

PROPOFOLÜN NORMAL VE HİPERKOLESTEROLEMİK TAVŞAN İZOLE KALBİNE ETKİLERİ

Sermin ÖZTEKİN*, Şule KALKAN**, Deniz ÖZZEYBEK*,
Yeşim TUNÇOK**, Hülya GÜVEN**, Zahide ELAR*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Bu deneysel çalışma, propofolün normal ve hiperkolesterolemik tavşan izole kalbine etkilerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. 35 Yeni Zelanda tavşanı deney hayvanı olarak kullanıldı. Bunlardan normal diyetle beslenen 5 tavşanın izole kalbinde, propofolün çözücüsü olan intralipidin etkileri çalışıldı. Diğerleri herbiri 15'er tavşandan oluşmak üzere iki gruba ayrıldı. Bir grup (Kontrol Grubu) (n=15) standart diyetle, diğer grup (Hiperkolesterolemi Grubu) (n=15) kolesterolden zengin diyetle beslendi. İzole kalp preparatları Langendorff düzeneğinde sabit akım sağlanarak Krebs-Henseleit bikarbonat solüsyonu ile perfüze edildi. Sol ventrikül basıncı (SVB) ve kalp atım hızına (KAH) ait "Başlangıç Değerleri" ölçüldü. Gerek Kontrol Grubu, gerekse Hiperkolesterolemi Grubu, propofolün farklı konsantrasyonlarının uygulandığı ve her biri 5 hayvandan oluşan 3 alt gruba ayrıldı. Kontrol Grubu'nda ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda 25 µM (n=5), 50 µM (n=5) ve 100 µM (n=5) konsantrasyonda uygulanan propofolün SVB'nda oluşturduğu değişiklikler değerlendirildi.

Kontrol Grubu'nda propofolün SVB'nda doza bağımlı bir inhibisyon oluşturduğu izlendi. Bu değişiklik en çok 100 µM propofol uygulananlarda izlendi. Hiperkolesterolemi grubu'nda SVB'nda izlenen etkiler anlamlı değildi. Bu bulgular, supraterepötik doz olarak kabul edilen bu konsantrasyonun protektif bir etki oluşturmuş olabileceği şeklinde yorumlandı.

Anahtar sözcükler: Anestezi, propofol, hiperkolesterolemi, tavşan izole kalbi.

SUMMARY

This experimental study aims to evaluate the effects of propofol on hypercholesterolemic and normal isolated rabbit heart. Thirty-five New Zealand rabbits were the experiments. Of five were fed with standard diet and studied to determine if the effects of intralipid. The rest of the animals were divided in two groups composed of fifteen rabbits. One group was fed with standard diet while the other received high cholesterol diet. Isolated rabbit hearts were perfused Krebs-Henseleit bicarbonate buffer at a constant flow rate according to Langendorff's Technique. Left ventricular pressures (LVP) and heart rate (HR) baseline values were measured. Both standard and high cholesterol received groups were divided in three groups composed of five animals. Each group were infused with different concentrations of propofol (25 µM, 50µM and 100µM) to evaluate concentration dependent effects on normal and hypercholesterolemic isolated rabbit hearts.

LVP showed concentration dependent inhibition on control group. The observation was significant in 100 µM infused group. LVP did not show significant inhibition on hypercholesterolemic group. We concluded that the concentration accepted as supratherapeutic dose of propofol might cause protective effects on the hypercholesterolemic isolated rabbit heart.

Key words: Anaesthesia, propofol, hypercholesterolemia, isolated rabbit heart.

Intravenöz bir anestezik ajan olan propofol (2,6-diisopropylphenol), hızlı başlayan ve süratle ortadan kalkan sedatif ve hipnotik etkileri nedeniyle benzersiz bir farmakokinetik profile sahiptir (1). Bu avantajlara karşın, propofol ile sağlanan anestezi induksiyonuna genellikle sistemik arter basıncında bir azalmanın eşlik

ediyor olması, bu etkinin vasküler ve kardiyak mekanizmalarını açıklamaya yönelik birçok çalışmayı tetiklemiştir (2,3).

Hemodinamik etkinin kardiyak mekanizmasını araştıran çalışmaların çelişkili sonuçlar sergilediği gözlenmektedir. Propofolün negatif inotropik etki oluşturduğunu telkin eden

araştırmalara karşın (4,5), propofol uygulaması sırasında sol ventrikül fonksiyonunun korunduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (3,6). Sonuçlardaki çelişkilere karşın, klinik olarak en çarpıcı mesaj, propofol uygulaması sırasında sistemik arter basıncında gözlenen düşüşün ciddi iskemik kalp hastalığı varlığında miyokardiyal iske mi veya enfarkta yol açabileceğine yönelik uyarılardır (3).

İnsanlardaki ciddi iskemik kalp hastalığına benzer bir tablonun aterosjenik diyetlerle hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlarda taklit edilebileceği gösterilmiştir (7,8).

Bu çalışmada, normal ve hiperkolesterolemik tavşanların izole kalplerinde propofolün sol ventrikül basıncına (SVB) ve kalp atım hızına (KAH) etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirdiğimiz çalışmada, ağırlıkları 1500-2000 g arasında olan 35 Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı.

Normal diyetle beslenen 15 tavşan ile Kontrol Grubu oluşturuldu. Xin-Liang ve ark.'nın (9) tanımladıkları yöntem uyarınca çalışma öncesinde bir ay süreyle her gün %1 oranında kolesterol içeren standart yem ile beslenen 15 tavşan ise Hiperkolesterolemi Grubu'na dahil edildi.

Deney günü tavşanın kan kolesterol düzeyi Hitachi 747 *autoanalyser*'i kullanılarak enzimatik yöntemle saptandı. Çalışma öncesinde, deney sırasında pıhtı formasyonu ve

koroner arterlerde tromboz oluşmasını önlemek amacıyla İV 1000 İ.U/kg heparin uygulandı.

İV yolla uygulanan 60mg/kg tiyopental sodyumla sağlanan anestezi indüksiyonunun ardından torakotomi yapıldı; kalp, çevresindeki perikard ve bağ dokusundan temizlendi. Aort, kalpten olabildiğince uzak noktadan kesildi. Derhal heparinli soğuk perfüzyon sıvısı içine alınan kalp, aortadan Langendorff düzeneğine asıldı. Perfüzyona başlamadan önce pulmoner arter bir insizyonla açıldı ve sağ ventrikülün, koronerlerden boşalan perfüzyonla şişmesi önlendi. Koronerlerin yapay perfüzyonu için, % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile oksijenlendirilmiş 37°C sıcaklığındaki Krebs-Henseleit bikarbonat perfüzyon solüsyonu kullanıldı. Miyokard kontraktilesimin göstergesi olan SVB'ni ölçmek için, sol atriyumdan geçirilerek sol ventriküle yerleştirilen bir lateks balondan yararlanıldı. SVB ve KAH'ndaki değişiklikler bir basınç transduseri aracılığıyla poligrafa (Grass poligraf Model 7F) kaydedildi. 10 dk. süreyle sabit basınçta (55-60 mm-Hg) sürdürülen perfüzyonun ardından, sabit akımla (30 ml/dk) perfüzyona geçildi (10). 20 dk'lık stabilizasyon periyodunun ardından "Başlangıç Değeri" olarak kabul edilen verilerin kaydedilmesiyle deneye başlandı.

15 hayvan içeren Kontrol Grubu, propofolün farklı dozlarının uygulandığı ve her biri 5 hayvan içeren 3 alt gruba ayrıldı. Bu amaçla 25 µM (n=5), 50 µM (n=5) ve 100 µM (n=5) konsantrasyonlardaki propofol, 1 saat süreyle bir infüzyon pompası aracılığı ile (Harvard Apparatus, UK) aort kanülünden 0.5 ml/dk'lık

bir hızla infüze edildi. Bu süre boyunca her 10 dk'da bir SVB ve KAH kaydedildi.

Hiperkolesterolemi Grubu'nu oluşturan 15 tavşanda da aynı protokole uyuldu; 25 µM (n=5), 50 µM (n=5) ve 100 µM (n=5) konsantrasyonda propofolün denendiği 3 alt grup oluşturuldu.

Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu dışında, normal diyetle beslenen 5 tavşanın aynı yöntemle hazırlanan izole kalbinde, propofolün çözücüsü olan intralipidin etkileri araştırıldı. Intralipidin tek başına uygulandığı bu 5 tavşan izole kalbinde, 100 µM propofolün içerdiğine eşdeğer intralipid konsantrasyonu kullanıldı.

Verilerin analizinde varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc testler (TUKEY-KRAMER) kullanıldı (Graphpad Instat V2.05a-1994). Bulgular Ortalama (Ort.) ± Standart Hata (SH) şeklinde gösterildi. $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Normal diyetle beslenen tavşanlarda 24 ile 34 mg/dl arasında değişen (29.45 ± 5 mg/dl) kan kolesterol düzeylerine karşın, Hiperkolesterolemi Grubu'na katılan hayvanlarda kan kolesterol seviyelerinin 1488.6 ± 204.7 mg/dl olduğu belirlendi.

Stabilizasyon periyodunun ardından "Başlangıç Değeri" olarak saptanan SVB'nin Kontrol Grubu'nda 76.2 ± 4.2 mm-Hg, Hiperkolesterolemi Grubu'nda ise 73.5 ± 2.6 mm-Hg olduğu belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Benzer şekilde, "Başlangıç Değeri" olarak

saptanan KAH'nın Kontrol Grubu'nda 170.5 ± 5.8 atım/dk; Hiperkolesterolemi Grubu'nda ise 155.0 ± 9.1 atım/dk olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Propofolün Sol Ventrikül Basıncına Etkileri:

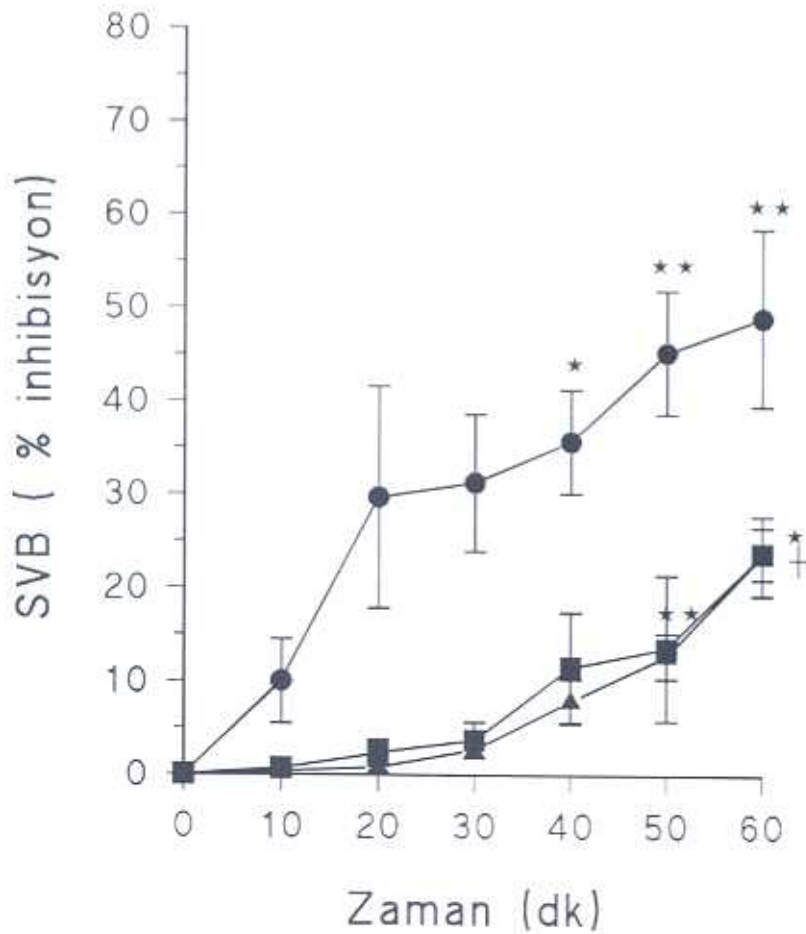
Kontrol Grubu'nda ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda yer alan tavşan izole kalplerinde 25 µM, 50 µM ve 100 µM konsantrasyonda uygulanan propofolün SVB'nda "Başlangıç Değeri" ne kıyasla oluşturduğu değişiklikler "% inhibisyon" olarak değerlendirildi.

Kontrol Grubu'nda SVB'nda "Başlangıç Değeri"ne kıyasla oluşan inhibisyonun 25 µM propofol alt grubunda 60.dk'da ($p < 0.05$); 50 µM propofol alt grubunda 50. ve 60. dk'larda ($p < 0.01$, $p < 0.001$); 100 µM propofol alt grubunda ise 40., 50. ve 60. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$) boyutlara ulaştığı belirlendi (Şekil 1). Bu sonuçlar propofolün normal tavşan izole kalbinde konsantrasyon artışı ile SVB'nda daha erken döneme kayan bir inhibisyon oluşturduğu şeklinde yorumlandı.

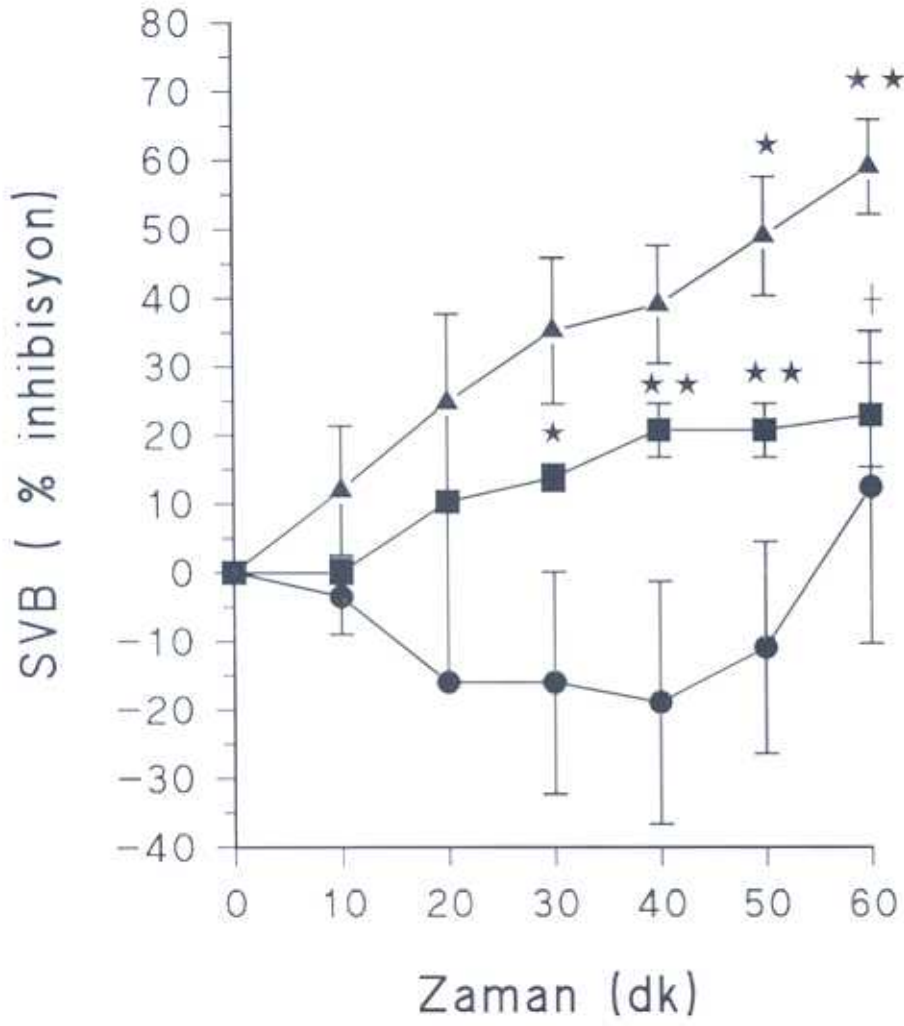
Hiperkolesterolemi Grubu'nda ise SVB'nda "Başlangıç Değeri"ne kıyasla oluşan inhibisyonun 25 µM propofol alt grubunda 30., 40., 50. ve 60. dk'larda (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ ve $p < 0.001$); 50 µM propofol alt grubunda 50. ve 60. dk'larda (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı boyutlara ulaştığı belirlendi. Ancak, 100 µM propofol alt grubunda SVB'nda "Başlangıç Değeri"ne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon

gelişmediği saptandı ($p>0.05$) (Şekil 2). 25 μM ve 50 μM propofol alt grupları birlikte değerlendirildiğinde, hiperkolesterolemik tavşan izole kalbinde SVB'nda ortaya çıkan inhibisyonun konsantrasyon artışı ile daha geç dönemlere kaydığı gözlemlendi. Ayrıca, bu çalışmada uygulanan en yüksek konsantrasyonla oluşturulan 100 μM propofol alt grubuna ait

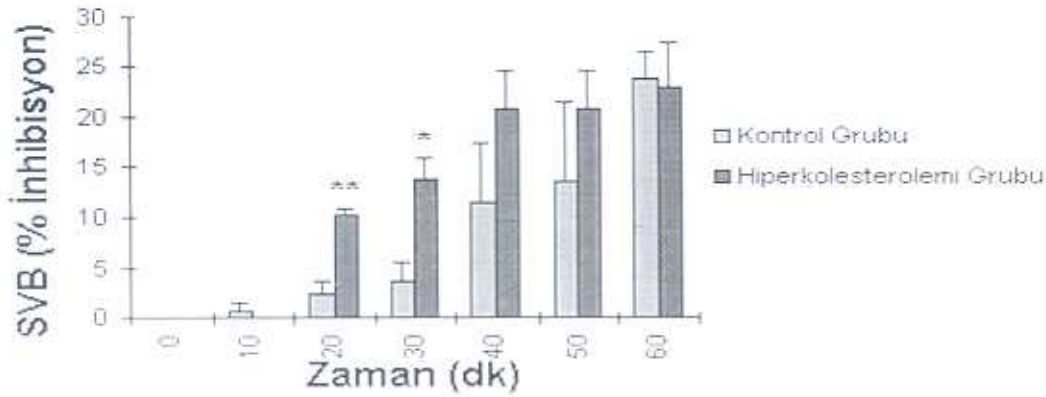
veriler ise, SVB'nda gözlenen değişimin istatistiksel olarak anlamsız boyutlara indirildiği şeklinde yorumlandı. Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu arasında yapılan karşılaştırma 25 μM propofol ile SVB'nda oluşan inhibisyon yönünden sadece 20. ve 30. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptandı ($p<0.01$ ve $p<0.05$) (Şekil 3a).



Şekil 1: Kontrol Grubu'nda SVB'da başlangıç değerine kıyasla oluşan inhibisyon (■) 25 μM propofol, (▲) 50 μM propofol, (●) 100 μM propofol (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, † $p<0.001$).



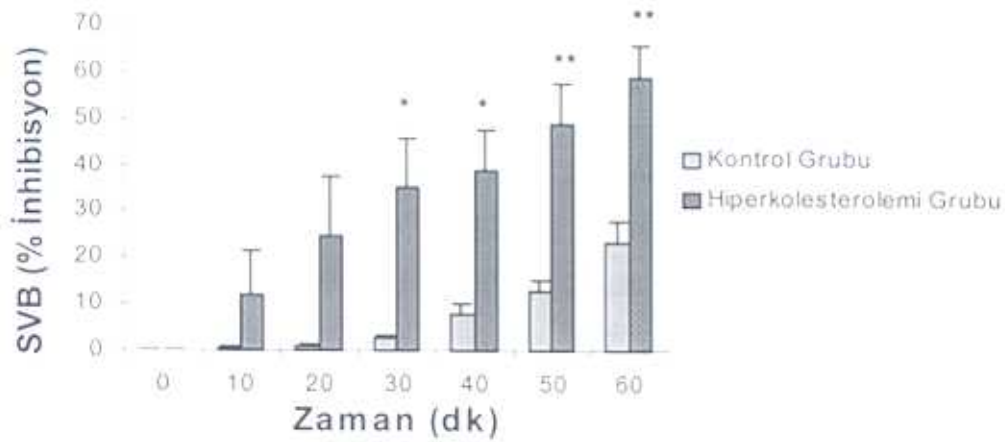
Şekil 2: Hiperkolesterolemi Grubu'nda SVB' de başlangıç değerine kıyasla oluşan inhibisyon (■) 25 µM propofol, (▲) 50 µM propofol, (●) 100 µM propofol (* p<0.05, **p<0.01, + p<0.001).



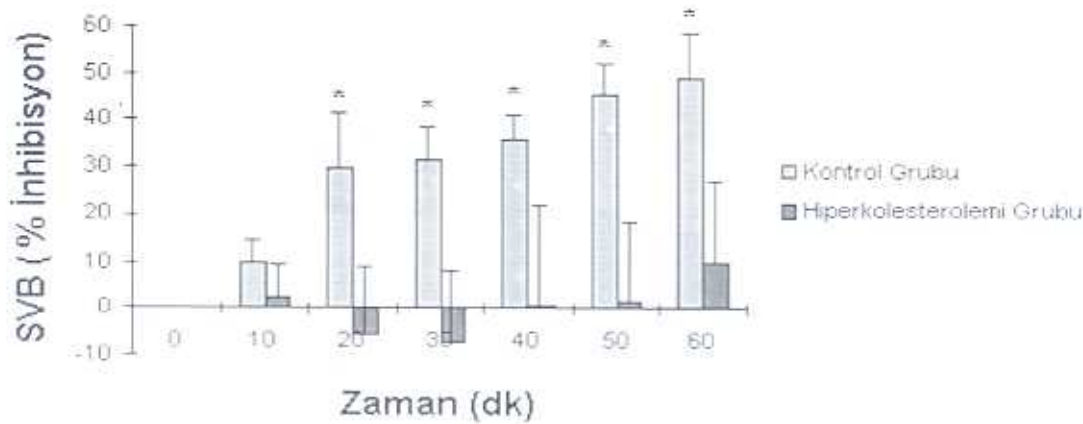
Şekil 3a: Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda 25 µM propofol ile SVB' de oluşan değişiklikler (* p<0.05, ** p<0.01).

50 µM konsantrasyonda uygulanan propofolün ise, Kontrol Grubu'ndaki normal tavşan izole kalbine kıyasla, Hiperkolesterolemi Grubu'nda SVB'nda 30., 40., 50. ve 60. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bir inhibisyon oluşturduğu belirlendi (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.01$) (Şekil 3b). 100 µM propofol ile Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu arasında SVB'nda

oluşan değişiklikler yönünden, ilacın uygulanmasını izleyen 20.dk'dan itibaren ortaya çıkan ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir fark saptandı ($p<0.05$) (Şekil 3c). Bu sonuç, 100 µM propofolün normal tavşan izole kalbinde maksimum derecede inhibisyon oluşturduğu; buna karşın, hiperkolesterolemik tavşan izole kalbinde anlamlı bir inhibisyona yol açmadığı şeklinde yorumlandı.



Şekil 3b: Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda 50 µM propofol ile SVB' da oluşan değişiklikler (* $p<0.05$, ** $p<0.01$).



Şekil 3c: Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda 100 µM propofol ile SVB' da oluşan değişiklikler (* $p<0.05$).

Propofolün Kalp Atım Hızına Etkileri:

Kontrol Grubu ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda yer alan tavşan izole kalplerinde 25 µM, 50 µM ve 100 µM konsantrasyonda uygulanan propofolün KAH'nda, "Başlangıç Değeri"ne kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptandı (p>0.05).

Intralipidin Sol Ventrikül Basıncı ve Kalp Atım Hızına Etkileri:

Propofolün çözücüsü olan intralipidin etkilerinin araştırıldığı 5 normal tavşan izole kalbinde 1 saatlik izlem süresince SVB ve KAH'nda "Başlangıç Değeri"ne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

1980'li yılların başında klinik uygulama alanına giren ve giderek daha yaygın bir kullanım alanı bulan propofolün, miyokardiyal kontraktilite üzerine etkileri hala tartışılmaktadır (11). İlacın intrinsek kontraktilite üzerine etkilerinin saptanmasında *in vitro* araştırmaların yarar sağlayabileceğini belirten çalışmacılar, bu tür bir yaklaşımla elde edilecek verilerin de çelişkili olabileceğine dikkati çekmişlerdir. Çelişkinin büyük olasılıkla eksperimental protokoldeki farklılıklardan kaynaklandığını; bikarbonat içeren perfüzyon solüsyonlarının kullanıldığı veya perfüzyon sıvısının kan içerdiği izole kalp çalışmalarında oksijen sunumu ve miyokardiyal metabolizma açısından farklı fizyolojik koşulların ortaya çıktığını vurgulamışlardır (12).

Propofolün IV yolla uygulanan indüksiyon dozlarını takiben maksimum plazma konsantrasyonunun 44-50 µM'e ulaştığı; idame

döneminde ise stabil plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 10-20 µM olduğu bildirilmiştir (13,14,15). Bikarbonat içeren perfüzyon solüsyonunun kullanıldığı tavşan izole kalbinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada Kontrol Grubu'nda ve Hiperkolesterolemi Grubu'nda 25 µM propofol ile oluşturulan alt gruplarla, idame dönemi için bildirilen stabil plazma konsantrasyonlarının; 50 µM propofol ile oluşturulan alt gruplarda indüksiyon dozunun izleyen maksimum plazma konsantrasyonunun; 100 µM propofol ile oluşturulan alt gruplarda ise supratherapötik bir konsantrasyon oluşturulması amaçlanmıştır.

Literatürde normal tavşan izole kalbinde propofolün intrinsek kontraktilite üzerine etkilerinin araştırıldığı iki *in vitro* çalışmaya ulaşılmıştır (12,16). Bu araştırmalardan birinde kan içeren perfüzyon sıvısı kullanan Baron ve ark (16), propofolün yüksek konsantrasyonlarda bile miyokardiyal kontraktiliteyi etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Bikarbonat içeren perfüzyon solüsyonu kullanan Mouren ve ark (12) ise 30 µM ve 100 µM konsantrasyonda propofolün SVB'ni anlamlı şekilde azalttığını KAH'nda ise anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını saptamışlardır. Aynı çalışmada, propofolün 300 µM ve 1000 µM gibi supratherapötik konsantrasyonlarının miyokardiyal oksijen tüketiminde anlamlı bir değişikliğe yol açmaksızın koroner kan akımını arttırdığını belirlemişlerdir.

Çalışmamızda Kontrol Grubu'nda 25 µM, 50

μM ve $100 \mu\text{M}$ propofol ile SVB'nda anlamlı boyutlarda inhibisyon oluşması, KAH'nda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş olması normal tavşan izole kalbinde elde ettiğimiz verilerin Mouren ve ark.'nın(12) sonuçları ile uyumlu olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Azuma ve ark.'nın (17) kobay kalbinden sağlanan izole papiller kasta; Hebbar ve ark.'nın (18) domuz izole sol ventrikülünde; Stowe ve ark.'nın (5) kobay izole kalbinde propofol ile yaptıkları *in vitro* araştırmalarda ortaya koydukları "negatif inotropik" etki, çalışmamızda SVB'nda inhibisyon şeklinde ortaya çıkmıştır. Cook ve Housmans (19) propofolün, mekanizması henüz tümüyle açıklanmamış olan "negatif inotropik" etkisinin, transsarkolemmal Ca^{++} akımındaki azalmaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Intralipidin etkilerinin araştırıldığı 5 normal tavşan izole kalbinden elde ettiğimiz sonuçlar, propofolün "negatif inotropik" etkisinden intralipidin sorumlu olmadığını savunan çalışmaların verilerini destekler niteliktedir (12,20).

Literatürde hiperkolesterolemili deneklerde propofol ile gerçekleştirilmiş *in vivo* veya *in vitro* bir araştırmaya rastlanmamıştır. Hiperkolesterolemik tavşan izole kalbinde SVB'nda ortaya çıkan inhibisyonun propofol konsantrasyonunun $25 \mu\text{M}$ 'den $50 \mu\text{M}$ 'e çıkması ile daha geç dönemlere kayması, SVB'nda gözlenen değişimin $100 \mu\text{M}$ propofol ile istatistiksel olarak anlamsız boyutlara indirgenmesi dikkati çeken çarpıcı bir sonuç olarak yorumlanmıştır.

$10 \mu\text{M}$, $30 \mu\text{M}$ ve $100 \mu\text{M}$ konsantrasyonda uygulanan propofolün izole sıçan kalbinde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkilerini araştıran Ko ve ark. (20), global miyokardiyal iskemi öncesinde ve sırasında uygulanan $100 \mu\text{M}$ propofolün iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde protektif bir etki oluşturduğunu saptamışlardır. Söz konusu protektif etkinin, $100 \mu\text{M}$ konsantrasyonda uygulanan propofolün koroner kan akımını arttırmasına; iskemi-reperfüzyonun neden olduğu mekanik, biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri kontrol altına almasına ve serbest oksijen radikalleri üzerine inhibitör bir etki oluşturmaya bağlamışlardır.

Sıçan izole kalbinde hidrojen peroksitle oluşturulan miyokardiyal hasarın propofol tarafından azaltılıyor olması, ilacın antioksidan etkili E vitaminine benzeyen kimyasal yapısıyla açıklanmaya çalışılmıştır (10). *In vitro* çalışmalarda propofolün supratherapötik dozlarının koroner kan akımında sağladığı artışın, endotelten bağımsız olarak vazodilatasyon oluşturmaya ve bir Ca^{++} kanal blokörü gibi davranmasına (21) veya vasküler düz kasın miyojenik yanıtını kontrol altına almasına bağlı olabileceği (22) görüşü savunulmuştur.

Çalışmadan sağlanan en çarpıcı veri, normal tavşan izole kalbinde maksimum inhibisyona neden olan supratherapötik konsantrasyonun, hiperkolesterolemik tavşan izole kalbinde istatistiksel olarak anlamsız düzeyde kaldığı belirlenen minimal bir değişime yol açıyor olmasıdır. Elde edilen veriler doğrultusunda hiperkolesterolemik tavşan izole kalbinde,

supraterapötik propofol konsantrasyonu ile ortaya çıkan bu "protektif etki"nin miyokardiyal performansı yansıtan mekanik, metabolik,

histopatolojik parametreleri ve daha fazla doz seçeneğini içeren ileri çalışmalarla araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Smith I, White P.F, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. Review article. *Anesthesiology* 1994;81:1005-1043.
2. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986;58:969-975.
3. Lepage JM, Pinaud ML, Helias JH, Juge CM, Cozian AY, Farinotti R, Souron RJ. Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patient with coronary artery disease. Assessment with radionuclide approach. *Anesth Analg* 1988;67:949-955.
4. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison to thiopental: Assessment with transesophageal echographic approach. *Anesth Analg* 1991;72:28-35.
5. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992;74:547-558.
6. Phillips AS, McMurray TJ, Mirakhur RK, Gibson FM, Elliott P. Propofol-fentanyl anaesthesia in cardiac surgery: a comparison in patients with good and impaired ventricular function. *Anaesthesia* 1993;48:661-663.
7. Guyton AC, Hall JE. Lipid metabolism. In: *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, P 865-876.
8. Kennedy PC, Palmer N, Jubb KVF. Pathology of domestic animals. Vol III. Academic Press; 1985. 36.
9. Xin-Liang MA, Tian-Li Y, Bernard LL, Fank CB, Theodore AC, Robert RR, Giora ZF. Carvedilol, a new beta adrenoreceptor blocker and free radical scavenger, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:128-136.
10. Kokita N, Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 1996;84:117-127.
11. Tramer MR, Moore RA, Mc Quay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997;78:642-651.
12. Mouren S, Baron JF, Albo C, Szekely B, Arthaud M. Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 1994;80:634-641.
13. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:144-148.
14. Glass PSA, Markham K, Ginsberg B, Hawkins ED. Propofol concentrations required for surgery. *Anesthesiology* 1989;71:A275.
15. Sear JW, Shaw I, Wolf A, Kay NH. Infusions of propofol to supplement nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:18-22.
16. Baron JF, Soughir S, Arthaud M, Mouren S, Viars

- P. Effects of propofol on coronary circulation and myocardial performance of an isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 1990; 73:A561.
17. Azuma M, Matsumura C, Kemmotsu O. Inotropic and electrophysiologic effects of propofol and thiamylal in isolated papillary muscles of the guinea pig and the rat. *Anesth Analg* 1993;77:557-563.
18. Hebbur L, Dorman BH, Clair MJ, Roy RC, Spinale FG. Negative and selective effects of propofol on isolated swine myocyte contractile function in pacing-induced congestive heart failure. *Anesthesiology* 1997;86:649-659.
19. Cook DJ, Housmans PR. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1994;80:859-871.
20. Ko HS, Yu CW, LeeSK, Choe H, Ja Chung M, Gean Kwak Y, Wan Chae S, Sun Song H. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1997;85:719-724.
21. Chang KSK, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca²⁺ channel blocker. *Anesth Analg* 1993;76:24-32.
22. MacPherson RD, Rasiyah RL, MacLeod IJ. Propofol attenuates the myogenic response of vascular smooth muscle. *Anesth Analg* 1993;76:822-829.