



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeitos da manutenção de várias anestésias sobre os níveis séricos de selênio, cobre, zinco e ferro e a capacidade antioxidante



Mehmet Akın^a, Hilal Ayoglu^{a,*}, Dilek Okyay^a, Ferruh Ayoglu^b, Abdullah Gür^a, Murat Can^c, Serhan Yurtlu^a, Volkan Hancı^a, Gamze Küçükosman^a e Işıl Turan^a

^a Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Bülent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquia

^b Departamento de Saúde Pública, Bülent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquia

^c Departamento de Bioquímica, Bülent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquia

Recebido em 9 de março de 2014; aceito em 9 de abril de 2014

Disponível na Internet em 30 de setembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Propofol;
Desflurano;
Sevoflurano;
Selênio;
Zinco;
Antioxidantes

Resumo

Justificativa e objetivos: Investigar os efeitos da manutenção de sevoflurano, desflurano e propofol sobre os níveis séricos de selênio, cobre, zinco, ferro e malondialdeído, as mensurações de glutatona peroxidase e a capacidade antioxidante.

Métodos: Foram alocados em três grupos 60 pacientes agendados para cirurgia unilateral de membros inferiores, feita com torniquete sob anestesia geral. Amostras de sangue foram coletadas para determinar os níveis séricos basais de selênio, cobre, zinco, ferro, malondialdeído e glutatona peroxidase. A anestesia foi induzida com 2-2,5 mg kg⁻¹ de propofol, 1 mg kg⁻¹ de lidocaína e 0,6 mg kg⁻¹ de rocurônio. Na manutenção da anestesia, sob gás de transporte de 50% O₂ e 50% N₂O (4 L min⁻¹), sevoflurano a 1 CAM foi administrado ao Grupo S e desflurano a 1 CAM ao Grupo D e, sob gás de transporte em mistura de 50% O₂ e 50% ar (4 L min⁻¹), 6 mg kg⁻¹ de propofol e 1 mg kg h⁻¹ de fentanil foram administrados ao Grupo P. No pós-operatório, amostras de sangue foram novamente coletadas.

Resultados: Apenas nos grupos S e P os níveis de MDA diminuíram em 48 horas de pós-operatório; os níveis de glutatona peroxidase aumentaram em comparação com os valores basais. Os níveis de selênio diminuíram no Grupo S e no Grupo P, os níveis de zinco diminuíram no Grupo P, os níveis de ferro diminuíram em todos os grupos e não houve alteração nos níveis de cobre em nenhum grupo no período pós-operatório.

Conclusão: De acordo com os marcadores de malondialdeído e glutatona peroxidase, concluímos que a manutenção da anestesia geral com propofol e sevoflurano ativou o sistema

* Autor para correspondência.

E-mail: periyogluzku@yahoo.com (H. Ayoglu).

KEYWORDS

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

antioxidante contra o estresse oxidativo e o uso de desflurano não teve efeitos sobre o estresse oxidativo e o sistema antioxidante.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

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⁻¹ propofol, 1 mg kg⁻¹ lidocaine and 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium. In the maintenance of anesthesia, under carrier gas of 50:50% O₂:N₂O 4 L min⁻¹, 1 MAC sevoflurane was administered to Group S and 1 MAC desflurane to Group D; and under carrier gas of 50:50% O₂:air 4 L min⁻¹ 6 mg kg⁻¹ propofol and 1 μg kg h⁻¹ 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 MDA 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.

Introdução

O objetivo das práticas de anestesia geral é diminuir as condições potencialmente prejudiciais para o organismo ao nível mais baixo, bem como conduzir a anestesia de modo eficaz. Durante a anestesia geral, o estresse por causa da anestesia e da cirurgia e os mecanismos de defesa imunológicos podem ser interrompidos e os macrófagos causam liberação de oxigênio livre para o meio ambiente ao induzir uma reação inflamatória. Esses radicais levam à formação de metabólitos tóxicos, como o malondialdeído (MDA), ao causar danos celulares com a pré-oxidação de lipídios.^{1,2}

MDA é usado como um indicador indireto dos danos oxidantes, cujo nível pode ser detectado na circulação sistêmica, e como um marcador de lesão de isquemia-reperusão.³

As enzimas antioxidantes, tais como glutathion peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), desempenham um papel de mecanismo de defesa do corpo contra a lesão tecidual causada pelas espécies reativas de oxigênio (ERO).⁴ A atividade dessas enzimas depende das taxas de síntese e degradação dos radicais livres, da nutrição

e da condição dos oligoelementos. Estes desempenham um papel cofator essencial na limpeza dos radicais livres de oxigênio dos sistemas antioxidantes.^{5,6}

O torniquete é usado para diminuir o sangramento em cirurgia de extremidade e a presença de lesão de isquemia-reperusão causada por radicais livres de oxigênio relacionada à aplicação do torniquete foi demonstrada em estudos anteriores.⁷ O uso de imunossuppressores, corticosteroides, anestésicos, vários métodos anestésicos e antioxidantes para diminuir os radicais livres e prevenir danos foi estudado.^{3,8–10}

Estudos mostraram que os efeitos dos agentes anestésicos sobre o estresse oxidativo e a capacidade antioxidante variam.^{1,11,12} Os anestésicos voláteis mostraram induzir estresse oxidativo e resposta inflamatória ao causar a liberação de radicais livres, tais como mediadores inflamatórios e ânions superóxidos, diminuir os mecanismos de defesa antioxidantes e induzir a expressão gênica das citocinas pró-inflamatórias, mas alguns anestésicos também mostraram que podem ter efeitos antioxidantes.^{13–19} Além disso, há relatos de que os agentes anestésicos podem desencadear o estresse oxidativo e reduzir a concentração sérica de oligoelementos.^{20,21}

No presente estudo, planejamos pesquisar os efeitos de três manutenções diferentes da anestesia geral (sevoflurano, desflurano e propofol) sobre os oligoelementos, o estresse oxidativo e a capacidade antioxidante, com mensurações dos níveis séricos de Selênio (Se), Cobre (Cu), Zinco (Zn), Ferro (Fe), MDA e GPx em pacientes programados para cirurgias de extremidades com aplicação de torniquete.

Materiais e métodos

Este estudo foi conduzido de forma prospectiva, com a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Bulent Ecevit (8/3/2011, n°. 2011/02) e após receber os termos de consentimento informado assinados pelos pacientes.

Foram incluídos no estudo 60 pacientes com mais de 18 anos, peso entre 60 e 100 kg, estado físico ASA I-III (de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas), agendados para cirurgias eletivas de extremidade inferior com aplicação unilateral de torniquete e sob anestesia geral. Os critérios de exclusão foram as presenças de quaisquer doenças: cardiovascular, respiratória, cerebrovascular, insuficiência renal ou hepática grave (depuração de creatinina $< 60 \text{ mL min}^{-1}$), diabetes melito, gravidez, obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg m}^{-2}$), doença autoimune, história de tratamento com imunossuppressores, história de terapia com Se, Zn, Cu, Fe e antioxidante nos últimos três meses, história de alergia aos medicamentos do estudo e casos com um período de torniquete < 60 minutos ou > 150 minutos.

Os pacientes foram randomicamente divididos três grupos iguais (Grupo S: sevoflurano; Grupo D: desflurano; Grupo P: propofol).

Pré-medicação com midazolam ($0,07 \text{ mg kg}^{-1}$) foi administrada a todos os pacientes 30 minutos antes da cirurgia. A anestesia foi feita em sala de operação sob monitoramento padrão com eletrocardiograma (ECG), saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e pressão arterial não invasiva em todos os pacientes e os valores basais foram registrados. O acesso vascular foi obtido através de veia cubital grande, com um cateter angiocath de calibre 16G. Amostras de sangue foram coletadas para determinar os níveis séricos basais (T1) de Se, Cu, Zn, Fe, MDA e GPx. Um acesso vascular foi obtido no outro braço para infusões de líquidos, com um cateter angiocath de calibre 20G. Infusão de solução salina ($8\text{-}10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) foi iniciada.

Todos os pacientes receberam pré-oxigenação com 10 L min^{-1} de oxigênio a 100% por um minuto. A anestesia foi induzida com $2\text{-}2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de propofol e 1 mg kg^{-1} de lidocaína. A intubação foi feita dois minutos após a administração de $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ de rocurônio como relaxante muscular.

A manutenção da anestesia foi feita com 4 L min^{-1} de gás de transporte (mistura de 50-50% O_2 e N_2O) e com sevoflurano a 1 CAM no Grupo S; com 4 L min^{-1} de gás de transporte (mistura de 50-50% O_2 e N_2O) e com desflurano a 1 CAM no Grupo D; e com 4 L min^{-1} de gás fresco (mistura de 50-50% O_2 e ar) e com $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de propofol e infusão iv de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de fentanil no Grupo P. Em todos os grupos, o volume corrente de ventilação fornecido foi de $6\text{-}8 \text{ mL kg}^{-1}$, com taxa de I:E de 1:2, e taxa de respiração foi fornecida

para atingir normocapnia e estabelecer o nível de EtCO_2 para 35-40 mmHg.

Após a intubação, uma faixa de Esmarch foi aplicada na extremidade a ser operada já elevada e o torniquete foi aplicado a uma pressão de 300 mmHg. Planejamos administrar $50 \mu\text{g}$ de fentanil iv, caso houvesse aumento de pressão arterial ou frequência cardíaca igual ou superior a 20% dos valores basais no período intraoperatório.

Os seguintes dados dos pacientes foram registrados: demográficos; tempos de cirurgia e torniquete; sangramento; volume de sangue administrado; estado físico ASA; abuso de álcool e tabaco (registrado como presente/nenhum); tipos de cirurgias (registrados como 1: fratura do pé; 2: fratura da tibia; 3: meniscopatía; 4: fratura de tornozelo; 5: prótese de joelho); grupos ocupacionais (registrados como 1: mineiros; 2: autônomos; 3: oficiais; 4: ferreiros; 5: soldadores; 6: desempregados); uso suplementar de medicamento no intraoperatório (registrado como 1: nenhum; 2: maleato de feniramina + dexametasona; 3: metilprednisolona + ranitidina; 4: nitroglicerina); e problemas pós-operatórios adicionais (registrados como 1: presente; 2: nenhum; 3: broncoespasmo; 4: náusea; 5: vômito; 6: prurido). Quando a última sutura da pele foi iniciada antes do fim da cirurgia, os pacientes foram ventilados com O_2 a 100% após a descontinuação dos anestésicos. O efeito do relaxante muscular foi antagonizado com $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ de neostigmina e $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$ de atropina por via intravenosa (iv).

Para o controle da dor no pós-operatório, todos os pacientes receberam 1 mg kg^{-1} de tramadol iv 15 minutos antes do fim da cirurgia. Analgesia foi mantida no pós-operatório com tramadol em *bolus* de 10 mg e 10 minutos de bloqueio por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP). O consumo de tramadol foi registrado.

Amostras de sangue foram novamente colhidas para determinar os níveis séricos de Se, Cu, Zn, Fe, MDA e GPx nos tempos de zero hora (T2), 24 horas (T3) e 48 horas (T4) de pós-operatório. As amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas a 5.000 rpm, durante cinco minutos, no laboratório de bioquímica e o soro extraído foi armazenado a -40°C .

Mensuração de MDA

Os níveis séricos de MDA foram testados com kits comerciais (Immundiagnostik, Bensheim, Alemanha) por cromatografia líquida de alta eficiência (Clae) com um dispositivo de Clae (Agilent 1200 HPLC, Munique, Alemanha). O princípio de funcionamento do teste tem como base a conversão do MDA em um produto fluorescente por causa do processo de preparação da amostra feito com o uso de uma derivação reativa. Mensuração fluorométrica foi feita em 515 nm de excitação e 553 nm de emissão após a separação de $20 \mu\text{L}$ da mistura de reação que continha MDA convertido em produto fluorescente com o uso da coluna de fase reversa C 18 a 30°C . O limite de detecção do método foi de $0,15 \mu\text{mol L}^{-1}$ e a sua linearidade de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Mensuração de GPx

A atividade sérica da GPx foi medida com o método de Paglia e Valentine. H_2O_2 foi usado como substrato para medir a

atividade enzimática e a oxidação de NADPH foi determinada espectrofotometricamente em 340 nm. Os resultados foram expressos como UL^{-1} .

Mensuração de oligoelementos

Cobre e zinco

Os níveis séricos de cobre e zinco foram medidos com kits comerciais (FAR-SRL, Verona, Itália), em dispositivo de espectrofotômetro UV-1601 (Shimadzu, Tóquio, Japão) com o método colorimétrico.

Selênio

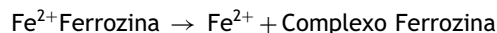
O estudo foi feito com espectrômetro de absorção atômica (AA) da marca Perkin Elmer e o sistema de hidreto (Fias) foi usado da seguinte forma: uma unidade de soro + seis unidades de solução ácida (solução de ácido nítrico/perclórico: 5/1) foram hidrolisadas a 120 °C por uma hora. Foram adicionados 3 mL de HCl a 50% e novamente hidrolisadas a 120 °C por uma hora. Em seguida, 3 mL de água foram adicionados e a última leitura foi feita. Calibração para cinco pontos foi feita com uma solução estoque (Inorganic Ventures). Dois níveis foram usados como controles: nível de selênio em $100-114 \mu g L^{-1}$ (Serorm Trace Elements Serum L-1) e nível de selênio em $153-173 \mu g L^{-1}$ (Serorm Trace Elements Serum L-1). No laboratório em que a mensuração foi feita, o intervalo de referência foi de $46-143 \mu g L^{-1}$ para o nível sérico de selênio.

Ferro

A determinação do ferro foi feita com o método Ferrozine. De acordo com esse método, o ferro é libertado da transferrina sob condições ácidas, reduzido à forma ferrosa e acoplado ao cromogênio para a mensuração colorimétrica. Nesse procedimento, o ferro foi mensurado diretamente, sem etapa de desnaturação proteica ou interação com cobre endógeno.

O ferro férrico foi separado da proteína de transporte (transferrina) em condições ácidas e foi reduzido simultaneamente à forma ferrosa. Em seguida, o ferro formou um complexo com ferrozina, um indicador sensível de ferro, e produziu um cromóforo colorido que exibe absorção a 571/658 nm.

Equação da reação



Valores de referência

Homem: $65-175 \mu g.dL^{-1}$ ($11,6-31,3 \mu mol.L^{-1}$).

Mulher: $50-170 \mu g.dL^{-1}$ ($9,0-30,4 \mu mol.L^{-1}$).

Análise estatística

Os dados coletados durante a pesquisa foram transferidos para o programa SPSS para Windows 16.0 e analisados. A média dos valores foi expressa como média \pm desvio padrão (DP). O teste do qui-quadrado foi usado de acordo com os grupos para comparar a distribuição dos dados qualitativos, tais como gênero, estado ASA, ocupação, história de mineração, tipos de cirurgia, tabagismo, consumo de álcool, uso de medicamento suplementar no intraoperatório e problemas adicionais no pós-operatório.

Os testes Anova de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney foram usados para a comparação das variáveis contínuas entre os grupos, tais como tempos de cirurgia e torniquete, sangramento no intraoperatório, volume administrado de sangue, níveis séricos de Se, Cu, Zn, Fe, MDA e GPx e consumo de tramadol. Os testes de Friedman e Wilcoxon foram usados para comparar essas variáveis com os valores basais intragrupos no pré-operatório.

A análise dos resultados foi feita dentro do intervalo de confiança de 95% e o valor-p $< 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

Não houve diferença significativa quanto aos dados demográficos e à classificação de risco ASA dos grupos do estudo (tabela 1).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos tipos de cirurgias e ocupações ($p > 0,05$), mas

Tabela 1 Dados demográficos e classificação de risco ASA dos grupos do estudo

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

ASA, Sociedade Americana de Anestesiologistas.

Tabela 2 Tipos de cirurgia, ocupação e história de consumo de álcool e tabaco de acordo com os grupos

	Grupo S (n = 20)	Grupo D (n = 20)	Grupo P (n = 20)	p
Ocupação ^a (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 cirurgia ^b (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
Álcool (+/-)	1/19	0/20	5/15	0,020

+, sim; -, não.

^a Grupos ocupacionais registrados como 1: mineiros; 2: autônomos; 3: oficiais; 4: ferreiros; 5: soldadores; 6: desempregados.

^b Tipos de cirurgias registrados como 1: fratura do pé; 2: fratura da tíbia; 3: meniscopatia; 4: fratura do tornozelo; 5: prótese de joelho.

Tabela 3 Distribuição dos tempos cirúrgicos e das aplicações dos torniquetes, sangramento no intra-operatório, quantidades administradas de sangue, uso adicional de medicamentos no intraoperatório e problemas adicionais no pós-operatório (média ± DP)

	Grupo S (n = 20)	Grupo D (n = 20)	Grupo P (n = 20)	p
Tempo cirúrgico (min)	137,7 ± 67,3	102,7 ± 34,6	160,5 ± 62,0 ^a	0,005
Tempo de torniquete (min)	88,4 ± 21,6 ^a		101,0 ± 21,7 ^a	0,004
Sangramento no intraoperatório (mL)	163,5 ± 245,2 ^a	52,5 ± 51,5	168,0 ± 107,6 ^a	0,000
Quantidade administrada de sangue (U)	0,2 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,045
Uso adicional de medicamento ^b (1/2/3/4)	19/1/0/0	15/0/4/1	14/2/2/2	0,181
Problemas adicionais no pós-operatório (sem/broncospasmo)	20/0	18/2	20/0	0,126

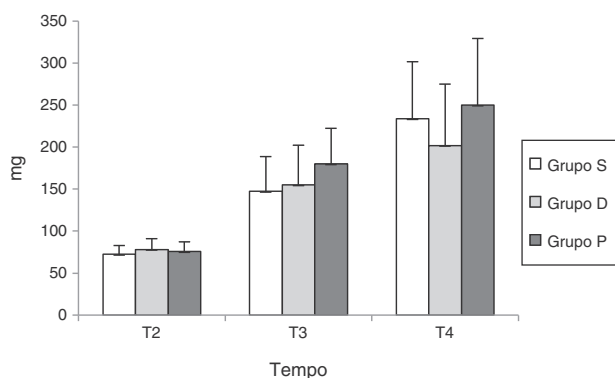
^a p < 0,05: quando comparado ao Grupo D.

^b Uso adicional de medicamento registrado como 1 - nenhum; 2 - maleato de feniramina + dexametasona; 3 - metilprednisolona + ranitidina; 4 - nitroglicerina.

houve diferença significativa em relação ao consumo de álcool (p < 0,05) (tabela 2).

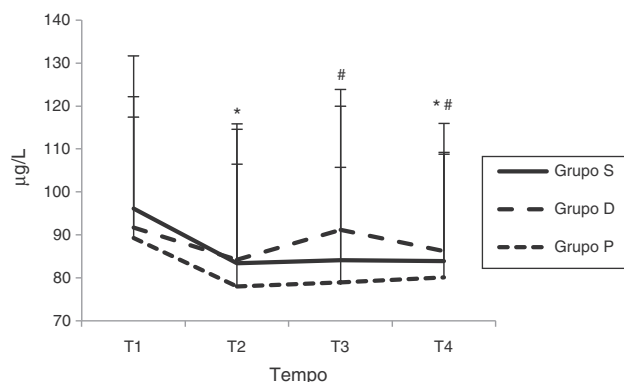
Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao consumo de tramadol nos períodos tanto intraoperatório quanto pós-operatório (p > 0,05) (fig. 1).

Os dados relativos aos tempos de cirurgia e aplicação de torniquete, volume de sangramento no intraoperatório, volume de sangue administrado (como unidades), uso de medicamento suplementar no intraoperatório e problemas adicionais no pós-operatório são apresentados na tabela 3. A duração do torniquete e o volume de sangramento no intraoperatório foram significativamente menores no Grupo D do que no Grupo S (p < 0,05). Os tempos de cirurgia e

**Figura 1** Consumo de tramadol (mg). T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

aplicação de torniquete e o volume de sangramento no intraoperatório foram significativamente menores no Grupo D do que no Grupo P (p < 0,05). Transfusão de sangue no período intraoperatório foi feita apenas no Grupo S. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às outras variáveis (p > 0,05).

Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos em relação aos níveis de Se (p > 0,05) (fig. 2). Uma diferença significativa foi observada entre os grupos em

**Figura 2** Níveis séricos de Se (µg.L⁻¹). *p < 0,05: valores de T2 e T4 comparados com os valores basais de T1 no Grupo S; #p < 0,05: valores de T3 e T4 comparados com os valores basais de T1 no Grupo P; T1: valores basais; T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

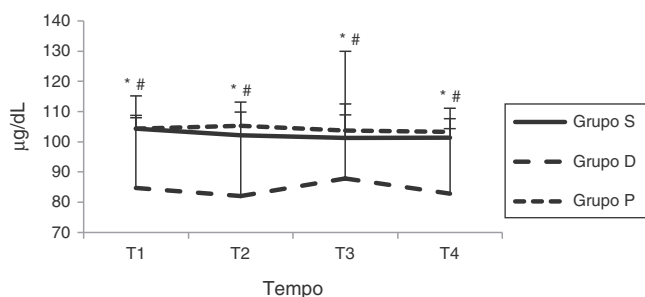


Figura 3 Níveis séricos de Cu ($\mu\text{g.dL}^{-1}$). * $p < 0,05$: comparação entre os grupos; # $p < 0,05$: Grupo S e Grupo P em comparação com o Grupo D; T1: valores basais; T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

relação às alterações temporais nos níveis de Se ($p < 0,05$). Os valores de T2 e T4 no Grupo S e de T3 e T4 no Grupo P foram significativamente inferiores aos valores basais medidos em T1 ($p < 0,05$).

Os níveis de Cu foram significativamente diferentes entre os grupos em cada tempo de mensuração ($p < 0,05$). Os níveis séricos de Cu foram menores no grupo D em comparação com os outros grupos em cada tempo mensurado. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos em relação às mudanças temporais nos níveis de Cu em comparação com os valores basais ($p > 0,05$) (fig. 3).

Diferenças significativas foram observadas entre os grupos em relação aos níveis de Zn em cada tempo de mensuração ($p > 0,05$). Os níveis séricos de Zn foram significativamente maiores no Grupo D do que nos grupos S e P em T1, T2 e T4 e T1, T2, T3 e T4, respectivamente ($p < 0,05$). Quando as alterações temporais nos níveis de Zn foram avaliadas, os valores do Grupo D em T3 e do Grupo P em T3 e T4 foram significativamente inferiores em comparação com os valores basais medidos em T1 ($p < 0,05$) (fig. 4).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de Fe ($p > 0,05$). Quando as alterações

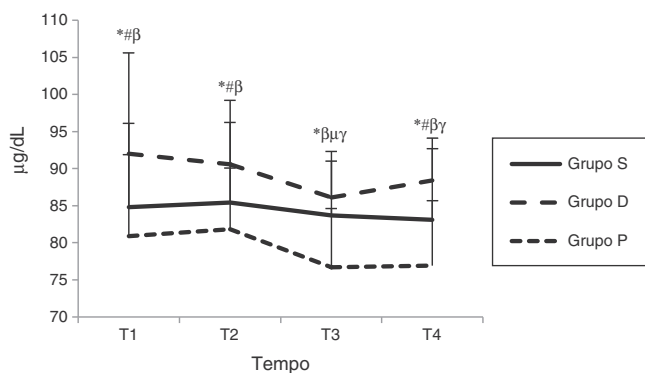


Figura 4 Níveis séricos de Zn ($\mu\text{g.dL}^{-1}$). * $p < 0,05$: comparação entre os grupos; # $p < 0,05$: Grupo S em comparação com o Grupo D; $\beta p < 0,05$: Grupo P em comparação com o Grupo D; $\mu p < 0,05$: valores de T3 em comparação com os valores basais de T1 no Grupo D; $\gamma p < 0,05$: valores de T3 e T4 comparados com os valores basais de T1 no Grupo P; T1: valores basais; T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

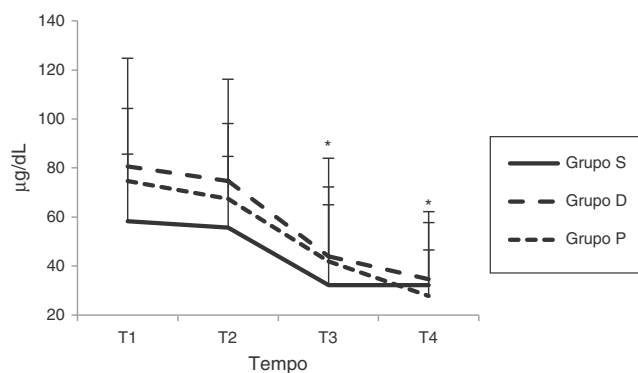


Figura 5 Níveis séricos de Fe ($\mu\text{g.dL}^{-1}$). * $p < 0,05$: todos os grupos em T3 e T4 comparados entre si com os valores basais de T1; T1: valores basais; T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

temporais nos níveis de Fe foram avaliadas intragrupos, os níveis de Fe em T3 e T4 foram significativamente inferiores aos valores basais medidos em T1 ($p < 0,05$) (fig. 5).

Uma diferença significativa foi observada entre os grupos nos valores dos níveis de GPx medidos em T2 ($p < 0,05$). Os níveis séricos de GPx medidos em T2 foram significativamente maiores no Grupo S em comparação com o Grupo P ($p < 0,05$). Quando as alterações temporais nos níveis de GPx foram avaliadas intragrupos, os valores dos grupos S e P foram significativamente maiores do que os valores basais medidos em T1 ($p < 0,05$). Na avaliação intragrupos, nenhuma diferença significativa foi observada no Grupo D em relação às alterações temporais em qualquer tempo mensurado (fig. 6).

Diferenças significativas foram observadas entre os grupos em cada tempo mensurado em relação aos valores de MDA ($p < 0,05$). Os valores de MDA foram maiores no Grupo S do que no Grupo D em T1 e no Grupo P em T1, T2, T3 e T4 ($p < 0,05$). Quando as alterações temporais dos níveis de MDA foram avaliadas intragrupos, os valores dos grupos S e

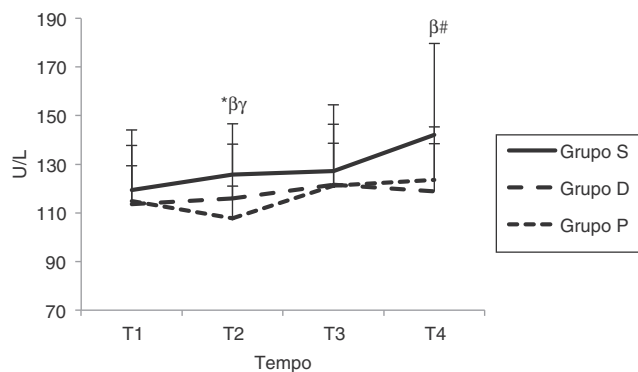


Figura 6 Níveis séricos de GPx (U.L^{-1}). * $p < 0,05$: comparação entre os grupos; $\gamma p < 0,05$: Grupo P em comparação com o Grupo S; $\beta p < 0,05$: valores de T4 em comparação com os valores basais de T1 no Grupo S; $\beta p < 0,05$: valores de T2 e T4 comparados com os valores basais de T1 no Grupo P; T1: valores basais; T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

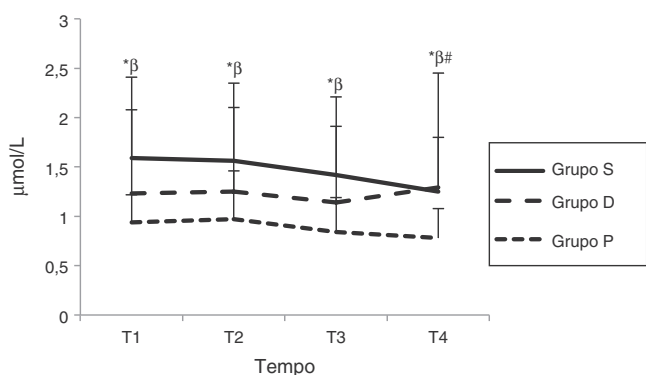


Figura 7 Níveis séricos de MDA ($\mu\text{mol.L}^{-1}$). * $p < 0,05$: comparação entre os grupos; # $p < 0,05$: valores de T4 em comparação com os valores basais de T1 no Grupo S e Grupo P; $\beta p < 0,05$: Grupo P em comparação com o Grupo S; T1: valores basais; T2: zero hora de pós-operatório; T3: 24 horas de pós-operatório; T4: 48 horas de pós-operatório.

P em T4 foram significativamente menores do que em T1 ($p < 0,05$) (fig. 7).

Discussão

No presente estudo, feito com pacientes submetidos a cirurgias de extremidades feitas com torniquete sob anestesia geral, observamos que a manutenção tanto com sevoflurano quanto com propofol diminuiu os níveis de Se e MDA e aumentou os níveis de GPx; sevoflurano não alterou os níveis de Zn, mas propofol diminuiu os níveis de Zn. Observamos também que o uso de desflurano não causou alterações nos níveis de Zn, Se, MDA e GPx. Além disso, observamos que essas três manutenções diferentes da anestesia geral aumentaram significativamente os níveis séricos de Fe em relação aos valores basais, mas não alteraram os níveis de Cu.

Relatou-se que os agentes anestésicos poderiam reduzir a atividade antioxidante em lesão de isquemia-reperfusão induzida por torniquete e prevenir a formação de radicais de oxigênio altamente reativos, bem como inibir as funções dos leucócitos.²²⁻²⁴

Allaouchiche et al.,¹¹ compararam as atividades de propofol ($8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), desflurano (10%) e sevoflurano (2,5%) em porcos para determinar o efeito da anestesia geral em condições oxidantes. Em seu estudo, que avaliou as concentrações plasmáticas e alveolares de MDA, SOD e GPx durante a anestesia geral por 120 minutos, os autores relataram que propofol causou aumento dos níveis de GPx tanto no lavado bronco-alveolar (LBA) quanto na circulação e redução dos níveis de MDA. Ao contrário, os autores relataram que desflurano causou aumento dos níveis de MDA tanto no LBA quanto na circulação e redução dos níveis de GPx; relataram ainda que não houve alterações significativas em ambos os níveis de GPx e MDA tanto no LBA quanto na circulação no grupo que recebeu sevoflurano. Como resultado, concluíram que desflurano apresentou um efeito potencial para aumentar o estresse oxidativo, propofol apresentou efeitos positivos sobre o sistema antioxidante para diminuir a peroxidação lipídica e sevoflurano não apresentou efeitos

sobre o estresse oxidativo e sistema antioxidante. Em nosso estudo, a anestesia geral com propofol causou aumento dos níveis de GPx e redução dos níveis de MDA. A concentração de sevoflurano usada no estudo de Allaouchiche et al.¹¹ foi de 2,5% e em nosso estudo foi de 2%. Além disso, sabe-se bem que o N_2O , em si, pode aumentar o estresse oxidativo por meio da formação de espécies reativas de oxigênio.²⁵ Em nosso estudo, consideramos que o aumento dos níveis de GPx no grupo sevoflurano, em comparação com os valores basais, pode ter sido causado pela diferença na concentração de sevoflurano usada e pelo uso de N_2O como gás de transporte.

Em estudos anteriores, semelhantemente ao presente estudo, relatou-se que sevoflurano preveniu a disfunção e a necrose do miocárdio na fase após isquemia-reperfusão do miocárdio. Sevoflurano afetou o estresse oxidativo e os mecanismos antioxidantes de forma positiva ao causar menos peroxidação lipídica em colecistectomia laparoscópica; protegeu o coração contra a depleção de ATP induzida pela isquemia, as correntes de cálcio e o estresse oxidativo por meio da ativação da proteína-quinase, abertura dos canais de K+ATPase mitocondrial e formação de partículas reativas de oxigênio; diminuiu a adesão de neutrófilos pós-isquêmicos e apresentou mais atividade antioxidante em comparação com raquianestesia.^{1,26-30}

Em estudos que compararam administrações de sevoflurano e desflurano em cirurgia laparoscópica, verificou-se que desflurano aumentou mais o estresse oxidativo e que alterou negativamente os mecanismos antioxidantes.^{1,12} Além disso, relatou-se que esse efeito foi maior quando desflurano e mistura de nitrogênio foram usados.¹²

Em estudos anteriores, relatou-se que propofol apresentou efeito favorável na capacidade antioxidante e que inibiu a produção da peroxidase lipídica.³¹⁻³³ O efeito antioxidante de propofol foi atribuído a sua semelhança química com outros antioxidantes conhecidos, como butil-hidroxitolueno e alfa-tocoferol.^{32,34,35} Esses antioxidantes ligam fosfolípidos da membrana e capturam os radicais livres e mostram, assim, propriedades antioxidantes ao inibir a cadeia de transmissão com as moléculas de ácidos graxos da membrana.³⁶

Em casos de artroplastia de joelho nos quais houve lesão de isquemia-reperfusão associada ao torniquete, relatou-se que propofol apresentou efeito antioxidante e diminuiu os níveis de MDA abaixo dos valores basais após a retirada do torniquete.³⁷

Arnaoutoglou et al.³⁸ verificaram que os níveis de MDA diminuíram em relação aos valores basais no grupo propofol e aumentaram levemente no grupo sevoflurano 30 minutos após a retirada do torniquete, em estudo que avaliou os efeitos da manutenção nos níveis de MDA no grupo que recebeu propofol ($6-10 \text{ mg kg}^{-1}$) após indução com fentanil ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) + propofol ($2-2 \mu\text{g kg}^{-1}$) e no grupo que recebeu sevoflurano a 1,5-2% e manutenção com gás de transporte (66:33% $\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$) após indução com fentanil ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) + tiopental (5 mg kg^{-1}), em lesão de isquemia-reperfusão induzida por torniquete em cirurgia de joelho. De fato, MDA é um indicador da peroxidação lipídica que pode aumentar em períodos precoces. Em nosso estudo, as mensurações de MDA foram feitas mais precocemente, em comparação com o estudo de Arnaoutoglou et al., e a concentração de $\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$ que usamos também foi

menor. Administramos propofol para a indução em todos os pacientes dos grupos. Ao contrário do estudo conduzido por Arnaoutoglu et al., consideramos que a atividade antioxidante de sevoflurano pode ter sido causada por esses fatores.

Considera-se que desflurano pode causar menos estresse oxidativo e atividade antioxidante em função de seu menor metabolismo. No estudo conduzido por Türkan et al.,³⁹ no qual investigaram as condições oxidantes de sevoflurano e desflurano em eritrócitos, os autores relataram que desflurano não apresentou atividade oxidante ou antioxidante, embora vários estudos tenham relatado que desflurano apresentou atividade antioxidante local e sistêmica.^{1,12,11,40,41} Relatou-se que o estresse oxidativo desenvolvido pela anestesia com desflurano em pulmões de suínos pode estar relacionado ao aumento excessivo de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos.¹¹ Ceylan et al.⁴² descobriram que desflurano causou peroxidação lipídica ao diminuir os níveis de vitamina E em pacientes submetidos à cirurgia sob anestesia com desflurano.

Há relatos de que os radicais livres formados durante o metabolismo de etanol no consumo de álcool causaram aumento do estresse oxidativo e efeitos negativos sobre a capacidade antioxidante.^{43,44} Além disso, sabe-se que danos celulares e estresse oxidativo aumentam por maior isquemia-reperfusão, a depender da gravidade e da duração da isquemia.⁴⁵

Wardle et al.⁴⁶ relataram que o dano oxidativo aumentou após transfusão de sangue em recém-nascidos prematuros. Relatou-se que a associação entre a transfusão de sangue e os níveis de MDA pode estar relacionada ao efeito oxidante do excesso de Fe livre formado pela destruição das hemácias.⁴⁷ Ferro livre provoca lesões teciduais por meio da formação de radicais hidroxila altamente reativos a partir de H_2O_2 e causa superoxidação com reações de Fenton e Haber-Weiss.⁴⁸ Em nosso estudo, a transfusão de sangue foi feita apenas no grupo sevoflurano.

No presente estudo, ao analisar os fatores da ausência de estresse oxidativo no grupo desflurano em comparação com os outros grupos, consideramos que essa ausência pode ter sido causada pelo não consumo de álcool, menor tempo de aplicação do torniquete e não uso de hemoderivados no grupo desflurano.

Em estudos anteriores, relatou-se que os níveis plasmáticos de MDA aumentaram em fumantes como um indicador de peroxidação lipídica.⁴⁹ No presente estudo, não houve diferença entre os grupos em relação ao tabagismo; portanto, acreditamos que o hábito de fumar não teve influência nos resultados.

Existem proteínas extracelulares, tais como as enzimas GPx, SOD e CAT, albumina, transferrina e lactoferrina entre os sistemas de enzimas antioxidantes. As atividades dessas enzimas dependem das taxas de síntese e da degradação dos radicais livres, da nutrição e do uso de oligoelementos (Se, Manganês-Mn, Zn, Cu, Fe). Entre as enzimas antioxidantes, Cu, Zn e Mn são encontradas na estrutura do SOD e íons de Se são encontrados em GPx.^{5,6}

Selênio tem numerosas funções biológicas e a mais importante é a atividade antioxidante. Essa atividade depende da presença de selenocisteína na atividade da tioredoxina redutase e GPxs. Portanto, as atividades dessas enzimas diminuem em casos nos quais os níveis séricos de

Se são baixos.^{50,51} No estudo que investigou os efeitos genotóxicos da repetição da anestesia com sevoflurano em coelhos com o teste Comet, Kaymak et al.⁵² relataram que suplemento de selênio administrado intraperitoneal mostrou papel protetor contra os danos causados ao DNA por causa da anestesia.

Relatou-se que as alterações dos níveis de oligoelementos aumentaram os efeitos negativos dos radicais livres de oxigênio sobre a integridade da célula e diminuíram a eficiência do sistema de defesa antioxidante. Oligoelementos, especialmente Zn, Cu e Fe, têm efeitos significativos sobre a peroxidação lipídica.⁵³ Salonen et al.⁵⁴ relataram que o risco de infarto do miocárdio foi quatro vezes maior em seres humanos com níveis plasmáticos elevados de Cu, em comparação com a população normal, como resultado dos efeitos negativos da peroxidação lipídica nas paredes dos vasos.

Zn, cofator da enzima SOD, desempenha um papel importante na captação de radicais livres de oxigênio. Em SOD, Zn causa a manutenção da estabilidade da enzima e Cu é responsável pela atividade da enzima.⁵⁵⁻⁵⁷ Os níveis de Zn diminuídos após a cirurgia podem reduzir a atividade da enzima e aumentar os níveis séricos de Cu, a depender disso.^{58,59}

Em indivíduos com câncer, relatou-se que o nível sérico de Cu/Zn não alterou nos estágios iniciais, mas aumentou significativamente em estágios avançados.⁶⁰ Relatou-se que um aumento do nível sérico ou tecidual de Cu/Zn pode indicar deficiência no sistema de defesa antioxidante.⁵⁷ No presente estudo, quando os valores das mensurações feitas em 48 horas de pós-operatório foram comparados com os valores basais, os níveis de Cu não alteraram e os de Zn diminuíram no grupo propofol, mas não houve diferenças nos grupos sevoflurano e desflurano em relação aos níveis de Cu e Zn.

A característica mais importante do ferro é a capacidade de ser encontrado em duas formas de oxidação, a férrica e a ferrosa. O ferro na forma férrica é não funcional. A maior parte do ferro (75%) encontra-se ligada às proteínas do grupo heme, como hemoglobina e mioglobina. O restante é encontrado em proteínas de armazenamento, como ferritina hemossiderina, e em sistemas enzimáticos críticos, como CAT, envolvidos no citocromo e nos sistemas antioxidantes.⁶¹ Relatou-se que o aumento do estresse oxidativo pode desempenhar um papel na patogênese da anemia ferropriva, que repostas melhores poderiam ser obtidas com a administração de vitaminas antioxidantes juntamente com a terapia de reposição de ferro em pacientes com anemia ferropriva e que melhorias antes dos sintomas relacionados à anemia ferropriva poderiam ser observadas.⁶² Em nosso estudo, os níveis de ferro diminuíram nos três grupos no período pós-operatório ($p < 0,05$).

Türkan et al.²⁰ descobriram que a atividade de enzimas antioxidantes do eritrócito (SOD, GPx) e os níveis de oligoelementos diminuíram em pacientes que foram submetidos à anestesia com halotano, enflurano e isoflurano. Em outro estudo, conduzido por Türkan et al.,²¹ os níveis das enzimas antioxidantes, SOD e GPx, e de seus cofatores Se, Cu e Zn, foram menores nos indivíduos expostos cronicamente a gases anestésicos em salas de cirurgias com sistemas de resíduos passivos, em comparação com as equipes de outros departamentos do hospital não expostos a esses gases. Como

resultado do estudo mencionado, relatou-se que a exposição a gases anestésicos cronicamente influenciou o sistema de enzimas antioxidantes.

Como resultado da avaliação dos indicadores, como MDA e GPx, concluímos que a manutenção da anestesia geral com propofol ativou o sistema antioxidante contra o estresse oxidativo e diminuiu os níveis de Se e Zn por causa do uso do sistema antioxidante; a manutenção da anestesia geral com sevoflurano ativou o sistema antioxidante contra o estresse oxidativo e diminuiu os níveis de Se por causa do uso do sistema antioxidante; a manutenção da anestesia com desflurano não teve impacto sobre o estresse oxidativo e o sistema antioxidante e, portanto, não causou alterações nos níveis de oligoelementos; no entanto, cada um dos três métodos diminuiu os níveis séricos de ferro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Bülent Ecevit University Scientific Researches Projects Coordination Unit.

Referências

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. Sarcaoglu 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. Yağmurdu 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. Sarcaoglu 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, Yagmurdu 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 (N₂O). *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 posts ischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology*. 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 3 Å 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, Pinero 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. *Turk J Hematol.* 2011;28:42–6.