

# Meme Kanseri ve Benign Tiroid Cerrahisinde TİVA ve İzofluran Anestezisinin Antioksidan Etkileri

## ANTIOXIDANT EFFECTS OF TIVA AND ISOFLURAN ANESTHESIA DURING BREAST CANCER AND BENIGN THYROID SURGERY

Dr. Aysu İNAN KOÇUM,<sup>a</sup> Dr. Özlem Selvi CAN,<sup>b</sup> Dr. Züleyha KAZAK,<sup>b</sup>  
Dr. Menekşe HASDOĞAN,<sup>b</sup> Dr. Feyhan ÖKTEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji Kliniği, Bayındır Hastanesi, ADANA

<sup>b</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Non-abdominal cerrahi ve oksidatif stres varlığının bilindiği onkolojik cerrahide propofolün antioksidan özelliğini, antioksidan özelliği olmadığı kabul edilen izofluran ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya ASA I-II 54 hasta alınmıştır. Grup I (meme Ca-propofol) (n= 13), grup II (meme Ca-izofluran) (n= 16), grup III (nodüler guatr-propofol) (n= 13), grup IV (nodüler guatr-izofluran) (n= 12). Hastaların preoperatif, peroperatif 1. ve postoperatif 6. saatteki kan örneklerinde plazma ve eritrosit malondialdehit (MDA) düzeyi, eritrosit sitoplazmasında katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri ve doğal antioksidan sayılan ürik asit, total protein, albümin ve trigliserid, kolesterol, VLDL, LDL, HDL plazma düzeyleri ölçülmüştür. Varyans analizi ve  $\chi^2$  testi istatistiksel analizde kullanılmıştır.

**Bulgular:** Sonuçlarda grupların demografik verileri benzerdi. Propofol gruplarında; peroperatif 1. saatte, grup I'de daha fazla olmak üzere, plazma MDA'sında düşme gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Aynı dönemde, eritrosit MDA düzeyinde izofluran alan gruplarda artma ( $p < 0.05$ ), propofol alan gruplarda azalma izlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Eritrosit SOD seviyelerinde, tüm gruplarda değişiklik gözlenmezken, operasyonun 1. saatinde katalaz ve GSH-Px seviyeleri propofol gruplarında düşmüştür ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuçlarımız propofolün izofluranla karşılaştırıldığında antioksidan özelliklerinin olduğunu göstermektedir. Lipid peroksidasyonunu önleyerek ve enzim aracılı antioksidan sistemini destekleyerek propofol plazma MDA seviyesinde düşme sağlamıştır, bu etki meme kanseri olan grupta daha belirgindir. Bu nedenle, gelecekte propofol özellikle kanser cerrahisinde tercih edilen bir ajan olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Propofol, oksidatif stres, meme kanseri, tiroid cerrahisi

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005, 3:82-91**

**Geliş Tarihi/Received:** 22.04.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.06.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Özlem Selvi CAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA  
ozlemscan@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the antioxidant properties of propofol comparing with isoflurane which didn't have antioxidant effects, in non-abdominal surgery and oncologic surgery where an oxidative stress is present.

**Material and Methods:** 54 ASA I-II patients enrolled the study. The study groups were; group I (breast Ca-propofol, n= 13); group II (breast Ca-isoflurane, n= 16); group III (nodular goitre-propofol, n= 13); group IV (nodular goitre-isoflurane, n= 12). Blood samples were taken preoperative, peroperative 1th hour and postoperative 6th hour for evaluating plasma and erythrocyte malondialdehyde (MDA) levels and erythrocyte catalase, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels and uric acid, total protein, albumin, triglyceride, cholesterol, VLDL, LDL, HDL plasma levels which thought to be natural antioxidants. Variant analysis and Chi-Square test were used for statistical analysis.

**Results:** Demographic data was similar in all groups. There was an decrease in plasma levels of MDA in the propofol groups and it was clear in breast Ca group when compared with the isoflurane groups at the peroperative first hour ( $p < 0.05$ ). In the same interval the MDA levels of the erythrocytes were increased in isoflurane groups and decreased in propofol groups ( $p < 0.05$ ). There were no differences in erythrocyte SOD levels among four groups while the catalase and GSH-Px levels were decreased in propofol groups at the first hour of the operation ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results suggested that propofol may have antioxidant properties when compared with isoflurane in patients undergoing surgery by preventing lipid peroxidation and supporting the hypothesis of enzyme mediated antioxidant defence mechanisms. Propofol decreased plasma MDA levels and this effect was clear in breast cancer group. Therefore, propofol may be a preferable agent especially for cancer surgery in the future.

**Key Words:** Propofol, oxidative stress, breast cancer, thyroid surgery

**N**ormal aerobik metabolizma esnasında oluşan yüksek reaktif yapıları kimyasal maddelerin, yani serbest radikallerin, doku düzeyinde hasarlanma ile başlayan akut ve kronik birçok olaydan sorumlu olduğu kabul edil-

mektedir.<sup>1-3</sup> Serbest radikaller; hücre membranında lipid peroksidasyonunun yanı sıra, hücre içi proteinler, lipidler ve DNA'yı da içeren makromoleküller ile etkileşime girerler. Hücreler, kendilerini söz konusu oksidatif hasara karşı enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemler ile korurlar. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), ve katalaz (KAT) primer enzimatik defans sistemini oluştururlar.<sup>1,2,4</sup>

Cerrahi girişim ve genel anestezi sırasında dokuda ve organlarda perfüzyonda değişim, oksijenasyonun azalması, katekolamin deşarjı ve kullanılan tüm ilaçlar oksidatif stresin şiddetinin değişmesine yol açabilir.<sup>1,5,6</sup> Serbest oksijen radikallerinin doku hasarındaki rolünün açıklanması ve önlenmesi konusunda pek çok farklı farmakolojik ajan, antioksidan özellikleri yönünden araştırma konusu olmuştur.<sup>7-9</sup>

Salisilatlar, N-asetil sistein, allopürinol, dopamin, vitaminler (A, E ve C), SOD, poliansatüre yağ asitleri ve antiinflamatuvarların serbest radikal tutucu özellikleri olduğu kanıtlanmıştır.<sup>6,8,10-13</sup> Buna karşın volatil anesteziklerin ksantin oksidaz sistemiyle etkileşimi sonucunda, doku hasarının kaynağı için potansiyel bir kaynak oluşturduğu ve hücrelerin oksidan hasara hassasiyetini arttırdığı bildirilmektedir.<sup>12-15</sup> İskemi-reperfüzyon (İ-R) mekanizmasının doku hasarında önemli rol oynadığı bypass cerrahisinde, çeşitli anestezikler antioksidan yetenekleri açısından yoğun olarak değerlendirilmiş ve total intravenöz anestezi (TIVA) amacıyla kullanılan propofolün (2,6 diizopropilfenol) antioksidan etkisinin diğer ajanlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>3,11,16-18,19</sup>

Propofolün; hem membran lipid peroksidasyonunu önleyerek hem de intrasellüler antioksidan defans sistemi olan glutatyonun dokudaki tüketimini azaltarak etkili olduğunu bildiren birçok çalışma vardır.<sup>16-20</sup>

Meme kanseri kadınlarda prevalansı en yüksek malignite tipi olup bu kanser türünde malignite ile ilişkili antioksidan enzimlerde büyük değişiklik olduğu bilinmektedir.<sup>20-23</sup>

Bu çalışmada, oksidatif hasarın sonucu olarak meydana gelen lipid peroksidasyon son ürünlerin-

den olan malondialdehit (MDA) plazma ve eritrositte; antioksidan enzimlerden olan SOD, KAT ve GSH-Px düzeylerini de eritrositte ölçümünü temel alarak, daha önce İ-R hasarındaki olumlu etkisi gösterilmiş olan propofolün, neoplastik dokuya (meme kanseri) yönelik ve non-abdominal cerrahide (nodüler guatr) antioksidan özelliğini, antioksidan özelliği olmadığı kabul edilen izofluran ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Bu araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi ve nodüler guatr nedeniyle benign tiroid cerrahisi operasyonu planlanan, ASA I-II grubunda 54 hasta dahil edilmiştir.  $\beta$  adrenerjik blokör veya  $Ca^{++}$  kanal blokörü alanlar, steroid, N-asetil sistein, allopürinol, heparin ya da inotropik ajan ile tedavi görenler, non-steroidal antiinflamatuvar ve vitamin kullananlar, karaciğer-böbrek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Intramusküler yoldan 0.5 mg atropin ve 25 mg dolantin ile yapılan premedikasyonun ardından operasyon odasına alınan hastalara antekubital bölgeden 18 G venöz kanül ile intravenöz kanülasyon yapıp, indüksiyon öncesi örnekleme için 5'er cc EDTA'lı tam kan ve biyokimya tüplerine kan örneği alınarak, %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Hastaların rutin monitörizasyonu (elektrokardiyografi, non-invaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu) Hewlett-Packard M-1106c monitör ile yapıldıktan sonra, anestezi indüksiyonuna başlandı. Sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri preoperatif dönemde ve operasyon boyunca kaydedildi.

Modifiye radikal mastektomi ve nodüler guatr operasyonuna alınan hastalar rastgele ikişer gruba ayrıldılar (Tablo 1).

Grup I ve III'e dahil olan hastalara propofol 2 mg/kg<sup>-1</sup> ile fentanil 1  $\mu$ g/kg<sup>-1</sup> ve veküronyum 0.1 mg/kg<sup>-1</sup> ile anestezi indüksiyonu uygulandıktan sonra, endotrakeal entübasyonun ardından, anestezi idamesinde %50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı kullanıldı ve 18 G venöz kanül ile ikinci bir kanülasyon yapıldı. Sonrasında propofol infüzyonu 200  $\mu$ g/kg<sup>-1</sup>dk.<sup>-1</sup> ile devam edildi. Grup II ve IV'te olan hastalara ise

**Tablo 1.** Çalışma grupları.

Grup	İzofluran	n	Anestezi
Grup I	Meme Ca-Propofol	n= 13	propofol 2 mgkg <sup>-1</sup> , fentanil 1 µgkg <sup>-1</sup> , veküronyum 0.1mgkg <sup>-1</sup> + propofol infüzyonu 200 µgkg <sup>-1</sup> dk. <sup>-1</sup> ve %50 O <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> O
Grup II	Meme Ca-İzofluran	n= 16	tiyopental 5 mgkg <sup>-1</sup> , fentanil 1 µgkg <sup>-1</sup> , veküronyum 0.1mgkg <sup>-1</sup> + %1-2 izofluran ve %50 O <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> O
Grup III	Nodüler guatr-Propofol	n= 13	propofol 2 mgkg <sup>-1</sup> , fentanil 1 µgkg <sup>-1</sup> ,veküronyum 0.1mgkg <sup>-1</sup> + propofol infüzyonu 200 µgkg <sup>-1</sup> dk. <sup>-1</sup> ve %50 O <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> O
Grup IV	Nodüler guatr-İzofluran	n= 12	tiyopental 5 mgkg <sup>-1</sup> , fentanil 1 µgkg <sup>-1</sup> , veküronyum 0.1mgkg <sup>-1</sup> + %1-2 izofluran ve %50 O <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> O

tiyopental 5 mg/kg<sup>-1</sup> ile fentanil 1 µg/kg<sup>-1</sup> ve veküronyum 0.1 mg/kg<sup>-1</sup> ile anestezi induksiyonu yapıldıktan sonra endotrakeal entübasyonun ardından, anestezi idamesine %1-2 izofluran ve %50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı ile devam edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara kan basıncı ve kalp hızı başlangıç değerlerine göre %20 ve daha fazla artış gösterdiğinde 0.5 µgkg<sup>-1</sup> fentanil intravenöz (i.v.) yoldan uygulandı. Gerektiğinde veküronyum 0.01 mgkg<sup>-1</sup> i.v. yoldan verildi. Peroperatif 1. saatte yeniden 5'er cc EDTA' lı tam kan ve biyokimya tüplerine kan örneği alındı. Operasyon sonunda hastaların kas gevşemesi neostigmin 0.06 mgkg<sup>-1</sup> ile revers edildi ve yeterli spontan solunuma ulaştıklarında ekstübe edildiler. Postoperatif dönemde hastalar vital bulgular yönünden izlenerek postoperatif 6. saatte kan örnekleri yeniden alındı.

Ankara Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda preoperatif dönemde, peroperatif 1. saatte ve postoperatif 6. saatte biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol,

VLDL kolesterol, trigliserid, ürik asit, total protein ve albümin düzeyleri ve EDTA' lı tüpe alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda MDA ve ekstre edilen eritrosit süspansiyonlarında MDA, KAT, SOD ve GSH-Px düzeyleri çalışıldı.

İstatistiksel analiz amacıyla SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren hemodinamik, biyokimyasal ve oksidan - antioksidan parametreler, gruplar arasında varyans analizi ile değerlendirildi. Grup içi tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde  $\chi^2$  testi uygulandı. Veriler gerekli olduğu yerde ortalama  $\pm$  SD sayı olarak sunuldu. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışma grubuna giren 4 grup hastanın yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, sigara, alkol kullanımı, yandaş hastalık gibi demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların demografik özellikleri.

	Grup I (meme Ca-propofol) n= 13	Grup II (meme Ca-izofluran) n= 16	Grup III (nodüler guatr-propofol) n= 13	Grup IV (nodüler guatr-izofluran) n=12
Cinsiyet (K/E)	13K	16K	11K/2E	4K/8E
Yaş (Yıl)	55 $\pm$ 12	55 $\pm$ 11	50 $\pm$ 10	48 $\pm$ 10
Ağırlık(kg)	69 $\pm$ 7	67 $\pm$ 11	67 $\pm$ 14	73 $\pm$ 12
Boy(cm)	161 $\pm$ 5	160 $\pm$ 4	164 $\pm$ 8	163 $\pm$ 6
ASA Fizik Status				
I	6	9	12	8
II	7	7	1	4
Sigara (Var/Yok)	3/10	1/15	3/10	1/11
Alkol (Var/Yok)	0/13	0/16	0/13	1/11
Premedikasyon (Var/Yok)	13/0	16/0	13/0	12/0
Yandaş hastalık (Var/Yok)	7/6	7/9	1/12	3/9
Kullandığı İlaç (Var/Yok)	1/12	3/13	13/0	12/0
Nüks (Var/Yok)	1/12	2/14	0/13	0/12

Tüm gruplarda sırasıyla anestezi süresi (dk) ve total fentanil dozları ( $\mu\text{gr}$ ) arasında istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmadı. Anestezi süresi ve fentanil dozları sırası ile; grup I:  $131 \pm 40$  dk. -  $76 \pm 21$   $\mu\text{gr}$ ; grup II:  $130 \pm 5$  1 dk. -  $74 \pm 10$   $\mu\text{gr}$ ; grup III:  $118 \pm 46$  dk. -  $75 \pm 34$   $\mu\text{gr}$  ve grup IV:  $120 \pm 24$  dk. -  $72 \pm 12$   $\mu\text{gr}$  idi ( $p > 0.05$ ). Sistolik-diyastolik kan basıncı ve kalp hızı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Plazma MDA düzeyleri yönünden 4 grup incelendiğinde, preoperatif bazal değerler arasında propofol ve izofluran grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Peroperatif 1. saatte yapılan ölçümler gruplar arasında karşılaştırıldığında, propofol kullanılan I ve III. grupların plazma MDA değerleri, meme Ca grubunda daha fazla olmak üzere, izofluran kullanılan grup II ve IV'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 3). Her 4 grubun peroperatif 1. ve postoperatif 6. saatte yapılan plazma MDA ölçümleri preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında, tüm gruplarda her 2 değer de, kontrol değerlerinden 1. saatte daha belirgin olmak üzere düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Ancak grup II'de plazma MDA değerinin 6.saatteki düzeyi bazal değerden istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 3).

Eritrosit MDA değerleri açısından 4 grup incelendiğinde I. ve III. grup bazal değerleri, II. ve IV. Gruplardan yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Propofol verilen meme Ca (grup I) grubunda peroperatif 1. saat ve postoperatif 6. saat ölçümlerinin, bazal değerlere göre düşük olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Ancak izofluran verilen meme Ca (grup II) grubunda, intraoperatif 1. saat ölçümleri bazal değerlerle kıyaslandığında anlamlı artış gösterdi ( $p < 0.05$ ). Söz konusu grupta postoperatif 6. saatte eritrosit MDA düzeyi düşme eğilimi gösterdi ancak preoperatif değerlerle kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Propofol verilen nodüler guatr grubunda (grup III) intraoperatif 1. saatte eritrosit MDA değeri kontrol bazal değerlerinden düşük bulundu ( $p < 0.05$ ), postoperatif 6. saatte bu değer tekrar bazal değere yükseldi. İzofluran verilen nodüler guatr grubunda (grup IV) ise eritrosit MDA değerlerinde 1. ve 6. saat değerleri bazal değerlerden anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3.** Grupların ölçüm zamanlarında plazma MDA değerleri (nmol/mL) (Ort.  $\pm$  SD).

	Operasyon öncesi	Peroperatif 1. saat	Postoperatif 6. saat
Grup I (meme Ca-propofol)	$4.84 \pm 0.70$	$1.84 \pm 1.13$ $\text{¥}, \text{§}$	$3.93 \pm 1.14$ $\text{¥}$
Grup II (meme Ca-izofluran)	$4.11 \pm 0.83$	$3.41 \pm 1.05$ $\text{¥}$	$3.90 \pm 0.87$
Grup III (nodüler guatr-propofol)	$4.86 \pm 0.57$	$2.50 \pm 1.05$ $\text{¥}, \text{‡}$	$4.42 \pm 0.74$ $\text{¥}$
Grup IV (nodüler guatr-izofluran)	$4.76 \pm 0.57$	$3.48 \pm 0.59$ $\text{¥}$	$4.00 \pm 0.45$ $\text{¥}$

$\text{¥}$  :  $p < 0.05$  Bazal değerler ile karşılaştırıldığında,

$\text{§}$  :  $p < 0.05$  Grup II ile karşılaştırıldığında,

$\text{‡}$  :  $p < 0.05$  Grup IV ile karşılaştırıldığında.

**Tablo 4.** Grupların ölçüm zamanlarında eritrosit MDA değerleri (nmol/mL) (Ort.  $\pm$  SD).

	Operasyon öncesi	Peroperatif 1. saat	Postoperatif 6. saat
Grup I (meme Ca-propofol)	$359 \pm 35$	$312 \pm 61$ $\text{¥}$	$316 \pm 38$ $\text{¥}$
Grup II (meme Ca-izofluran)	$298 \pm 47$ $\text{§}$	$351 \pm 53$ $\text{¥}$	$330 \pm 36$ $\text{*}$
Grup III (nodüler guatr-propofol)	$369 \pm 45$	$332 \pm 66$ $\text{¥}$	$350 \pm 46$ $\text{*}$
Grup IV (nodüler guatr-izofluran)	$287 \pm 56$ $\text{‡}$	$350 \pm 85$ $\text{¥}$	$331 \pm 51$ $\text{¥}$

$\text{¥}$  :  $p < 0.05$  Bazal değer ile karşılaştırıldığında,

$\text{§}$  :  $p < 0.05$  Grup I ile karşılaştırıldığında,

$\text{‡}$  :  $p < 0.05$  Grup III ile karşılaştırıldığında,

$\text{*}$  :  $p > 0.05$  Bazal değer ile karşılaştırıldığında.

Gruplar arası bazal eritrosit KAT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Propofol gruplarında (grup I-III) peroperatif 1. saat ve postoperatif 6. saat değerleri bazal değerlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). İzofluran gruplarında peroperatif 1. saat ve postoperatif 6. saat değerleri bazal değerlerden düşük ölçüldü, ancak sadece postoperatif 6. saat değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların ölçüm zamanlarında eritrosit katalaz düzeyleri (IU/mL) (Ort.  $\pm$  SD).

	Preoperatif	Peroperatif 1. saat	Postoperatif 6. saat
Grup I (meme Ca- propofol)	47045 $\pm$ 11220	38908 $\pm$ 6568*	34529 $\pm$ 9691*
Grup II (meme Ca- izofluran)	44688 $\pm$ 13422	40534 $\pm$ 6888	32526 $\pm$ 8630*
Grup III (nodüler guatr- propofol)	46948 $\pm$ 9260	34363 $\pm$ 10053*	38207 $\pm$ 7096*
Grup IV (nodüler guatr- izofluran)	49165 $\pm$ 7128	42409 $\pm$ 11579	37425 $\pm$ 12395*

\*: p&lt;0.05 Bazal değer ile karşılaştırıldığında.

**Tablo 6.** Grupların ölçüm zamanlarında eritrosit SOD değerleri (U/mL) (Ort.  $\pm$  SD).

	Preoperatif	Peroperatif 1. saat	Postoperatif 6. saat
Grup I (meme Ca-propofol)	2251 $\pm$ 589	3067 $\pm$ 596*	3954 $\pm$ 1051*
Grup II (meme Ca-izofluran)	2123 $\pm$ 525	2974 $\pm$ 634*	3068 $\pm$ 910*#
Grup III (nodüler guatr-propofol)	1938 $\pm$ 519	2881 $\pm$ 786*	3509 $\pm$ 1102*
Grup IV (nodüler guatr- izofluran)	2259 $\pm$ 602	2751 $\pm$ 584*	3998 $\pm$ 1324*

\*: p&lt;0.05 Bazal değer ile karşılaştırıldığında,

# : p&lt;0.05 Grup I, III ve IV ile karşılaştırıldığında.

Gruplar eritrosit SOD değerleri açısından incelendiğinde, bazal değerler birbirine benzerken, peroperatif 1. saatte 4 grupta da artış gözlemlendi (p<0.05), postoperatif 6. saat değerlerinde de bu artışın devam ettiği gözlemlendi (p<0.05). Sadece izofluran verilen meme Ca grubununun postoperatif 6. saat değerindeki artış diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az bulundu (p<0.05) (Tablo 6).

Eritrosit GSH-Px değerleri açısından dört grubun bazal değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Peroperatif 1. saatte propofol alan gruplarda (grup I-III) hem bazal değerlere göre; hem de gruplar arası karşılaştırmada izofluran veri-

len gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü (p<0.05). İzofluran verilen gruplarda ise, değerler postoperatif 6. saatte tüm gruplarda yükselme göstermesine karşın bazal değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7).

Ürik asit değerleri yönünden 4 grup incelendiğinde ölçüm yapılan periyotlardaki değerlerin benzer olduğu görüldü. Grup III hariç diğer grupların postoperatif 6. saat değerleri kontrol değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 8).

Total protein değerleri açısından dört grubun kontrol değerleri birbirine benzerdi. Peroperatif 1. saatte tüm grupların total protein değerleri bazale göre düşük bulundu (p<0.05). En düşük değer ise I. grupta ölçüldü, ancak sadece bu grup ile II. grup arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.05). Postoperatif 6. saatte benzer şekilde tüm gruplardaki değerler bazale göre düşme gösterdi (p<0.05), en düşük değer I. grupta ölçüldü, ancak yalnız IV. grup ile arasında fark anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 8).

Plazma albümin düzeyi açısından gruplar arası bazal değerlerde farklılık yoktu. Albümin değerleri 4 grupta da peroperatif 1. saatte ve postoperatif 6. saatte kontrol değerlerinden düşük bulundu (p<0.05). Gruplar arasında ise I. grubun peroperatif

**Tablo 7.** Grupların ölçüm zamanlarında eritrosit GSH-Px değerleri (IU/mL) (Ort.  $\pm$  SD).

	Operasyon öncesi	Peroperatif 1. saat	Postoperatif 6. saat
Grup I (meme Ca- propofol)	10.90 $\pm$ 6.89	6.12 $\pm$ 1.13 §¥	7.60 $\pm$ 2.12
Grup II (meme Ca- izofluran)	7.45 $\pm$ 3.03	7.55 $\pm$ 2.16	8.58 $\pm$ 2.64
Grup III (nodüler guatr- propofol)	9.62 $\pm$ 3.84	4.92 $\pm$ 1.88 §‡	8.85 $\pm$ 2.33
Grup IV (nodüler guatr- izofluran)	7.05 $\pm$ 2.75	6.42 $\pm$ 1.92	6.47 $\pm$ 2.7

§ : p&lt;0.05 Bazal değerler ile karşılaştırıldığında,

¥ : p&lt;0.05 Grup II ile karşılaştırıldığında,

‡ : p&lt;0.05 Grup IV ile karşılaştırıldığında.

**Tablo 8.** Grupların ürik asit, total protein, albümin, trigliserid, kolesterol, VLDL, HDL düzeyleri (Ort. ± SD).

	Grup I Meme Ca-Propofol			Grup II Meme Ca-İzofluran			Grup III Nodüler Guatr-Propofol			Grup IV Nodüler Guatr-İzofluran		
	Preop	Perop 1.st	Postop 6. st	Preop	Perop 1.st	Postop 6. st	Preop	Perop 1.st	Postop 6. st	Preop	Perop 1.st	Postop 6. st
Ürik asit (mg/dL)	3.72 ± 1.23	3.80 ± 1.16	3.15 ± 1.0*	4.00 ± 1.30	3.85 ± 1.30	3.59 ± 1.4*	3.92 ± 1.16	3.53 ± 1.12	3.02 ± 0.95	4.63 ± 2.22	4.54 ± 2.17	4.02 ± 2.4*
Totalprotein(g/dL)	6.92 ± 0.45	5.70 ± 0.8*	5.67 ± 0.3*	7.26 ± 0.66	6.02 ± 0.4*¥	6.20 ± 0.6*	7.19 ± 0.89	5.96 ± 0.4*	5.81 ± 1.3*	7.21 ± 0.59	6.01 ± 0.6*	6.40 ± 0.4*¥
Albümin (mg/dL)	3.20 ± 0.8	3.20 ± 0.8*	3.20 ± 0.3*	4.01 ± 0.5	3.56 ± 0.5*¥	3.31 ± 0.4*	3.93 ± 0.6	3.36 ± 0.3*	3.41 ± 0.5*	4.02 ± 0.6	3.50 ± 0.3*	3.70 ± 0.2*¥
TG (mg/dL)	168 ± 94	417 ± 304*	198 ± 174	138 ± 52	152 ± 950	101 ± 56*	123 ± 66	238 ± 104*	103 ± 87	139 ± 50	119 ± 420	100 ± 58*
VLDL (mg/dL)	31 ± 19	74 ± 25*	37 ± 33	26 ± 90	32 ± 19	19 ± 80*	24 ± 12	44 ± 21*	20 ± 16	28 ± 10	25 ± 13	33 ± 10*
Kolesterol (mg/dL)	186 ± 29#	156 ± 29#*	156 ± 23*	233 ± 62	201 ± 53*	186 ± 42*	180 ± 33#	151 ± 25*#	157 ± 25*	197 ± 38	168 ± 38	181 ± 33#
LDL (mg/dL)	110 ± 25	79 ± 40*#	80 ± 32	146 ± 76	134 ± 64	122 ± 50	106 ± 28	67 ± 25*#	97 ± 21	119 ± 39	98 ± 36*+	107 ± 32*
HDL (mg/dL)	46 ± 13	36 ± 10*	39 ± 11*	53 ± 17	46 ± 13*¥	44 ± 13	54 ± 15	42 ± 12*	47 ± 15*	47 ± 90	40 ± 70*¥	48 ± 60*

\* : p< 0.05, Bazal değer ile kıyaslandığında  
# : p< 0.05 Grup II ile kıyaslandığında

¥ : p< 0.05 Grup I ile kıyaslandığında  
+ : p< 0.05 Grup IV ile kıyaslandığında.

1. saatteki değeri II. Gruptan ( $p < 0.05$ ), postoperatif 6. saat değeri ise IV. gruptan düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

Trigliserid ve VLDL değerlerinin her 4 grupta da başlangıç değerleri benzer iken; intraoperatif 1. saatte propofol verilen I ve III. grupta kontrol değerlerine göre anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ) bulundu. Postoperatif 6. saatte ise grup I ve III'ün değerleri bazale göre anlamlı değişiklik göstermezken, grup II ve IV'de bazale göre istatistiksel anlamlı düşme görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

Total kolesterol değerlerinin ölçümünde gruplar arası bazal değerlerde grup II, grup I ve III'den yüksek bulundu. Grup I ve III'ün hem bazal hem de intraoperatif 1. saat ve postoperatif 6. saat ölçümleri grup II'den düşük, ayrıca postoperatif 6. saat ölçümünde grup I'in değeri grup IV'ten düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada, grup I, II ve III'de intraoperatif 1. saat ve postoperatif 6. saat ölçümleri bazal ölçümlerden düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

LDL kolesterol açısından gruplar arası bazal değerlerde farklılık yoktu. Peroperatif 1. saatteki ölçüm değerleri grup II, grup I ve III'den, grup IV ise grup III'den yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada; grup I ve IV'ün intraoperatif 1. saat ve postoperatif 6. saat değerleri, grup III'ün ise 1. saat değeri bazalden düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

Plazma HDL kolesterol açısından gruplar arasında bazal değerler açısından fark yoktu. Peroperatif 1. saatteki ölçüm değerleri grup I'de,

grup II ve IV'den düşük ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmada ise her iki ölçüm zamanındaki değerler bazal değerden düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

## Tartışma

Serbest radikal oluşumu ile temizlenmesi arasındaki dengenin bozulması, yani oksidatif stres; İ-R hasarını da içine alan inflamasyon, karsinogenez, ateroskleroz gibi geniş bir yelpazedeki hastalık grubunda, hücresel hasarın temel sebebi olarak gösterilmektedir.<sup>1-4,10</sup> Oksidatif hasarın farklı pek çok patolojik durumda doku zedelenmesinde rol oynadığının anlaşılmasından sonra pek çok farklı farmakolojik ajan antioksidan özellikleri yönünden değerlendirilmiştir ve bu sırada anesteziğin de antioksidan etkilerinin olup olmadığı yoğun araştırma konusu olmuştur.<sup>3,7-9,15-19</sup>

Ansley ve ark. tarafından, koroner bypass geçiren hastalara izofluran ve propofol ile genel anestezi uyguladıklarında, propofolün eritrositlerde antioksidan kapasiteyi arttırdığını ve miyokard üzerinde İ-R hasarını azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir; aynı çalışmada izofluran böyle bir etki göstermezken, sentetik opioidlerin antioksidan özellikleri hakkında da kesin bir sonuca varılamamıştır.<sup>12</sup> Nielsen ve ark. desfluran ile fentanil karşılaştırdıkları çalışmalarında fentanilin antioksidan sisteme etkisi olmadığını bildirmişlerdir.<sup>24</sup> Ayrıca Kahraman ve ark. ortopedik cerrahide turnike bağlanmasını takiben İ-R hasarının incelenmesini amaçlayan çalışmalarında; tiyopental, izofluran ve fentanil alan grupta preoperatif değerlere göre lipid

peroksidasyon ürünlerinin artması, fentanile bağlı belirgin bir antioksidan etkinin olmadığını düşündürmektedir.<sup>25</sup> Buna karşın aynı çalışmada propofol; lipid peroksidasyon ürünlerinin MDA turnike açıldıktan sonraki reperfüzyon döneminde yükselmesini önlemiştir. Bizim çalışmamızda eşit dozlarda fentanil kullanılarak gruplar arası değerlendirmelerde fentanile bağlanabilecek antioksidan etkinin eşleştirilmesi sağlanmıştır.

Durak ve ark. domuzlarda izofluran verilmesi sonrası renal dokuda yaptıkları ölçümlerde, non-enzimatik süperoksit radikal scavenger aktivite (NSSA), SOD, KAT düzeylerinde azalma, MDA, oksidasyon rezistansı (OR) ve GSH-Px düzeylerinde artma tespit ederek, izofluranın antioksidan etkisinin olmadığını sonucuna varmışlardır.<sup>26</sup>

De La Cruz ve ark.nın in vivo çalışmalarında, hastaların trombosit konsantrasyonlarında lipid peroksidasyon ürünlerinin varlığı değerlendirilmiştir.<sup>16</sup> Çalışmanın sonucunda propofolün tiyopentale kıyasla belirgin antioksidan özelliği olması yanında, propofolün antioksidan aktivitesinin sadece membranlar üzerinde değil, aynı zamanda glutasyon aracılı sistemle de ortaya çıkabileceği sonucuna varılmıştır. De La Cruz ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada da propofolün in vitro sıçan beyni anoksi reoksijenasyon modellerinde, anoksiden önce ve anoksiden sonra, lipid peroksidasyonu önlediğini bulmuşlar ve propofolün serebral vasküler iskemi hastalarının anestezisinde yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>17</sup>

Propofol yağda çözünen yapısı ile lipid membranlarda doğal bir antioksidan olan alfa-tokoferole benzer şekilde, membranlardaki fosfolipidlere bağlanarak, membran yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu inhibe eder ve bu reaksiyonun bir son ürünü olan MDA'nın üretimini azaltır. Propofolün bu etkisinin tamamen intramembraner düzeyde oluşan bir etki olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13,16,17,25,27</sup> Hücre membranı üzerine bu etki in vitro pek çok çalışmada ortaya çıkarılmış olmakla birlikte in vivo olarak ancak eritrositlerde ve trombositlerde gösterilebilmiştir.<sup>13,16</sup>

Çalışmamızda propofol alan gruplarda hem plazma, hem de eritrosit MDA düzeylerinde düşme gözlenmiştir. Propofol meme Ca ve tiroid hastalığında operasyon ile oluşan oksidatif stresi ve buna bağlı lipid peroksidasyonu azaltarak MDA düzeyinin düşmesini sağlamıştır. Plazma MDA düzeyindeki düşme propofol ağırlıklı anestezi verilen grup I ve III'te belirgin olmuştur. Eritrosit MDA değerlerinde propofol verilen gruplarda düşme gözlenirken, izofluran verilen gruplarda yükselme gözlenmiştir; bu bulgular propofolün özellikle dokunun yağda çözünür antioksidan kapasitesine anlamlı bir katkı yaptığı şeklinde yorumlanabilir.

Propofolün bu etkisi hücre mikrozomlarında, araşidonik ve linoleik asitten zengin ortamlarda, karaciğer dokusunda ve farklı dokulardan elde edilen membran ekstraktlarında ve santral sinir sisteminde gösterilmiştir.<sup>12,13,16,28</sup> Ancak neoplastik dokuda yapılan cerrahi girişimlerde etkisi hakkında çok fazla yayın yoktur.<sup>5,21,22</sup> Çalışmamız bu açıdan bir değerlendirme yapmaktadır. Pek çok araştırmada, meme kanserinde glutasyon ile ilişkili enzimler açısından normal doku ile tümoral doku arasında farklılaşmalar olduğu bildirilmiştir ve meme kanserli hastalarda oksidan ve antioksidan belirteçlerin değişimlerinin de diğer kanser tiplerine göre daha fazla olduğu bildirilmektedir.<sup>20,21</sup> Birçok çalışmada meme kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde artış tespit edilmiştir.<sup>21,22</sup> Boyd ve McGuire yaptıkları araştırmada mammografik displazi tespit edilen kadınların üriner MDA düzeylerinde artış ortaya koymuşlardır, ancak bizim çalışmamızdaki dört grubun kontrol değerleri arasında fark gözlenmemiştir.<sup>29</sup>

Gromadzinska ve ark. meme kanserli ve normal dokuda glutasyon ve glutasyon metabolize eden enzimlerin aktivitelerini artmış bulurken; eritrositte glutasyon-s transferaz (GSH-STr) aktivitesi açısından ilişki bulamamışlardır.<sup>20</sup> Biz çalışmamızda, eritrositte GSH-Px düzeyleri açısından 4 grubun bazal değerlerinde malign ve benign gruplar arasında bir ilişki saptamadık; ancak en yüksek değer grup I meme Ca'da ölçüldü. Portakal ve ark. ise meme kanser dokusunda antioksidan durumu

araştırdıkları çalışmalarında tümör dokusunda SOD, GSH-Px, KAT ve MDA düzeyini belirgin olarak artmış bulmuşlardır.<sup>21</sup> Ancak biz çalışmamızda eritrosit bazal SOD değerlerini de 4 grupta benzer bulduk. Ayrıca çalışmamızda plazma total protein, albümin ve ürik asit bazal değerleri de tüm gruplarda benzerdi. Bazal değerlerin farklı çıkması örnek sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Birçok yayında malignite gruplarında görülen antioksidan enzim artışının tümörün bir savunma mekanizması olduğu bildirilmektedir.<sup>21,22</sup> Çalışmamızda tiroid gruplarının incelenen tüm antioksidan parametreler açısından meme Ca<sup>+</sup>lı hastalar ile benzer değerlere sahip olması, tiroid hastalarında da sekonder olarak oluşan doku hasarında da oksidatif stresin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda propofol kullanılan gruplarda plazma MDA düzeylerini özellikle operasyonun 1. saatinde belirgin şekilde azalmış bulduk. Aynı gruplarda eritrosit MDA düzeylerinde de azalma saptadık. Lipid peroksidasyonunun göstergesi MDA'nın propofol ile azalıyor oluşu, bu anestezi ajanının antioksidan özelliğinin olduğunu bildiren çalışmaları destekler yöndedir.<sup>3,11,16,17</sup> İzofluran kullanılan gruplarda da plazma MDA düzeyinde azalma olmasına karşın, eritrosit MDA düzeyinde artış gözlenmesi bu ajanın intramembranar ve intrasellüler düzeyde önemli bir antioksidan etkisi olmadığını gösteren çalışmaları desteklemektedir.<sup>30</sup>

Yapmış olduğumuz kaynak taramasında bizim çalışmamıza benzer, yani insanlarda anestezi ajanlarının neoplastik hasta grubundaki oksidatif strese etkilerini araştıran in vivo bir çalışmaya rastlamadık. Ancak Allaouchiche ve ark. propofol, sevofluran ve desfluran ile genel anestezi uyguladıkları domuzlarda kanda ve bronkoalveoler lavaj sıvısında MDA, SOD, GSH-Px değerlerini incelemişler ve desfluran kullanılan grupta artmış MDA konsantrasyonunun yanı sıra GSH-Px'de de artış bulmuşlardır.<sup>15</sup> Propofol kullandıkları grupta ise tam tersi MDA düzeyleri daha düşük bulunurken, GSH-Px aktivitesinin de azaldığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde propofol gruplarında plazma ve eritrosit MDA düzeylerinde

malign grupta daha fazla olmak üzere azalma olması ve eritrosit GSH-Px değerlerinin de propofol alan gruplarda operasyonun 1. saatinde azalma göstererek, daha sonra da yükselmesi Allaouchiche ve ark.nın hipotezini desteklemektedir. Bu araştırmacılar propofolün ilk olarak, dokuyu muhtemel oksidatif strese karşı koruyan antioksidan havuzu güçlendirmek için GSH-Px aktivitesini inhibe ettiğini, daha sonra oksidatif stres durumu olmadığında GSH-Px aktivitesinin tekrar yükseldiğini bildirmişlerdir.<sup>15</sup>

KAT değerleri propofol gruplarında belirgin olmak üzere, 4 grupta da her 2 dönemde de düşme eğiliminde idi. SOD enzimi organizmadaki önemli biyolojik membranların yapısını ve fonksiyonunu devam ettirebilmeleri için superoksitin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye dismutasyonu reaksiyonunu katalizler ve bu bileşik KAT ve GSH-Px ile katabolize edilir. Yüksek organizmalarda, membranlarda bu mekanizma katalaz yerine büyük ölçüde GSH-Px üzerinden yürür.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda da KAT değerlerinin operasyonun 1. saatindeki düşüşü ve bunun GSH-Px'deki düşüş ile korele olması yukarıdaki mekanizma ile izah edilebilir.

Biz, SOD düzeylerine etki açısından 2 anestezi ajan arasında fark olmadığını ve SOD değerlerinin 4 grupta da genel olarak arttığını gördük. Bu bulgumuz, propofolün antioksidan SOD aktivitesi üzerine etkisinin olmadığını söyleyen çalışmalarla uyumludur.<sup>11,12,15,17,19</sup> Allaouchiche ve ark.nın çalışmasında, propofol ile genel anestezi uygulanan domuzlarda propofolün glutatyon enzim sistemine olan etkilerine SOD'un eşlik etmediğini bulmalarına karşın Boya ve ark.nın, kronik hepatit C'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde yaptıkları incelemelerde oksidatif strese rağmen azalan GSH-Px aktivitesine SOD konsantrasyonlarında artışın eşlik ettiğini bulmuşlardır.<sup>15,31</sup>

Çalışmamızda ayrıca, trigliserid ve VLDL düzeylerinde propofol kullanılan gruplarda daha fazla artma gözledik. Trigliserid ve VLDL düzeylerinde propofol kullanılan gruplarda gözlenen bu yükseklik propofolün emülsifiye edildiği intralipid solüsyonunun gliserol içeriğine bağlıdır. Trigliseridlerin plazma düzeylerinin ölçümü esnasında önce trigliseridler hidrolize edilerek, serbest yağ asiti ve



gliserol fraksiyonları birbirinden ayrıştırılarak açığa çıkan gliserolün ölçümü sonrasında trigliserid düzeyleri indirekt olarak hesaplanır. Ortama serbest gliserol eklenmesi trigliserid ve buna sekonder olarak da VLDL düzeylerinde yalancı yüksek sonuçların çıkmasına yol açabilir.<sup>32</sup> Ayrıca plazma trigliserid, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL değerlerinin incelenmesinde propofol alan gruplarda operasyonun 1. saatinde trigliserid ve VLDL değerlerinde yükselme dışında, diğer tüm lipid fraksiyonlarında her 2 ölçüm periyodunda da düşme gözlenerek, her 2 anesteziğin davranışı benzer şekilde seyretmiştir.

Çalışmamızda saptanan izole trigliserid ve VLDL yüksekliği dışında diğer lipid fraksiyonlarının düşme göstermesi operasyon esnasında ortaya çıkan strese bağlı adrenerejik deşarjın lipidlerin plazma düzeylerinde düşme sağlayıcı etkisi ile açıklanabilir.<sup>6,20</sup> Propofole bağlı olarak lipid fraksiyonlarında endojen bir artış olsaydı bu artışın sadece trigliserid ve VLDL değil LDL, HDL ve sonuç olarak da total kolesterol düzeylerinde gözlenmesi gerekirdi.

Bu çalışmanın sonuçları propofolün cerrahi geçiren hastalarda, izofluran ile karşılaştırıldığında belirgin antioksidan özellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Eritrosit SOD değerleri açısından 2 grup çok farklı davranmamasına karşın, GSH-Px ve KAT düzeyleri propofol grubunda düşmüştür. Bu propofolün antioksidan savunma sistemini güçlendirici etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca propofolün plazma MDA'sındaki düşme etkisinin kanserli grupta daha dramatik oluşu, bu anesteziğin özellikle malign hastaların girişimlerinde tercih edilebileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de farklı ortamlarda farklı dozlarda yapılan çalışmaların çoğunda propofolün antioksidan etkisi gösterilmiş olmasına karşın yine de net sonuç için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Royston D. Free radicals, formation and potential relevance in anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:315-20.
2. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant balance. *Clinical Biochem* 1993;26:351-7.
3. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6 diisopropylphenol) *Br J Anaesth* 1992; 68:613-8.
4. Warner HR. Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Rad Biol Med* 1994;17:249-58.
5. Morris DM, Smith HO, Liu W, et al. Are antioxidant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury ? *Am J Surg* 2000; 180:212-6.
6. Pestaria D, Lorenzo G, Madero R. Metabolic pattern and lipid oxidation during abdominal surgery: Midazolam versus propofol. *Anaesth Analg* 1996;83:837-13.
7. Tong IX, Welglicki B. Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Circ Res* 1990;66:1449-51.
8. Kang MY, Tsuchiya M, Packaer L, Manabe M. In vitro study on antioxidant potential of various drugs used in the perioperative period. *Acta Anaesthiol Scand* 1998;42:4-12.
9. Mantle D, Eddeb F, Areni K, et al. Comparative antioxidant potential of anaesthetics and perioperative drugs in vitro. *Clin Chim* 2000;301:41-53.
10. Zimmerman B, Granger DN. Mechanism of reperfusion injury. *Am J Med Sci* 1994;307:284-92.
11. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol App Pharmacol* 1994;129:163-9.
12. Ansley DM, Sun J, Visser WA, et al. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans. *Can J Anaesth* 1999;46:641-8.
13. Ansley DM, Lee J, Godin DV, et al. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* 1998;45:233-9.
14. Ansley D. Ischaemia-reperfusion: Time to increase our awareness during anaesthesia. *Can J Anaesth* 1988;43:195-8.
15. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93:981-5.
16. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anaesth Analg* 1999;89:1050-5.
17. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez De La Cuesta F. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998;136-44.
18. De La Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez De La Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat . *Anaesth and Analg* 1998;87:1141-6.
19. Sayın MM, Ozatamer O, Tasoz R, Kiline K, Unal N. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br J Anaesth* 2002;89:242-6.
20. Gromadzniska J, Wasowicz W, Andrijewski, et al. Glutathione and glutathione metabolizing enzymes in tissue and blood of breast cancer patients. *Neoplasma* 1997;1: 44-51.

21. Portakal O, Ozkaya O, Inal ME, et al. Coenzyme Q10 Concentration and antioxidant status in tissue of breast cancer patients. *Clin Biochem* 2000;33:279-84.
22. Ray G, Batra S, Shukla NK, et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:163-70.
23. İscan M, Çoban T, Bülbül D, Eke BC, Aygörmez S, Berberoğlu U. Xenobiotic metabolizing and antioxidant enzymes in normal and neoplastic human breast tissue. *Eur J Drug Met* 1998;23:397-500.
24. Nielsen VG, Baird MS, Mc Adams ML, Freeman BA. Desflurane increases pulmonary alveolar-capillary membrane permeability after aortic occlusion-reperfusion in rabbits: Evidence of oxidant-mediated lung injury. *Anesthesiology* 1998;88:1524-34.
25. Kahraman S, Kılınç K, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997;78:279-81.
26. Durak I. Isoflurane impairs antioxidant defence system in guinea pig kidney. *Can J Anaesth* 1999;46:797-802.
27. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:54-60.
28. Daskalopoulos R, Korcak J, Farhangkhgoee P, Karmazyn M, Gelb AW, Wilson JX. Propofol protection of sodium-hydrogen exchange activity sustains glutamate uptake during oxidative stress. *Anaesth Analg* 2001;93:1199-204.
29. Boyd NF, McGuire V. Evidence of lipid peroxidation in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Cancer Lett* 1990;50:31-7.
30. Schlack W, Preckel B, Stunnecke D, Thamer V. Effects of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998;81:913-9.
31. Boya P, de la Pena A, Belouqui O, et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:808-14.
32. Knust G, Böhrer H. Serum triglyceride levels and propofol infusion. *Anesthesia* 1995;50:1101.