kembali mendekati nilai dasar normal pada akhir anestesi. Penggunaan xylazine dengan dosis yang tinggi (42 mg/kg) pada hewan muda dapat menyebabkan edema paru-paru, dan toksisitas ini tidak tergantung pada ketamine (Giroux *et al.*, 2015).

Tikus yang diberi anestesi KX rentan terhadap hipoksia, hal ini ditandai dengan penurunan saturasi oksigen yang signifikan setelah pemberian KX (Tsukamoto *et al.*, 2018). Pemberian 100% oksigen selama anestesi dapat mencegah

hipoksemia akut sehingga mengurangi angka kematian perioperative secara signifikan dari 58% menjadi 17%, dan memiliki tingkat saturasi oksigen yang lebih tinggi ( $97 \pm 0,5\%$ ) dibandingkan yang tanpa oksigen ( $89 \pm 4\%$ ) (Mechelinck *et al.*, 2019).

### Efek Suhu Tubuh

Kombinasi KX dapat menyebabkan hipotermia pada tikus, yang kemungkinan terjadi akibat konsekuensi efek depresan termoregulasi dari ketamine. Hewan kecil seperti tikus cepat kehilangan panas tubuh karena permukaannya yang relatif lebih besar dari volume tubuhnya (Molina *et al.*, 2015). Pada penelitian Picollo (2012), keadaan hipotermia ini dipertahankan setelah penghentian anestesi. Berbeda dengan penelitian Albrecht (2014a), suhu tubuh terus membaik selama periode bangun hingga pemulihan. Hal ini terjadi karena adanya pemberian suplai panas dengan menggunakan bantalan pemanas air hangat selama pra-anestesi hingga anestesi yang secara efektif dapat mengurangi tingkat kehilangan panas (Molina *et al.*, 2015).

KX pada dosis standar (80/10 mg/kg) tidak menyebabkan penurunan suhu rektal secara signifikan selama anestesi karena masih berada pada suhu yang optimum yaitu  $37^{\circ}\text{C}$ . Sedangkan KX pada dosis tinggi (100 mg/kg / 10 mg/kg) menyebabkan hipotermia dengan suhu rektal mencapai  $35,9^{\circ}\text{C}$  (Tsukamoto *et al.*, 2018). Pada anestesi KX berulang, suhu tubuh menunjukkan kecenderungan untuk meningkat pada induksi-induksi selanjutnya dibandingkan dengan induksi pertama. Hal ini berkorelasi dengan durasi kerja yang semakin menurun. Telah diketahui bahwa anestesi dapat mempengaruhi kontrol termoregulasi dan tikus memiliki luas permukaan yang lebih

besar dibandingkan berat badannya (Albrecht *et al.*, 2014).

### SIMPULAN DAN SARAN

Kombinasi ketamine-xylazine menyediakan variasi dosis yang menghasilkan mula kerja yang cepat dan durasi kerja yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan. Pada tikus tua, kombinasi ini kurang efektif karena efek sampingnya terhadap kardiorespirasi dan adanya perubahan farmakokinetik obat. Parameter kardiorespirasi yang dipengaruhi oleh pemberian KX akan kembali ke tingkat awal saat pemulihan anestesi, dan dapat dipercepat dengan pemberian atipamezole. Pemberian suplai panas dan 100% oksigen selama anestesi pada tikus terbukti efektif mencegah hipotermia dan hipoksia.

### DAFTAR PUSTAKA

- Albrecht, M., Henke, J., Tacke, S., Markert, M. and Guth, B. 2014a. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC veterinary research*, 10(1), p.198.
- Albrecht, M., Henke, J., Tacke, S., Markert, M. dan Guth, B. 2014b. Influence of repeated anaesthesia on physiological parameters in male Wistar rats: a telemetric study about isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl. *BMC veterinary research*, 10(1), p.310.
- Aledani, A., Khudhair, N., Alrafas, R. 2020. Effect of different methods of anesthesia on physio-biochemical parameters in laboratory male rats. *Basrah*

- Journal of Veterinary Research*, 19, pp.206-214.
- Cicero, L., Fazzotta, S., Palumbo, V.D., Cassata, G. dan Monte, A.I.L. 2018. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(3), p.337-342.
- Dodelet-Devillers, A., Zullian, C., Vachon, P. dan Beaudry, F. 2016. Assessment of stability of ketamine-xylazine preparations with or without acepromazine using high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 80(1), pp.86-89.
- Giroux, M.C., Hélie, P., Burns, P. dan Vachon, P. 2015. Anesthetic and pathological changes following high doses of ketamine and xylazine in Sprague Dawley rats. *Experimental animals*, 64(3), pp.253-260.
- Liu, E. dan Fan, J. 2018. Fundamentals of Laboratory Animal Science. Boca Raton: CRC Press. pp.140-141.
- Massey, C.A. and Richerson, G.B. 2017. Isoflurane, ketamine-xylazine, and urethane markedly alter breathing even at subtherapeutic doses. *Journal of neurophysiology*, 118(4), pp.2389-2401
- Mechelinck, M., Kupp, C., Krüger, J.C., Habigt, M.A., Helmedag, M.J., Tolba, R.H., Rossaint, R. dan Hein, M. 2019. Oxygen inhalation improves postoperative survival in ketamine-xylazine anaesthetised rats: An observational study. *PloS one*, 14(12), p.1-14.
- Molina, A.M., Moyano, M.R., Serrano-Rodriguez, J.M., Ayala, N., Lora, A.J. dan Serrano-Caballero, J.M. 2015. Analyses of anaesthesia with ketamine combined with different sedatives in rats. *Veterinarni Medicina*, 60(7), pp.368-375
- Noppers, I., Niesters, M., Aarts, L., Smith, T., Sarton, E. dan Dahan, A. 2010. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(14), pp.2417-2429.
- Picollo, C., Serra, A.J., Levy, R.F., Antonio, E.L., Santos, L.D. dan Tucci, P.J.F. 2012. Hemodynamic and thermoregulatory effects of xylazine-ketamine mixture persist even after the anesthetic stage in rats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64(4), pp.860-864.
- Plumb, D.C. 2018. Plumb's Veterinary Drug Handbook 9th ed. Stockholm: PharmaVet Inc. pp.775-780, 1420-1425.
- Redfors, B., Shao, Y. and Omerovic, E., 2014. Influence of anesthetic agent, depth of anesthesia and body temperature on cardiovascular functional parameters in therat. *Laboratory animals*, 48(1), pp.6-14
- Struck, M.B., Andrutis, K.A., Ramirez, H.E. dan Battles, A.H. 2011. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(3), pp.344-348.
- Tsukamoto, A., Niino, N., Sakamoto, M., Ohtani, R. dan Inomata, T.

2018. The validity of anesthetic protocols for the surgical procedure of castration in rats. *Experimental animals*, pp.18-0003.
- Veilleux-Lemieux, D., Castel, A., Carrier, D., Beaudry, F. dan Vachon, P. 2013. Pharmacokinetics of ketamine and xylazine in young and old Sprague–Dawley rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 52(5),pp.567-570.
- Wellington, D., Mikaelian, I. dan Singer, L., 2013. Comparison of ketamine–xylazine and ketamine–dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *Journal of the American association for laboratory animal science*, 52(4), pp.481-487.
- Yin, B.S., Gao, L.I., Fu, L.J., Fu, Y., Sha, W.L., Li, G.J. dan Wang, H.B. 2016. Atipamezole Attenuated Telazol/Xylazine-Induced Expression of C-Fos in Rat Thalamencephal and Cerebral Cortex. *Acta Veterinaria*, 66(4), pp.489-496.