

T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

İNTRAKRANİYAL KİTLE OPERASYONU GEÇİREN  
OLGULARDA İNTRAOPERATİF LAKTAT YÜKSEKLİĞİNİN  
POSTOPERATİF MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE  
ETKİLERİ: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seval Kılbasanlı

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat Yaşar Özkalkanlı

İZMİR

EYLÜL-2020

## TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her daim yol göstericim olan hocalarım Uz.Dr. Nagihan Karahan ve Prof.Dr. Murat Aksun'a,*

*Tez çalışmamda ve mesleki yaşantımda katkılarından ötürü tez hocam Doç.Dr. Murat Özkalkanlı'ya,*

*Her daim desteğini yanımda hissettiğim, benim için hem hoca hem de abla olan Dr.Öğr.Üyesi Senem Girgin ve Doç.Dr. Derya Arslan Yurtlu'ya,*

*Mesleki bilgi ve becerileriyle eğitimime katkıda bulunan bütün uzmanlarıma, birlikte keyifle çalıştığım asistan arkadaşlarım ve diğer çalışma arkadaşlarıma,*

*Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan annem, babam ve biricik kardeşim Dr. Seçil Kılbasanlı'ya sonsuz teşekkürler.*

***Dr.Seval Kılbasanlı***

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER .....	v
TABLolar .....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. LAKTAT.....	2
2.1.1. Tarihçe .....	2
2.1.2. Biyokimyasal özellikleri .....	2
2.1.3. Laktat Metabolizması.....	4
2.1.4. Laktik Asidoz ve Tipleri .....	6
2.1.5. Hiperlaktatemi Nedenleri.....	7
2.2. BEYİN TÜMÖRLERİ .....	10
2.2.1. MSS Tümörlerinde DSÖ Derecelendirme Sistemi .....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	13
4. BULGULAR .....	15
5. TARTIŞMA .....	22
6. SONUÇ.....	27
ÖZET.....	28
ABSTRACT .....	29
KAYNAKLAR .....	31

## KISALTMALAR

<b>ASA</b>	: Amerikan Anestezistler Derneği ( <i>American Society of Anesthesiologists</i> )
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>Asetil CoA</b>	: Asetil koenzim A
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>GKS</b>	: Glasgow Koma Skoru
<b>H<sup>+</sup></b>	: Hidrojen iyonu
<b>İKK</b>	: İntrakraniyal kitle
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrojenaz
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>NADH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojenaz
<b>pH</b>	: Power of hydrogen, hidrojen gücü
<b>TCA</b>	: Trikarboksilik asit
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Laktat üretimi .....	3
Şekil 2: Cori döngüsü .....	4
Şekil 3: Laktat metabolizması .....	5



## TABLolar

<b>Tablo 1:</b>	Laktik Asidoz Tipleri .....	6
<b>Tablo 2:</b>	2016 DSÖ sınıflamasına göre MSS tümörlerinin derecelendirilmesi .....	12
<b>Tablo 3:</b>	Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı .....	15
<b>Tablo 4:</b>	Kategorik değişkenlerin dağılımı .....	16
<b>Tablo 5:</b>	Olguların sürekli değişkenleri dağılımı .....	18
<b>Tablo 6:</b>	Olguların laktat yüksekliğine göre kategorik değişkenleri dağılımı .....	17
<b>Tablo 7:</b>	Laktat yüksekliğine göre yaş ameliyat ve hastanede kalış süreleri ortalama dağılımı .....	18
<b>Tablo 8:</b>	Hastane içi mortaliteye etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan cox regresyon analiz sonuçları .....	19
<b>Tablo 9:</b>	30 günlük mortaliteye etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan cox regresyon analiz sonuçları .....	20
<b>Tablo 10:</b>	Postoperatif nörolojik defisite etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan tekli lojistik regresyon analiz sonuçları .....	21

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ülkemizde ve hastanemizde her yıl çok sayıda intrakraniyal kitle (İKK) operasyonu yapılmaktadır. İKK operasyonu yapılan hastalarda intraoperatif laktat seviyeleri yükselmektedir, ancak bunun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır (1).

Laktat, bir karbonhidrat metabolizması substratıdır ve glikoliz yolağında piruvattan oluşur. Laktat üretimi, hücresele düzeyde hipoksiye bağılı anaerobik metabolizmayı yansıtır ve çeşitli klinik durum ve hastalıklarla ilişkilidir (2).

Yüksek laktat seviyeleri septik şoklu kritik hastalarda, batın ve kalp cerrahisi geçiren hastalarda, kötü sonuçlarla yakından ilişkilili bulunmuştur (3, 4, 5).

İKK cerrahisi yapılan hastalarda yüksek laktat seviyelerinin etyolojisini ve klinik önemini belirlemek zor olabilir. İKK cerrahisi yapılan hastalar kanama, eşlik eden tıbbi durumlar (sepsis, konjestif kalp yetmezliği) ve yetersiz sıvı resusitasyonuna sekonder sistemik son organ hipoperfüzyonu gelişme riski altındadır. Yüksek serum laktat seviyeleri, tümör yükü ve beyin retraksiyonuna bağılı serebral metabolizmadaki lokal değişiklikleri de yansıtabilir (2).

Laktat yüksekliğinin öncelikle sistemik veya lokal faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığına karar vermek önemlidir, çünkü yönetim stratejileri farklılık gösterir. Laktat yüksekliğinin İKK operasyonu geçiren hastalarda klinik olarak önemli sonuçlarla ilişkilili olup olmadığını belirlemek son derece önem arz etmektedir. Bu durum, intraoperatif kan gazı analizinde yükselen laktat değerlerinin tedavi etmeye değer olup olmadığını belirlemeye yardımcı olacaktır (6).

Bu bilgilerden yola çıkarak biz de hastanemizde yapılan İKK operasyonlarında intraoperatif laktat yüksekliğinin postoperatif sistemik ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkisi ve postoperatif morbidite ve mortaliteye olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. LAKTAT

#### 2.1.1. Tarihçe

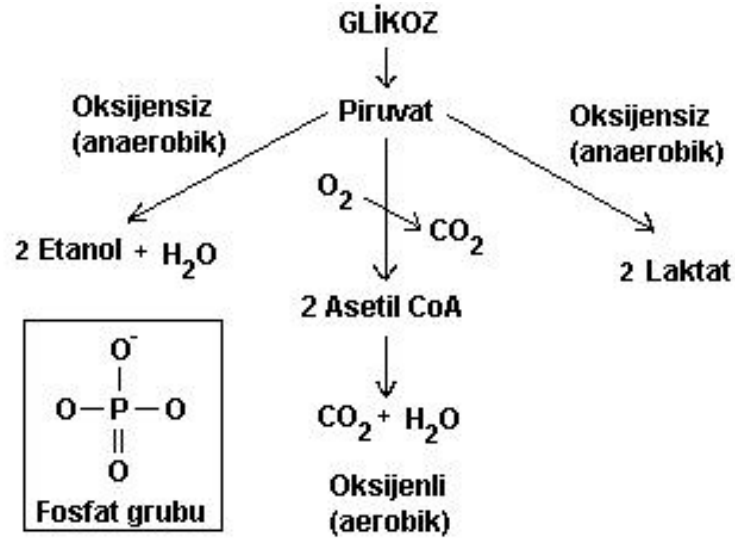
Laktat, İsveçli kimyager Carl Wilhem Scheele tarafından ilk olarak 1870'te, sütte gösterilmiş, kimyasal adı alfa hidroksipropanoyik asit olan, 90,08 g/mol moleküler ağırlığa sahip bir organik hidroksi asittir (7).

Bu keşiften 70 yıl sonra ise Alman bilim adamı Joseph Scherer laktatı insan vücudunda, septik şokta olan ve daha sonra ölen bir hastanın kanında tespit etmiştir. İlerleyen zamanlarda ise laktatın özellikle doku hipoksisinin sonucu olarak üretildiği gösterilmiştir (8, 9).

#### 2.1.2. Biyokimyasal özellikleri

Laktat; karaciğer ve böbrek tarafından metabolize edilen anaerobik solunum sonucu oluşan bir yan üründür. Tümüyle glukoz metabolizmasından üretilir. Glukoz metabolizmasının aerobik ve anaerobik son ürünü olan pirüvatın üç metabolizasyon yolundan birinin ürünüdür (10).

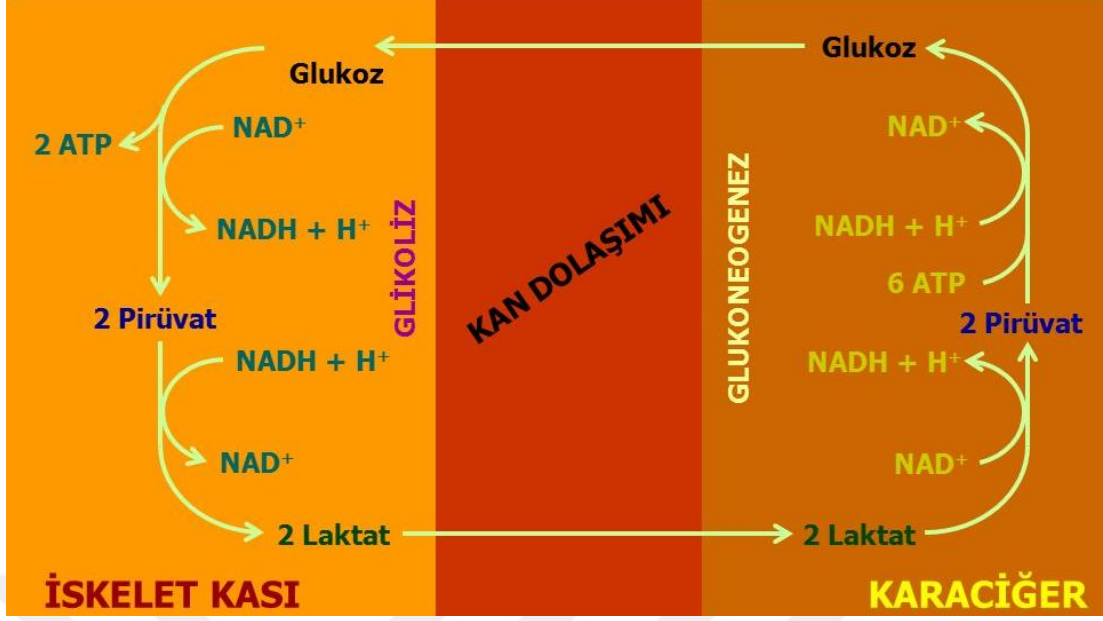
Pirüvat üç yola metabolize edilmektedir. Aerobik koşullarda pirüvat Kreb's (sitrik asit) döngüsüne katılmak için pirüvat dehidrojenazla asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüşür. Diğer bir yolda ise alanin aminotransferaz ile, pirüvat glutamat ile transamine edilir, alanin ile L-ketoglutarat oluşur. Anaerobik koşullarda Laktat dehidrojenaz (LDH) pirüvatı, nikotinamid adenin dinükleotid hidrojenaz (NADH) ile laktata çevirir (11) (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Laktat üretimi

Mitokondrileri bulunmayan eritrosit ve renal medulla hücrelerinde pirüvat okside edilemez ve laktata dönüşür. LDH özellikle böbrek, karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında bol miktarda bulunmaktadır (12). Açlık durumunda ise kas ve diğer dokularda da pirüvatı Asetil CoA'ya dönüştüren pirüvat dehidrogenaz aktivitesi azaldığı için pirüvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır (13).

Yetişkin bir bireyde günlük laktat üretimi ortalama 0,8 mmol/kg/saat, 1400 mmol/gün dür (13). Günlük oluşan laktatın % 60-80'ni karaciğerden, % 20-40'ı böbrekten eliminasyona uğrar. Karaciğerin laktatı elimine etme hızı 100 mmol/saattir ve laktat klirensi için primer organdır. Normal şartlar altında hipoksi gelişen dokuda, glukozu çevrilerek enerji üretiminde kullanılır. Bu döngüye cori siklusu denilmektedir (14) (Şekil 2). Bu şekilde hem arteriyel hem de venöz kandaki laktat bazal düzeylerinin 1 mmol/l' nin altında tutulması sağlanır (15).

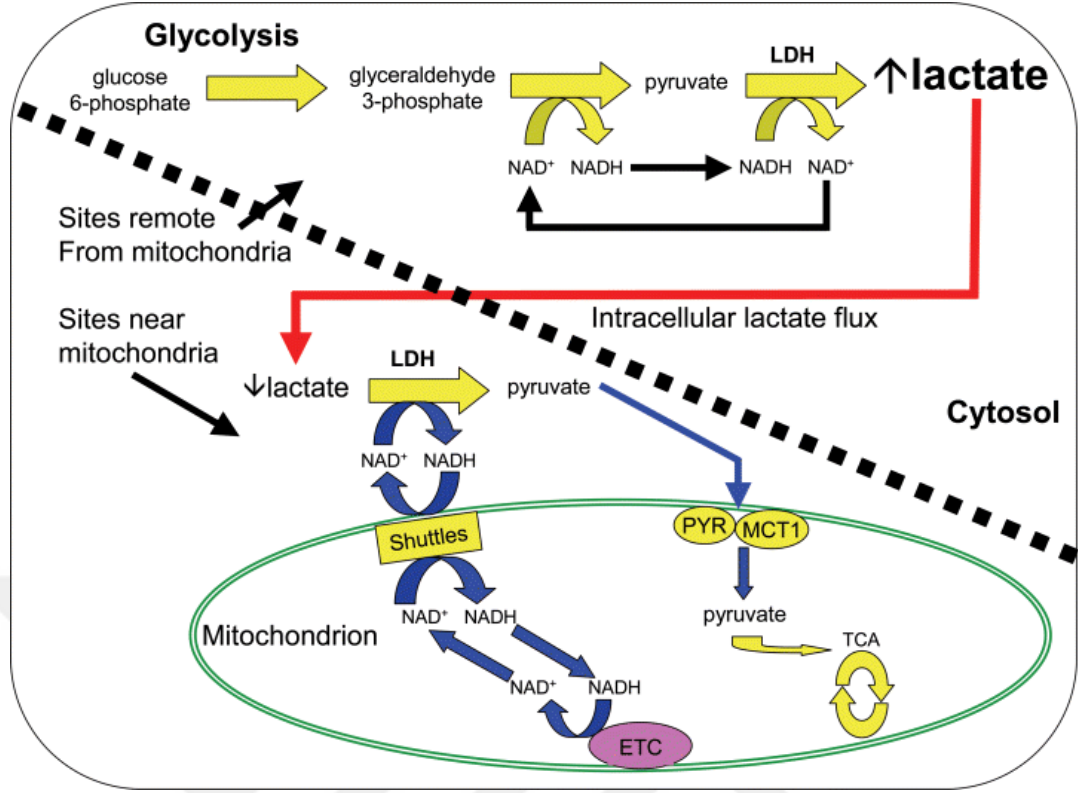


Şekil 2: Cori döngüsü

### 2.1.3. Laktat Metabolizması

Laktat pH (Power of hydrogen, hidrojen gücü)' nin fizyolojik sınırlar içinde kaldığı koşullarda, güçlü bir iyonudur (16). Laktat sentezindeki tek yol sitoplazmada gerçekleşen, LDH ile pirüvatın kullanımı olduğu için laktat oluşumunda en önemli etken ortamda bulunan pirüvat miktarıdır. Mitokondriyal fonksiyonlar normal iken laktat/pirüvat oranı yaklaşık 10- 20 olup, hipoksi gibi durumlarda sitoplazmada pirüvattan çevrimin artışı sonucu laktat üretimi hızla artmaktadır (17).

Laktat üretimi sitozolde gerçekleşir. Çift yönlü bu reaksiyonda denge, laktat ve pirüvat arasındaki orana bağlıdır. Hayvan çalışmaları yüksek laktat seviyelerinin oksijen eksikliğinde artmış glukoz yıkımı için kuvvetli bir uyarı olduğunu göstermiştir (18). Eritrositler ve renal medullada mitokondriler olmadığı için pirüvat okside edilemez, laktata dönüşür. Kas ve diğer dokularda açlık durumunda pirüvatı asetil CoA' ya dönüştüren pirüvat dehidrojenaz aktivitesi azaldığı için pirüvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır. Oluşan laktat, karaciğer, kas ve böbreğe gelir. Kasta trikarboksilik asit (TCA) siklusu ile karbondioksit ve suya dönüşür, karaciğer ve böbrekte ise Cori siklusuna katılır (19) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Laktat metabolizması

Karaciğer laktat klirensi için primer organ olup, normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler. Laktat, hepatik glukoneogenez için bir substrat olduğundan, bazı durumlarda (karaciğer kan akımında azalma, akut ve kronik karaciğer hastalıkları) laktatın karaciğer tarafından alımı azalmaktadır. Sağlıklı kişilerde bu hafif artış başka mekanizmalarla, örneğin fonksiyonları normal olan böbrek ile temizlenmekte ve kan laktat düzeyinde anlamlı bir yükselme olmamaktadır (20).

Böbrekler, laktat dengesi ve plazma laktat konsantrasyonları üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahiptir. Bu etki hem laktatın atılması hem de laktatın eliminasyonundan kaynaklanmaktadır. Kan laktat düzeyi 5-6 mmol/L'nin üzerine çıktığında böbrek idrar içine laktat sızdırmaya başlar ve bu nedenle sadece ciddi laktik asidoz durumlarında bu boşaltma mekanizması önemli bir rol oynamaya başlar. Fakat renal fonksiyon bozukluğunda laktat klirensi azalmakta ve laktatın kan seviyesi yükselmektedir. Laktik asit atılım bozukluğunun en sık sebebi böbrek yetersizliğidir. Böbrekler tahminen metabolize olan toplam laktatın yaklaşık %10 ile %20' ye kadar olanını temizler (21).

İskelet ve kalp kası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübül hücreleri laktatın kalanını pirüvata dönüştürerek uzaklaştırır.

#### 2.1.4. Laktik Asidoz ve Tipleri

Vücutta laktat birikimi sonucu laktik asidoz meydana gelir. Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığında, adenzin trifosfat (ATP) glikoliz yolu ile pirüvatin laktata dönüşümü sırasında üretilir. Laktik asitten dissosiyeye olan  $H^+$  iyonları oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminde kullanılabilir. Laktat üretimi devam ederken oksidatif yolda bozukluk olursa  $H^+$  iyonları artıp asidoza yol açar. Sulu çözeltilerde laktik asit neredeyse tamamen laktat ve hidrojen iyonuna ayrışır (pH 7,4'te). Yani laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerine geçebilen terimler olarak kullanılmaktadır. Kan laktat düzeyi  $>5$  mEq/L, pH $<7.35$  ise laktik asidoz tablosundan söz edilir (22).

Laktik asidoz Tip A ve Tip B olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (**Tablo 1**). Tip A laktik asidoz doku perfüzyon bozukluklarında doku hipoksisine bağlı olarak, Tip B laktik asidoz ise hipoksi olmadan altta yatan hastalıklar, ilaç, kimyasal, toksik bileşenler ve genetik bozukluklarda meydana gelir (23). Fakat kritik hastalıklarda sebep multifaktöriyeldir ve bu sınıflama basite indirgemiş bulunmaktadır. Yani fonksiyonel olarak kullanışlı değildir (24).

**Tablo 1:** Laktik Asidoz Tipleri

<b>Tip A (Hipoksi mevcut)</b>
Hipoperfüzyon (sol ventrikül yetmezliği, miyokard depresyonu) Hipovolemi (hemoraji) Hipoksi (boğulma, solunum yetmezliği, CO intoksikasyonu, septik şok, akut anemi)
<b>Tip B (Hipoksi yok)</b>
Metformin toksisitesi Maligniteler İlaçlar Metabolik hastalıklar (organik asidemiler, glikojen depo hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, pirüvat dehidrogenaz- karboksilaz eksikliği, sitokrom oksidaz eksikliği) Tiamin eksikliği Jejuno-ileal by-pass

### **2.1.5. Hiperlaktatemi Nedenleri**

Laktat yüksekliğine neden olabilecek olaylar şöyle sıralanabilir: Dokulara yetersiz oksijen gitmesi, dokuların oksijen ihtiyacının artması ve dokuların oksijen kullanımının yetersizliği. Travma ve kanamaya bağlı volüm azalması, aşırı dehidratasyon, septik şok, ciddi anemi, ciddi hipoksi durumlarında dokulara yetersiz oksijen gittiğinden laktat artar. Titreme, epilepsi, ateş, aşırı egzersiz gibi durumlarda dokuların oksijen ihtiyacı arttığından laktat artar. Diyabetes mellitus gibi metabolik hastalıklardan kaynaklandığı gibi total parenteral nutrisyon, tiamin eksikliği gibi nedenlerden de dokuların oksijen kullanımını yetersiz olacağından laktat yüksekliği ortaya çıkabilir. Ayrıca metformin, salisilat, antiviral ajanlar, izoniazid, propofol, siyanid gibi ilaçların kullanımı ile de kanda laktat artar.

#### **Sepsis ve septik şok**

Septik şok makro dolaşımda fonksiyon bozukluğu sonucu, arteriyel hipotansiyon ile kendini gösteren, bununla birlikte periferik dokularda mikro dolaşımdaki fonksiyon bozukluğunun oksijen ve beslenme ürünlerinin azalması ile sonuçlanan bir durumdur. Septik şok ve sepsis için laktik asit düzeyi dokulardaki hipoperfüzyonu ve hastaya uygulanan resüsitasyonun ve tedavinin takibi açısından önemlidir. Birçok çalışmada şoka bağlı mortalite ile hiperlaktatemi arasında ilişki kurulmuştur (25, 26).

#### **Kardiyojenik, obstrüktif ve hemorajik şok**

Kardiyojenik şok, yeterli intravasküler volüme rağmen doku hipoksisine neden olacak derecede kardiyak outputta azalma olması şeklinde tanımlanabilir. Sistemik hipotansiyonun varlığı kardiyojenik şok tanısında esas kabul edilmektedir. Kardiyojenik şok sonrasında laktat düzeylerinde anlamlı bir yükselme olmasa da miyokard fonksiyon bozukluğu olduğu zaman şok geliştiğinde veya kardiyak operasyon geçirdikten sonra laktat düzeyleri yükselmektedir. ST segment elevasyonlu miyokard enfaktüsünde görülen hiperlaktatemi ile mortalite arasında ilişki gösterilmiştir. Extrakorporeal membran oksijenizasyonuna ihtiyaç duyan kardiyojenik şokta laktat mortaliteyi tahmin etmede yararlı bir parametredir.

### **Kardiyak Arrest**

Kardiyak arrest sonrası var olan iskemi ve o esnada kan akışının durması nedeni ile inflamasyon artar ve iskemi-reperfüzyon hasarı oluşur. Arrest sonrasında sistemik inflamatuvar yanıtla birlikte doku hipoksisi oluşur. Doku hipoksisi ise mikrodolaşımda fonksiyon bozukluğu ve mitokondrilerde hasar ile sonuçlanır. Retrospektif bir kohort çalışmada kardiyak arrest sonrası laktat değeri <5mmol/l olan hastalarda mortalite oranı %39 iken laktat değeri >10mmol/l olan hastalarda mortalite oranı %92 bulunmuştur (27)

### **Travma**

Travmada hipoperfüzyon kan kaybı ile ilgilidir. Travmaya maruz kalan hastalarda laktat düzeyi yüksekliği ile çoklu organ yetmezliği ve travma sonrası hayatta kalma arasında ilişki bildirilmiştir (28).

### **Nöbet**

Nöbet, tipine bağlı olarak, laktat düzeyinde yükselme yapabilir. Bu laktat yüksekliği geçicidir. Nöbet sonlandıktan sonra vücuttan atılımı ile nöbetten 1-2 saat sonra laktat değeri düşmeye başlar.

### **Kas aktivitesi ve egzersiz**

Ağır egzersiz sonrasında bakılan laktat düzeyleri anaerobik metabolizmanın katkısıyla yüksek çıkar. Siegel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada maraton koşucularının %95 kadarında laktat değerini yüksek bulmuşlardır (29).

### **Mezenter iskemi ve lokal iskemi**

Laktat yüksekliği mezenter iskemi tanısını erken koyduran hayat kurtarıcı bir göstergedir. Meyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mezenter iskemide laktat düzeyi yüksekliği %96 sensitif ve %38 spesifiktir (30). Hayvan modellerinde mezenter iskemide bir saatte laktat düzeyinin yükseldiği görülmüştür (31). Bununla birlikte başka karın içi hastalıklarında da laktat yüksekliği görülmektedir. Bunlardan bazıları bakteriyel peritonit ve akut pankreatittir (32). Fournier gangreninde ve diğer nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında da laktat düzeyi ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur (33).

### **Yangınlar ve duman inhalasyonu**

Ciddi yanıklarda laktat yüksekliği önemli bir belirteçtir. Jeng ve arkadaşları laktat düzeyinin önemli ve kullanışlı bir parametre olduğunu ve laktat değerinin yaşayacak ve yaşamayacak hastaları ayırt edebildiğini göstermiştir. Kamolz ve arkadaşları benzer sonuçlar bulmuşlardır (34). Duman inhalasyonu sonrasında da hastalarda siyanid ve karbonmonoksit solunmasına bağlı laktat düzeyinde yükselme görülebilmektedir.

### **Diyabetik ketoasidoz**

Cox ve arkadaşlarının 68 hasta ile retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada hastaların %40'ında laktat düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu kohort çalışmasında laktat düzeyi ile yoğun bakım yatışı veya mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır. Fakat aynı zamanda laktat düzeyi ile glukoz arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (35).

### **Maligniteler**

Kanserlerin bazılarında laktat düzeyi yüksek olabilir, bu kanserler genellikle lösemi ve lenfomalardır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamakta olup tümörün hızlı çoğalması ile glikolitik enzimlerin kullanılması, mitokondri fonksiyonlarının bozulması, karaciğerden temizlenmesinin azalması, beslenme bozukluğu ve tiamin eksikliği sebep olabilir (36).

### **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer laktatın vücuttan temizlenmesinde birincil organdır, karaciğer yetmezliğinde laktat yükselecektir. Çalışmalar göstermiştir ki akut karaciğer hasarlarında laktat yüksekliği görülmektedir.

### **Farmakolojik ajanlar ve toksinler**

Birçok ilaç ve toksin laktat düzeyini yükseltebilir. En önemlileri ve sık kullanılanları etanol ve metformindir.

Metformin bir biguaniddir ve diyabet hastalarında kullanılır. Glukoneogenez ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu sonucunda laktat düzeyi yükselebilir. Metformin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan büyük çapta bir çalışmada, böbrek, karaciğer bozukluğu veya ilacı aşırı alımı yoksa riskin

yükselmediği görülmüştür. Yükselme olan hastaların birçoğunda altta yatan bir komorbid bir hastalık mevcuttur (37).

Yapılan birçok çalışmada etanol alımının laktat düzeyini yükselttiği görülmüştür. Bu hastalarda laktatı yükseltebilecek başka komorbid hastalık bulunmamaktadır. Etanol intoksikasyonunda, laktat düzeyini yükselten tiamin eksikliği, nöbet geçirme, sepsis ve başka maddelerle birlikte alım olabilir.

## 2.2. BEYİN TÜMÖRLERİ

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri tüm kanserlerin yaklaşık %2'sinden ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %2,5'inden sorumludur (38). Beyin tümörleri, 20 yaş civarından 75 yaş düzeyine kadar artan bir sıklıkta izlenir. Bunun yanında bu tümörlerin, tüm yaş aralıklarında, erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır (39).

Beyin tümörleri başlıca primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer beyin tümörleri glial dokudan, nöronlardan, meninkslerden, endokrin hücrelerinden veya vasküler yapılardan köken almaktadır. Primer beyin tümörlerinin büyük bir bölümünü oluşturan gliomlar ise MSS içerisindeki destekleyici glial dokudan kaynaklanan nöroepitelyal tümörlerdir. Gliomlar; astrositom, oligodendrogliom, glioblastom ve ependimom olmak üzere başlıca 4 ana büyük gruba ayrılmaktadır (40).

MSS tümörlerinin alt tipleri oldukça fazla sayıdadır. Günümüzde MSS tümörlerinin sınıflandırması moleküler belirteçlere ve patolojiye göre yapılmaktadır (41). DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılan sınıflama son olarak 2016 yılında revize edilmiştir (42).

2016 DSÖ sınıflandırmasına göre merkezi sinir sisteminin başlıca tümörleri;

- nöroepitelyal tümörler,
- metastatik tümörler,
- pineal bölge tümörleri
- kraniyal ve paraspinal sinir tümörleri,
- meninks tümörleri,
- histiyositik tümörler,
- mezenkimal orjinli tümörler,
- melanositik tümörler

- sellar bölge tümörleri,
- lenfomalar ve hematopoietik neoplazmlardan oluşur.

### **2.2.1. MSS Tümörlerinde DSÖ Derecelendirme Sistemi**

Tümörlerin histolojik derecelendirilmesi biyolojik davranışın öngörebilmesini sağlar. Klinik açıdan tümör derecesinin belirlenebilmesi tedavi seçimi, adjuvan radyoterapi kararı ve spesifik kemoterapi seçiminde önemli rol oynar (43).

Düşük çoğalma potansiyeline sahip derece I tümörlerin yalnızca cerrahi tedaviyle olan kür şansları yüksektir. İnfiltratif karakterde olan derece II tümörler ise genellikle derece I tümörlerdeki gibi düşük proliferatif aktiviteye sahiptir, ancak rekürrens oranları derece I tümörlere göre daha fazladır. Ayrıca derece II tümörlerin bir kısmı daha yüksek dereceli tümörlere progrese olabilmektedir. Örneğin düşük dereceli diffüz astrositomun zamanla derece 3 anaplastik astrositoma veya derece 4 olan glioblastoma progrese olma riski mevcuttur. Anaplastik astrositomun da dahil olduğu derece III tümörler histolojik olarak nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite gibi malign özelliklere sahiptir. Derece III tümörlerin tedavisinde genellikle adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Histolojik ve sitolojik açıdan malign özellikler barındıran derece IV tümörlerin temel özellikleri artmış mitotik aktivite, nekroza yatkınlık, operasyon öncesi ve sonrası hızlı nüks gelişimidir. Bazı derece IV tümörler kraniospinal yayılım ve nadiren de uzak metastaz potansiyeline sahiptirler (44) (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** 2016 DSÖ sınıflamasına göre MSS tümörlerinin derecelendirilmesi

Beyin tümörlerinin DSÖ 2016 derecelendirilmesi			
<b>Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler</b>		<b>Pineal bölge tümörleri</b>	
Diffüz astrositom, IDH-mut	II	Pineositom	I
Anaplastik astrositom, IDH-mut	III	Orta differensiasyonlu pineal parenkimal tümör	II
Glioblastom, IDH-wt	IV	Pineoblastom	IV
Glioblastom, IDH-mut	IV	Pineal bölgenin papiller tümörü	III
Diffüz orta hat gliomu, H3-K27M	IV	<b>Embriyonel tümörler</b>	
Oligodendrogliom	II	Medulloblastom	IV
Anaplastik oligodendrogliom	III	Çok tabaka rozetli embriyonel tümör	IV
<b>Diğer astrositik tümörler</b>		Medulloepiteliyoma	IV
Pilositik astrositom	I	MSS embriyonel tümör, NOS	IV
Subependimal dev hücreli tümör	I	Atipik teratoid/rhabdoid tümör	IV
Pleomorfik ksantastrostitom	II	MSS embriyonel tümör, rhabdoid özelliği	IV
Anaplastik pleomorfik ksantastrostitom	III	<b>Kranial ve paraspinal sinir tümörleri</b>	
<b>Ependimal tümörler</b>		Şivannom	I
Subependimom	I	Nörofibrom	I
Miksopapiller subependimom	I	Perinörom	I
Ependimom	II	Malign periferik sinir kılıf tümörü	III
Ependimom, RELA füzyon pozitif	III	<b>Menenjiomlar</b>	
Anaplastik ependimom	III	Menenjiom	I
<b>Diğer gliomlar</b>		Atipik menenjiom	II
Anjiyosentrik gliom	I	Anaplastik menenjiom	III
Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu	II	<b>Mezenkimal tümörler</b>	
<b>Koroid pleksus tümörleri</b>		Solid fibröz tümör	II
Koroid pleksus papillomu	I	Hemanjioblastom	I
Atipik koroid pleksus papillomu	II	<b>Sellar bölge tümörleri</b>	
Koroid pleksus karsinomu	III	Kraniofarenjiom	I
<b>Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler</b>		Granüler hücreli tümör	I
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	I	Pituisitom	I
Gangliositom	I	İgisi hücreli onkositom	I
Gangliogliom	I		
Anaplastik gangliogliom	III		
Serebellumun displastik gangliositomu	I		
Desmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom	I		
Papiller glionöronal tümör	I		
Rozet oluşturan glionöronal tümör	I		
Santral nörositom	II		
Ekstraventriküler nörositom	II		
Serebellar liponörositom	II		

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.07.2020 tarihli ve 807 karar no'lu onay alındı.

Çalışmada hasta seçimi için, 01/01/2018 ile 31/12/2018 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde opere edilen 18 yaş üstü elektif intrakraniyal kitlesi olan vakalar retrospektif olarak probel sistemi üzerinden tarandı.

Tanı kriterlerini karşılayan ve verileri elde edilebilen 166 hasta çalışmaya dahil edildi ve hasta verileri için hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları kayıtları kullanıldı. 18 yaş altı, acil vakalar, anevrizma ve travma vakaları çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skorları, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi) varlığı, solunumsal komorbiditeleri (sigara kullanımı, KOAH, amfizem gibi), renal hastalık (böbrek yetmezliği gibi) ve diğer komorbiditeleri (endokrin, hematolojik sistem, psikiyatrik ve nörolojik hastalık, malignite varlığı), intrakraniyal lezyonun anatomik yeri, primer solid tümör ya da metastatik lezyonlar ve preoperatif nörolojik defisit varlığı kaydedildi.

Hastaların intraoperatif arter kan gazı analizlerindeki en yüksek laktat değerleri kayıt altına alındı. Yüksek serum laktat değeri literatürün gözden geçirilmesi ve kurumumuz laboratuvar değerinin üst sınırı gözönünde bulundurularak 2,1 mmol/l ve üzeri olarak tanımlandı ve hastalar serum laktatı yüksek olan ve normal olan olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların ameliyat süreleri ve postoperatif patoloji kayıtları yüksek dereceli (DSÖ derece 3 ve 4) ve düşük dereceli (DSÖ derece 1 ve 2) olarak kaydedildi.

Operasyon sonunda ekstübe edilemeyen ve 24 saati aşan mekanik ventilasyon süresine sahip hastalar kaydedildi.

Postoperatif nörolojik değişiklikleri ayırt etmek için hastaların postoperatif nörolojik muayeneleri ve hastane yatışları süresince yapılan muayene kayıtları esas alındı. Bilinç değişiklikleri, Glasgow Koma Skoru (GKS), dizatri, afazi, motor

güçsüzlük, duyuşsal kayıplar, kraniyal sinir muayeneleri, nöbetler ve otonomik işlev bozuklukları dikkate alındı.

Hastaların hastanede kalış süreleri, hastane içi mortalite, 30 günlük mortalite ve postoperatif cerrahi komplikasyonlar (kanama, beyin ödemi, enfeksiyon gibi) ve diğere medikal komplikasyonlar (pnömoni, sepsis, septik şok, MODS (multiorgan disfonksiyonu sendromu), ABY (akut böbrek yetmezliğı) gibi) kaydedildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics version 22 programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve ki-kare trend analizi, sürekli veriler nonparametrik özellikte olduğundan gruplar arasında karşılaştırmalarda Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı.

Hastanede kalış süreleri izlem süreleri olarak alınarak değışkenlerin mortalite ve laktat düzeylerine etkisi Cox regresyon analiziyle; değışkenlerin postop nörolojik defisit, cerrahi komplikasyon, medikal komplikasyonlar, uzamış MV, mortalite ve hastanede kalış sürelerine etkileri lojistik ve linear regresyon analizleriyle değıerlendirildi.  $p < 0,05$  değıeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmadaki hastaların ortalama yaşları  $57,43 \pm 14,31$  olup, %56'sı erkek, %44'ü kadın idi (**Tablo 3**). İncelemeye alınan kadın ve erkek olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 3:** Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	n	%	Yaş		Z	p
			Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Kadın	73	44,0	$56,89 \pm 12,84$	56 (22-84)	-1,068	0,286
Erkek	93	56,0	$57,86 \pm 15,43$	61 (20-86)		
Total	166	100,0	$57,43 \pm 14,31$	59 (20-86)		

*Mann Whitney U analizi*

Hastaların %45,8' i ASA 3 hastalardan oluşuydu. En sık görülen komorbidite solunumsal hastalıklar ve sigara kullanımını idi (%36,1).

Hastaların % 52,4'ünün intraoperatif en yüksek laktat değeri  $\geq 2,1$ 'di.

Hastaların %65,7'si primer solid tümör nedeniyle opere edilmişti. Tümörlerin %83,7'sini supratentorial kitleler oluşturmaktaydı. %64,5 hastanın patolojileri DSÖ derece 3 ve 4'tü. %22,9 hastanın preoperatif nörolojik defisiti vardı. %41 hastada postop yeni nörolojik defisit geliştiği görüldü.

Postoperatif cerrahi komplikasyon oranı %29 olup, %32,5 medikal komplikasyonlar görülmüş olup, hastaların %25,9'u 24 saatten uzun mekanik ventilatörde takip edilmişti.

Hastaların hastane içi mortalite oranı %24,1, postoperatif ilk 30 günlük mortalite oranı %9'du.

Bu veriler **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Kategorik değişkenlerin dağılımı

		n	%
ASA	ASA-1	24	14,5
	ASA-2	66	39,8
	ASA-3	76	45,8
HT		58	34,9
DM		35	21,1
Kardiyovaküler		25	15,1
Solunumsal / sigara		60	36,1
Renal		2	1,2
Diğer komorbidite		68	41,0
Solid Tümör		109	65,7
Metastaz		57	34,3
Tümörün anatomik yeri	İnfra	27	16,3
	Supra	139	83,7
Preop nörolojik defisit varlığı	Yok	128	77,1
	Var	38	22,9
Laktat en yüksek	2,1'den az	77	46,4
	2,1 ve üzeri	87	52,4
Grade yüksek/ grade düşük	Benign	59	35,5
	Malign	107	64,5
Postop yeni nörolojik defisit	Yok	98	59,0
	Var	68	41,0
Cerrahi komplikasyon: kanama/yara yeri enf.	Yok	137	82,5
	Var	29	17,5
Medikal postop komplikasyon (pnömoni / sepsis /aby / diğer)	Yok	112	67,5
	Var	54	32,5
Uzamış MV	Yok	123	74,1
	Var	43	25,9
Hastane içi mortalite	Yok	126	75,9
	Var	40	24,1
30 günlük mortalite	Yok	151	91,0
	Var	15	9,0

Hastaların ortalama ameliyat süresi  $277,46\pm 77,83$  dakika, hastanede kalış süresi ortalama  $20,77\pm 21,57$  gündür. Hastaların en yüksek laktat ortalaması  $2,39\pm 1,45$ 'dur (**Tablo 5**).

**Tablo 5:** Olguların sürekli değişkenleri dağılımı

	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
Yaş	57,43±14,31	59 (20-86)
Ameliyat süresi	277,46±77,83	278 (112-492)
Hastanede kalış süresi	20,77±21,57	14 (4-152)
Laktat en yüksek	2,39±1,45	2,1 (0,5-12,3)

Laktat değeri yüksek ve normal olan gruplar arasındaki kategorik değişkenler incelendiğinde preoperatif nörolojik defisit varlığı ve postoperatif 30 günlük mortalite oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ( $p<0,05$ ).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu analizler **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Olguların laktat yüksekliğine göre kategorik değişkenleri dağılımı

		Laktat				Total		X <sup>2</sup>	p
		Normal		Yüksek		n	%		
		n	%	n	%				
Cinsiyet	Kadın	33	42,9	39	44,8	72	43,9	0,064	0,800
	Erkek	44	57,1	48	55,2	92	56,1		
ASA	ASA-1	12	15,6	12	13,8	24	14,6	0,789	0,374
	ASA-2	25	32,5	40	46,0	65	39,6		
	ASA-3	40	51,9	35	40,2	75	45,7		
HT		26	33,8	30	34,5	56	34,1	0,009	0,923
DM		16	20,8	19	21,8	35	21,3	0,027	0,869
Kardiyovaküler		11	14,3	13	14,9	24	14,6	0,014	0,905
Solunumsal / sigara		28	36,4	32	36,8	60	36,6	0,003	0,956
Renal		1	1,3	1	1,1	2	1,2	0,008	1,000
Diğer komorbidite		36	46,8	31	35,6	67	40,9	2,091	0,148
Solid Tümör	Yok	30	39,0	27	31,0	57	34,8	1,132	0,287
	Var	47	61,0	60	69,0	107	65,2		
Metastaz	Yok	47	61,0	60	69,0	107	65,2	1,132	0,287
	Var	30	39,0	27	31,0	57	34,8		
Tümörün anatomik yeri	İnfra	15	19,5	12	13,8	27	16,5	0,961	0,327
	Supra	62	80,5	75	86,2	137	83,5		
Preop nörolojik defisit varlığı	Yok	66	85,7	61	70,1	127	77,4	5,689	<b>0,017</b>
	Var	11	14,3	26	29,9	37	22,6		
Grade düşük / yüksek	düşük	22	28,6	35	40,2	57	34,8	2,448	0,118
	yüksek	55	71,4	52	59,8	107	65,2		
Postop yeni nörolojik defisit	Yok	50	64,9	46	52,9	96	58,5	2,448	0,118
	Var	27	35,1	41	47,1	68	41,5		
Cerrahi komplikasyon	Yok	67	87,0	68	78,2	135	82,3	2,199	0,138
	Var	10	13,0	19	21,8	29	17,7		
Medikal postop komplikasyon	Yok	54	70,1	56	64,4	110	67,1	0,614	0,433
	Var	23	29,9	31	35,6	54	32,9		
Uzamış MV	Yok	62	80,5	59	67,8	121	73,8	3,408	0,065
	Var	15	19,5	28	32,2	43	26,2		
Hastane içi mortalite	Yok	63	81,8	61	70,1	124	75,6	3,034	0,082
	Var	14	18,2	26	29,9	40	24,4		
30 günlük mortalite	Yok	74	96,1	75	86,2	149	90,9	4,815	<b>0,028</b>
	Var	3	3,9	12	13,8	15	9,1		

*PearsonChiSquare, Ki-Kare trend analizi*

**Tablo 7:** Laktat yüksekliğine göre yaş ameliyat ve hastanede kalış süreleri ortalama dağılımı

	Laktat en yüksek				Z	p
	2,1'den az		2,1 ve üzeri			
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Yaş	58,9±15,3	61 (20-86)	56,23±13,37	56 (20-84)	-1,703	0,089
Ameliyat süresi	274,82±77,58	277 (112-492)	279,12±79,2	278 (116-465)	-0,271	0,787
Hastanede kalış süresi	21,23±23,74	12 (4-144)	20,3±19,75	14,5 (4-152)	-1,158	0,247

*Mann Whitney U analizi*

Gruplar yaş ameliyat süreleri ve hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0,05$ ) (**Tablo 7**).

Hastane içi mortaliteye etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan cox regresyon analiz sonuçları incelendiğinde; laktat yüksekliği, postoperatif yeni nörolojik defisit ve postoperatif medikal komplikasyonlar hastane içi mortaliteye istatistiksel olarak etkili bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenlerin hastane içi mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 8**).

Otuz (30) günlük mortaliteye etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan cox regresyon analiz sonuçları incelendiğinde; laktat yüksekliği ve postoperatif medikal komplikasyonlar hastane içi mortaliteye istatistiksel olarak etkili bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenlerin hastane içi mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 9**).

**Tablo 8:** Hastane içi mortaliteye etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan cox regresyon analiz sonuçları

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% CI	
Yaş	-0,005	0,669	0,995	0,971	1,019
ASA-1		0,254			
ASA-2	-0,891	0,102	0,410	0,141	1,195
ASA-3	-0,555	0,278	0,574	0,211	1,564
HT	0,012	0,971	1,012	0,529	1,937
DM	0,070	0,850	1,072	0,521	2,206
Kardiyovaküler	0,630	0,102	1,877	0,883	3,992
Solunumsal hastalık/sigara	0,387	0,245	1,472	0,767	2,823
Diğer komorbidite	-0,171	0,610	0,843	0,437	1,625
Solid	0,163	0,648	1,177	0,584	2,373
Metastaz	-0,163	0,648	0,849	0,421	1,712
Tümörün anatomik yeri	-0,064	0,874	0,938	0,424	2,073
Preop nörolojik defisit varlığı	0,069	0,859	1,072	0,499	2,300
Laktat en yüksek	0,747	<b>0,030</b>	2,110	1,075	4,141
Ameliyat süresi	0,001	0,677	1,001	0,997	1,005
Grade düşük / yüksek	-0,014	0,972	0,986	0,440	2,207
Postop yeni nörolojik defisit	0,982	<b>0,032</b>	2,671	1,086	6,568
Cerrahi komplikasyon	0,301	0,401	1,351	0,669	2,728
Medikal komplikasyon	1,084	<b>0,035</b>	2,956	1,079	8,095
Uzamış MV	0,777	0,075	2,175	0,926	5,112

**Tablo 9:** 30 günlük mortaliteye etkili olduğu düşünölen değişkenler için yapılan cox regresyon analiz sonuçları

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% CI	
Yaş	-0,010	0,603	0,990	0,955	1,027
ASA-1		0,851			
ASA-2	-0,364	0,658	0,695	0,139	3,474
ASA-3	-0,459	0,570	0,632	0,130	3,077
HT	-0,279	0,611	0,757	0,258	2,217
DM	0,477	0,385	1,612	0,549	4,730
Kardiyovaküler	0,764	0,193	2,146	0,681	6,766
Solunumsal sigara	0,862	0,099	2,369	0,850	6,598
Diğer komorbidite	-0,246	0,654	0,782	0,267	2,293
Solid	-0,575	0,268	0,563	0,204	1,556
Metastaz	0,575	0,268	1,777	0,643	4,912
Tümörün anatomik yeri	0,470	0,537	1,600	0,360	7,122
Preop nörolojik defisit varlığı	-1,131	0,277	0,323	0,042	2,482
Laktat en yüksek	1,344	<b>0,040</b>	3,835	1,062	13,852
Ameliyat süresi	0,004	0,374	1,004	0,996	1,012
Grade düşük / yüksek	-0,678	0,207	0,508	0,177	1,455
Postop yeni nörolojik defisit	-0,144	0,792	0,865	0,296	2,530
Cerrahi komplikasyon	0,511	0,352	1,668	0,567	4,902
Medikal komplikasyon	2,173	<b>0,041</b>	8,789	1,094	70,633
Uzamış MV	1,143	0,098	3,135	0,808	12,160

**Tablo 10:** Postoperatif nörolojik defisite etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan tekli lojistik regresyon analiz sonuçları

<i>Postop Nörolojik defisit</i>	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.	
Yaş	0,006	0,592	1,006	0,984	1,028
Cinsiyet	-0,010	0,976	0,990	0,531	1,847
ASA-1		0,626			
ASA-2	-0,431	0,369	0,650	0,254	1,664
ASA-3	-0,427	0,364	0,652	0,259	1,641
HT	0,462	0,162	1,587	0,831	3,028
DM	0,393	0,304	1,481	0,700	3,137
Kardiyovaküler	0,147	0,738	1,158	0,491	2,732
Solunumsal sigara	0,153	0,641	1,165	0,613	2,214
Renal	0,370	0,795	1,448	0,089	23,553
Diğer komorbidite	-0,508	0,120	0,602	0,317	1,142
Metastatik/ Solid	0,849	<b>0,016</b>	2,338	1,173	4,657
Tümörün anatomik yeri	-0,528	0,212	0,590	0,258	1,351
Preop nörolojik defisit varlığı	-0,224	0,557	0,799	0,379	1,687
Laktat en yüksek	0,501	0,119	1,651	0,879	3,098
Ameliyat süresi	0,002	0,353	1,002	0,997	1,007
Bening / malign	0,692	<b>0,043</b>	1,998	1,021	3,912

Postoperatif nörolojik defisite etkili olduğu düşünülen değişkenler için yapılan tekli lojistik regresyon analiz sonuçları incelendiğinde; primer solid ve yüksek gradeli tümörlerde postop nörolojik defisit görülme sıklığının arttığı görüldü ( $p<0,05$ ). Başka bir ifade ile malignite postop nörolojik defisiti 1,998 (*Exp(B) değeri*) oranında artırmaktadır. Aralarında pozitif ilişki vardır. Bunu da B değerinin işaretinden anlaşılmaktadır. Diğer etkenlerin postoperatif nörolojik defisite etkisi anlamlı bulunmadı (**Tablo 10**).

## 5. TARTIŞMA

Kraniyotomilerde perioperatif dönemde laktat seviyeleri yükselmektedir. Yüksek laktat seviyeleri, literatürde septik şokta, abdominal ve kalp ameliyatları geçiren hastalarda mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde son yıllarda kraniyotomi hastalarında yüksek laktatın nörolojik ve sistemik komplikasyonlar ile ilişkisini araştıran yayınlar mevcuttur.

İntraoperatif laktat yüksekliğinin, postoperatif sistemik ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkisi ve postoperatif morbidite ve mortaliteye olan etkilerininin araştırdığımız bu çalışmada; İKK nedeniyle elektif opere edilen 18 yaş üstü 166 hasta retrospektif olarak taranmış olup; hastalar yaşları, cinsiyetleri, ASA skorları, preoperatif mevcut komorbiditeleri, tümörün anatomik yeri ve orijini, preoperatif nörolojik defisit varlığı, intraoperatif en yüksek serum laktat düzeyleri, ameliyat süreleri, postoperatif komplikasyonlar, mekanik ventilasyon süreleri, hastanede kalış süreleri, hastane içi ve 30 günlük mortaliteleri analiz edilmiştir.

Hastalar intraoperatif en yüksek serum laktat düzeylerine göre yüksek ve normal olarak gruplara ayrılıp, gruplar karşılaştırıldığında 30 günlük mortalitenin, laktat düzeyi yüksek olan grupta arttığı görülmüştür ( $p < 0,0,5$ ). 30 günlük mortalite oranı %9 olup, yüksek laktatlı grupta %9,1 ve normal laktatlı grupta %3,9'dur.

Hastanede kalış süreleri izlem süreleri olarak alınarak değişkenlerin mortalite düzeylerine etkisininin araştırıldığı Cox regresyon analizlerinde de laktat yüksekliği 30 günlük mortalite ve hastane içi mortaliteye istatistiksel olarak etkili bulunmuştur.

Romano ve arkadaşlarının kraniyotomilerde intraoperatif laktat yüksekliğinin klinik etkilerini araştırdıkları prospektif çalışmada 81 hasta izlenmiş, hastaların preoperatif yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, boy, kilo, VKİ (Vücut kitle indeksi), ASA skorları, preoperatif tanı, lezyonun anatomik yeri, tıbbi komorbiditeler (kardiyovasküler, solunum ve diğer), serum kreatinin değerleri ve preoperatif nörolojik defisit varlığı veya yokluğu, arteriyel kan gazı analizleri, intraoperatif olarak toplam intravenöz sıvılar, kan ürünleri, tahmini kan kaybı, idrar çıkışı, mannitol uygulaması, toplam cerrahi süre ve prosedürün sonunda hastanın ekstübe edilip edilmediği, postperatif yeni nörolojik defisit varlığı veya yokluğu, postoperatif laktat, troponin, kreatinin, hastanede kalış süresi, 30 günlük mortalite verileri analiz

edilmiş ve analiz sonuçlarına göre postoperatif 30 günlük izlemde ölen hasta olmamıştır (6). Otuz günlük mortalite oranının bu kadar düşük olmasının nedeninin; bu çalışmada şant prosedürleri, derin beyin stimülasyonu, aynı hastaneye yatış sırasında reoperasyonlar, önceden var olan şiddetli karaciğer veya böbrek hastalığı ve sepsis dahil olmak üzere laktat seviyelerinin artmasına neden olabilecek komorbiditeleri olan hastaların çalışma dışı bırakılmış olması olabileceği düşünülebilir.

Brallier ve arkadaşlarının kraniyotomilerde intraoperatif yüksek laktat seviyelerinin klinik öneminin belirlemek için yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, 436 hastanın preoperatif yaş, cinsiyet, VKI, ASA skoru, eşlik eden komorbiditeleri, tümörün anatomik yeri, primer veya metastatik oluşu, anestezi süresi, cerrahi süresi, sıvı ve kan transfüzyonu, hastanede kalış süresi, yeni nörolojik defisit, hastane içi mortalite ve 30 günlük mortaliteleri analiz edilmiş olup; intraoperatif serum laktat düzeylerine göre yüksek ve normal olarak hastalar ayrılıp, gruplar karşılaştırıldığında; yüksek laktatlı grupta hastane içi mortalite ve 30 günlük mortalite yüksek bulunmasına rağmen, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (45).

De Smalen ve arkadaşlarının laktat yüksekliğinin intrakraniyal tümör cerrahisi sonrası mortalite ve hastanede kalış süresini nasıl etkilediğini araştıran retrospektif kohort çalışmasında 496 hastanın özellikleri, hastanede kalış süreleri, tümörün yerleşimi ve patolojisi, ameliyat süresi, anestezi tipi, verilen sıvı ve transfüzyonlar gibi perioperatif veriler analiz edilmiş ve laktat yüksekliğinin postoperatif 6 aylık mortaliteyi etkilemediği bulunmuş olup, yüksek laktat seviyeleri daha uzun hastanede kalış süresiyle ilişkilendirilmiştir (46).

Postoperatif mortalitenin laktat yüksekliği dışında farklı sebepleri de olabileceğinden, bu çalışmadaki mortalite oranlarının üzerine etkili olabileceği düşünülen diğer etkenlerini araştırmak için yapılan Cox regresyon analizlerinde de postoperatif medikal komplikasyonların (sepsis, septik şok, MODS, ABY gibi) da 30 günlük mortaliteyi artırdığı görülmüştür.

Hastane içi mortalite için yapılan Cox analizinde ise laktat yüksekliği, postoperatif medikal komplikasyonlar ve postoperatif yeni nörolojik defisit mortaliteyi artırdığı görülmüştür.

Bu çalışmada postoperatif cerrahi komplikasyonlar (kanama, yara yeri enfeksiyonu, beyin ödemi gibi) ve medikal komplikasyonlar, laktat yüksekliği olan grupta daha fazla görülse de aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Laktat yükseklığı olan grupta mekanik ventilasyon süresi 24 saatten uzun olan hasta sayısı, diğer gruba göre fazladır ama istatistiksel olarak gruplar benzer bulunmuştur.

Nörolojik defisit açısından baktığımızda ise laktat yüksekliği olan grupta preoperatif nörolojik defisit daha sık görülmektedir ( $p<0,05$ ). Postoperatif yeni nörolojik defisit, laktat yüksekliği olan grupta artmış olsa da istatistiksel fark bulunamamıştır.

Postoperatif nörolojik defisitinin etkenlerini araştırmak için yapılan tekli lojistik regresyon analizinde; primer solid tümörlerde ve patoloji sonucu yüksek dereceli tümörlerde postoperatif nörolojik defisit sıklığı arttığı görülmüştür.

Kohli- Seth ve arkadaşlarının nöroşirurji hastalarında hiperlaktateminin sıklığı ve etkilerini araştırdığı retrospektif çalışmada intrakraniyal tümör cerrahisinden sonra yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen çok sayıda nöroşirurji hastasında, herhangi bir sistemik hipoperfüzyon kanıtı olmaksızın hiperlaktatemi gözlemlenmiştir. Ek olarak, hiperlaktateminin, hasta sonuçları açısından klinik önemi olmayan benign bir olay olduğu sonucuna varmışlardır (1).

Romano ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında ise, postoperatif dönemde hiçbir hastada postoperatif miyokard enfarktüsü veya böbrek yetmezliği görülmemiş, normal ve yüksek laktatı olan hastalar arasındaki yeni nörolojik defisitte bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnfratentoryal lezyonları olan hastaların yeni bir postoperatif nörolojik defisite sahip olma olasılığının, supratentoryal lezyonlu hastalara göre 2,5 kat daha fazla olduğu yönünde eğilim gözlemlenmiştir ( $p=0,067$ ). Bunun nedeni olarak da posterior fossa cerrahisinde hassas beyin yapılarına anatomik yakınlık ve teknik zorlukların olduğu; supratentoryal olan tümörlere kıyasla daha kötü nörolojik sonuca yol açabileceği düşünülmüştür (6).

Brallier ve arkadaşları hiperlaktatemiye yeni nörolojik defisitlerle ilişkili bulmuştur, ancak yüksek laktat seviyelerini miyokard infarktüsü ve mortalite gibi sistemik komplikasyonlarla ilişkilisini gösterememiştir (45).

Bu çalışmada ise postoperatif yeni nörolojik defisit açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadının nedeni; cerrahi manipülasyonun sistemik laktat düzeylerine katkısını ölçemiyor olmamızdan kaynaklanabilir.

Bu çalışmada tümörün anatomik yeri (supratentoryal/infratentoryal), primer solid ya da metastatik oluşu ve düşük ya da yüksek dereceli oluşuna göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Primer solid tümörlerde ve patoloji sonucu yüksek dereceli tümörlerde postoperatif nörolojik defisit sıklığı arttığı görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Literatürde malign ve metastatik tümörlerde laktat seviyelerinin yüksek olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (47, 49)

Mariappan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum laktat seviyeleri ile tümör malignitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (47).

Malign beyin tümörleri için kraniyotomi yapılan hastalarda görülen artmış serum laktat seviyeleri tümör hücrelerinin aşırı laktat üretimine bağlı olabileceğini düşündürmekte ve akla *Warburg fenomenini* getirmektedir. Warburg fenomenine göre, normal hücreler sadece anaerobik şartlarda glikolizis yolağını kullanarak laktat üretirken; tümör hücreleri oksijen varlığından bağımsız temel besin olarak glukozu kullanıp, aerobik şartlar altında glikoliz yaparak laktat üretmektedir (48)

Bharadwaj ve arkadaşları da serum laktat düzeylerinin, hem tümör derecesi hem de malignite derecesi ile ilişkili olan glial hücreli beyin tümörlerinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Metastatik beyin tümörlü hastaların, menenjiyom ve hipofiz tümörlü hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek başlangıç serum laktat seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır (49).

Tümör hacminin de laktat seviyelerini etkilediğine yönelik çelişkili yayınlar olsa da, tümöre ait özelliklerin laktatla ve yeni nörolojik defisitle ilişkisini ortaya koymak için, belki de tümörün alt tiplerinin irdelenmesi, derecelere göre grupların yeniden belirlenmesi ve analizlerin yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir. Tümör ve cerrahiye yönelik faktörler; cerrahın tecrübesi, yeterli rezeksiyonun yapılıp yapılmadığı, hasta seçimi gibi değişkenleri de akla getirmektedir. Bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada ameliyat süresi ortalama  $277,46 \pm 77,83$  dakika olup, grupların ameliyat süreleri birbirine benzerdir, Romano ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (6).

De Smalen ve arkadaşlarının çalışmasında, diğer çalışmaların aksine daha uzun bir ameliyat süresi, yükselmiş serum laktat ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum belki de anestezi sırasındaki hareketsizlikle açıklanmıştır. Uzun süreli hareketsizliğin bölgesel hipoperfüzyona ve doku bozulmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, hastanın supin veya pron pozisyonunda uzun süre kalmasının doku stresini artırabileceği ve böylece anaerobik metabolizmayı uyarabileceği söylenmiştir (46).

Bu çalışmada hastanede kalış süresi ortalama  $20,77 \pm 21,57$  gün olup, laktat yüksekliği olan ve olmayan grupta fark bulunmamıştır.

De Smalen ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek laktat seviyeleri daha uzun hastanede kalış süresiyle ilişkilendirilmiştir, ancak erken postoperatif ve postoperatif 1.gün serum laktat değerleri analiz edilmiştir (46). Gruplar arasında fark bulamamızın nedeni; sadece intraoperatif en yüksek laktat verisinin analizlerde kullanılması, postoperatif yükselen laktat değerlerinin göz ardı edilmesi olabilir.

Diğer çalışmalarda da benzer şekilde hiperlaktatemi daha uzun hastanede kalış ile ilişkili bulunmuştur. Bu da akla hastanede kalış süresinin uzamasının laktat yüksekliğine mi yoksa laktat yüksekliğine neden olan durumların tedavisine mi bağlı olduğunu sorusunu getirmektedir (6, 45).

Son olarak bu çalışmanın kısıtlılıklarına bakacak olursak; çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olup, nöroanestezide laktatın prognostik önemini ortaya koymak için çok merkezli ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak; intraoperatif laktat yüksekliğinin postoperatif sistemik ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkisi ve postoperatif morbidite ve mortaliteye olan etkilerininini araştırdığımız retrospektif çalışmamızda intrakraniyal kitle operasyonlarında, intraoperatif yüksek laktat düzeyleri postoperatif 30 günlük mortalite ve hastane içi mortalite ile ilişkili olabilir.

İntraoperatif yüksek laktat seviyeleri postoperatif yeni nörolojik defisit, cerrahi komplikasyonlar, medikal komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi ile ilişkili bulunmamıştır.



## ÖZET

### İNTRAKRANİYAL KİTLE OPERASYONU GEÇİREN OLGULARDA İNTRAOPERATİF LAKTAT YÜKSEKLİĞİNİN POSTOPERATİF MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

**Amaç:** İntrakraniyal kitle operasyonu yapılan hastalarda intraoperatif laktat seviyeleri yükselmektedir. Biz de yüksek laktat seviyelerinin etyolojisini ve klinik önemini belirlemek için hastanemizde yapılan intrakraniyal kitle operasyonlarında, intraoperatif laktat yüksekliğinin postoperatif sistemik ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkisi ve postoperatif morbidite ve mortaliteye olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Metod:** Bu çalışmada hastanemizde 2018 yılında elektif cerrahi yapılan 18 yaş üstü 166 hasta incelendi. Hastalar laktat düzeyine göre yüksek ( $\geq 2,1$  mmol/l) ve normal ( $<2,1$  mmol/l) olarak iki gruba ayrıldı. Preoperatif yaş, cinsiyet, ASA skorları, komorbiditeleri, preoperatif nörolojik defisit varlığı, tümörün anatomik yeri ve orijini, ameliyat süresi, postoperatif yeni nörolojik defisit varlığı, postoperatif komplikasyonlar, uzamış mekanik ventilasyon süreleri, ameliyat süreleri, patoloji sonuçları, hastane içi ve 30 günlük mortalite ve hastanede yatış sürelerine göre gruplar karşılaştırıldı. Hasta içi mortalite, 30 günlük mortalite ve postoperatif nörolojik defisit etkenleri geriye dönük araştırıldı.

**Bulgular:** Yüksek laktat seviyeleri ve postoperatif medikal komplikasyonlar hastane içi mortaliteyi ve 30 günlük mortaliteyi artırmaktadır. Laktat seviyesi yüksek ve normal olan gruplar arasında yeni postoperatif nörolojik defisit, cerrahi ve medikal komplikasyonlar, uzamış mekanik ventilasyon süreleri, ameliyat süreleri ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Laktat yüksekliği olan grupta preoperatif nöroloji defisit görülme sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Postoperatif yeni nörolojik defisit, hastane içi mortaliteye etkili etkenlerdendir.

**Sonuç:** İntraoperatif laktat yüksekliği hastane içi mortalite ve 30 günlük mortalite ile ilişkili olabilir. Laktat intrakraniyal kitle cerrahisi yapılan hastalarda önemli bir belirteçtir.

**Anahtar Sözcükler:** Laktat, intrakraniyal kitle, mortalite, morbidite

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF INTRAOPERATIVE LACTATE ELEVATION ON POSTOPERATIVE MORTALITY AND MORBIDITY IN CASES WITH INTRACRANIAL TUMOR OPERATION: RETROSPECTIVE EVALUATION

**Aim:** Intraoperative lactate levels increase in patients who underwent intracranial tumor surgery. In order to determine the etiology and clinical significance of high lactate levels, we aimed to investigate the relationship between intraoperative lactate elevation and postoperative systemic and neurological complications and the effects on postoperative morbidity and mortality in intracranial tumor operations performed in our hospital.

**Method:** In this study, 166 patients over the age of 18 who underwent elective surgery in our hospital in 2018 were examined. The patients were divided into two groups according to the lactate level as high ( $\geq 2.1$  mmol/l) and normal ( $<2$  mmol/l). Groups were compared according to preoperative age, gender, ASA scores, comorbidities, presence of preoperative neurological deficits, anatomical location and origin of the tumor, surgery time, presence of new neurological deficits, postoperative complications, prolonged mechanical ventilation periods, operation times, pathology results, in-hospital and 30-day mortality and length of stay at the hospital. In-hospital mortality, 30-day mortality and postoperative neurological deficit factors were evaluated retrospectively.

**Results:** High lactate levels and postoperative medical complications increase in-hospital mortality and 30-day mortality. No significant difference was found between the groups with high and normal lactate levels in terms of new postoperative neurological deficit, surgical and medical complications, prolonged mechanical ventilation durations, operation time and hospital stays. Preoperative neurology deficit frequency was significantly higher in the group with high lactate levels. Postoperative new neurological deficit is one of the factors affecting in-hospital mortality.

**Conclusion:** Intraoperative lactate elevation can be associated with in-hospital mortality and 30-day mortality. Lactate is an important marker in patients undergoing intracranial tumor surgery.

**Keywords:** Lactate, intracranial tumor, mortality, morbidity



## KAYNAKLAR

1. Kohli-Seth R, Mukkera SR, Leibowitz AB, Nemani N, Oropello JM, Manasia A, et al. Frequency and Outcomes of Hyperlactatemia After Neurosurgery: A Retrospective Analysis. *ICU Dir.* 2011; 2(6):211–4.
2. Allen M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(4 SUPPL.).
3. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent J-L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg.* 1996; 171(2):221–6.
4. Li S, Peng K, Liu F, Yu Y, Xu T, Zhang Y. Changes in blood lactate levels after major elective abdominal surgery and the association with outcomes: A prospective observational study. *J Surg Res.* 2013; 184 (2):1059–69.
5. Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Hyperlactatemia After Cardiac Surgery. *Chest.* 2003; 123(5):1361–6.
6. Romano D, Deiner S, Cherukuri A, Boateng B, Shrivastava R, Mocco J, et al. (2019) Clinical impact of intraoperative hyperlactatemia during craniotomy. *PLoS ONE* 14(10): e0224016.
7. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med.* 1996 Jan; 22(1) : 6–16.
8. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med.* 2007 Nov;33(11):1967-71.
9. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999 Aug 7; 354: 505-8.
10. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet.* 2000; 355: 175–180.
11. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J.* 1996August; 9(8): 1736–1742.
12. Taylor CA. Surgical hypothermia. *Pharmacol Ther.* 1988; 38(2): 169-200.
13. Sargın G, Yavaşoğlu İ, Kadıkoylu G, Bolaman Z. Lactic Acidosis: A Short Review of Cases. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2011; 3:63-66.14. Rachoın JS, Weisberg LS, McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: appropriate confusion. *J Hosp Med.* 2010 Apr;5(4):E1-7.

15. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am J Med.* 1961; 30: 840-848.
16. De Keijzer MH, Brandts RW, Brans PG. Evaluation of a biosensor for the measurement of lactate in whole blood. *Clin Biochem.* 1999 March;32(2): 109–112.
17. Hood VL. Lactic acidosis. *Acid-Base Disorders and Their Treatment* (Gennari FJ, Adrogué HJ, Galla JH, Madias NE). First edition. Boca Raton, Taylor & Francis Group. Elektronik kitap, 2005.
18. Gjonbrataj J, Kim HJ, Jung HI, Choi WI. Does the Mean Arterial Pressure Influence Mortality Rate in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure under Mechanical Ventilation? *Tuberc Respir Dis.* 2015 Apr; 78(2): 85-91.
19. Buchalter SE, Grain MR, Krcisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes Metab Rev.* 1989 Jun; 5(4): 379-371.
20. Shu AD, Myers Jr MG, Shoelson SE. Pharmacology of the Endocrine Pancreas. In: Golan ED (ed), *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 540-541.
21. Datta D, Walker C, Gray AJ, Graham C. Arterial lactate levels in an emergency department are associated with mortality: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J.* 2015 Sep;32(9):673-7.
22. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovannini I, Shetye M, Border JR, et al. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. Invited commentary. *Surgery.* 1979 Aug;86(2):163-93.
23. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med,* 2005 Sept- Oct; 20(5) :255-271.
24. Phipers B, Pierce TJM. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 6: 128-132, 2006.
25. Shapiro NI, Howell MD, Nathanson LA, Talmor D, Lisbon A, Wolfe RE. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45(5):524-28.
26. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive care medicine.* 2007;33(11):1892-99.
27. Cocchi MN, Miller J, Hunziker S, Carney E, Farris S, Joyce N, et al. The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest. *Minerva anesthesiologica.* 2011;77(11):1063-71.

28. Odom SR, Howell MD, Silva GS, Nielsen VM, Gupta A, Shapiro NI, et al. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74(4):999-1004.
29. Siegel AJ, Januzzi J, Sluss P, Lee-Lewandrowski E, Wood M, Shirey T, et al. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *American journal of clinical pathology*. 2008;129(6):948-51.
30. Meyer T, Klein P, Schweiger H. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1998;123(3):230-34.
31. Jonas J, Schwatz S, Alebrahim-Dehkordy A. Behavior of the lactate level in occlusion and reperfusion of the right superior mesenteric artery. An animal experiment study. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*. 1996; 381(1):1-6.
32. Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *The European journal of surgery Acta chirurgica*. 1994;160(6-7):381-84.
33. Martinschek A, Ever B, Laml L, Gerngrob H, Schmidt R, Sparwasser C. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients. *Urologia internationalis*. 2012;89(2):173-79.
34. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. *Burns*. 2002;28(2):161-66.
35. Cox K, Cocci MN, Salciciolli, JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012; 27(2): 132–37.
36. FriedenberG AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine*. 2007;86(4): 225-32.
37. Lalau J. Lactic acidosis induced by metformin. *Drug safety*. 2010;33(9):727-40.
38. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol* 2017;131:525-46. 29.
39. Dho YS, Jung KW, Ha J, Seo Y, Park CK, Won YJ, et al. An Updated Nationwide Epidemiology of Primary Brain Tumors in Republic of Korea, 2013. *Brain Tumor Res Treat* 2017;5:16-23.
40. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* 2016;34:981- 98.

41. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:403-18.
42. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
43. Sheline GE. The importance of distinguishing tumor grade in malignant gliomas: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:781-6.
44. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997;79:1381-93.
45. Brallier JW, Dalal PJ, McCormick PJ, Lin HM, Deiner SG. Elevated intraoperative serum lactate during craniotomy is associated with new neurological deficit and longer length of stay. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29:388–392.
46. De Smalen PP, van Ark TJ, Stolker RJ, Vincent AJ, Klimek M. Hyperlactatemia after intracranial tumor surgery does not affect 6-month survival: A retrospective case series. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2020. 32: 48-56.
47. Mariappan R, Venkatraghavan L, Vertanian A, Agnihotri S, Cynthia S, Reyhani S, et al. Serum lactate as a potential biomarker of malignancy in primary adult brain tumours. *J Clin Neurosci.* 2015; 22 (1):144–8.
48. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309–14.
49. Bharadwaj S, Venkatraghavan L, Mariappan R, Ebinu J, Meng Y, Khan O, et al. Serum lactate as a potential biomarker of non-gliial brain tumors. *J Clin Neurosci.* 2015;22(10):1625–7.