

Belirgin Kreatinkinaz Yüksekliğinin Eşlik Etmediği Malign Hipertermik Kriz: Bu Gerçek Bir Malign Hipertermi Vakası mı?

Malignant Hyperthermia Crisis Associated Without Marked Creatine Kinase Increase: Is This Really a Malignant Hyperthermia Case?

Dr. Reyhan POLAT,^a
Dr. Esin ALTUNBİLEK,^a
Dr. İlkay BARAN,^a
Dr. Gülten ÜTEBEY,^a
Dr. Onur ÖZLÜ^a

^aII. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 21.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Reyhan POLAT
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
II. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
r_polat@msn.com

ÖZET Malign hipertermi, sıklıkla kullanılan inhalasyon ajanları ve depolarizan kas gevseticiye karşı oluşan hipermetabolik cevaplara karakterize, nadir görülen genetik bir sendromdur. Anestezi sırasında veya daha sonra ortaya çıkabilir. Yarı damak operasyonu için genel anestezi uygulanan olguda, anestezi induksiyonunu takip eden ikinci saatte nedeni açıklanamayan taşikardi, vücut sıcaklığında 39°C'ın üstüne çıkan bir artış oldu. Malign hipertermiden süphelenilen hastanın yapılan kan gazı tetkikinde belirgin metabolik ve respiratuvar asidoz saptandı. Her ne kadar kreatinkinaz, kas harabiyetinin en sensitif belirteci olsa da, hastamızda rabdomyoliz göstergesi kreatinkinaz seviyelerinin artmaması malign hipertermiden süphe etmemizi zorlastırdı. Fakat bu gibi yarı damak operasyonlarında, malign hipertermimin klinik belirtilerinden süphelenilmesinin hızlı tanı ve tedaviye olanak sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Malign hipertermi; kreatinkinaz; dantrolen

ABSTRACT Malignant hyperthermia is a rare genetic disorder characterized by a hypermetabolic response to all commonly used inhalational anesthetics and depolarizing muscle relaxants. A malignant hyperthermia crisis can develop at any point during anesthesia and in the early postoperative period. Approximately two hours after the induction of anesthesia the patient undergoing cleft palate operation developed an unexplained tachycardia and a body temperature over 39°C. Malignant hyperthermia was suspected and respectively blood gas analysis revealed metabolic and respiratory acidosis. Although creatine kinase is the most sensitive indicator of muscular damage, our patient never developed high levels of creatine kinase as suggestive of rhabdomyolysis which made it difficult to predict malignant hyperthermia susceptibility. But in such cleft palate cases, we think that suspecting clinical signs of malignant hyperthermia would allow fast diagnosis and treatment.

Key Words: Malignant hyperthermia; creatine kinase; dantrolene

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2009;7(3):173-8

Malign hipertermi (MH) değişik şekillerde karşımıza çıkan, otozomal dominant geçişli bir iskelet kas hastalığıdır. Olayı tetikleyen inhalasyon ajanları ve depolarizan kas gevsetici ile karşılaşan hastada hipermetabolik cevap gelişir.¹ Karbondioksit üretiminde artma, taşikardi, vücut sıcaklığında artış, laktik asidoz, kas sertliği ve rabdomyoliz oluşur. Erken tanı konulmaz ve tedavi edilmezse mortalitesi yüksektir. Akut malign hipertermi tanısı koymak zordur. Klinik ve laboratuvar bulguları farklılıklar göstermektedir. Fulminan bir malign hipertermi krizini önle-

mek için iyi bir klinik gözlem gerekmektedir. Kas harabiyetine bağlı olarak, kas hücrelerinden salınan myoglobin, kreatinkinaz (CK), potasyum (K) ve laktatdehidrogenaz (LDH) seviyesi kanda yükselmektedir. Kreatinkinaz seviyesi hem tanı koymak, hem de kas harabiyetinin derecesini belirlemek için kullanılmaktadır. Ancak kreatinkinaz seviyesinin yükselmediği malign hipertermi olguları da bildirilmiştir.²

Yarık damak operasyonu sırasında gelişen malign hipertermi olgusu kreatinkinaz seviyesinde belirgin artış olmadan gelişen, sadece klinik bulgulara dayanılarak şüphelenilen malign hipertemi vakalarına örnek olarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dokuz aylık, 9 kilogram ağırlığında, 68 cm boyunda doğuştan damak yarığı olan erkek hastaya elektif şartlarda, ailesinden gerekli bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra damak yarığı düzeltme operasyonu planlandı. Preoperatif dönemde yapılan fizik muayenede inkomplet yarık damak ve yarık dudak dışında bir patoloji belirlenmedi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemogram (Hb= 10,9 g/dL), serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri ve idrar analizi normaldi. Pediatri konsültasyonunda mevcut patoloji dışında herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Alınan anamnezde öz geçmiş ve soy geçmişe ait bir özellik saptanmadı.

Ameliyathaneye alınan hasta 0,5 mg kg⁻¹ oral midazolam ile premedikasyonu takiben operasyon masasında EKG, noninvaziv kan basıncı, pulsoksimetre ile monitörize edildi.

Anestezi indüksiyonu %5 sevofluran, O₂/N₂O (%50/%50) gaz karışımı ile sağlandıktan sonra, endotrakeal entübasyon için 0,5 mg kg⁻¹ i.v. atrakurium verildi. Dört numara kafli tüple sorunsuz bir entübasyon gerçekleştirildi. Mapleson devresi kullanılarak anestezi idamesi O₂/N₂O (%50/%50) ve sevofluran (%1-2) ile sağlandı, gerektiğinde kas gevşemesi için 0.025 mg kg⁻¹ i.v. atrakurium kullanıldı.

Hastaya yarık damak operasyonu yapılmak üzere dingman ağız açacağı yerleştirildi. Epinefrin (0,00625 mg mL⁻¹) içeren lidokain (1 mg kg⁻¹) ile

lokal anestezi uygulandı. Hastanın giriş kan basıncı 100/90 mmHg, kalp atım hızı 120 vuru dk⁻¹, O₂ satürasyonu %100 idi. Operasyonu takip eden ikinci saatte kalp atım hızı 170 vuru dk⁻¹'ya, vücut sıcaklığı 39,5 °C'ye yükseldi.

Ciltte hiperemi ve periferik dolasım bozukluğu gelişti. End-tidal CO₂ takibi yapılmadığı için malign hipertermiden şüphelenilerek kan gazı değerlendirilmek üzere arteriyel kan alındı.

Alınan kan gazında Ph= 6,8, PCO₂= 115 mmHg, PO₂= 100 mmHg, SO₂= 91,2, K= 5,07 mmol L⁻¹, ABE= -17,2 ölçüldü. Kullanılmakta olan mapleson devresi çıkarılarak, halka sisteme geçildi ve sodalime yenilendi. İnhalasyon anestezikleri sonlandırılarak tek doz 1 mg i.v. midazolam ve 1 µg kg⁻¹ iv remifentanil uygulandı. Hasta %100 O₂ ile ventile edildi. Hastanın baz açığı 2 meq kg⁻¹ sodyum bikarbonat ile düzeltildi. Nazogastrik sonda yolu ile soğuk serum fizyolojik uygulan hastanın ısıtıcı blanketi iyatrojenik aşırı ısınmayı önlemek için derecesi düşürülerek hasta eksternal soğutuldu. 2 mg kg⁻¹ metamizol sodyum yapıldı. 10 mg 50 mL⁻¹ mannitol infüzyonu baslandı. Bu işlemlerden sonra alınan kan gazında Ph= 6,88, PCO₂= 152 mmHg, PO₂= 278 mmHg, SO₂= 99,5, K= 5,33 mmol L⁻¹, ABE= -13,0 ölçüldü. Ates 39°C, kalp atım hızı 170-180 vuru dakika⁻¹ idi. Bu bulgulardan sonra hastaya 2 mg kg⁻¹'dan 30 dk'da gidecek şekilde Başkent Üniversitesi'nden temin edilen Dantrolen sodyum infüzyonuna baslandı.

Hasta 350 mL idrar çıkardı. Dantrolen infüzyonundan sonra bakılan kan biyokimyasında K= 4,2 mmol L⁻¹, AST= 64U L⁻¹, ALT= 25U L⁻¹, CK= 224U L⁻¹, CK-MB= 39U L⁻¹ ölçüldü.

İdrar tetkikinde myoglobin normal sınırlar içerisinde 5 ng mL⁻¹ olarak saptandı. Vücut sıcaklığı 37,4°C'a indi. Kalp tepe atımı 140-150 vuru dk⁻¹ oldu. Alınan kan gazında Ph= 7,35, PCO₂= 40,9 mmHg, PO₂= 410 mmHg, HCO₃= 22,5, SO₂= 99,9 ölçüldü. Kan gazı ve vital bulguları stabilize olan hasta ekstübe edildi.

Yoğun bakıma nakledilen hasta EKG, invaziv kan basıncı, vücut sıcaklığı, periferik O₂ satürasyonu ile monitörize edildi. Maske ile oksijenasyona başlanan hasta ates, idrar, kan gazı takibine alındı.

30 mL saat⁻¹ten 1/3 izomiks sıvı infüzyonuna baslandı. Kontrol kan gazında PH= 7,357, PCO₂= 40,9 mmHg, PO₂= 114,5 mmHg, K= 4,01 mmol L⁻¹, HCO₃= 22,4, ABE= -2,4, hemogramda Hb= 7g dL⁻¹ olarak ölçüldü. Hastaya 100 mL eritrosit süspanasyonu infüzyonu yapıldı. Yapılan idrar tetkikinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Kan biyokimyasında üre= 40 mg dL⁻¹, kreatinin= 0,56 mg dL⁻¹, AST= 31 U L⁻¹, ALT= 15 U L⁻¹, LDH= 773 U L⁻¹, kreatinkinaz= 135 U L⁻¹, CK-MB= 24 U L⁻¹, K= 3,81 mmol L⁻¹ ölçüldü. Serbest T3= 2,82 pg mL⁻¹, serbest T4= 1,36 ng mL⁻¹, TSH= 0,828 µIU L⁻¹ olarak saptandı. CK= 294 U L⁻¹, CK-MB= 29 U L⁻¹ olarak ölçüldü.

Yapılan boğaz kültürü, idrar kültürü ve kan kültüründe üreme olmadı. Hastanın yapılan periferik yayması normal olarak yorumlandı. Plastik cerrahinin önerisi ile 500 mg × 4 Duocid ve 75 mg × 2 Amikasin baslandı. Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu yapıldı, antibiyotiklere devam edildi. Postoperatif 2. günde hasta oral olarak beslenmeye baslandı.

Hastanın yapılan takiplerinde nabız 120-140 vuru dk⁻¹, TA= 100/75 mmHg, ateş= 37,2 °C, SpO₂= %99-100 olarak seyretti. Kan gazı değerleri normal sınırlarda olan hasta, anestezinin sonlanmasından 3 gün sonra Plastik Cerrahi Kliniğine nakledildi.

TARTIŞMA

Elektif şartlarda yarık damak rekonstrüksiyonu planlanan hastada, anestezi altında gelişen hipermetabolik cevabın dantrolen ile geri döndürülmesi üzerine malign hipertermiden şüphelenildi.

Malign hipertermi çeşitli genetik mutasyonların eşlik ettiği otozomal dominant geçişli bir iskelet kas hastalığıdır. Şüpheli bireyler tetikleyici ajanlara maruz kaldıklarında hayatı tehdit edici hipermetabolik sendrom gelişir. Sendrom kullanılan inhalasyon anesteziklerine ve depolarizan kas gevşeticiye karşı gelişen hipermetabolik bir yanıtla karakterizedir.¹ Anestezi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Tetikleyici ajanların uygulanması ryonodin reseptörü olarak adlandırılan kalsiyum serbestleştirici iskelet kası kanallarında aktivite

artısına bu da sarkoplazmik retikulumdan kontrolsüz kalsiyum serbestleşmesine neden olur.³

Malign hipertermi nadirdir, insidansı yaklaşık 15000'de 1'dir.¹ Aile öyküsü veya önceki sorunsuz anestezi hikayeleri hastalıktan şüphelenilmesine engel değildir.⁴ Genel anestezi altında sorunsuz ve MH atağı geçirmeden ameliyat edildiği halde sonraki ameliyatında MH görülen vakalar bildirilmiştir.³ Bazı kas iskelet sistemi hastalıklarında, ortopedik girişimlerde, yarık damak, tonsillektomi vakalarında, şaşılık ve pitozis gibi göz hastalıklarında MH insidansı yüksektir.⁵ Malign hipertermi için risk faktörleri; anestezi komplikasyonlu aile öyküsü, kafein içeren içeceklere intolerans, açıklanmamış ateş veya kas krampı öyküsü sayılabilir. Bu hastalarda genel anestezi uygulandığında MH gelişebilme ihtimali akıldan çıkarılmamalıdır.¹

Malign hipertermi tanısını klinik işaretlerle koymak zordur; çünkü klinik işaretler tek tip olmadığı gibi başlangıç zamanları da değişkendir. Bu klinik belirtiler, intrasellüler kalsiyum artışının tetiklediği hipermetabolizmanın sonucu olarak görülür. Metabolik stimülasyon karbondioksit üretiminde artışa yol açar. En sık ve en erken belirteç, açıklanamayan EtCO₂ yükselmesinin eşlik ettiği taşikardidir. End-tidal CO₂ artışı olası MH şüphesi için en duyarlı göstergedir.⁶ Ancak bizim olgumuzda Mapleson solutma sistemi kullanıldığı için EtCO₂ takibi yapılamadı. Taşikardi ve sıcaklık artışı MH'den şüphelenmemize neden olan ilk klinik işaretler oldu. Ameliyatın ikinci saatinde kalp hızındaki belirgin artışla eş zamanlı hastanın sıcaklık artışı fark edildi. Anestezi derinliğinin yeterli olmadığı düşünülerek iv ilave remifentanil uygulandı. Taşikardinin ameliyatın ikinci saatinde gelişmesi nedeniyle olası bir lokal anestezik toksisitesi düşünülmedi. Sıvı açığı olduğu düşünülerek sıvı yüklemesi yapıldı buna rağmen taşikardi düzelmedi. Eş zamanlı hastanın vücut sıcaklığının giderek artması ve ciltte renk değişikliğinin fark edilmesi üzerine MH'den şüphelenilerek kan gazı alındı, EtCO₂ takibi için açık sistemden kapalı sisteme geçildi. End-tidal CO₂ yüksek bulundu. Alınan kan gazı örneğinde sıklıkla fulminan MH'de görülen respiratuar ve metabolik asidoz saptandı.⁷

İnhalasyon anestezisi hızla sonlandırılarak iv anestezie geçildi. Hastaya dantrolen uygulandı.

Siyanoz, kompleks aritmiler, hipotansiyon, elektrolit anormallikleri ve rabdomiyoliz diğer geç belirtiler olarak sayılabilir.³ Kas hasarının en hassas göstergesi kreatin fosfokinaz artışıdır.³

Dramatik bir kreatin fosfokinaz artışı olmaksızın MH atağı beklenmedik bir bulgudur. Oysa bizim hastamızda erken ve geç dönemde de kreatin fosfokinaz artışı görülmedi. Bu durumun birkaç olası açıklaması olabileceğini düşünüyoruz. İlki çocuklarda ve ileri yaşlılardaki nöromusküler fonksiyon değişikliklerinin ve kas kütlelerinin azlığının

MH'de oluşan kas hasarına daha az yanıt vermesi olarak söylenebilir. Daha çok CK yükselmesinin görülmemesinin bir diğer nedeni olarak da hızla dantrolen uygulaması sonucu artmış intrasellüler kalsiyum ve kas metabolizmasının geri döndürülmesi sonucu kas hücre hasarının önlenmesi olarak yorumlanabilir.^{3,7}

Kas hasarının gelişmemesi ve idrar laboratuvar değerlerinin değişmemesi nedeniyle ameliyat sonrası ayırıcı tanı için hastanın tiroid fonksiyonu ve olası bir enfeksiyon yönünden tüm kültürleri kontrol edildi ancak ateş yüksekliğini, taşikardiyi açıklayabilecek her hangi bir sonuca ulaşamadı.

TABLO 1: Malign hipertermi skorunu belirlemede kullanılan klinik belirteçler.

Bulgu	Belirteç	Puanlar
Bulgu I: Rijidite	Jeneralize müsküler rijidite (hipotermiye bağlı titreme olmaksızın, veya inhalasyonla genel anestezide esnasında veya hemen sonrasında)	15
	Süksinilkolin uygulanmasını takiben kısa sürede masseter spazmı	15
Bulgu II: Kas Harabiyeti	Süksinilkolin dahil anestetik sonrası kreatin kinaz artışı, >20.000 IU	15
	Süksinilkolin hariç anestetik sonrası kreatin kinaz artışı, >10.000 IU	15
	Perioperatif dönemde kola rengi idrar	10
	İdrar miyoglobini >60 µg/L	5
	Serum miyoglobini >170 µg/L	5
Bulgu III: Respiratuvar Asidoz	Kan/plazma/serum K ⁺ >6 mEq/L (renal yetmezlik yokken)	3
	P _{ETCO₂} >55 mmHg uygun kontrollü ventilasyon ile	15
	Arteriyel Pa _{CO₂} >60 mmHg uygun kontrollü ventilasyon ile	15
	P _{ETCO₂} >60 mmHg spontan ventilasyon ile	15
	Arteriyel Pa _{CO₂} >65 mmHg spontan ventilasyon ile	15
	Uygunsuz hiperkarbi (anestezistin kararıyla)	15
Bulgu IV: Isı Artışı	Uygunsuz hızlı sıcaklık artışı	15
	Perioperatif dönemde uygunsuz ısı artışı >38.8°C	10
Bulgu V: Kardiyak Semptomlar	Uygunsuz sinüs taşikardisi	3
	Ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon	3
Bulgu VI: Aile Öyküsü	Birinci derece yakınında pozitif aile öyküsü*	15
	Birinci derece olmayan yakınında pozitif aile öyküsü*	5
Tek bir bulguya dahil olmayan diğer belirteçler†	-8 mEq/L den daha negatif arteriyel baz açığı	10
	Arteriyel pH <7.25	10
	Dantrolen ile hızla dönen MH'nin metabolik ve/veya respiratuvar asidoz bulguları	5
	Serum kreatin kinaz artışı dışında başka belirteçin eşlik ettiği pozitif aile öyküsü*	10
	Serum kreatin kinaz artışı* (pozitif aile öykülü hastalarda)	10

* Bu belirteçler sadece MH şüphesinin belirlenmesi için kullanılmalı.

† Bunlar çift-sayma göz ardı edilerek dahil edilmeli.

Malign hipertermik krize bağlı mortalite hızı başlangıçta %70-80'lerdeyken günümüzde bu oran büyük olasılıkla anestezi uzmanları arasında durumun farkına varılmasıyla ve dantrolen kullanımıyla %2-3'lere kadar gerilemiştir.⁸

Malign hipertermi tanısı primer olarak anestetiklerin tetiklediği kan ve idrar biyokimyasalındaki değişikliklerin eşlik ettiği tipik klinik reaksiyonlara dayanarak konulabilir.⁹ Dantrolen, hücresel yıkım tamamlanmadan uygulandığında profilaktik olarak ve tedavide efektif ve spesifiktir. Ancak dantrolenin yarı ömrünün 9 saat civarında olduğu unutulmamalı tekrarlayan yüksek ateş durumunda 4-8 saatte bir devam edilmelidir.¹⁰ Sonuç veren tek preoperatif test hastanın kas lifleri üzerinde uygulanabilen in vitro kontraktür testidir. Pozitif test sonucuna sahip hastalar malign hipertermi şüpheli olarak sınıflandırılabilirler. Testin spesifikliğinin %93'lerde, sensitivitesinin %100'e yakın olduğu bilinmektedir. Öyle ki, önceden test sonucunun negatif olduğu bilinen hiçbir hastada MH atağı geliştiği bildirilmemiştir.¹¹ Ancak aile öyküsü veya önceki anestezi deneyimlerinde benzer bir hikayesi olmadığı sürece testin tesadüfen uygulanması da mümkün değildir. Bu nedenle tanı klinik belirtilerle konulmaya çalışılmalıdır. Ekspire edilen havada end-tidal karbondioksit konsantrasyonu yüksekliği ile dantrolenle başarıyla tedavi edilen yüksek vücut sıcaklığı metabolik ve respiratuar asidozla beraber malign hipertermiden şüphe etmemize neden oldu. Olgu malign hiperterminin klinik derecelendirme skalasında, uygun kontrollü solutmaya rağmen EtCO₂ >55 mmHg olması 15 puan, vücut sıcaklığında beklenmeyen artış 15 puan, beklenmeyen taşikar-

di 3 puan, arteriyel kan Ph'sının < 7.25 olması 10 puan, dantrolene hızla yanıt veren metabolik ve respiratuar asidoz 5 puan, baz açığının 8 mEq/L'den fazla olması 10 puan olarak derecelendirilmiştir (Tablo 1).^{12,13}

Klinik bir derecelendirme skalası olan Larach skalasına dayanarak hastamızda CK yüksekliği olmamasına rağmen hastanın skorunun 58 (> 50) olmasından dolayı neredeyse kesin olarak MH geliştiğini söyleyebiliyoruz (Tablo 2).^{12,13} Ne yazık ki kas biyopsisi ve kafein-halotan kontraktür testi yapabilecek bir merkez bulunamadığından dolayı hastanın şüpheli tanısı kesinleşmedi.

Bu vaka hastanın rabdomiyoliz ve renal yetmezlik gelişmeden gürültülü bir malign hipertermi kliniği geliştirmesi ve tablonun dantrolene yanıt vermesi yönlerinden kayda değer bulunmuştur. Malign hiperterminin başarılı tedavisi ancak yakın takip, erken tanı ile tetikleyici ajanların kesilebilmesi ve dantrolen uygulanabilmesi ile mümkündür. Bu nedenle özellikle MH görülme ihtimali yüksek olan bu tip vakalarda klinik bulguların iyi değerlendirilmesi, MH'den şüphelenilmesi ve akla getirilmesi hayat kurtarıcı olabilir.

TABLO 2: Malign hipertermi skorlama tablosu.

Skor Aralığı	MH Derecesi	Olabilirlik Tanımı
0	1	Kesin yok
3-9	2	Olamaz
10-19	3	Olma ihtimali düşük
20-34	4	Olma ihtimali yüksek
35-49	5	Olabilir
50+	6	Neredeyse kesin

KAYNAKLAR

- Morgan GE, Mikhail MS. Clinical anesthesiology. Pediatric Anesthesia. 2nd ed. Los Angeles: Apleton&Lange; 1996.p.739-41.
- Newmark JL, Voelkel M, Brandom BW, Wu J. Delayed onset of malignant hyperthermia without creatine kinase elevation in a geriatric, ryanodine receptor type 1 gene compound heterozygous patient. Anesthesiology 2007;107(2):350-3.
- Fernandes CR, Azevedo DM, Gomes JM, Gonçalves BP, Coelho GR, Vasconcelos JB, et al. Malignant hyperthermia in a liver transplant patient: a case report. Transplant Proc 2007;39(10):3530-2.
- Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. Anesth Analg 1993;77(2):297-304.
- Uzun Ş, Çelebi N, Elvan EG, Çeliker V.[General anaesthesia in a patient with progressif muscular dystrophy]. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2008;6(1):24-7.
- Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17(4):519-33.
- Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. Anesth Analg 1989;69(4):511-5.
- Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weishorn R, Wappler F. Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia 2004;59(4):364-73.

9. Bollig G, Mohr S, Raeder J. McArdle's disease and anaesthesia: case reports. Review of potential problems and association with malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(8):1077-83.
10. Yeler H, Özan F, Özan Ü, Yeler D. [Malignant hyperthermia]. *Cumhuriyet Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2005;8(2):138-43.
11. Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *The European Malignant Hyperthermia Group. Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(8):955-66.
12. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology* 2008;108(4):603-11.
13. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80(4):771-9.