



ARTÍCULO CIENTÍFICO

## Efectos del mantenimiento de varias anestésicas sobre los niveles séricos de selenio, cobre, cinc y hierro y la capacidad antioxidante



Mehmet Akın<sup>a</sup>, Hilal Ayoglu<sup>a,\*</sup>, Dilek Okyay<sup>a</sup>, Ferruh Ayoglu<sup>b</sup>, Abdullah Gür<sup>a</sup>, Murat Can<sup>c</sup>, Serhan Yurtlu<sup>a</sup>, Volkan Hancı<sup>a</sup>, Gamze Küçükosman<sup>a</sup> e Işıl Turan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación, Bülent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquía

<sup>b</sup> Departamento de Salud Pública, Bülent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquía

<sup>c</sup> Departamento de Bioquímica, Bülent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquía

Recibido el 9 de marzo de 2014; aceptado el 9 de abril de 2014

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Propofol;  
Desflurano;  
Sevoflurano;  
Selenio;  
Cinc;  
Capacidad  
antioxidante

### Resumen

**Justificación y objetivos:** Investigar los efectos del mantenimiento de sevoflurano, desflurano y propofol sobre los niveles séricos de selenio, cobre, cinc, hierro y malondialdehído, las medidas de glutatión peroxidasa y la capacidad antioxidante.

**Métodos:** Fueron ubicados en 3 grupos 60 pacientes programados para cirugía unilateral de miembros inferiores, realizada con torniquete bajo anestesia general. Fueron recogidas muestras de sangre para determinar los niveles séricos basales de selenio, cobre, cinc, hierro, malondialdehído y glutatión peroxidasa. La anestesia fue inducida con 2-2,5 mg/kg<sup>-1</sup> de propofol, 1 mg/kg<sup>-1</sup> de lidocaína y 0,6 mg/kg<sup>-1</sup> de rocuronio. En el mantenimiento de la anestesia, bajo gas portador de 50% de O<sub>2</sub> y 50% de N<sub>2</sub>O (4 L/min<sup>-1</sup>), sevoflurano a 1 CAM fue administrado al grupo S; y desflurano a 1 CAM al grupo D y bajo gas portador en mezcla de 50% O<sub>2</sub> y 50% aire (4 L/min<sup>-1</sup>), 6 mg/kg/h<sup>-1</sup> de propofol y 1 μg/kg/h<sup>-1</sup> de fentanilo fueron administrados al grupo P. En el postoperatorio se recogieron de nuevo muestras de sangre.

**Resultados:** Solamente en los grupos S y P los niveles de malondialdehído disminuyeron en las 48 h del postoperatorio; los niveles de glutatión peroxidasa aumentaron en comparación con los valores basales. Los niveles de selenio disminuyeron en el grupo S y en el grupo P, los niveles de cinc disminuyeron en el grupo P, los de hierro disminuyeron en todos los grupos y no hubo alteración en los niveles de cobre en ningún grupo en el período postoperatorio.

**Conclusión:** De acuerdo con los marcadores de malondialdehído y glutatión peroxidasa, llegamos a la conclusión de que el mantenimiento de la anestesia general con propofol y sevoflurano

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [periyoglu@yaho.com](mailto:periyoglu@yaho.com) (H. Ayoglu).

activó el sistema antioxidante contra el estrés oxidativo y el uso de desflurano no tuvo efectos sobre el estrés oxidativo y el sistema antioxidante.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Propofol;  
Desflurane;  
Sevoflurane;  
Selenium;  
Zinc;  
Antioxidant capacity

## Effects of various anesthesia maintenance on serum levels of selenium, copper, zinc, iron and antioxidant capacity

### Abstract

**Background and objectives:** In this study, we aimed to investigate the effects of sevoflurane, desflurane and propofol maintenances on serum levels of selenium, copper, zinc, iron, malondialdehyde, and glutathion peroxidase measurements, and antioxidant capacity.

**Methods:** 60 patients scheduled for unilateral lower extremity surgery which would be performed with tourniquet under general anesthesia were divided into three groups. Blood samples were collected to determine the baseline serum levels of selenium, copper, zinc, iron, malondialdehyde and glutathion peroxidase. Anesthesia was induced using 2-2.5 mg/kg<sup>-1</sup> propofol, 1 mg/kg<sup>-1</sup> lidocaine and 0.6 mg/kg<sup>-1</sup> rocuronium. In the maintenance of anesthesia, under carrier gas of 50:50% O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>O 4 L/min<sup>-1</sup>, 1 MAC sevoflurane was administered to group S and 1 MAC desflurane to group D; and under carrier gas of 50:50% O<sub>2</sub>:air 4 L/min<sup>-1</sup> 6 mg/kg/h<sup>-1</sup> propofol and 1 μg/kg/h<sup>-1</sup> fentanyl infusion were administered to group P. At postoperative blood specimens were collected again.

**Results:** It was observed that only in group S and P, levels of malondialdehyde decreased at postoperative 48th hour; levels of glutathion peroxidase increased in comparison to the baseline values. Selenium levels decreased in group S and group P, zinc levels decreased in group P, and iron levels decreased in all three groups, and copper levels did not change in any groups in the postoperative period.

**Conclusion:** According to the markers of malondialdehyde and glutathion peroxidase, it was concluded that maintenance of general anesthesia using propofol and sevoflurane activated the antioxidant system against oxidative stress and using desflurane had no effects on oxidative stress and antioxidant system.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introducción

El objetivo de las prácticas de anestesia general es disminuir las condiciones potencialmente perjudiciales para el organismo al nivel más bajo y conducir la anestesia de modo eficaz. Durante la anestesia general, el estrés a causa de la anestesia y de la cirugía y los mecanismos de defensa inmunológicos pueden ser interrumpidos y los macrófagos causan la liberación de oxígeno libre hacia el medio ambiente al inducir una reacción inflamatoria. Esos radicales conducen a la formación de metabolitos tóxicos, como el malondialdehído (MDA), al causar daños celulares con la preoxidación de lípidos<sup>1,2</sup>.

El MDA es usado como un indicador indirecto de los daños oxidantes, cuyo nivel puede ser detectado en la circulación sistémica, y como un marcador de lesión de isquemia-reperusión<sup>3</sup>.

Las enzimas antioxidantes, tales como la glutatión peroxidasa (GPx), la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, tienen un rol de mecanismo de defensa del cuerpo contra la lesión tisular causada por las especies reactivas de oxígeno<sup>4</sup>. La actividad de esas enzimas depende de las tasas de síntesis y degradación de los radicales libres, de la nutrición y de la condición de los oligoelementos.

Ellos tienen un papel de cofactor esencial en la limpieza de los radicales libres de oxígeno de los sistemas antioxidantes<sup>5,6</sup>.

El torniquete es usado para disminuir el sangrado en cirugía de la extremidad, y la presencia de lesión de isquemia-reperusión causada por radicales libres de oxígeno relacionada con la aplicación del torniquete quedó demostrada en estudios anteriores<sup>7</sup>. Se ha estudiado el uso de inmunosupresores, corticosteroides, anestésicos, varios métodos anestésicos y antioxidantes para disminuir los radicales libres y prevenir daños<sup>3,8-10</sup>.

Varios estudios han demostrado que los efectos de los agentes anestésicos sobre el estrés oxidativo y la capacidad antioxidante varían<sup>1,11,12</sup>. Los anestésicos volátiles mostraron inducir un estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria al causar la liberación de radicales libres, tales como mediadores inflamatorios y aniones superóxidos, disminuir los mecanismos de defensa antioxidantes e inducir la expresión génica de las citocinas proinflamatorias, pero algunos anestésicos también demostraron que pueden tener efectos antioxidantes<sup>13-19</sup>. Además de eso, existen informes de que los agentes anestésicos pueden desencadenar el estrés oxidativo y reducir la concentración sérica de oligoelementos<sup>20,21</sup>.

En el presente estudio planificamos investigar los efectos de tres mantenimientos diferentes de la anestesia general (sevoflurano, desflurano y propofol) sobre los oligoelementos, el estrés oxidativo y la capacidad antioxidante, con mediciones de los niveles séricos de selenio (Se), cobre (Cu), cinc (Zn), hierro (Fe), MDA y GPx en pacientes programados para cirugía de extremidades con aplicación de torniquete.

## Materiales y métodos

Este estudio fue hecho de forma prospectiva, con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Bulent Ecevit (8/3/2011, n.º 2011/02) y después de recibir los documentos de consentimiento informado firmados por los pacientes.

Fueron incluidos en el estudio 60 pacientes mayores de 18 años, con peso entre 60 y 100 kg, estado físico ASA I-II (de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos), programados para cirugías electivas de la extremidad inferior con aplicación unilateral de torniquete y bajo anestesia general. Los criterios de exclusión fueron: la presencia de enfermedades cardiovascular, respiratoria, cerebrovascular, insuficiencia renal o hepática grave (aclaramiento de creatinina  $< 60 \text{ mL/min}^{-1}$ ); diabetes mellitus; embarazo; obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^{-2}$ ); enfermedad autoinmune; historial de tratamiento con inmunosupresores; historial de terapia con Se, Zn, Cu, Fe y antioxidante en los últimos 3 meses; historia de alergia a los medicamentos del estudio; y casos con un período de torniquete  $< 60 \text{ min}$  o  $> 150 \text{ min}$ .

Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria 3 grupos iguales (grupo S: sevoflurano, grupo D: desflurano y grupo P: propofol).

La premedicación con midazolam ( $0,07 \text{ mg/kg}^{-1}$ ) fue administrada a todos los pacientes 30 min antes de la cirugía. La anestesia se hizo en quirófano bajo monitorización estándar con electrocardiograma, saturación periférica de oxígeno y presión arterial no invasiva en todos los pacientes y los valores basales fueron registrados. El acceso vascular se obtuvo a través de la vena cubital grande, con un catéter angiocath de calibre 16 G. Fueron recogidas muestras de sangre para determinar los niveles séricos basales (T1) de Se, Cu, Zn, Fe, MDA y GPx. En el otro brazo se hizo un acceso vascular para infusiones de líquidos, con un catéter angiocath de 20 G. Se comenzó la infusión de solución salina ( $8\text{-}10 \text{ mg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ).

Todos los pacientes recibieron preoxigenación con  $10 \text{ L/min}^{-1}$  de oxígeno al 100% durante un minuto. La anestesia fue inducida con  $2\text{-}2,5 \text{ mg/kg}^{-1}$  de propofol y  $1 \text{ mg/kg}^{-1}$  de lidocaína. La intubación se hizo 2 min después de la administración de  $0,6 \text{ mg/kg}^{-1}$  de rocuronio como relajante muscular.

El mantenimiento de la anestesia se hizo con  $4 \text{ L min}^{-1}$  de gas de transporte (mezcla de 50-50%  $\text{O}_2$  y  $\text{N}_2\text{O}$ ) y con sevoflurano a 1 CAM en el grupo S; con  $4 \text{ L min}^{-1}$  de gas de transporte (mezcla de 50-50%  $\text{O}_2$  y  $\text{N}_2\text{O}$ ) y con desflurano a 1 CAM en el grupo D; y con  $4 \text{ L/min}^{-1}$  de gas fresco (mezcla de 50-50%  $\text{O}_2$  y aire) y con  $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  de propofol e infusión intravenosa (iv) de  $1 \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  de fentanilo en el grupo P. En

todos los grupos, el volumen corriente de ventilación suministrado fue de  $6\text{-}8 \text{ mL/kg}^{-1}$ , con una tasa I:E de 1:2, y tasa de respiración suministrada para alcanzar la normocapnia y establecer el nivel de  $\text{EtCO}_2$  para 35-40 mmHg.

Después de la intubación, se puso un vendaje Esmarch en la extremidad que se iba a operar ya elevada, y el torniquete fue aplicado a una presión de 300 mmHg. Planificamos administrar  $50 \mu\text{g}$  de fentanilo iv en el caso de que hubiese un aumento de presión arterial o frecuencia cardíaca igual o superior al 20% de los valores basales en el período intraoperatorio.

Los siguientes datos de los pacientes fueron registrados: demográficos, tiempos de cirugía y torniquete, sangrado, volumen de sangre administrado, estado físico ASA, abuso de alcohol y tabaco (registrado como presente/ninguno), tipos de cirugías (registrados como 1: fractura del pie, 2: fractura de la tibia, 3: meniscopatía, 4: fractura de tobillo, 5: prótesis de rodilla), grupos ocupacionales (registrados como 1: mineros, 2: autónomos, 3: oficiales, 4: herreros, 5: soldadores, 6: en el paro), uso suplementario de medicamento en el intraoperatorio (registrado como 1: ninguno, 2: maleato de feniramina + dexametasona, 3: metilprednisolona + ranitidina, 4: nitroglicerina), y problemas postoperatorios adicionales (registrados como 1: presente, 2 ninguno, 3: broncospasma, 4: náuseas, 5: vómito, 6: prurito). Cuando se comenzó la última sutura de la piel antes del fin de la cirugía, los pacientes fueron ventilados con  $\text{O}_2$  al 100% después de la suspensión de los anestésicos. El efecto del relajante muscular fue antagonizado con  $0,05 \text{ mg/kg}^{-1}$  de neostigmina y  $0,01 \text{ mg/kg}^{-1}$  de atropina iv.

Para el control del dolor en el postoperatorio, todos los pacientes recibieron  $1 \text{ mg/kg}^{-1}$  de tramadol iv 15 min antes del fin de la cirugía. La analgesia se mantuvo en el postoperatorio con tramadol en bolo de 10 mg y 10 min de bloqueo por medio de analgesia controlada por el paciente. El consumo de tramadol fue registrado.

Muestras de sangre fueron nuevamente recogidas para determinar los niveles séricos de Se, Cu, Zn, Fe, MDA y GPx a la hora cero (T2), 24 h (T3) y 48 h (T4) de postoperatorio. Las muestras de sangre fueron inmediatamente centrifugadas a 5.000 rpm, durante 5 min en el laboratorio de bioquímica, y el suero extraído se almacenó a  $-40^\circ\text{C}$ .

## Medición de malondialdehído

Los niveles séricos de MDA fueron testados con kits comerciales (Immundiagnostik, Bensheim, Alemania) por cromatografía líquida de alta eficiencia, con un dispositivo específico (Agilent 1200 HPLC, Munich, Alemania). El principio de funcionamiento del test tiene como base la conversión del MDA en un producto fluorescente a causa del proceso de preparación de la muestra hecho con una derivación reactiva. La medición fluorométrica se hizo en 515 nm de excitación y 553 nm de emisión después de la separación de  $20 \mu\text{L}$  de la mezcla de reacción que contenía MDA convertida en un producto fluorescente con el uso de la columna de fase reversa C 18 a  $30^\circ\text{C}$ . El límite de detección del método fue de  $0,15 \mu\text{mol/L}^{-1}$  y su linealidad de  $100 \mu\text{mol/L}^{-1}$ .

## Medición de glutatión peroxidasa

La actividad sérica de la GPx fue medida con el método de Paglia y Valentine. Se usó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como sustrato para medir la actividad enzimática, y la oxidación de NADPH fue determinada por espectrofotometría en 340 nm. Los resultados fueron expresados como U/L<sup>-1</sup>.

## Medición de oligoelementos

### Cobre y cinc

Los niveles séricos de cobre y cinc fueron medidos con kits comerciales (FAR-SRL, Verona, Italia), en un dispositivo de espectrofotometría UV-1601 (Shimadzu, Tokio, Japón) con el método colorimétrico.

### Selenio

El estudio se hizo con un espectrómetro de absorción atómica de la marca Perkin Elmer y el sistema de hidruro (Fias) fue usado de la siguiente forma: una unidad de suero + 6 unidades de solución ácida (solución de ácido nítrico/perclórico: 5/1) fueron hidrolizadas a 120 °C durante una hora. Fueron añadidos 3 mL de HCl al 50% y nuevamente hidrolizadas a 120 °C durante una hora. Seguidamente, 3 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fueron adicionados, y se realizó la última lectura. La calibración para 5 puntos se hizo con una solución reserva (Inorganic Ventures). Como controles se usaron dos niveles: nivel de selenio en 100-114 µg/L<sup>-1</sup> (Seronorm Trace Elements Serum L-1), y nivel de selenio en 153-173 µg/L<sup>-1</sup> (Seronorm Trace Elements Serum L-1). En el laboratorio en el que se llevó a cabo la medición, el intervalo de referencia fue de 46-143 µg/L<sup>-1</sup> para el nivel sérico de selenio.

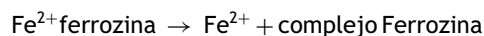
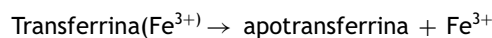
### Hierro

La determinación del hierro se hizo con el método Ferrozine. De acuerdo con ese método, el hierro es liberado de la transferrina bajo condiciones ácidas, reduciéndose a forma ferrosa y es acoplado al cromógeno para la medición colorimétrica. En ese procedimiento, el hierro fue medido directamente, sin ninguna etapa de desnaturalización proteica o interacción con cobre endógeno.

El hierro férrico fue separado de la proteína de transporte (transferrina) en condiciones ácidas y fue reducido simultáneamente a la forma ferrosa. Enseguida, el hierro formó

un complejo con ferrozina, un indicador sensible de hierro, produciendo un cromóforo colorido que exhibe absorción a 571/658 nm.

### Ecuación de la reacción



### Valores de referencia

Hombre: 65-175 µg/dL<sup>-1</sup> (11,6-31,3 µmol/L<sup>-1</sup>).

Mujer: 50-170 µg/dL<sup>-1</sup> (9-30,4 µmol/L<sup>-1</sup>).

### Análisis estadístico

Los datos recogidos durante la investigación fueron transferidos al programa SPSS para Windows 16.0 y analizados. El promedio de los valores se expresó como media ± desviación estándar. El test del Xi-cuadrado fue usado de acuerdo con los grupos para comparar la distribución de los datos cualitativos, tales como sexo, estado ASA, ocupación, historial de minería, tipos de cirugía, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de medicamento suplementario en el intraoperatorio y problemas adicionales en el postoperatorio.

Los test Anova de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney fueron usados para la comparación de las variables continuas entre los grupos, tales como tiempos de cirugía y torniquete, sangrado en el intraoperatorio, volumen administrado de sangre, niveles séricos de Se, Cu, Zn, Fe, MDA y GPx y consumo de tramadol. Los test de Friedman y Wilcoxon fueron usados para comparar esas variables con los valores basales intragrupos en el preoperatorio.

El análisis de los resultados se hizo dentro del intervalo de confianza de un 95% y un valor de p < 0,05 se aceptó como estadísticamente significativo.

## Resultados

No hubo diferencia significativa en cuanto a los datos demográficos y a la clasificación de riesgo ASA de los grupos del estudio (tabla 1).

**Tabla 1** Datos demográficos y clasificación de riesgo ASA de los grupos del estudio

	Grupo S (n = 20)	Grupo D (n = 20)	Grupo P (n = 20)	p
Sexo (M/F)	16/4	13/7	11/9	0,241
Edad (años)	41,8 ± 12,2	39,4 ± 14,2	41 ± 17,7	0,845
Altura (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,753
Peso (kg)	71,9 ± 11,1	77,1 ± 12,1	75,7 ± 11	0,180
IMC	24,7 ± 2,9	26,1 ± 3,3	25,6 ± 3,6	0,236
ASA (I/II/III)	6/12/2	5/11/4	5/14/1	0,644

ASA, Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos.

**Tabla 2** Tipos de cirugía, ocupación e historia de consumo de alcohol y tabaco de acuerdo con los grupos

	Grupo S (n=20)	Grupo D (n=20)	Grupo P (n=20)	p
Ocupación <sup>a</sup> (1/2/3/4/5/6)	3/9/3/1/2/2	4/5/3/1/0/7	1/9/3/0/0/7	0,337
Tipo de cirugía <sup>b</sup> (1/2/3/4/5)	4/9/5/2/0	0/6/1/3/0/1	3/6/6/2/3	0,063
Tabaco (+/-)	12/8	8/12	9/11	0,420
Alcohol (+/-)	1/19	0/20	5/15	0,020

+, sí; -, no.

<sup>a</sup> Grupos ocupacionales registrados como 1: mineros; 2: autónomos; 3: oficiales; 4: herreros; 5: soldados; 6: en el paro.

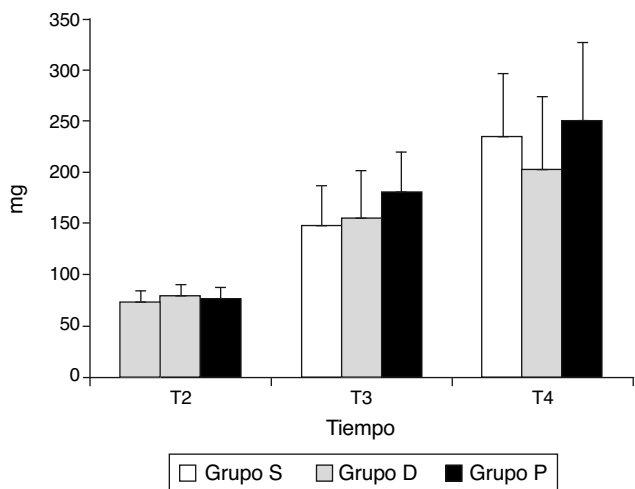
<sup>b</sup> Tipos de cirugías registrados como 1: fractura del pie; 2: fractura de la tibia; 3: meniscopatía; 4: fractura de tobillo; 5: prótesis de rodilla.

Tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a los tipos de cirugías y ocupaciones ( $p > 0,05$ ), pero sí la hubo con relación al consumo de alcohol ( $p < 0,05$ ) (tabla 2).

No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación al consumo de tramadol en los períodos tanto intraoperatorio como postoperatorio ( $p > 0,05$ ) (fig. 1).

Los datos relativos a los tiempos de cirugía y aplicación de torniquete, volumen de sangrado en el intraoperatorio, volumen de sangre administrado (en unidades), uso de medicamento suplementario en el intraoperatorio y problemas adicionales en el postoperatorio aparecen en la tabla 3. La duración del torniquete y el volumen de sangrado en el intraoperatorio fueron significativamente menores en el grupo D que en el grupo S ( $p < 0,05$ ). Los tiempos de cirugía y aplicación de torniquete y el volumen de sangrado en el intraoperatorio fueron significativamente menores en el grupo D que en el grupo P ( $p < 0,05$ ). La transfusión de sangre en el período intraoperatorio se hizo solamente en el grupo S. No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a las otras variables ( $p > 0,05$ ).

No se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos con relación a los niveles de Se ( $p > 0,05$ ) (fig. 2). Sí se evidenció una diferencia significativa entre los grupos con relación a las alteraciones temporales en los niveles de Se ( $p < 0,05$ ). Los valores de T2 y T4 en el grupo S y de T3 y



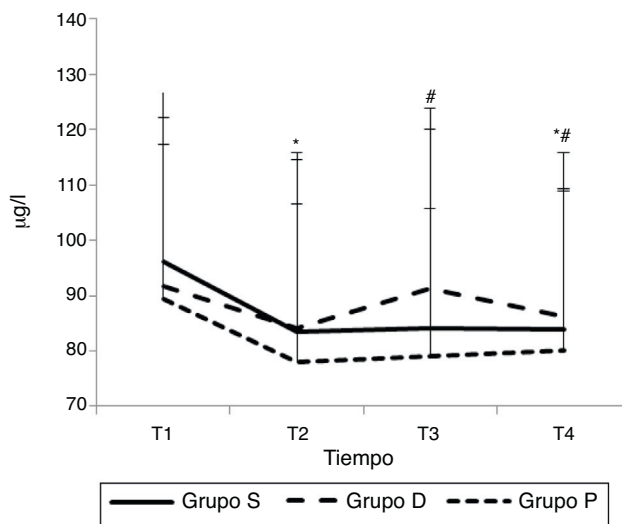
**Figura 1** Consumo de tramadol (mg). T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24h de postoperatorio; T4: 48h de postoperatorio.

T4 en el grupo P fueron significativamente inferiores a los valores basales medidos en T1 ( $p < 0,05$ ).

Los niveles de Cu fueron significativamente diferentes entre los grupos en cada tiempo de medición ( $p < 0,05$ ). Los niveles séricos de Cu fueron menores en el grupo D en comparación con los otros grupos en cada tiempo medido. No se encontró ninguna diferencia entre los grupos con relación a los cambios temporales en los niveles de Cu en comparación con los valores basales ( $p > 0,05$ ) (fig. 3).

Fueron observadas diferencias significativas entre los grupos con relación a los niveles de Zn en cada tiempo de medición ( $p > 0,05$ ). Los niveles séricos de Zn en el grupo D fueron significativamente mayores que en los grupos S y P en T1, T2 y T4, y T1, T2, T3 y T4 respectivamente ( $p < 0,05$ ). Cuando fueron evaluadas las alteraciones temporales en los niveles de Zn, los valores del grupo D en T3 y del grupo P en T3 y T4 fueron significativamente inferiores en comparación con los valores basales medidos en T1 ( $p < 0,05$ ) (fig. 4).

No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a los niveles de Fe ( $p > 0,05$ ). Cuando las alteraciones temporales en los niveles de Fe fueron evaluadas



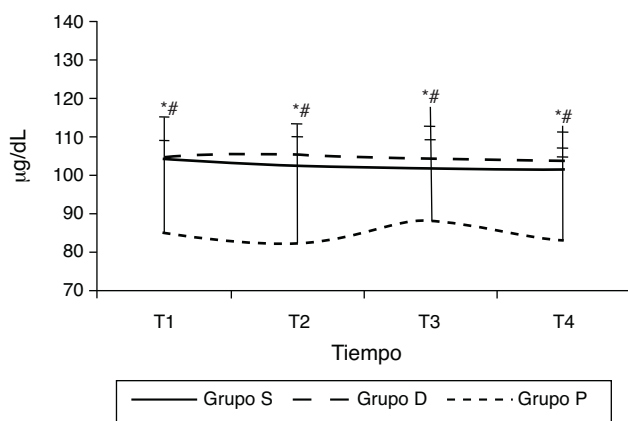
**Figura 2** Niveles séricos de Se ( $\mu\text{g/L}^{-1}$ ). \* $p < 0,05$ : valores de T2 y T4 comparados con los valores basales de T1 en el grupo S; # $p < 0,05$ : valores de T3 y T4 comparados con los valores basales de T1 en el grupo P; T1: valores basales; T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24h de postoperatorio; T4: 48h de postoperatorio.

**Tabla 3** Distribución de los tiempos quirúrgicos y de las aplicaciones de los torniquetes, sangrado en el intraoperatorio, cantidades administradas de sangre, uso adicional de medicamentos en el intraoperatorio y problemas adicionales en el postoperatorio (media  $\pm$  DE)

	Grupo S (n=20)	Grupo D (n=20)	Grupo P (n=20)	p
Tiempo quirúrgico (min)	137,7 $\pm$ 67,3	102,7 $\pm$ 34,6	160,5 $\pm$ 62 <sup>a</sup>	0,005
Tiempo de torniquete (min)	88,4 $\pm$ 21,6 <sup>a</sup>		101 $\pm$ 21,7 <sup>a</sup>	0,004
Sangrado no intraoperatorio (mL)	163,5 $\pm$ 245,2 <sup>a</sup>	52,5 $\pm$ 51,5	168 $\pm$ 107,6 <sup>a</sup>	0,000
Cantidad administrada de sangre (U)	0,2 $\pm$ 0,5	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0,045
Uso adicional de medicamento <sup>b</sup> (1/2/3/4)	19/1/0/0	15/0/4/1	14/2/2/2	0,181
Problemas adicionales en el postoperatorio (sin/broncospasmo)	20/0	18/2	20/0	0,126

<sup>a</sup> p < 0,05: cuando es comparado con el grupo D.

<sup>b</sup> Uso adicional de medicamento registrado como 1: ninguno; 2: maleato de feniramina + dexametasona; 3: metilprednisolona + ranitidina; 4: nitroglicerina.

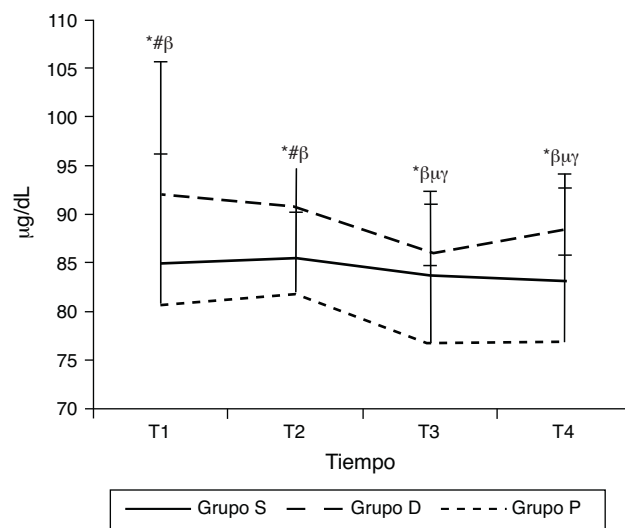


**Figura 3** Niveles séricos de Cu ( $\mu\text{g}/\text{dL}^{-1}$ ). \*p < 0,05: comparación entre los grupos; #p < 0,05: grupo S y grupo P en comparación con el grupo D; T1: valores basales; T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24 h de postoperatorio; T4: 48 h de postoperatorio.

intragrupos, los niveles de Fe en T3 y T4 fueron significativamente inferiores a los valores basales medidos en T1 ( $p < 0,05$ ) (fig. 5).

Una diferencia significativa fue observada entre los grupos en los valores de los niveles de GPx medidos en T2 ( $p < 0,05$ ). Los niveles séricos de GPx medidos en T2 fueron significativamente mayores en el grupo S en comparación con el grupo P ( $p < 0,05$ ). Cuando fueron evaluadas intragrupos las alteraciones temporales en los niveles de GPx, los valores de los grupos S y P fueron significativamente mayores que los valores basales medidos en T1 ( $p < 0,05$ ). En el cálculo intragrupo, no fue observada ninguna diferencia significativa en el grupo D con relación a las alteraciones temporales en cualquier tiempo medido (fig. 6).

Se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos en cada tiempo medido con relación a los valores de MDA ( $p < 0,05$ ). Los valores fueron mayores en el grupo S que en el grupo D en T1, y en el grupo P en T1, T2, T3 y T4 ( $p < 0,05$ ). Cuando las alteraciones temporales de los niveles de MDA fueron calculadas intragrupos, los valores de los grupos S y P en T4 fueron significativamente menores que en T1 ( $p < 0,05$ ) (fig. 7).

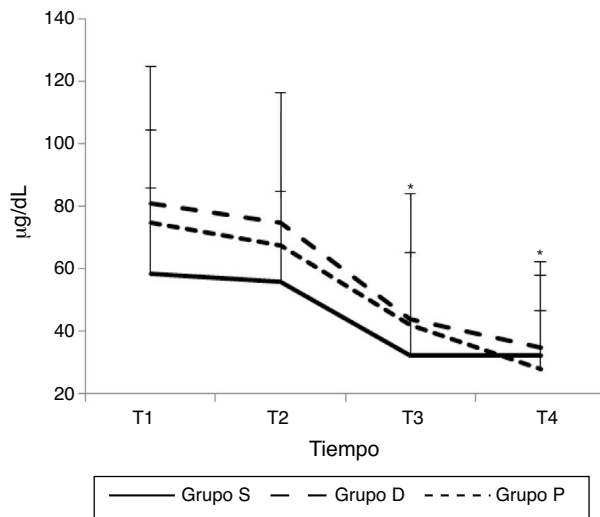


**Figura 4** Niveles séricos de Zn ( $\mu\text{g}/\text{dL}^{-1}$ ). \*p < 0,05: comparación entre los grupos; #p < 0,05: grupo S en comparación con el grupo D; <sup>β</sup>p < 0,05: grupo P en comparación con el grupo D; <sup>μ</sup>p < 0,05: valores de T3 en comparación con los valores basales de T1 en el grupo D; <sup>γ</sup>p < 0,05: valores de T3 y T4 comparados con los valores basales de T1 en el grupo P; T1: valores basales; T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24 h de postoperatorio; T4: 48 h de postoperatorio.

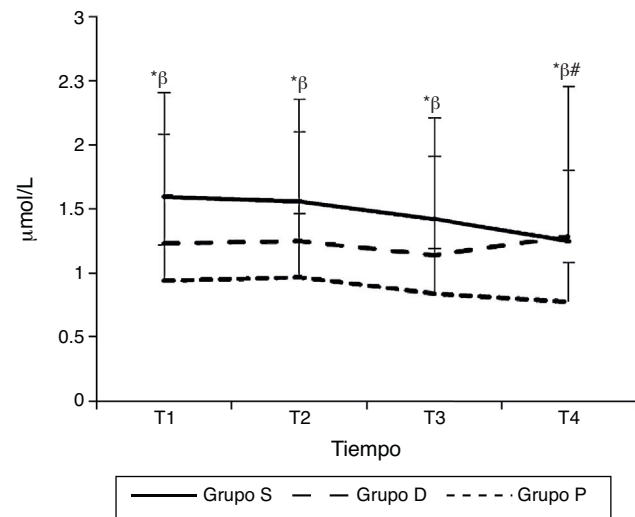
## Discusión

En el presente estudio, hecho con pacientes sometidos a cirugías de extremidades hechas con torniquete bajo anestesia general, observamos que el mantenimiento tanto con sevoflurano como con propofol redujo los niveles de Se y MDA y aumentó los niveles de GPx; el sevoflurano no alteró los niveles de Zn, pero el propofol disminuyó los niveles de Zn. Observamos también que el uso de desflurano no causó alteraciones en los niveles de Zn, Se, MDA y GPx. Además, vimos que esos 3 mantenimientos diferentes de la anestesia general aumentaron significativamente los niveles séricos de Fe con relación a los valores basales, pero no alteraron los niveles de Cu.

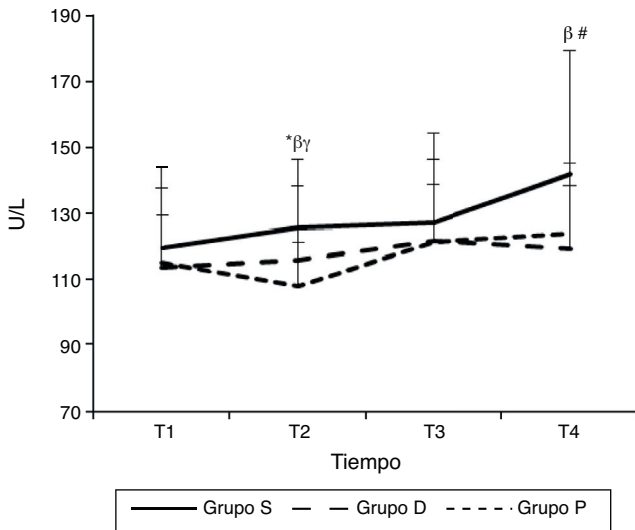
Se informó que los agentes anestésicos podrían reducir la actividad antioxidante en lesión de isquemia-reperusión



**Figura 5** Niveles séricos de Fe ( $\mu\text{g}/\text{dL}^{-1}$ ). \* $p < 0,05$ : todos los grupos en T3 y T4 comparados entre sí con los valores basales de T1; T1: valores basales; T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24 h de postoperatorio; T4: 48 h de postoperatorio.



**Figura 7** Niveles séricos de MDA ( $\mu\text{mol}/\text{L}^{-1}$ ). \* $p < 0,05$ : comparación entre los grupos; # $p < 0,05$ : valores de T4 en comparación con los valores basales de T1 en el grupo S y grupo P;  $\beta p < 0,05$ : grupo P en comparación con el grupo S; T1: valores basales; T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24 h de postoperatorio; T4: 48 h de postoperatorio.



**Figura 6** Niveles séricos de GPx ( $\text{U}/\text{L}^{-1}$ ). \* $p < 0,05$ : comparación entre los grupos;  $\gamma p < 0,05$ : grupo P en comparación con el grupo S; # $p < 0,05$ : valores de T4 en comparación con los valores basales de T1 en el grupo S;  $\beta p < 0,05$ : valores de T2 y T4 comparados con los valores basales de T1 en el grupo P; T1: valores basales; T2: hora cero de postoperatorio; T3: 24 h de postoperatorio; T4: 48 h de postoperatorio.

inducida por torniquete y prevenir la formación de radicales de oxígeno altamente reactivos, como también inhibir las funciones de los leucocitos<sup>22-24</sup>.

Allaouchiche et al.<sup>11</sup> compararon las actividades de propofol ( $8 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ), desflurano (10%) y sevoflurano (2,5%) en cerdos para determinar el efecto de la anestesia general en condiciones oxidantes. En su estudio, que calculó las concentraciones plasmáticas y alveolares de MDA, SOD y GPx durante la anestesia general durante 120 min, los autores relataron que el propofol originó un aumento de los niveles de GPx tanto en el lavado broncoalveolar como

en la circulación y en la reducción de los niveles de MDA. Al contrario, los autores relataron que el desflurano causó un aumento de los niveles de MDA tanto en el lavado broncoalveolar como en la circulación y reducción de los niveles de GPx. También dijeron que no hubo alteraciones significativas en ambos niveles de GPx y MDA tanto en el lavado broncoalveolar como en la circulación en el grupo S. Como resultado, concluyeron que el desflurano presentó un efecto potencial para aumentar el estrés oxidativo, el propofol tuvo efectos positivos sobre el sistema antioxidante para disminuir la peroxidación lipídica y el sevoflurano no presentó efectos sobre el estrés oxidativo y el sistema antioxidante. En nuestro estudio, la anestesia general con propofol causó un aumento de los niveles de GPx y reducción de los niveles de MDA. La concentración de sevoflurano usada en el estudio de Allaouchiche et al.<sup>11</sup> fue de un 2,5% y en nuestro estudio fue de un 2%. Además, se sabe muy bien que el  $\text{N}_2\text{O}$ , en sí, puede aumentar el estrés oxidativo por medio de la formación de especies reactivas de oxígeno<sup>25</sup>. En nuestro estudio, consideramos que el aumento de los niveles de GPx en el grupo S, en comparación con los valores basales, puede haber sido causado por la diferencia en la concentración de sevoflurano usada y por el uso de  $\text{N}_2\text{O}$  como gas de transporte.

En estudios anteriores, de manera similar al presente estudio, se relató que el sevoflurano previno la disfunción y la necrosis del miocardio en la fase posterior a la isquemia-reperusión del miocardio. El sevoflurano efectuó el estrés oxidativo y los mecanismos antioxidantes de forma positiva al causar menos peroxidación lipídica en colecistectomía laparoscópica; protegió el corazón contra la depleción de ATP inducida por la isquemia, las corrientes de calcio y el estrés oxidativo por medio de la activación de la proteína-quinasa, abertura de los canales de  $\text{K}^+\text{ATPasa}$  mitocondrial y formación de partículas reactivas de oxígeno; disminuyó la adhesión de neutrófilos postisquémicos y presentó más

actividad antioxidante en comparación con la anestesia espinal<sup>1,26-30</sup>.

En estudios que compararon administraciones de sevoflurano y desflurano en cirugía laparoscópica, se verificó que el desflurano aumentó más el estrés oxidativo y que alteró negativamente los mecanismos antioxidantes<sup>1,12</sup>. Además, se relató que ese efecto fue mayor cuando se usaron el desflurano y la mezcla de nitrógeno<sup>12</sup>.

En estudios previos se informó que el propofol tuvo un efecto favorable en la capacidad antioxidante y que inhibió la producción de la peroxidasa lipídica<sup>31-33</sup>. El efecto antioxidante del propofol fue atribuido a su similitud química con otros antioxidantes conocidos, como el butilhidroxitolueno y el alfatocoferol<sup>32,34,35</sup>. Esos antioxidantes conectan fosfolípidos de la membrana y capturan los radicales libres, y de esa forma muestran las propiedades antioxidantes al inhibir la cadena de transmisión con las moléculas de ácidos grasos de la membrana<sup>36</sup>.

En casos de artroplastia de rodilla en los cuales hubo una lesión de isquemia-reperfusión asociada con el torniquete, se relató que el propofol tuvo un efecto antioxidante y que disminuyó los niveles de MDA por debajo de los valores basales después de la retirada del torniquete<sup>37</sup>.

Arnaoutoglou et al.<sup>38</sup> verificaron que los niveles de MDA disminuyeron con relación a los valores basales en el grupo P y aumentaron levemente en el Grupo S 30 min después de la retirada del torniquete, en un estudio que calculó los efectos del mantenimiento en los niveles de MDA en el grupo P (6-10 mg/kg<sup>-1</sup>) posteriormente a la inducción con el fentanilo (3 µg/kg<sup>-1</sup>) + propofol (2-2 µg/kg<sup>-1</sup>) y en el grupo que recibió sevoflurano a 1,5-2% y mantenimiento con gas de transporte (66:33%/N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub>) después de la inducción con fentanilo (3 µg/kg<sup>-1</sup>) + tiopental (5 mg/kg<sup>-1</sup>), en lesión de isquemia-reperfusión inducida por torniquete en cirugía de rodilla. De hecho, el MDA es un indicador de la peroxidación lipídica que puede aumentar en períodos precoces. En nuestro estudio, las mediciones de MDA fueron hechas más precozmente, en comparación con el estudio de Arnaoutoglou et al., y la concentración de N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> que usamos también fue menor. Administramos propofol para la inducción en todos los pacientes de los grupos. Al contrario que el estudio conducido por Arnaoutoglou et al., consideramos que la actividad antioxidante de sevoflurano puede haber sido causada por esos factores.

Creemos que el desflurano puede causar menos estrés oxidativo y actividad antioxidante en función de su menor metabolismo. En el estudio conducido por Türkan et al.<sup>39</sup>, en el cual investigaron las condiciones oxidantes de sevoflurano y desflurano en eritrocitos, los autores relataron que el desflurano no presentó ninguna actividad oxidante o antioxidante, aunque varios estudios hayan relatado que el desflurano evidenció una actividad antioxidante local y sistémica<sup>1,11,12,40,41</sup>. Se dijo que el estrés oxidativo desarrollado por la anestesia con desflurano en pulmones de cerdos puede estar relacionado con el aumento excesivo de citocinas proinflamatorias en macrófagos<sup>11</sup>. Ceylan et al.<sup>42</sup> descubrieron que el desflurano causó la peroxidación lipídica al disminuir los niveles de vitamina E en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia con desflurano.

Existen informes de que los radicales libres formados durante el metabolismo de etanol en el consumo de alcohol causaron el aumento del estrés oxidativo y efectos negativos

sobre la capacidad antioxidante<sup>43,44</sup>. Además, se sabe que los daños celulares y el estrés oxidativo aumentan por una mayor isquemia-reperfusión, dependiendo de la gravedad y de la duración de la isquemia<sup>45</sup>.

Wardle et al.<sup>46</sup> relataron que el daño oxidativo aumentó después de la transfusión de sangre en recién nacidos prematuros. Se ha expuesto que la asociación entre la transfusión de sangre y los niveles de MDA puede estar relacionada con el efecto oxidante del exceso de Fe libre formado por la destrucción de los hematíes<sup>47</sup>. El hierro libre provoca lesiones tisulares por medio de la formación de radicales hidroxilo altamente reactivos a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y causa hiperoxidación con reacciones de Fenton y Haber-Weiss<sup>48</sup>. En nuestro estudio, la transfusión de sangre se hizo solamente en el grupo S.

En el presente estudio, al analizar los factores de la ausencia de estrés oxidativo en el grupo D en comparación con los otros grupos, consideramos que esa ausencia puede haber sido causada por el no consumo de alcohol, menor tiempo de aplicación del torniquete y el no uso de hemoderivados en el mencionado grupo.

En estudios anteriores se relató que los niveles plasmáticos de MDA aumentaron en fumadores como un indicador de peroxidación lipídica<sup>49</sup>. En el presente estudio, no hubo diferencia entre los grupos con relación al tabaquismo; por tanto, creemos que el hábito tabáquico no influyó en los resultados.

Existen proteínas extracelulares tales como las enzimas GPx, SOD y catalasa, albúmina, transferrina y lactoferrina entre los sistemas de enzimas antioxidantes. Las actividades de esas enzimas dependen de las tasas de síntesis y de la degradación de los radicales libres, de la nutrición y del uso de oligoelementos (Se, manganeso, Zn, Cu, Fe). Entre las enzimas antioxidantes, Cu, Zn y manganeso se encuentran en la estructura del SOD y los iones de Se se hallan en GPx<sup>5,6</sup>.

El Se tiene innumerables funciones biológicas y la más importante es la actividad antioxidante. Esa actividad depende de la presencia de selenocisteína en la actividad de la tioredoxina reductasa y GPx. Por tanto, las actividades de esas enzimas disminuyen en casos en los que los niveles séricos de Se son bajos<sup>50,51</sup>. En el estudio que investigó los efectos genotóxicos de la repetición de la anestesia con sevoflurano en conejos con el test Comet, Kaymak et al.<sup>52</sup> relataron que el suplemento de Se administrado intraperitonealmente, mostró un papel protector contra los daños causados al ADN a causa de la anestesia.

Se relató que las alteraciones de los niveles de oligoelementos aumentaron los efectos negativos de los radicales libres de oxígeno sobre la integridad de la célula y disminuyeron la eficiencia del sistema de defensa antioxidante. Los oligoelementos, especialmente Zn, Cu y Fe, tienen efectos significativos sobre la peroxidación lipídica<sup>53</sup>. Salonen et al.<sup>54</sup> informaron que el riesgo de infarto de miocardio fue 4 veces mayor en seres humanos con niveles plasmáticos elevados de Cu, en comparación con la población normal, como resultado de los efectos negativos de la peroxidación lipídica en las paredes de los vasos.

El Zn, cofactor de la enzima SOD, desempeña un papel importante en la captación de radicales libres de oxígeno. En SOD, Zn causa el mantenimiento de la estabilidad de la enzima y Cu es el responsable de la actividad de la enzima<sup>55-57</sup>. Los niveles de Zn disminuidos después de la



cirugía pueden reducir la actividad de la enzima y aumentar los niveles séricos de Cu, dependiendo de esto<sup>58,59</sup>.

En los individuos con cáncer, se relató que el nivel sérico de Cu/Zn no se alteró en los estadios iniciales pero sí que aumentó significativamente en los estadios avanzados<sup>60</sup>. Se informó que un aumento del nivel sérico o tisular de Cu/Zn puede indicar deficiencia en el sistema de defensa antioxidante<sup>57</sup>. En el presente estudio, cuando los valores de las mediciones hechas en las 48 h del postoperatorio fueron comparados con los valores basales, los niveles de Cu no se alteraron y los de Zn disminuyeron en el grupo P, no habiendo diferencias en los grupos S y D con relación a los niveles de Cu y Zn.

La característica más importante del hierro es la capacidad de ser encontrado en 2 formas de oxidación, la férrica y la ferrosa. El hierro bajo la forma férrica no es funcional. La mayor parte del hierro (75%) se encuentra vinculada a las proteínas del grupo heme, como hemoglobina y mioglobina. El resto está en las proteínas de almacenaje, como la ferritina hemosiderina, y en sistemas enzimáticos críticos, como la catalasa, involucrado en el citocromo y en los sistemas antioxidantes<sup>61</sup>. Se relató que el aumento del estrés oxidativo puede desempeñar un papel en la patogénesis de la anemia ferropénica, que podrían obtenerse mejores respuestas con la administración de vitaminas antioxidantes conjuntamente con la terapia de reposición de hierro en pacientes con anemia ferropénica y que se podrían observar mejorías antes de los síntomas relacionados con la anemia ferropénica<sup>62</sup>. En nuestro estudio, los niveles de hierro disminuyeron en los 3 grupos en el período postoperatorio ( $p < 0,05$ ).

Türkan et al.<sup>20</sup> descubrieron que la actividad de enzimas antioxidantes del eritrocito (SOD, GPx) y los niveles de oligoelementos disminuyeron en pacientes que fueron sometidos a la anestesia con halotano, enflurano e isoflurano. En otro estudio llevado a cabo por Türkan et al.<sup>21</sup>, los niveles de las enzimas antioxidantes, SOD y GPx, y de sus cofactores Se, Cu y Zn, fueron menores en los individuos expuestos crónicamente a gases anestésicos en quirófanos con sistemas de residuos pasivos, en comparación con los equipos de otros departamentos del hospital no expuestos a esos gases. Como resultado del estudio mencionado, se relató que la exposición crónica a gases anestésicos influyó en el sistema de enzimas antioxidantes.

Como resultado de la evaluación de los indicadores, como MDA y GPx, concluimos que el mantenimiento de la anestesia general con propofol activó el sistema antioxidante contra el estrés oxidativo y redujo los niveles de Se y Zn a causa del uso del sistema antioxidante. El mantenimiento de la anestesia general con sevoflurano activó el sistema antioxidante contra el estrés oxidativo y redujo los niveles de Se debido al uso del sistema antioxidante. El mantenimiento de la anestesia con desflurano no tuvo impacto sobre el estrés oxidativo y el sistema antioxidante, y por tanto, no causó alteraciones en los niveles de oligoelementos. Sin embargo, cada uno de los 3 métodos disminuyó los niveles séricos de hierro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Este estudio contó con el apoyo de la *Bülent Ecevit University Scientific Researches Projects Coordination Unit*.

## Bibliografía

1. Köksal GM, Sayilgan C, Aydin S, et al. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21:217–20.
2. Halliwell B, Borish E, Pryor WA, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*. 1987;107:526–45.
3. Bostankolu E, Ayoglu H, Yurtlu S, et al. Dexmedetomidine did not reduce the effects of tourniquet-induced ischemia–reperfusion injury during general anesthesia. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29:75–81.
4. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;108:652–9.
5. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc*. 1996;96:693–702.
6. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;669:7–20.
7. Mathru M, Dries DJ, Barnes L, et al. Tourniquet-induced exsanguination in patients requiring lower limb surgery. An ischemia–reperfusion model of oxidant and antioxidant metabolism. *Anesthesiology*. 1996;84:14–22.
8. Friendl HP, Till GO, Trentz O, et al. Role of oxygen radicals in tourniquet-related ischemia–reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr*. 1991;69:1109–12.
9. Sarcaoğlu F, Dal D, Salman AE, et al. Effects of low-dose n-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia–reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:847–51.
10. Orban JC, Levraut J, Gindre S, et al. Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:1025–30.
11. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, et al. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg*. 2001;93:981–5.
12. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, et al. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem*. 2006;39:293–8.
13. Durak I, Ozturk HS, Dikmen B, et al. Isoflurane impairs antioxidant defence system in guinea pig kidney. *Can J Anaesth*. 1999;46:797–802.
14. Kotani N, Takahashi S, Sesler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1999;91:187–97.
15. Kotani N, Hashimoto H, Sesler DI, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1999;89:1250–6.
16. Aarts L, van der Hee R, Dekker I, et al. The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. *FEBS Lett*. 1995;357:83–5.
17. De La Cruz JP, Sedeño G, Carmona JA, et al. In vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg*. 1998;87:1141–6.
18. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeño G, et al. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res*. 1998;800:136–44.
19. Yağmurdur H, Cakan T, Bayrak A, et al. The effects of etomidate, thiopental, and propofol in induction on

- hypoperfusion–reperfusion phenomenon during laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:772–7.
20. Türkan H, Bukan N, Sayal A, et al. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and trace elements. *Biol Trace Elem Res.* 2004;102:105–12.
  21. Türkan H, Aydın A, Sayal A. Effect of volatile anesthetics on oxidative stress due to occupational exposure. *World J Surg.* 2005;29:540–2.
  22. Sarıcaoğlu F, Dal D, Salman AE, et al. Ketamin sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia–reperfusion injury markers. *Anesth Analg.* 2005;101:904–9.
  23. Turan R, Yagmurdur H, Kavutcu M, et al. Propofol and tourniquet induced ischemia reperfusion injury inn lower extremity operations. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:185–9.
  24. Kahraman S, Kılınc K, Dal D, et al. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia–reperfusion injury. *Br J Anaesth.* 1997;78:279–81.
  25. Wrońska-Nofer T, Nofer JR, Jajte J, et al. Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupationally exposed to nitrous oxide (N(2)O). *Mutat Res.* 2012;731:58–63.
  26. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia–reperfusion injury. An update for anesthesiologists. *Can J Anaesth.* 2002;49:777–91.
  27. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, et al. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth.* 2003;91:551–65.
  28. De Ruijter W, Muster RJ, Boer C, et al. The cardioprotective effects of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K (+) (ATP) channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg.* 2003;97:1370–6.
  29. Heindle B, Reichle FM, Zahler S, et al. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anaesthesiology.* 1999;91:521–30.
  30. Izdes S, Sepici-Dincel A, Gozdemir M, et al. The effect of general and regional anaesthesia on ischemia–reperfusion injury. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:451–2.
  31. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, et al. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg.* 1999;89:1050–5.
  32. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, et al. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:54–60.
  33. Basu S, Mutschler DK, Larsson AO, et al. Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation.* 2001;50:341–8.
  34. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth.* 1992;68:613–8.
  35. Eriksson O, Pollesello P, Saris NE. Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic propofol. *Biochem Pharmacol.* 1992;44:391–3.
  36. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91:14–22.
  37. Aldemir O, Çelebi H, Cevik C, et al. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischemia–reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:1221–5.
  38. Arnaoutoglou H, Vretzakis G, Souliolis D, et al. The effects of propofol or sevoflurane on free radical production after tourniquet induced ischemia–reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58:3–6.
  39. Türkan H, Aydın A, Sayal A, et al. Effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte. *Toxicol Ind Health.* 2011;27:181–6.
  40. Sedlic F, Pravdic D, Ljubkovic M, et al. Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg.* 2009;109:405–11.
  41. Türkan H, Aydın A, Sayal A, et al. Oxidative and antioxidative effects of desflurane and sevoflurane on rat tissue in vivo. *Arh Hig Rada Toxicol.* 2011;62:113–9.
  42. Ceylan BG, Nazıroğlu M, Uğuz AC, et al. Effects of vitamin C and E combination on element and oxidative stress levels in the blood of operative patients under desflurane anesthesia. *Biol Trace Elem Res.* 2011;141:16–25.
  43. Peng FC, Tang SH, Huang MC, et al. Oxidative status in patients with alcohol dependence: a clinical study in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2005;68:1497–509.
  44. Clot P, Tabone M, Arico S, et al. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut.* 1994;35:1637–43.
  45. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev.* 2001;53:135–59.
  46. Wardle SP, Drury J, Garr R, et al. Effect of blood transfusion on lipid peroxidation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:46–8.
  47. Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases free radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child.* 2001;84:188–93.
  48. Mateos F, Brock JH, Perez-Artellano JL. Iron metabolism in the lower respiratory tract. *Thorax.* 1998;53:574–600.
  49. Nadiger HA, Mathew CA, Sadasivudu B. Serum malondialdehyde (TBA reactive substance) levels in cigarette smokers. *Atherosclerosis.* 1987;64:71–3.
  50. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc.* 1999;99:836–43.
  51. Berggren M, Mangin J, Gasdaka J, et al. Effect of selenium deficiency on rat thioredoxin reductase activity. *Biochem Pharmacol.* 1999;57:187–93.
  52. Kaymak C, Kadioglu E, Basar H, et al. Genoprotective role of vitamin E and selenium in rabbits anaesthetized with sevoflurane. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23:413–9.
  53. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984;219:1–14.
  54. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, et al. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective study in men in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 1991;134:268–76.
  55. Khaled S, Brun JF, Micallef JP, et al. Serum zinc and blood rheology in sportsmen. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1997;17:47–58.
  56. Mocchegiani E, Malavolta M, Muti E, et al. Zinc, metallothioneins and longevity: interrelationships with niacin and selenium. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2719–32.
  57. Richardson J, Thomas KA, Rubin BH, et al. Crystal structure of bovine Cu, Zn superoxide dismutase at 3A resolution: chain tracing and metal ligands. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72:1349–53.
  58. Broun A, Dugdill S, Wyatt M, et al. Serum total antioxidant status during vascular surgery. *Biochem Soc Trans.* 1998;26:127.
  59. Lases EC, Duurkens VA, Gerritsen WB, et al. Oxidative stress after lung resection therapy. *Chest.* 2000;117:999–1003.
  60. Ma EL, Jiang ZM. Ion-exchange chromatography in simultaneous determination of serum, copper and zinc levels in patients with cancer of digestive tract. *Chim Med J (Engl).* 1993;106:118–21.
  61. Beard JL, Dawson H, Pinerio DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev.* 1996;54:295–317.
  62. Aslan M, Horoz M, Çelik H. Evaluation of oxidative status in iron deficiency anemia through total antioxidant capacity measured using an automated method. *Türk J Hematol.* 2011;28:42–6.