



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
www.sba.com.br



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Lesão de isquemia-reperfusão induzida por torniquete: comparação dos efeitos antioxidantes de propofol e cetamina em doses baixas



Karaca Omer<sup>a</sup>, Gogus Nermin<sup>b</sup>, Ahiskalioglu Ali<sup>c,\*</sup>, Aksoy Mehmet<sup>c</sup>, Dogus Unal<sup>a</sup>, Kumas Solak Sezen<sup>a</sup> e Kalafat Hakan<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ordu State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ordu, Turquia

<sup>b</sup> Hitit University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Çorum, Turquia

<sup>c</sup> Ataturk University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Erzurum, Turquia

<sup>d</sup> Ordu State Hospital, Department of Biochemistry, Ordu, Turquia

Recebido em 11 de junho de 2015; aceito em 30 de setembro de 2015

Disponível na Internet em 11 de novembro de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Propofol;  
Cetamina;  
Artroscopia  
do joelho;  
Isquemia-reperfusão

### Resumo

**Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos preventivos de propofol e cetamina em sedação com doses baixas durante a raquianestesia sobre lesão de isquemia-reperfusão induzida por torniquete.

**Métodos:** 30 pacientes foram randomicamente alocados em dois grupos de 15 pacientes cada. No grupo propofol, a sedação foi feita com 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol seguida por infusão a uma taxa de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. No grupo cetamina, uma infusão contínua de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> de cetamina foi usada até o final da cirurgia. Midazolam intravenoso não foi administrado em nenhum dos pacientes. A Escala de Sedação de Ramsay (ESR) foi usada para avaliar o nível de sedação. Amostras de sangue venoso foram colhidas antes da administração de propofol e infusão de cetamina (T1), aos 30 minutos (min) de isquemia do torniquete (T2) e 5 min após a desinsuflação do torniquete (T3), para medir os valores de malondialdeído (MDA).

**Resultados:** Não observamos diferenças entre os grupos em relação à hemodinâmica ( $p > 0,05$ ) e dados demográficos ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos períodos T1, T2 e T3 ( $p > 0,05$ ). Um aumento estatisticamente significativo foi observado nos valores de MDA, respectivamente, no Grupo P e Grupo C entre os períodos de reperfusão ( $1,95 \pm 0,59$ ,  $2,31 \pm 0,48$ ) e pré-isquemia ( $1,41 \pm 0,38$ ,  $1,54 \pm 0,45$ ) e isquemia ( $1,76 \pm 0,70$ ,  $1,71 \pm 0,38$ ) ( $\mu\text{mol}^{-1}$ ) ( $p < 0,05$ ).

**Conclusões:** Propofol e cetamina em doses baixas apresentam potencial semelhante para reduzir o estresse oxidativo causado pela lesão de isquemia-reperfusão induzida por torniquete em pacientes submetidos à artroscopia de joelho sob raquianestesia.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [aliahiskalioglu@hotmail.com](mailto:aliahiskalioglu@hotmail.com) (A. Ali).

**KEYWORDS**

Propofol;  
Ketamine;  
Arthroscopic knee  
surgery;  
Ischaemia reperfusion

**Tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury: the comparison of antioxidative effects of small-dose propofol and ketamine****Abstract**

**Objectives:** The aim of the present study was to investigate the preventive effects of propofol and ketamine as small dose sedation during spinal anesthesia on tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury.

**Methods:** 30 patients were randomly assigned into two groups of 15 patients. In the propofol group, sedation was performed with propofol  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$  followed by infusion at a rate of  $2 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . In the ketamine group, a continuous infusion of ketamine  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  was used until the end of surgery. Intravenous administration of midazolam was not used in any patients. Ramsay sedation scale was used for assessing the sedation level. Venous blood samples were obtained before propofol and ketamine infusion (T1), at 30 minutes (min) of tourniquet ischemia (T2), and 5 min after tourniquet deflation (T3) for malondialdehyde (MDA) measurements.

**Results:** No differences were noted between the groups in hemodynamic ( $p > 0.05$ ) and demographic data ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of T1, T2 and T3 periods ( $p > 0.05$ ). There was a statistically increase observed in MDA values respectively both in Group P and Group K between the reperfusion period ( $1.95 \pm 0.59$ ,  $2.31 \pm 0.48$ ) and pre-ischemia ( $1.41 \pm 0.38$ ,  $1.54 \pm 0.45$ ), and ischemia ( $1.76 \pm 0.70$ ,  $1.71 \pm 0.38$ ) ( $\mu\text{mol}^{-1}$ ) periods ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Small-dose propofol and ketamine has similar potential to reduce the oxidative stress caused by tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in patients undergoing arthroscopic knee surgery under spinal anesthesia.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A aplicação proximal de torniquete é feita com frequência para garantir uma área exangue em cirurgias de membros. O retorno do fluxo de sangue após afrouxar o torniquete resulta em lesões de isquemia-reperfusão (LIR). A liberação abrupta e extrema de espécies reativas de oxigênio (EROs) após a reperfusão leva à disfunção endotelial e infiltração de neutrófilos.<sup>1</sup> Enquanto os neutrófilos reagem com as moléculas de adesão em suas superfícies (CD11/CD18) e com os receptores na superfície do endotélio (ICAM-1), as EROs reagem com os múltiplos ácidos graxos insaturados na membrana celular e iniciam a peroxidação lipídica.<sup>2</sup> Uma vez iniciada a peroxidação lipídica, ela continua como uma sequência de reações. Malondialdeído (MDA) – um dos produtos finais da peroxidação lipídica – é bastante tóxico. MDA não afeta apenas a atividade enzimática nas células e o transporte de íons, mas também reage com o DNA alcalino e adquire características mutagênicas.<sup>3,4</sup>

Os antioxidantes e sequestrantes de radicais livres, que são os componentes de defesa do corpo, podem limitar a peroxidação lipídica que medeia a lesão tecidual. A estrutura de propofol (2,6-diisopropilfenol) é semelhante àquela dos produtos químicos que afastam os radicais livres à base de fenol, como o hidroxitolueno butilado e o antioxidante endógeno  $\alpha$ -tocoferol.<sup>5</sup> Propofol não só evita o acúmulo de peroxinitrito que inicia a peroxidação lipídica,<sup>6</sup> mas se acumula nas membranas lipofílicas, que são sensíveis a danos oxidativos.<sup>7</sup>

Cetamina é um anestésico dissociativo<sup>8</sup> e protege os neurônios opoentes da LIR causada por peroxidação lipídica.<sup>9</sup> Estudos relataram que na comparação com grupos de controle ambos os agentes anestésicos reduziram a peroxidação lipídica e a lesão de isquemia-reperfusão.<sup>10,11</sup> No entanto, não há estudos que comparem os efeitos de propofol e cetamina sobre o MDA em lesões musculares decorrentes de isquemia-reperfusão.

Neste estudo randomizado e prospectivo, comparamos os efeitos de infusões de propofol e cetamina em doses baixas sobre a lesão de isquemia-reperfusão em pacientes submetidos à artroscopia de joelho feita com o uso de torniquete sob raquianestesia. MDA foi medido para esse propósito.

**Métodos**

Após obter a aprovação do Comitê de Ética do Ataturk University Hospital, Erzurum, Turquia (04/03/2015/04/02) e informar os pacientes sobre o estudo, 30 pacientes adultos com estado físico ASA I, agendados para artroscopia de joelho eletiva, foram alocados em dois grupos de forma aleatória: Grupo P (propofol,  $n = 15$ ) e Grupo C (cetamina,  $n = 15$ ). Os pacientes com história de problemas metabólicos, renais e hepáticos e aqueles em uso de medicamentos antioxidantes, com história de dor crônica e tabagismo foram excluídos do estudo. Os pacientes não foram pré-medicados antes da operação. Frequência cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva (PNI) e saturação periférica

de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) foram monitoradas na sala de cirurgia. Após a colocação de cateter venoso 20G no dorso da mão, 500 mL de NaCl a 0,9% foram administrados a todos os pacientes antes da raquianestesia. Um cateter venoso foi inserido no braço contralateral para coleta de amostras de sangue. Após a coleta de amostra de sangue basal (pré-isquemia), a raquianestesia foi aplicada com bupivacaína hiperbárica a 0,5% (10-12,5 mg) via agulha espinhal 25G no espaço vertebral L3-L4. Quando o bloqueio sensorial atingiu o nível suficiente, determinado por meio do teste da picada de agulha, propofol (Propofol 1%, Fresenius) foi administrado em dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> e continuado em taxa de infusão de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> no grupo P; enquanto o Grupo C recebeu cetamina (Ketalar 500 mg/10 ml, Pfizer) em taxa de infusão de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. A infusão iv da anestesia foi continuada até cinco minutos após a reperfusão. A escala de sedação de Ramsay (ESR; 1 = acordado, ansioso e/ou agitado, 2 = acordado, tranquilo e cooperativo, 3 = adormecido, mas responsivo a estímulos verbais, 4 = adormecido, mas responsivo prontamente a estímulo glabellar, 5 = adormecido, mas responsivo lentamente a estímulo glabellar, 6 = não responsivo a estímulos) foi usado antes e após a sedação nos minutos cinco, dez, 20, 30, 45, 60 e 80. Após atingir um nível suficiente de sedação (ESR, escore 3), a taxa de infusão de propofol foi reduzida para 1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> no Grupo P e a de cetamina para 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> no Grupo C. Além disso, os potenciais efeitos associados a esses agentes anestésicos, como depressão respiratória, náusea, vômito, prurido e disforia (alucinações e sonhos) foram avaliados e registrados.

O torniquete foi insuflado com o dobro da pressão arterial sistólica. NaCl a 0,9% foi administrada por via intravenosa a todos os pacientes durante a operação. As amostras de sangue foram colhidas antes da raquianestesia (pré-isquemia, T1), 30 minutos (min) após a aplicação do torniquete (isquemia, T2) e cinco minutos após afrouxar o torniquete (reperfusão, T3). Todos os pacientes receberam 2 mL de O<sub>2</sub> via cânula nasal.

As amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas a 8.000 × g por 5 min. O sangue foi colocado em gelo e o sobrenadante armazenado a -20 °C até a análise. Para detectar as concentrações de peróxido lipídico da substância reagente ao ácido tiobarbitúrico no plasma, 0,1 mL de ácido tricloroacético (25 g de ácido tricloroacético em 10 mL de água destilada) foi adicionado a 0,5 mL do plasma por agitação vigorosa. A mistura resultante foi levada a reagir

com 1 mL de ácido tiobarbitúrico a 0,67% e, em seguida, aquecida em água fervente por 30 min. As amostras foram centrifugadas a 2.000 × g por 15 min e a absorção foi medida a 532 nm. Os níveis plasmáticos de peróxidos lipídicos foram calculados em micromoles por litro.

O desfecho primário do estudo foi o nível de MDA no período de reperfusão. Em nosso estudo preliminar, verificamos que o desvio padrão foi de 0,5 no grupo cetamina e 0,4 no grupo propofol. Nosso objetivo era detectar uma diferença entre os dois grupos de no mínimo 0,5 μmolL<sup>-1</sup> no nível de MDA no período de reperfusão. Para tal, determinamos que o número necessário de pacientes em cada grupo seria 15, com base em um poder de 83% e erro alfa de 0,05 com o uso do módulo Java Piface de Russ Lenth.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para analisar a distribuição normal das variáveis obtidas. Testes não paramétricos foram feitos para os dados que não demonstraram distribuição normal. As idades foram comparadas entre os grupos com o teste *U* de Mann-Whitney. O teste *t* de Student foi usado para comparar peso, altura e tempo de torniquete. Análise de variância de medidas repetidas foi feita para comparar o efeito do tempo e as diferenças nos níveis plasmáticos de MDA entre os grupos. O nível de significância estatística foi estipulado em *p* < 0,05. Todos os dados foram expressos em média ± DP ou números.

## Resultados

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a idade, sexo, altura, peso e tempo de torniquete (*p* > 0,05; [tabela 1](#)). Também não houve diferença significativa entre os grupos em relação a alterações hemodinâmicas. Não houve diferença entre os grupos em relação ao escore de Ramsay ([tabela 2](#)). Não observamos diferença entre os grupos em relação a efeitos colaterais, como depressão respiratória, náusea, vômito e alucinações. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação aos períodos de pré-isquemia, isquemia e reperfusão (*p* > 0,05). Porém, quando a comparação intragrupo foi feita, observamos um aumento estatisticamente significativo dos valores de MDA tanto no Grupo P quanto no Grupo C nos respectivos períodos de reperfusão (1,95 ± 0,59; 2,31 ± 0,48), pré-isquemia (1,41 ± 0,38; 1,54 ± 0,45) e isquemia (1,76 ± 0,70; 1,71 ± 0,38) (μmol<sup>-1</sup>) (*p* < 0,05; [fig. 1](#)).

**Tabela 1** Características demográficas dos pacientes

	Grupo propofol (n = 15)	Grupo cetamina (n = 15)	<i>p</i> -valor
Idade (anos)	42,35 ± 9,09	40,30 ± 8,53	0,466 <sup>a</sup>
Altura (cm)	165,47 ± 8,68	169,73 ± 5,77	0,124 <sup>b</sup>
Sexo (F/M)	7/8	5/10	0,121 <sup>c</sup>
Peso (kg)	76,87 ± 10,12	78,53 ± 8,40	0,625 <sup>b</sup>
Tempo de torniquete (min)	38 (30-80)	44 (30-80)	0,512 <sup>b</sup>

Valores expressos em número, mediana (min-max) ou média ± DP.

<sup>a</sup> Teste *U* de Mann-Whitney.

<sup>b</sup> Teste *t* para amostras independentes.

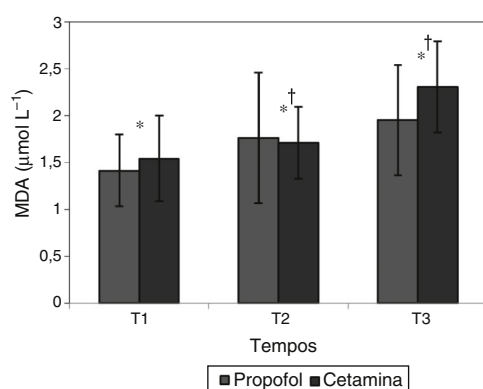
<sup>c</sup> Teste do qui-quadrado.

**Tabela 2** Escore de sedação Ramsay dos grupos

Tempos	Grupo propofol (n=15)	Grupo cetamina (n=15)	p-valor <sup>a</sup>
Basal	2 (1-2)	2 (1-2)	0,355
5 min	2 (2-3)	2 (1-3)	0,859
10 min	2 (2-4)	2 (1-4)	1,000
20 min	2 (2-5)	2 (2-4)	0,862
30 min	2 (2-5)	2 (1-4)	0,327
45 min	3 (2-5)	2 (1-5)	0,054
60 min	3 (2-5)	2 (2-5)	0,083
80 min	3 (2-5)	2 (2-5)	0,213

Valores expressos em mediana (min-max).

<sup>a</sup>  $p > 0,05$  teste *t* para amostras independentes.



**Figura 1** Concentrações plasmáticas de malondialdeído (MDA) dos grupos (\* $p > 0,05$  para comparação entre grupos; † $p < 0,05$  para comparação intragrupo na fase basal [T1]; T1: pré-isquemia; T2: isquemia; T3: reperfusão).

## Discussão

Neste estudo, foram comparados os efeitos das infusões de propofol e cetamina em doses baixas sobre a lesão de isquemia-reperfusão em pacientes submetidos à artroscopia de joelho sob raquianestesia e com o uso de torniquete. Com esse objetivo, os níveis de MDA (marcadores de estresse oxidativo) das amostras de sangue colhidas na fase basal e nos períodos de isquemia e reperfusão foram medidos e comparados entre os grupos. Como resultado do estudo, os níveis de MDA das amostras de sangue colhidas nos momentos mencionados acima foram semelhantes em ambos os grupos. Além disso, como resultado da comparação intragrupo, os níveis de MDA medidos em ambos os grupos no período de reperfusão foram maiores do que os do período de isquemia.

A desinsuflação do torniquete e a reperfusão levaram ao aumento da produção de EROs, o que iniciou a peroxidação lipídica. O MDA, um produto da peroxidação lipídica, é um marcador de dano tecidual<sup>12</sup>, causa mais dano oxidativo e leva à oxidação das moléculas de proteína.<sup>13</sup>

Propofol reduz a liberação de hormônios do estresse, como adrenalina e noradrenalina,<sup>14</sup> acumula nas membranas celulares e libera átomos de hidrogênio (que são radicais livres) e fortalece a propriedade de eliminação dos radicais livres.<sup>5</sup> Portanto, protege os eritrócitos contra o estresse oxidativo com acúmulo sobretudo nas membranas lipofílicas e aumenta a defesa antioxidante do tecido.<sup>15</sup> Murphy

et al. mostraram que propofol tem uma propriedade de eliminação das EROs em concentrações anestésicas.<sup>16</sup>

As características antioxidantes de cetamina foram reveladas por meio de vários mecanismos. A principal opinião sobre esse tema está associada ao fato de que cetamina bloqueia receptores de N-metil-D-aspartato, impede o  $Ca^{++}$  de entrar nas células e aumenta o fluxo sanguíneo no tecido isquêmico.<sup>17</sup> Além disso, a redução de moléculas de adesão celular, como P-selectina e ICAM-1 em leucócitos, trombócitos e células endoteliais, é outro fator para a característica antioxidante de cetamina.<sup>18</sup>

Neste estudo, dedicamos atenção especial à seleção de pacientes e ao método de anestesia a ser aplicado e não usamos midazolam como pré-medicação com o objetivo de comparar as características antioxidantes da sedação com propofol e cetamina em doses baixas. Ambos os agentes de indução e inalação para a anestesia geral e midazolam, administrado como ansiolítico em adição aos anestésicos, provaram ter características antioxidantes na literatura.<sup>19-21</sup> Assim, fizemos nosso estudo com o uso de raquianestesia sem adicionar midazolam.

Em estudo conduzido por Cheng et al.,<sup>10</sup> a infusão de propofol foi administrada a pacientes para artroplastia total de quadril sob raquianestesia para efeito de sedação e os resultados foram comparados com o grupo controle. Os autores relataram que a redução de EROs aos cinco e 20 minutos de reperfusão foi mais evidente aos 20 minutos e concluíram que propofol mostrou características antioxidantes nas membranas devido ao seu efeito cumulativo. Sarıcaoğlu et al.<sup>11</sup> administraram cetamina para sedação a pacientes que seriam submetidos a artroscopias sob raquianestesia e compararam os resultados com o grupo controle. Embora tenha havido uma redução da concentração sanguínea de MDA no grupo cetamina aos cinco minutos de reperfusão, na comparação dos grupos essa redução não foi estatisticamente significativa, mas uma diminuição estatisticamente significativa foi observada na concentração de MDA tecidual no grupo cetamina e, portanto, características antioxidantes de cetamina foram demonstradas. Usamos as mesmas dosagens desses dois estudos. Devido à qualidade estrutural de propofol e ao seu efeito cumulativo sobre as membranas, pensamos que suas características antioxidantes seriam mais distintas do que as de cetamina. Na comparação intragrupo, embora os valores de MDA tenham sido menores no grupo propofol do que no grupo cetamina, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Além disso, como os valores de MDA obtidos no período de reperfusão foram mais elevados do que no período de isquemia, não foi possível atingir os mesmos resultados dos dois estudos citados. Acreditamos que os resultados de Cheng et al. sejam devidos ao fato de que midazolam foi administrado aos pacientes como pré-medicação, ajudou as características antioxidantes de cetamina, e o acúmulo de propofol nas membranas não foi o suficiente para apresentar características antioxidantes significativas ao manter o tempo de cinco minutos de reperfusão no estudo de Sarıcaoğlu et al.

Em nosso estudo, a concentração de MDA (indicador de dano celular) foi maior no período de reperfusão do que no período de isquemia. A isquemia causa efeitos prejudiciais sobre as células. No entanto, as alterações histológicas que ocorreram após três horas de isquemia e uma hora de reperfusão foram piores do que as alterações observadas

no período de quatro horas de somente isquemia.<sup>22</sup> Além disso, após a revascularização, mediadores como EROs no tecido isquêmico iniciam a circulação sistêmica e levam à libertação de mediadores quimiotáticos. Esses mediadores quimiotáticos resultam no sequestro de leucócitos inflamatórios da área isquêmica primária para outros órgãos.<sup>23</sup> O conjunto dessas alterações enfatiza que devemos ficar mais atentos ao período de reperfusão do que ao período de isquemia. Em estudo que mediu a concentração de MDA em corações de ratos com isquemia e reperfusão e comparou com o grupo controle, Pierro et al.<sup>24</sup> relataram que o nível de MDA aumentou no período de reperfusão mais distintamente do que no período de isquemia, com a presença do dano molecular mensurável sobre o tecido. MDA foi precisamente associado ao dano tecidual causado pela LIR, com aumento no período de reperfusão.<sup>25</sup> Em nosso estudo, também determinamos o aumento do dano no período de reperfusão que medeia o MDA, que é um bom indicador de dano tecidual.

Nosso estudo tem limitações. Primeiro, devido à natureza da cirurgia, o período de reperfusão foi curto. Segundo, usamos a mensuração do MDA como único indicador na avaliação de dano tecidual.

Em conclusão, os resultados do presente estudo sugerem que doses baixas de propofol e cetamina têm potencial semelhante para reduzir o estresse oxidativo causado pela lesão de isquemia-reperfusão induzida por torniquete em pacientes submetidos à artroscopia de joelho sob raqui-  
nestesia.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation*. 2001;103:1624–30.
2. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. 1998;179:169–87.
3. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*. 1999;424:83–95.
4. Yonei S, Furui H. Lethal and mutagenic effects of malondialdehyde, a decomposition product of peroxidized lipids, on *Escherichia coli* with different DNA-repair capacities. *Mutat Res*. 1981;88:23–32.
5. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth*. 1992;68:613–8.
6. Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg*. 1997;84:1127–9.
7. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, et al. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg*. 2002;94:89–93 [table of contents].
8. Ahiskalioglu A, Ince I, Aksoy M, et al. Comparative investigation of protective effects of metyrosine and metoprolol against ketamine cardiotoxicity in rats. *Cardiovasc Toxicol*. 2014.
9. Lips J, de Haan P, Bodewits P, et al. Neuroprotective effects of riluzole and ketamine during transient spinal cord ischemia in the rabbit. *Anesthesiology*. 2000;93:1303–11.
10. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, et al. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002;94:1617–20, table of contents.
11. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE, et al. Ketamine sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesth Analg*. 2005;101:904–9 [table of contents].
12. Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today*. 1994;15:7–10.
13. Calikoglu M, Tamer L, Sucu N, et al. The effects of caffeic acid phenethyl ester on tissue damage in lung after hindlimb ischemia-reperfusion. *Pharmacol Res*. 2003;48:397–403.
14. Ng A, Tan SS, Lee HS, et al. Effect of propofol infusion on the endocrine response to cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1995;23:543–7.
15. 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.
16. Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, et al. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Eur J Anaesthesiol*. 1993;10:261–6.
17. Zhou M, Ma T, Tseng MT. Effects of taurine and ketamine on bovine retinal membrane lipid peroxidation. *Neuroscience*. 1991;45:461–5.
18. Guzman-de la Garza FJ, Camara-Lemarroy CR, Ballesteros-Elizondo RG, et al. Ketamine and the myenteric plexus in intestinal ischemia/reperfusion injury. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1878–85.
19. Yuzer H, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, et al. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Ren Fail*. 2009;31:290–6.
20. Li Volti G, Basile F, Murabito P, et al. Antioxidant properties of anesthetics: the biochemist, the surgeon and the anesthetist. *Clin Ter*. 2008;159:463–9.
21. Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, et al. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:26–31.
22. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol*. 1986;250:G749–53.
23. Petrone WF, English DK, Wong K, et al. Free radicals and inflammation: superoxide-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77:1159–63.
24. Di Pierro D, Tavazzi B, Lazzarino G, et al. Malondialdehyde is a biochemical marker of peroxidative damage in the isolated reperfused rat heart. *Mol Cell Biochem*. 1992;116:193–6.
25. Concannon MJ, Kester CG, Welsh CF, et al. Patterns of free-radical production after tourniquet ischemia: implications for the hand surgeon. *Plast Reconstr Surg*. 1992;89:846–52.