

İKİ OLGU NEDENİYLE MALİGN HİPERTERMİ

Sacide Demiralp*

Zuhal Küçükyavuz**

Ömer Kurtipek***

Malign hipertermi anestezinin nadir görülen, fakat fatal seyreden hipermetabolik bir komplikasyonudur. Etiyolojisi bilinmeyen bir klinik sendromdur ve predispozisyonu olan bireylerde, potent volatil anesteziğe, depolarizan kas gevşeticilerine ve muhtemelen strese maruz kalma sonucunda metabolizmanın aşırı artması şeklinde ortaya çıkar. Sağlıklı bireylerin anestezik mortalitesinde en önemli nedeni oluşturmaktadır. Malign hipertermi herediterdir ve mendelian dominant geçiş gösteren, bilinmeyen hatalı bir metabolizma sonucunda gelişmektedir. Semptomlar süksinilkolin uygulanmasını takiben gelişen masseter kas spazmından hafif hipertermiye ve hatta fulminan atağa kadar değişen geniş bir yelpazeye oturmaktadır (4,5,8,11,14).

Malign hiperterminin başlangıcı hızlı olabildiği gibi, birkaç saat gecikebilir ve hatta yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkabilir. Akut krizin erken dönemde tanınması, hastanın prognozu açısından hayati önem taşır. Çünkü malign hiperterminin erken belirtileri sıklıkla nonspesifik ve değişken olabilmektedir.

Malign hipertermi aşağıda sayılan bulguların bir veya birkaç tanesi ile karakterizedir. Hipertermi, kas rijiditesi, kan basıncında dalgalanmalar, aritmiler, takipne, hiperventilasyon, flushing, ciltte be-neklenme, periferik siyanoz, metabolik ve respiratuvar asidoz, serum CPK (kreatin fosfokinaz), LDH (laktik dehidrogenaz), SGOT (serum glutamik oksalik transaminaz) düzeylerinde artış, daha terminal belirtiler olarak da miyoglobüri, anüri, hemoliz, koagülopati, derin tendon reflekslerinde kayıp, jeneralize konvilziyonlar ve koma görülebilmektedir (1,3,4,5,6,7,8,9,11,14).

* A.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Rea. Anabilim Dalı'nda Doç. Dr.

** A.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Rea. Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi

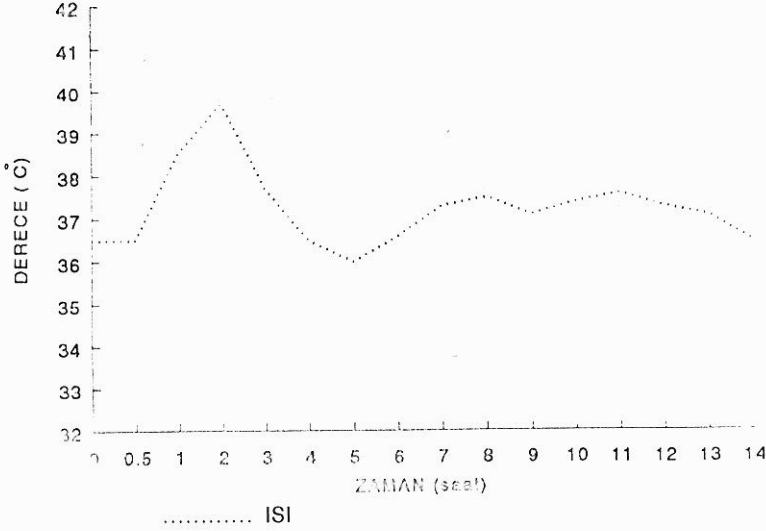
*** A.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Rea. Anabilim Dalı'nda Uzman Dr.

Malign hipertermi insidansı, tam bilinmemekle birlikte çocuklarda 1/14.000, erişkinlerde 1/40.000 — 1/200.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. 20 yıl önce bu sendromun mortalitesi % 70 iken dantrolenin kullanılmaya başlanmasından sonra % 10 civarına inmiştir. Kas biyopsi materyalinde halotan ve kafein ile kontraktür oluşması malign hipertermi tanısında yardımcı önemli bir in vitro testtir (3,4,6,11,12,14).

OLGU (1)

Geçmişte anestezi ve aile öyküsü olmayan, 25 yaşında submüköz miyom tanısıyla A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine yatırılan kadın hastanın preoperatif klinik ve laboratuvar tetkikleri normaldi. Ancak hemogloblin düzeyi 7.9 gr/dl olduğu için 2 ünite A Rh (+) kan transfüzyonu preoperatif dönemde uygulanmıştı. 4.4.1991 tarihinde operasyona alınan hastada anestezi indüksiyonu 500 mg sodyum tiyopental ve 100 mg süksinilkolin ile sağlandı. Laringoskopi ve entübasyon problemsiz gerçekleştirildi. Aşırı stresli olduğu gözlenen hastada anestezi indüksiyonundan önceki kan basıncı 125/85 mmHg ve nabız hızı 120/dk idi. Entübasyonu takiben anestezi % 50 oksijen + % 50 nitrözoksit ve % 1 halotan ile devam ettirildi. Operasyon süresince nabız hızı 130-140/dk ve sistolik kan basıncı 90 mmHg olarak seyretti. Sistolik kan basıncı bir kez 70 mmHg değerine düştü. Bu durum anestezi ajan azaltılarak ve sıvı replase edilerek düzeltildi. Yaklaşık 1 saat süren operasyonun tamamlanmasına yakın nabız hızının daha da arttığı ve aritmik olduğu gözlemlendi. Bigemine ventriküler ekstrasistoller şeklinde gözlenen aritmiler, anesteziğin kesilmesi ve % 100 oksijen ile ventilasyona rağmen düzelmeyince 1 mg/kg lidokain bolus şeklinde verildi ve ritm düzeldi. Bu sırada hastanın kan basıncı 200/95 mmHg, ateşi 38.5 °C ve nabız hızı 170/dk olarak saptandı. Terleme, yüzde flushing ve ciltte beneklenmeler mevcuttu. Bu bulguları nedeniyle malign hipertermi veya tiroid krizinden şüphelenildi. Eksternal soğutmaya başlandı. Hastanın 14 saat süresince vücut ısısı ile ilgili değişiklikler şekil 1'de görülmektedir.

Hastanın bu periyotta alınan kan gazında pH : 7.007, pCO₂ : 89.7, pO₂ : 361.9, O₂ saturasyonu : % 99.7, SBE : —9.1 olarak bulundu. Metabolik asidoz sodyum bikarbonat verilerek, respiratuvar asidoz da hiperventilasyon yapılarak düzeltilmeye çalışıldı. İdrar sondası yerleştirildiğinde 100 ml kadar konsantre görünümde idrar gelmesi üzerine 100 ml % 20 mannitol ve 40 mg furosemid ile idrar forse edildi, bir süre sonra idrarın rengi açıldı ve miktarı arttı. Bu arada vücut ısısı 39.7 °C'ye kadar yükseldi. İkinci kan gazının sonucu pH : 7.33, pCO₂ : 41, PO₂ :

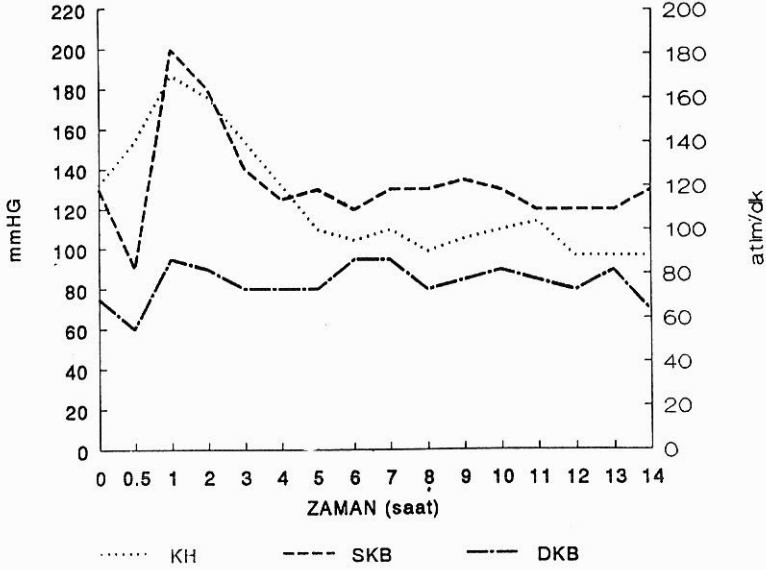


Şekil 1 : Vücut Isısı Değişiklikleri (Olgu 1).

334.4, O₂ satürasyonu : % 99.8, HCO₃ : 21.5, SBE : —3.7 olarak saptandı. Hastaya beyin ödeme ve böbrek fonksiyonlarını korumaya yönelik tedavi (steroid, % 20 mannitol) başlandı. Eksternal soğutma ve medikal tedaviye yanıt veren hastada postoperatif 90. dakikada spontan solunum yeterli hale geldi ve hastanın ağrılı uyaranlara yanıt vermesi üzerine ekstübe edildi. Ekstübasyondan sonra nabız hızı 140/dk, kan basıncı 140/80 mmHg ve solunum problemsiz idi. Operasyon sırasında ve postoperatif 14 saatlik süredeki nabız hızı ve kan basıncı değerleri şekil 2'de görülmektedir. Hasta ameliyathanede iken alınan kanda serum CPK düzeyinin 10920 İÜ/L olduğu belirlendi. Preoperatuvar, peroperatuvar ve postoperatuvar dönemde tespit edilen laboratuvar bulguları Tablo I'de görülmektedir.

İdrarda belirlenen ++ protein değerinin miyogloblin olup olmadığı konusunda ayırıcı tanı yapılamadı. Tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlarda gelmesi üzerine hasta laboratuvar ve klinik bulguları ile malign hipertermi olarak kabul edildi.

Vital bulgularının stabilleşmesi ve laboratuvar sonuçlarının normal değerlere dönmesi üzerine hasta ve ailesi konu hakkında aydınlatılarak, 22.4.1991 tarihinde taburcu edildi.



Şekil 2 : Kan Basıncı ve Nabız Değişiklikleri (Olgu 1).

Tablo 1 : Postoperatif Laboratuar Bulguları (Olgu 1)

	Preop.	Op.	Postop 1. gün	Postop 2. gün	Postop 4. gün	Postop 6. gün
Na (mEq/L) (135—153)	143	97	134	138	132	138
K (mEq/L) (3.5—5.3)	5.1	3	3.4	3.5	3.5	4.2
Ca (%mgr) (8.3—11.4)	—	—	9.1	7.7	8.3	10
CPK (U/L) (22—240)	—	10.920	6250	—	693	414
BUN (mg/dl) (5—23)	27	7	27	7	11	15
Kreatinin (0.5—1.4)	0.6	1.6	0.6	0.6	0.6	0.6
SGOT (U/L) (10—42)	21	115	—	360	145	130
SGPT (U/L) (10—60)	25	21	—	116	341	146
İdrar Dan.		1020				
1018—1025	1016	1010	1016	1018	1010	—
İdrar Pro.		++				
	0	Eser	++	Eser	Eser	—

OLGU (2)

2 yaşında erkek hasta 4.10.1991 tarihinde İbn-i Sina Hastanesi Üroloji kliniğinde sağ inmemiş testis nedeniyle operasyona alındı. Fizik muayenesinde bir patolojisi olmayan hastanın laboratuvar sonuçları da tamamen normaldi. Premedikasyon yapılmayan hastada maske ile % 100 O₂ ve % 2 halotan uygulanarak anestezi indüksiyonu sağlandı. Daha sonra damar yolu açılarak sulandırılmış süksinilkolin 1.5 mg/kg dozda uygulandı. Maske ile bir süre daha kontrollü ventilasyon yaptırılan hastada entübasyon işlemine geçildiğinde kas gevşemesinin yeterli olmadığı ve solunumun kaybolmadığı görüldü. 15 mg süksinilkolin tekrarlanarak ventilasyona devam edildi. Entübasyon sırasında masseter kas spazmı ve ekstremitelerde rijidite olduğu gözlemlendi. Entübe edilen hastada malign hipertermiden şüphelenilerek halotan kapatıldı. Kullanılmamış bir çocuk sistemiyle % 100 oksijen verilerek ventilasyon sağlandı. Alınan arteriyel kan gazı örneğinde pH : 7.1, pCO₂ : 44.5, pO₂ : 95.6, O₂ satürasyonu : % 93.4, HCO₃ : 13.2, SBE : -16.3 olarak tespit edildi. Baz açığı sodyum bikarbonat verilerek düzeltilmeye çalışıldı ve cerrahi girişim, 2 mg/kg propofol bolus şeklinde verilerek ve % 50 O₂ + % 50 N₂O uygulanarak 15 dakikada süratle tamamlandı. Total 100 mg propofol kullanıldı. Operasyon tamamlandıktan sonra alınan kan gazı sonucunda pH : 7.2, pCO₂ : 36.4, pO₂ : 75.7, O₂ satürasyonu : % 89.9, HCO₃ : 14, SBE : -12 idi. % 100 oksijen ile ventile edilirken metabolik asidoz için sodyum bikarbonat uygulamaya devam edildi. İdrar sondası yerleştirilerek diürez takibine başlandı. Başlangıçta makroskopik olarak normal olan idrar rengi, bir saat sonra açık kahverengi bir görünüm aldı. 5 mg furosemid intravenöz uygulanarak idrar forse edildi.

Operasyondan sonraki 5. saatte bakılan kan tetkiklerinde CPK değerinin 5000 İÜ/L'nin üzerinde olduğu görüldü. Aynı gün yapılan idrar tetkikinde 3 gr/L proteinüri (normali maksimum 0.3 gr/L) ve çok sayıda eritrosit tespit edildi. Miyogloblin bakılmadığı için proteinürinin miyoglobliüri olabileceği düşünüldü. İdrar rengi postoperatif 1. günde normale döndü. Ancak diüretik ve sıvı replasmanına devam edildi. Postoperatif 2. günde CPK değerinin 10.700 İÜ/L olduğu görüldü. Hastanın vital fonksiyonlarının tamamen normale dönmesi üzerine aile konu ile ilgili olarak aydınlatıldı ve hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Malign hiperterminin patofizyolojisi, genetik özellikleri, insidansı, olayı tetikleyen ilaçlar, eğilimi olan bireylerde bunu destekleyen laboratuvar tetkikleri, sendromun tanısı ve tedavisi açık bir şekilde dökümante edilmiştir. Buna karşın problemin bazı bölümleri halen karanlıktır ve bu konuda daha ileri araştırmalar yapılması gereklidir. Malign hipertermi gelişmiş bir hastada, daha sonra verilen anestezi sırasında olayın yineleyip yinelenmeyeceğide henüz tam aydınlatılmış değildir (4,11).

Potent volatil anestezipler veya süksinilkolin uygulanırken taşikardi, takipne, disritmi, ciltte beneklenme, siyanoz, ısı artışı, kas rijiditesi, değişken kan basıncı olduğunda şüphelenilmelidir. Özellikle yeterli doz süksinilkolin uygulanmasına rağmen ortaya çıkan rijidite malign hipertermi lehine pozitif bir bulgudur (7,11,14).

Hackl ve ark. (7) jeneralize rijiditenin % 76'lık bir oranla malign hipertermi semptomları arasında ilk sırayı aldığını bildirmişlerdir. Sunduğumuz iki numaralı olguda süksinilkolin uygulanmasından sonra masseter kas spazmı yanında, kol ve bacaklarda gelişen rijiditenin eklem hareketlerini engelleyecek kadar çarpıcı olduğu gözlenmiştir. Olgu iki yaşında olduğu için indüksiyona halotanla başlanmış ve süksinilkolin daha sonra uygulanmıştır. Fletcher ve Rosenberg (6) yaptıkları invitro çalışmada halotanı takiben süksinilkolin uygulandığında kaslarda hassasiyetin ve kontraksiyonun arttığını bildirmişler ve halotan varlığında süksinilkolin ile oluşan kontraksiyonun, süksinilkolin varlığında halotanla oluşan kontraksiyondan farklı bir mekanizma ile oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Yine bu araştırmacılar süksinilkolin uygulanmasından sonra normal kişilerde postop dönemde saptanan CPK enzimi artışının, indüksiyona halotanla başlanıp daha sonra süksinilkolin uygulanan kişilerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Halotan ve süksinilkolin ile anestetize edilen çocuklarda masseter kas spazmının görülme olasılığı % 2 olarak bildirilmektedir ve bunlarında yaklaşık % 50'si malign hipertermi tanısı almaktadır (4,11).

Malign hipertermi, masseter kas spazmı ve halotan ve süksinilkolinin oluşturduğu kontraktürlerin temelinde yatan mekanizmalar iyi anlaşılamamıştır (6). Ancak, geç dönemde ortaya çıkan miyoglobini ve kas kökenli enzimlerin serum düzeylerinin yükselmesi primer lezyon bölgesinin iskelet kası olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Malign hipertermide sarkoplazmik retikulumun kalsiyum reuptake mekanizmasında bir anomali olduğuna inanılmaktadır ve bu defekt nedeniyle tetikleyici ajana yanıt olarak miyoplazmada aşırı miktarda kalsiyum birikmesi ile intrasellüler kalsiyum yükselmesi bir seri biyokimyasal olaya neden olmaktadır. Kas kontraksiyonu tetiklenerek, adenozin trifosfataz (ATP) enzimi eksikliği nedeniyle relaksasyon bloke edilmektedir. Kontraktür ve rijidite gelişmekte, bariz şekilde artmış oksijen gereksinimi, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinde azalma ve buna bağlı olarak aşırı miktarda laktik asit üretimi ve ısı yapımına yol açan anaerobik metabolizmanın artışı tetiklenmekte, asidoz ve hipertermi gelişmektedir. Yüksek enerjili fosfatların eksikliği, intrasellüler ve ekstrasellüler iyon farklılıklarını devam ettirmeyi sağlayan membranın aktif transport sistemlerinin çalışmasını önler. Bu nedenle K^+ , Mg^{++} ve fosfat kas hücresinden dışarı diffüze olur. Hücre ölümü gerçekleşir ve sonuçta oluşan rabdomyoliz nedeniyle büyük miktarda miyoglobilin açığa çıkar, bunun böbrek tubuluslarını tıkamasına bağlı olarak akut böbrek yetmezliği gelişir (1,3,11,13,14).

Malign hiperterminin ilk klinik bulgusu masseter kasında görülen spazmdir. Genellikle kas kütleleri rijiddir ve eklemler hareket ettirilemez. İlave süksinilkolin dozları rijiditeyi azaltmadığı gibi daha da arttırırlar. Sık görülen bir bulguda aritmilerdir. Gelişen krizin diğer bulguları ciltte beneklenmeler ile birlikte yüzde eritematöz flushing, labil kan basıncı ve takipnedir. Başlangıçta normal sınırlarda olan vücut ısısı hızla yükselir. Fulminan vakalarda ısı her beş dakikada $1^{\circ}C$ 'den fazla artar ve $44^{\circ}C$ 'nin üzerine ulaşabilir. Tüketim koagülopatisine bağlı aşırı kanama gelişebilir. Kanama, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna da bağlı olabilir. Elektrolit anomalileri ve asit-baz denge bozuklukları gelişmesi sol ventrikül yetmezliği ve pulmoner ödemle sonuçlanabilir. Malign hipertermide erken ölüm nedeni ventriküler fibrilasyon, geç ölüm nedenleri ise miyokard yetmezliğine bağlı pulmoner ödem, böbrek yetmezliği ve beyin hasarıdır (1,2,3,11,13,14).

Biz ilk olguda rijidite gözlemedik. Allen ve ark. (1) ve Emmanuel (4) malign hipertermi gelişen olguların % 25'inde rijidite görülmediğini bildirmişlerdir. Aynı olgumuzda ortaya çıkan ventriküler aritmiler, malign hipertermide önerilen antiaritmik ilaç prokainamid olmasına karşın, başlangıçta malign hipertermiden şüphelenilmediği için lidokain 1 mg/kg dozda uygulanarak tedavi edildi ve iyi yanıt alındı. Literatürde önceleri amid grubu lokal anesteziklerin kullanılmaması-

na ilişkin görüşler olmasına karşın, insanlarda ve domuzlarda yapılan son çalışmalar sonucunda bu ilacın emniyetle kullanılabileceği bildirilmiştir (11,13). İlk olguda gözlediğimiz diğer bulgular ise yüzde flushing, terleme, ciltte beneklenmeler, labil hipertansiyon, taşikardi ve derin metabolik ve respiratuar asidozdu. CPK : 10.000 İÜ/L ve SGOT : 115 İÜ/L bulundu. Bu olguda diğer bir hipermetabolik tablo olan tiroid krizinden de şüphelenildi. Ancak tiroid fonksiyonları tamamen normal olarak saptandı.

İkinci olgumuzda masseter spazmı ve kas rijiditesi (her iki ekstremitede) çok bariz olarak gözlemlendi. Kan gazı analizlerinde derin metabolik asidoz saptandı. Peroperatif ve postoperatif hastanın vücut ısısı 36.7 °C'nin üzerine çıkmadı. Ameliyat sırasında alınan kanda CPK : 814 İÜ/L, postop 5. saatte 5.000 İÜ/L'nin üzerinde ve postop 2. gün 10.700 İÜ/L olarak bulundu. CPK kas ve sinir dokusunun bir enzimidir. Sarkolemmada hasar yapan herhangi bir hastalık veya ilaç, CPK'ın hasarlı membrandan seruma geçmesine neden olur. Malign hipertermi atağı geçiren hastaların büyük çoğunluğunda CPK enzimi yüksek bulunur. Ayrıca SGOT; SGPT ve LDH gibi intrasellüler enzimlerin serum düzeyleri malign hipertermili hastalarda yüksek bulunmaktadır (11,12,14).

Malign hipertermi krizinde yaklaşım iyi bir şekilde standardize edilmiştir. İlk basamak hemen anestezik ajanı kesmek ve hastayı bir süre kullanılmamış bir anestezi aygıtı ile % 100 O₂ ile ventile ettirmektir. Isı, vital bulgular ve arteriyel kan gazları, serum elektrolitleri ve idrar outputu sıkı bir şekilde monitörize edilmelidir. Isı artışı gerekirse buzla yüzey soğutması yapılarak önlenabilir. İntravenöz soğuk serum infüzyonu ve nazogastrikten soğuk serum verilerekte ısı azaltılabilir. Aşırı soğutma sonucu oluşabilecek hipotermiden kaçınılmalıdır. Malign hipertermide terapötik amaçla kullanılan tek ajan dantrolen sodyumdur. Yağda çözünen bir hidantoin derivativesidir ve iskelet kası üzerine direkt etkilidir. Dantrolen ile ilgili olası mekanizma, sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ salınımının inhibe edilmesi ve uptake'inin artırılması veya ekstrasellüler bölgeden Ca⁺⁺'un hücre içine girişinin azaltılması olabilir. İntravenöz olarak 1-10 mg/kg dozda verilir. Tetikleyici ajanın kullanılmasından sonra iki saat içinde verilen olgularda yaşama şansının % 100 olduğu saptanmıştır. Gastrointestinal irritasyon, uzayan sersemlik, uyku hali ve klinik olarak önemli oranda respiratuar kas güçsüzlüğü gibi yan etkileri vardır. Malign hipertermide oluşan metabolik ve respiratuar asidoz NaHCO₃ verilerek ve

hiperventilasyon yapılarak düzeltilir. Böbrekler, idrar outputu 1 ml/kg/saat'in altına düşmeyecek şekilde diüretik ve sıvı yükleme tedavisi yapılarak miyoglobilin nefrotoksitesinden korunmalıdır. Kardiyak aritmiler genellikle asidozun, elektrolit bozukluklarının ve ısı artışının tedavi edilmesi ile düzeltilir. Israrlı aritmiler 2 mg/kg prokainamid verilerek tedavi edilmektedir (3,10,11,14).

Malign hipertermi riski taşıyan bireylerde, preoperatif dönemde stres ve anksiyeteden kaçınılmalıdır. Premedikasyonda ,fenotiazinler ve antikolinergikler kullanılmamalıdır. Ayrıca tüm inhale edilen gazlar potent tetikleyici ajanları içermeyen bir anestezi makinasından geçerek hastaya verilmelidir. Malign hipertermi şüphesi olan bir hastada tiyopental, azot protoksit, narkotikler, trankilizanlar ve non-depolarizan kas gevşeticiler gibi çeşitli ajanlar kullanılabilir. İsofluran, halotan ve enfluran gibi volatil ajanlar ve süksinilkolin gibi depolarizan kas gevşeticilerden sakınılmalıdır (3,11,14).

ÖZET

Bu makalede genel anestezi ile indüklenen iki MH olgusu sunuyoruz. İlk olguda anestezi tiyopental, süksinilkolin, N₂O/O₂ ve halotan ile sağlandı. Anestezinin sonlandırılmasından hemen önce taşikardi, aritmiler, hipertansiyon ve hipertermi gelişti. Derin metabolik ve respiratuar asidoz ve CPK yüksekliği ile tanı desteklendi. İkinci olguda ise O₂ ve halotan ile indüksiyonun ardından süksinilkolin uygulandı. Uygulamanın hemen ardından masseter kas spazmı ve yaygın rijidite gelişti. Derin metabolik asidoz ve CPK yüksekliği gözlemlendi.

Tedavi % 100 O₂ ile hiperventilasyon, eksternal soğutma ve metabolik asidozun NaHCO₃ ile düzeltilmesi şeklindeydi. Aynı zamanda renal fonksiyonlar desteklendi.

Anahtar Kelimeler : Malign Hipertermi.

SUMMARY

Two Cases of Malignant hyperthermia

In this paper we report 2 cases of MH induced by general anaesthetic. In the first case anesthesia was induced with thiopental succinylcholine, N₂O/O₂ and halothane. Just before the termination of anesthesia tachycardia, aritmia, hypertension, hyperthermia developed. Diagnosis was confirmed by the detection of severe metabolic and respira-

tory acidosis, elevation of CPK. In the second case after the induction with O₂ and halothane succinylcholine was administered. Just after the administration, masseter muscle spasm and generalized rigidity developed, severe metabolic acidosis and elevation of CPK were observed.

Theraph consisted of hyperventilation with 100 % O₂ external body cooling, correction of metabolic acidosis with NaHCO₃. Also renal functions were supported.

Key Words : Malign Hyperthermia (MH).

KAYNAKLAR

1. Allen GC Henry R : Rhaeochromocytoma presenting on acute malignant hyperthermia-a diagnostic challenge. *Can J Anaesth* 37; 5 : 593-595, 1990.
2. Bennet MH Wainwright AP : Acute thyroid crisis on induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 44 : 28-30, 1989.
3. Dubrow TJ Wackym PA İmad HA Moore TC : Malignant hyperthermia : Experience in the prospective management of eight children. *Journal of Pediatric Surgery* 24 : 163-166, 1989.
4. Emmanuel ER : Multiple anaesthetic for a malignant hyperthermia susceptible patient. *Anaesthesia* 43 : 666-670, 1988.
5. Fletcher JE Rosenberg H Lizzo FH : Effects of droperidol, haloperidol and ketamine on halothane, succinylcholine and caffeine contractures : Implications for malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 33 : 187-192, 1989.
6. Fletcher JE Rosenberg H : In vitro interection between halothane and succinylcholine in human skeletal muscle : Implications for malignant hyperthermia and masseter muscle rigidity. *Anesthesiology* 63 : 190-194, 1985.
7. Hackl W Mavritz W Schemper M Sporn P Steinbereithner K : Prediction of malignant hyperthermia susceptibility : Statistical evaluation of clinical signs. *British Journal of Anaesthesia* 64 : 425-429, 1990.
8. Hall DB Mohla ME Muldoon SM : Factitious malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 67 : 1005-1007, 1988.
9. Horber RK Adnet P Guevart E Theunynck D Lestavel P : Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Br. J. Anaesth* 59 : 1554-1556, 1987.
10. Horiako T Sone T Toda H Miyake C : Malignant hyperthermia in a hemodialysis patient. *Anesth Analg* 69 : 119-121, 1989.
11. Muldoon SM Boggs SD Freas W : Malignant hyperthermia. In Shoemaker WC. Ayres S. Grenvik A, Halbrook PR, Thompson WL (eds) : *Textbook of Critical care*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp 109-114, 1989.
12. Ording H : Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 64 : 700-704, 1985.
13. Simons ML Goldman E : Atypical malignant hyperthermia with persistent hyperkalaemia during renal transplantation. *Can J Anaesth* 35 : 409-412, 1988.
14. Tulunay M Anadol E Saygin B Yılmaz O Çanajcı N Elverdi N Arsan M : Malignant hyperthermia : A case report. *Turkish Journal of Research in Medical Sciences* 5 : 553-553, 1986.