



Predicting factors of serum lactate in patients under general anesthesia with propofol during spine surgery

Nasim Shiva¹, Masoud Mohseni^{2*}, Reza Farahmand Rad³, Saloume Sehat⁴

1. Department Of Anesthesiology, Iran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Associate professor, Department of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Department Of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Department Of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Aims and background: Increased serum lactate is seen during surgery due to tissue hypoxia. There have been reports of propofol infusion syndrome due to long-term use of this drug, especially in intensive care patients. This study was conducted to evaluate the factors affecting serum lactate levels in patients under general anesthesia with propofol in spine surgery.

Material and Methods: In a cross-sectional study, 70 patients undergoing elective spine surgery (laminectomy) in the operating room of Rasoul Akram Hospital in 1398 were included in the study. Propofol was used to maintain anesthesia. Mean arterial blood pressure, heart rate, pH, arterial bicarbonate, arterial dioxide pressure, arterial base excess and serum lactate were measured and recorded during surgery and at the end of surgery. Parameters determining serum lactate levels were examined in a logistic regression model.

Results: Logistic multivariate regression analysis showed that ASA, hemoglobin, blood transfusion and mean arterial blood pressure were significant predictors of high serum lactate in patients ($P < 0.05$). The variables of hemoglobin, blood transfusion and arterial bicarbonate of patients are statistically significant in predicting high open arterial access in patients ($P < 0.05$).

Conclusion: Hemoglobin, blood transfusion and mean arterial blood pressure predict the development of high serum lactate in patients under general anesthesia with propofol.

Keywords: Serum lactate, anesthesia, Propofol, Surgery, transfusion

► Please cite this paper as:

Shiva N, Mohseni M, Farahmand Rad, Sehat S [Predicting factors of serum lactate in patients under general anesthesia with propofol during spine surgery (Persian)]. J Anesth Pain 2021;11(4):106-113.

Corresponding Author: Masoud Mohseni, Associate professor, Department of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran,

Email: Masood.mohseni@gmail.com

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۹

بررسی عوامل موثر بر میزان لاکتات سرم در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول در جراحی ستون فقرات

نسیم شیوا^۱، مسعود محسنی^{۲*}، رضا فرهمند راد^۳، سالومه صحت کاشانی^۴

۱. دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲. دانشیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳. استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۴. استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۹/۱۷

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۹/۹/۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: هنگام جراحی در اثر هیپوکسی بافتی افزایش اسید لاکتات سرمی دیده می شود. گزارشهایی مبنی بر سندرم انفوزیون پروپوفول در اثر مصرف طولانی مدت این دارو به ویژه در بیماران تحت مراقبت ویژه وجود دارد. این مطالعه به منظور بررسی عوامل موثر بر میزان لاکتات سرم خون در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول در جراحی ستون فقرات طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی (cross-sectional) ۷۰ بیمار تحت جراحی الکتیواسپاین (لامینکتومی) در اتاق عمل بیمارستان رسول اکرم (ص) در سال ۱۳۹۸ وارد مطالعه شدند. برای نگهداری بیهوشی از پروپوفول استفاده شد. فشار خون متوسط شریانی، ضربان قلب، pH، بی‌کربنات شریانی، فشار دی اکسید شریانی، باز اکسس شریانی و لاکتات سرمی خون طی جراحی و انتهای جراحی اندازه گیری و ثبت شد. پارامترهای تعیین کننده سطح لاکتات سرم در مدل رگرسیون لجستیک مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: تحلیل رگرسیون چند متغیره لجستیک نشان داد که متغیرهای ASA، هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و فشار خون متوسط شریانی از لحاظ آماری در پیش بینی بروز لاکتات سرم بالا در بیماران معنادار هستند ($P < 0.05$). متغیرهای هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و بی‌کربنات شریانی بیماران از لحاظ آماری در پیش بینی باز اکسس شریانی بالا در بیماران معنادار هستند ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و فشار خون متوسط شریانی بیماران پیش بینی کننده بروز لاکتات سرم بالا در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول است.

واژه‌های کلیدی: لاکتات سرم خون، بیهوشی، پروپوفول، جراحی، ترانسفیوژن

مقدمه

اختلال در میکروسیرکولیشن و پرفیوژن بافتی است^(۱-۳). میزان طبیعی لاکتات خون در بیماران بدون استرس

افزایش لاکتات خون یکی از مارکرهای شناخته شده

نویسنده مسئول: مسعود محسنی، دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

پست الکترونیک: Masood.mohseni@gmail.com

شدند.

اینداکشن بیماران شامل میدازولام ۰/۰۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن، فنتانیل ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن، پروپوفول ۲-۱/۵ میلیگرم بر کیلوگرم وزن و اتراکوریوم ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بود. پس از انتوباسیون بیمار، طبق پروتکل روتین بخش، انفوزیون پروپوفول با دوز $50-150 \mu\text{g/kg/min}$ با هدف حفظ عمق بیهوشی در محدوده قابل قبول طبق قضاوت بالینی و حفظ همودینامیک بیماران شروع شد. زمان قطع انفوزیون پروپوفول ۱۵ دقیقه قبل از اتمام عمل جراحی و زمان تخمینی پانسمان بود. شلی عضلانی با آتروپین ۰/۰۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن و نئوستیگمین ۰/۰۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بازگردانده شدند و بیماران به ریکاوری فرستاده شدند. با توجه به معیارهای ورود و نبود بیماری قلبی عروقی در بیماران (ASA I,II)، آستانه هموگلوبین قابل تحمل ۸ گرم بر دسی لیتر در نظر گرفته شد و آستانه ترانسفیوژن خون با توجه به هموگلوبین قبل از عمل و حجم خونریزی تخمین زده شده و قابل انتظار برای هر بیمار محاسبه گردید. بیماران قبل از اینداکشن بیهوشی نیم لیتر نرمال سالین برای پره لودینگ دریافت کردند.

مایعات دریافتی بیماران در طول جراحی به صورت سرمهای نیم لیتری یک در میان نرمال سالین و رینگر لاکتات بود. میزان مایعات دریافتی و نگهدارنده با توجه به وضعیت هیدراتاسیون قبل از عمل، وزن بیمار و خونریزی حین عمل با قضاوت بالینی تنها متخصص بیهوشی اداره کننده بیماران تنظیم می شد. فشارخون بیمار توسط انفوزیون نیتروگلیسرین با هدف حفظ فشار متوسط شریانی ۶۰ تا ۷۰ میلی متر جیوه تحت کنترل بود و برای درمان کاهش فشارخون مقطعی نیز در صورت لزوم از دوزهای ۱۰ میلی گرم آفدرین استفاده گردید. در بیماران دیابتی طبق پروتکل بخش، در ابتدای جراحی قند خون بیماران با گلوکومتر چک می شد و در صورت قندخون بالای ۲۵۰ میلی گرم بر

۰.۵ تا ۱ میلی مول در لیتر است. هیپرلاکتاتیسمی به افزایش پایدار خفیف تا متوسط غلظت لاکتات خون به میزان ۲ تا ۵ میلی مول در لیتر بدون اسیدوز متابولیک اطلاق می شود؛ درحالیکه اسیدوز لاکتیک، افزایش پایدار در غلظت لاکتات خون به میزان بیش از ۵ میلی مول در ارتباط با اسیدوز متابولیک ($\text{pH} > 7.35$) می باشد^(۴) چگونگی ازدیاد لاکتات سرمی طی اعمال جراحی و بعد از آن به طور کامل مشخص نیست؛ اما بعضی از متخصصین معتقدند که در اثر هیپوکسی بافتی افزایش لاکتات سرمی دیده می شود^(۴) وضعیت‌هایی مانند کاهش فشارخون، سپسیس، نارسایی کبدی، دیابت و بدخیمی نیز ممکن است بروز این عارضه را تشدید کند^(۵)

گزارش‌هایی مبنی بر سندرم انفوزیون پروپوفول در اثر مصرف طولانی مدت این دارو به ویژه در بیماران تحت مراقبت ویژه وجود دارد. مطالعات متناقضی در مورد تحریک هایپرلاکتاتیسمی در اثر انفوزیون طولانی حین اعمال جراحی وجود دارد^(۶). با توجه به استفاده وسیع از پروپوفول برای بیهوشی عمومی در بیشتر جراحی‌ها، این مطالعه به منظور بررسی عوامل موثر بر میزان لاکتات سرم خون در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول در جراحی ستون فقرات طراحی شد.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه مقطعی است که بر روی بیمارانی که جهت عمل جراحی اسپاین (لامینکتومی) به اتاق عمل بیمارستان رسول اکرم (ص) مراجعه نمودند و نیازمند بیهوشی عمومی بودند، صورت گرفت. بعد از گرفتن تاییدیه از کمیته اخلاق با کد IR.IUMS.FMD.REC.1398.382 تعداد ۷۰ بیمار بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد این مطالعه شدند. بیماران با کلاس ASA I, II، سن بالاتر از ۱۸ سال، عدم وجود بیماری‌های قلبی-عروقی و فشارخون بالا، تنفسی، کلیوی، نوروماسکولرو کواگولوپاتی وارد مطالعه

بیماران در صورت وارد شدن در مطالعه از مزایای خاصی در زمینه عمل جراحی محروم نشدند.

نتایج

۳۱ نفر از بیماران (۴۴ درصد) مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۴۹ سال با انحراف معیار ۱۰ سال بود. BMI بیماران 25.9 ± 2.0 و ۷۱ درصد آنها ASA برابر ۲ و بقیه بدون بیماری زمینه‌ای بودند. هموگلوبین قبل از عمل 13.7 ± 1.5 و میانگین خونریزی حین عمل 312 ± 184 میلی لیتر بود. میانگین مدت عمل جراحی 142 ± 28 دقیقه بود. تعداد واحد خون ترانسفیوژن شده در بیماران 0.4 ± 0.6 بود.

میانگین دمای آگزیلاری 35.9 ± 1.0 ثبت شد. پارامترهای همودینامیک و آنالیز گازهای خون شریانی بیماران یک ساعت پس از شروع جراحی و در انتهای عمل در جدول ۱ آورده شده است.

به منظور تعیین عوامل موثر بر پیامد هیپرلاکتاتیسمی و باز اکسس شریانی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول از روش رگرسیون چند متغیره لوجستیک استفاده گردید. مدل رگرسیون شامل متغیرهای مستقل (سن، جنسیت، BMI، مدت زمان جراحی، میزان خونریزی، هموگلوبین، فشارخون متوسط شریانی، ضربان قلب و میزان ترانسفوزیون خون و دو متغیر وابسته دو حالتی (هیپرلاکتاتیسمی و باز اکسس شریانی بالا) بود. بررسی ضرایب متغیرهای پیش بین در تحلیل رگرسیون چند متغیره لوجستیک نشان داد که متغیرهای ASA، هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و فشار خون متوسط شریانی پیش‌گویی کننده هیپرلاکتاتیسمی در بیماران مورد مطالعه بودند. متغیرهای هموگلوبین و ترانسفوزیون خون پیش‌گویی کننده باز اکسس شریانی بالا در بیماران مورد مطالعه بودند. (جدول ۲)

دسی لیتر، بر حسب وزن بیمار ۶ تا ۱۰ واحد انسولین رگولار به صورت وریدی تجویز می‌شد. قند خون طی عمل در فواصل یک ساعته چک می‌شد.

متغیرهای مربوط به مطالعه شامل سطح لاکتات خون، از نمونه‌های شریانی گرفته شده و ثبت شد. ضمن آنکه متغیرهای دموگرافیک شامل سن، جنس، قد و وزن و نیز متغیرهای مدت زمان جراحی، میزان خونریزی، نوع جراحی، هموگلوبین، هماتوکریت، دمای بدن، فشارخون متوسط شریانی، ضربان قلب و میزان ترانسفوزیون خون نیز ثبت گردید.

برای تعیین اثر سن، جنسیت، BMI، مدت زمان جراحی، میزان خونریزی، هماتوکریت، فشارخون متوسط شریانی، ضربان قلب و میزان ترانسفوزیون خون بر هایپرلاکتاتیسمی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول از رگرسیون لوجستیک و نسبت شانس (Odds Ratio) استفاده شد.

کلید اطلاعات به دست آمده در نرم‌افزار SPSS ثبت شد. در توصیف داده‌های کمی میانگین و انحراف معیار و در توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد گزارش شد. در مرحله تحلیلی برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل یا یو من ویتنی استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. برای تعیین اثر سن، جنسیت، BMI، مدت زمان جراحی، میزان خونریزی، نوع جراحی، هموگلوبین، هماتوکریت، دمای بدن، فشارخون متوسط شریانی، ضربان قلب و میزان ترانسفوزیون خون بر یافته‌های طبیعی و غیر طبیعی لاکتات (هایپرلاکتاتیسمی) در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول از رگرسیون لوجستیک و نسبت شانس (Odds Ratio) استفاده شد. سطح معناداری برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

از بیماران جهت ورود به مطالعه رضایت آگاهانه پس از توضیح کامل مراحل کار گرفته شد. و در صورت رضایت وارد مطالعه شدند. به بیماران هیچ گونه هزینه اضافه‌ای جهت مطالعه مذکور تحمیل نشد. و همچنین

جدول ۱. پارامترهای همودینامیک و آنالیز گازهای خون شریانی بیماران یک ساعت پس از شروع جراحی و در انتهای عمل

متغیر	زمان اندازه گیری	
	ساعت اول	انتهای عمل
فشار متوسط شریانی (میلیمتر جیوه)	۶±۷۹	۷±۸۸
ضربان قلب	۷±۷۳	۷±۷۹
بی کربنات شریانی	۲,۳±۲۲,۲	۱,۹±۲۰,۲
دی اکسید کربن شریانی	۴,۹±۳۲,۲	۴,۴±۳۱,۷
باز اکسس شریانی	-۰,۱۶±۲,۹۹	-۳,۵۷±۲,۸۶
لاکتات سرم	۰,۵۳±۱,۱۶	۰,۷۳±۱,۵۸

جدول ۲. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک عوامل پیش‌بینی کننده هیپرلاکتاتمی و بالا رفتن باز اکسس

متغیر مستقل برای هایپرلاکتاتمی	Odds_Ratio	فاصله اطمینان 95%	P value
ASA	۰,۳۲	۰,۰۰۱ - ۰,۷۰۴	۰,۰۳
هموگلوبین	۰,۱۷۷	۰,۰۴۸ - ۰,۶۵۸	۰,۰۱
ترانسفوزیون خون	۰,۹۹۹۹	۰,۹۹۹۹۱ - ۰,۹۹۹۹۹	۰,۰۴
فشار خون متوسط شریانی	۰,۸۵۷	۰,۷۴۱ - ۰,۹۹۱	۰,۰۳
متغیر مستقل برای بالا رفتن باز اکسس			
هموگلوبین	۰,۵۳۲	۰,۲۸۹ - ۰,۸۶۶	۰,۰۱
ترانسفوزیون خون	۰,۹۹۹۹	۰,۹۹۹۹۶ - ۰,۹۹۹۹۹	۰,۰۴

بحث

هوازی نه فقط با هیپوکسی بافتی بلکه با علل دیگری نیز صورت گرفته و تولید لاکتات را افزایش می‌دهد. هر علتی که موجب هیپرگلیسمی شود

گلیکولیز بی هوازی شایع ترین علت هایپرلاکتاتمی یا حتی اسیدوز لاکتیک است. اما در هر حال گلیکولیز

بود. اما این افزایش در مورد بیمارانی که گازهای استنشاقی بیهوشی دریافت کردند، بیشتر از پروپوفول بود.^(۶) در مورد عامل زمان نتایج متناقضی وجود دارد.^(۱۴،۱۳) در مطالعه Jipa و همکارانش (۲۰۱۴)، با بررسی ۴۸ بیمار تحت جراحی پیوند کبد تحت بیهوشی عمومی پروپوفول در ۴ گروه (گروه اول: لاکتات نرمال، گروه دوم: لاکتات بین ۳-۱،۵ mmol/L، گروه سوم: لاکتات بین ۵-۳ mmol/L و گروه چهارم: لاکتات بیشتر از ۵ mmol/L)، به این نتیجه رسیدند که مدت زمان جراحی در بیماران گروه چهارم بالاتر از سایر گروه‌ها است. به طوریکه، مدت زمان جراحی در گروه‌های با میزان سطح لاکتات بالاتر، بیشتر است. همچنین مدت اقامت در ICU در بیماران گروه چهارم بالاتر از سایر گروه‌ها است. بنابراین، غلظت لاکتات شریان خون در انتهای جراحی پیوند کبد با کمبود خون طی جراحی، طولانی شدن مدت زمان جراحی و مدت اقامت در ICU و افزایش مرگ و میر ارتباط دارد.^(۱۵) در مطالعه Indra و همکارانش (۲۰۱۷)، با بررسی ۵۰ بیمار زیر ۱۸ سال تحت روش‌های سدیشن با انفوزیون پروپوفول کوتاه مدت به این نتیجه رسیدند که میزان لاکتات پس از سدیشن نسبت به قبل از سدیشن کاهش یافت.

رابطه ی مثبت و معنی دار بین سن و میزان لاکتات پس از سدیشن وجود دارد، در حالی که هیچ ارتباط معنی داری بین دوز پروپوفول و طول مدت سدیشن با مقدار لاکتات یافت نشد. در این مطالعه، افزایش قابل توجهی در استرس متابولیکی با اندازه گیری لاکتات سرم یافت نشد.^(۷)

محدودیت‌های این مطالعه عبارتند از پایین بودن حجم نمونه، نداشتن گروه کنترل و اداره بیماران طبق پروتکل‌های روتین بخش و نه پروتکل با جزییات کنترل شده به دلیل نوع مطالعه که کارآزمایی بالینی نبود. از محدودیت‌های دیگر عدم جمع آوری و آنالیز سابقه دارویی بیماران بود که ممکن است در مورد داروهای مانده

تولید لاکتات را افزایش خواهد داد^(۸). استرس جراحی یکی از علل شناخته شده هیپرگلیسمی است. داروهای مختلف بیهوشی تاثیر متفاوتی بر کنترل استرس هنگام جراحی دارند. ترکیب این عوامل و هیپوپرفیوژن بافتی در جراحی‌های بزرگ تعیین کننده میزان هیپرلاکتاتمی بعد از عمل می‌باشد^(۹-۱۱).

یک مطالعه در سال ۲۰۰۷ نشان داد که بروز اسیدوز متابولیک ساب کلینیکال در بیمارانی که پروپوفول با دوز پایین دریافت کرده اند نسبت به بیمارانی که پروپوفول دریافت نکرده اند بالاتر است^(۱۲) این مطالعه نشان می‌دهد که در تمام بیمارانی که حین عمل پروپوفول دریافت می‌کنند احتمال بروز اسیدوز متابولیک ساب کلینیکال باید مد نظر قرار گیرد. به هر حال آن مطالعه محدودیت‌هایی داشت از جمله این که گروه کنترل نداشت و آنالیز گازهای خون شریانی به طور مکرر صورت نگرفت.

در این مطالعه بررسی ضرایب متغیرهای پیش بین در تحلیل رگرسیون چند متغیره لوجستیک نشان داد که متغیرهای ASA، هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و فشار خون متوسط شریانی با ضرایب مختلف قابلیت پیشگویی بروز لاکتات سرم خون غیرطبیعی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول دارند. همچنین متغیرهای هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و بی کرینات شریانی قابلیت پیشگویی بروز یافته‌های باز اکسس شریانی غیرطبیعی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول دارند.

بر اساس بررسی متون، مطالعات اندکی به منظور مقایسه میزان لاکتات سرم خون در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول در اعمال جراحی کوتاه مدت و طولانی مدت انجام شده است. با این حال، در برخی مطالعات قبلی، ارتباط سطح لاکتات با طولانی شدن مدت زمان جراحی گزارش شده است. در یک مطالعه عمل جراحی طولانی مدت ستون فقرات بیشتر از ۸ ساعت با افزایش میزان لاکتات سرم همراه

استازولامید بر وضعیت اسید باز بیماران موثر باشد. از نقاط قوت مطالعه این بود که داده‌ها بر خلاف بسیاری مطالعات دیگر با هدف و نوع آنالیز مشابه به صورت گذشته نگر جمع آوری نشدند. در نهایت آنالیز رگرسیون لجستیک نشان داد که هموگلوبین، ترانسفوزیون خون و فشار خون متوسط شریانی بیماران پیش‌بینی کننده بروز یافته‌های لاکتات سرم خون غیرطبیعی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول است. همچنین، هموگلوبین و ترانسفوزیون خون بیماران پیش‌بینی کننده بروز یافته‌های باز اکسس شریانی غیرطبیعی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با پروپوفول است. حفظ فشار خون در محدوده نرمال حین عمل منجر به کاهش بروز این عارضه و بهبود پیش‌آگهی بیماران خواهد شد. در بیماران با نیاز به ترانسفیوژن خون، آنالیز گازهای خون شریانی برای تشخیص زودهنگام اسیدوز لاکتیک احتمالاً به بهبود پیش‌آگهی بیماران کمک خواهد کرد.

References

- Bakker J. Lactate levels and hemodynamic coherence in acute circulatory failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016 Dec;30(4):523-530. doi: 10.1016/j.bpa.2016.11.001. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27931655.
- Kiyatkin ME, Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Aug;23(4):348-354. doi: 10.1097/MCC.0000000000000423. PMID: 28537998.
- Bakker J, Ince C. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2020 Jun;26(3):267-272. doi: 10.1097/MCC.0000000000000729. PMID: 32332288.
- Kędziora A, Wierzbicki K, Piątek J, et al. Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients. *PeerJ.* 2020 Feb 6;8:e8334. doi: 10.7717/peerj.8334. PMID: 32071799; PMCID: PMC7007971.
- Wu S, Chen W, Shen L, Xu L, Zhu A, Huang Y. Risk factors of post-operative severe hyperlactatemia and lactic acidosis following laparoscopic resection for pheochromocytoma. *Sci Rep.* 2017 Mar 24;7(1):403. doi: 10.1038/s41598-017-00467-3. PMID: 28341846; PMCID: PMC5428466.
- Rozet I, Tontisirin N, Vavilala MS, Treggiari MM, Lee LA, Lam AM. Prolonged propofol anesthesia is not associated with an increase in blood lactate. *Anesth Analg.* 2009 Oct;109(4):1105-10. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b5a220. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19641048.
- Indra S, Haddad H, O'Riordan MA. Short-Term Propofol Infusion and Associated Effects on Serum Lactate in Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Care.* 2017 Nov;33(11):e118-e121. doi: 10.1097/PEC.0000000000001291. PMID: 29095778.
- Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014 Dec 11;371(24):2309-19. doi: 10.1056/NEJMra1309483. PMID: 25494270.
- Reddy AJ, Lam SW, Bauer SR, Guzman JA. Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. *Cleve Clin J Med.* 2015 Sep;82(9):615-24. doi: 10.3949/ccjm.82a.14098. PMID: 26366959.
- Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2017 Mar;49(1):7-15. PMID: 28298660; PMCID: PMC5347225.
- Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg.* 2000 Jun;24(6):639-47. doi: 10.1007/s002689910105. PMID: 10773115.
- Cravens GT, Packer DL, Johnson ME. Incidence of propofol infusion syndrome during noninvasive radiofrequency ablation for atrial flutter or fibrillation. *Anesthesiology.* 2007;106:1134-1138.
- Fernández AB, Fernández J. Reversible lactic acidosis and electrocardiographic changes in a neurosurgical patient during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2010 Nov;111(5):1328-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f2bf87. PMID: 20971962.
- Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg.* 2005 Jun;100(6):1804-6. doi: 10.1213/01.ANE.0000153017.93666.BF. PMID: 15920217.
- Jipa LN, Tomescu D, Droc G. The interrelation between arterial lactate levels and postoperative outcome following liver transplantation. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 2014 Oct;21(2):106-112. PMID: 28913441; PMCID: PMC5505347.