

Prikaz slučaja

Case report

**PREOPERATIVNA EVALUACIJA
I ANESTEZIOLOŠKI PRISTUP
BOLESNIKU SA DOKAZANOM
MALIGNOM HIPERTERMIJOM
(Anesteziološki pristup kod maligne
hipertermije)****PREOPERATIVE EVALUATION AND
ANESTHESIOLOGICAL APPROACH
OF A PATIENT WITH PROVEN
MALIGNANT HYPERTHERMIA**

Vesna Antonijević¹, Vera Sabljak¹,
Ivan Paunović^{1,2}, Vladan Živaljević^{1,2},
Dejan Marković³, Nevena Kalezić^{1,2}

Vesna Antonijević¹, Vera Sabljak¹,
Ivan Paunović^{1,2}, Vladan Živaljević^{1,2},
Dejan Marković³, Nevena Kalezić^{1,2}

¹Centar za endokrinu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Centar za anesteziju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

¹Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

²School of medicine, Belgrade University

³Center for anesthesia, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Sažetak. Maligna hipertermija (MH) predstavlja farmakogenetičko oboljenje skeletne muskulature koje se javlja u vidu hipermetaboličkog odgovora na potentne volatilne anestetike gasove kao što su halotan, sevofluran, desfluran i depolarizujuće mišićne relaksante kao što je suksinilholin. Incidenca maligne hipertermije je oko 1:50000-100000 anestezija. Sindrom se razvija mnogo češće kod muškaraca nego kod žena (2 : 1), a najveća incidenca je kod mladih populacija, i to prosečne starosti 18 godina. Klasični znaci maligne hipertermije uključuju porast telesne temperature, tahikardiju, tahipneju, povećanu produkciju CO₂, hiperkalemiju, acidozu, rigidnost skeletne muskulature, i rabdomiolizu, koje vode u hipermetabolički odgovor. Međutim, varijabilnost ovih znakova otežava dijagnozu, a ovaj sindrom, ukoliko se ne prepozna i ne leči, može voditi fatalnom ishodu.

U radu je prikazan slučaj bolesnice starosti 35 godina, primljene u Centar za endokrinu hirurgiju KCS radi operativnog lečenja polinodozne strume. U anamnezi nije navodila prisustvo drugih oboljenja, ali daje podatak da je pre 32 godine, prilikom tonzilektomije u opštoj anesteziji imala MH. Prikazan je anesteziološki pristup za elektivnu operaciju u opštoj anesteziji. Osim izbegavanja dokazanih trigera za MH, pripremljeni su svi medikamenti i strategije za lečenje ove, životno ugrožavajuće, komplikacije.

Summary. Malignant hyperthermia (MH) is a pharmacogenetic disorder of skeletal muscle that presents as a hypermetabolic response to potent volatile anesthetic gases such as halothane, sevoflurane, desflurane and the depolarizing muscle relaxant succinylcholine. The incidence of MH reactions ranges from 1:50 000–100 000 anesthesia's. Reactions develop more frequently in males than females (2:1); the highest incidence is in young people, with a mean age of all reactions of 18 years. The classic signs of MH include hyperthermia to marked degree, tachycardia, tachypnea, increased carbon dioxide production, hyperkalemia, acidosis, skeletal muscle rigidity and rhabdomyolysis, all related to a hypermetabolic response. The variability of these clinical signs makes the diagnosis difficult, while the syndrome is likely to be fatal if untreated.

We report the case of a 35-year-old female, admitted at the Centre for endocrine surgery, Clinical Centre of Serbia for the planned surgical treatment of multinodular goiter. In her medical history she did not state any diseases except that she had an episode of MH, some 32 years ago, during general anaesthesia for tonsillectomy. We report the anaesthesiological approach and plan for an elective operation in general anaesthesia for a patient with suspected MH. Apart from avoiding all possible proven triggers for

Ključne reči: maligna hipertermija, opšta anestezija, volatilni anestetici, sukcinilholin

MH, we prepared all necessary medications and strategy for treating this life threatening complication.

Key words: malignant hyperthermia, general anesthesia, volatile anesthetics, succinylcholine

Uvod

Maligna hipertermija predstavlja farmakogenetičko oboljenje skeletne muskulature koje se javlja u vidu hipermetaboličkog odgovora na potentne volatilne anestetike gasove kao što su halotan, sevofluran, izofluran, enfluran, desfluran i depolarizujuće mišićne relaksante kao što je sukcinilholin.¹ Incidenca maligne hipertermije je oko 1:50000-100000 anestezija.^{1,2} Sindrom se razvija mnogo češće kod muškaraca nego kod žena (2:1), a najveća incidenca je kod mlađih populacija, i to prosečne starosti 18 godina.^{1,3} Nasleđuje se autozomno-dominantno, i u većini slučajeva radi se o defektu *ryanodine* receptora. Svi bolesnici sa MH imaju defekt kalcijumskih kanala smeštenih na sarkoplazmatskom retikulumu, te su znaci i simptomi MH povezani su sa nekontrolisanim oslobađanjem intracelularnog kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma skeletnih mišića.^{1,2,3} MH može da se razvije prilikom prvog izlaganja anestetičkim agensima koji su poznati kao okidači ovog sindroma, ili pak može da se razvije tek nakon nekoliko anestezija.¹ Takođe, kriza MH može nastati u bio koje vreme tokom perioperativnog perioda, a klinička slika može biti različita.³ Klasični znaci maligne hipertermije uključuju porast telesne temperature, tahikardiju, tahipneju, povećanu produkciju CO₂, hiperkalemiju, acidozu, rigidnost skeletne muskulature, i rabdomiolizu, koje vode u hipermetabolički odgovor. Medjutim, varijabilnost ovih znakova otežava dijagnozu, a ovaj sindrom, ukoliko se ne prepozna i ne leči, može voditi fatalnom ishodu.¹

Zlatni standard za dijagnozu MH predstavlja in vitro test kontrakcije koji se zasniva na kontrakciji mišićnih vlakana prilikom izlaganja halotanu ili kofeinu.^{1,2,3} Danas se razvijaju manje invazivni testovi kao što su upotreba NMR spektroskopije, i dr.

Klinička skala za predviđanje mogućnosti pojave MH:

- Respiratorna acidoza: end-tidal CO₂ >55 mmHg, PaCO₂ >60 mmHg
- Neobjašnjiva sinusna tahikardija, ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija

- Metabolička acidoza: Bazni deficit >8 mEq/l pH<7.25

- Generalizovana mišićna rigidnost ili rigidnost masetera

- Mišićna razgradnja: koncentracija serumske kreatin-kinaze > 20 0000/L, prebojen urin, izlucivanje mioglobina u urinu, ili njegovo prisustvo u serumu, hiperkalemija preko 6 mmol/L

- Rapidni porast telesne temperature >38.8C

- Prisustvo drugih autozomno-dominantno naslednih bolesti

Najraniji znak MH je tahikardija, a potom i porast end-ekspiratornog ugljen dioksida, uprkos rastu minutne ventilacije, praćeno mišićnom rigidnošću, naročito nakon davanja sukcinilholina. Rigiditet se najčešće razvija na ekstremitetima, grudnom košu i maseterima, a može i izostati, kod nerigidne forme MH. Nagli porast telesne temperature, 1-2°C na svakih 5 minuta, je obično kasniji znak MH. Ovo vodi povećanoj potrošnji kiseonika, povećanoj proizvodnji CO₂, multiorganskoj disfunkciji i diseminovanoj intravaskularnoj koagulaciji. Preporuka je da treba pratiti telesnu temperaturu kod svakog bolesnika koji se podvrgava anesteziji duže od 20 minuta. Nekontrolisani hipermetabolizam vodi ćelijskoj hipoksiji i metaboličkoj acidozi, a ukoliko se ne leči dolazi do smrti miocita, rabdomiolize i hiperkalemije, a mioglobinurija vodi u akutnu bubrežnu insuficijenciju.^{1,2,3}

Praćenje i lečenje akutne krize maligne hipertermije:

- isključiti potentne inhalacione agense i sukcinilholin

- povećati minutnu ventilaciju da bi se smanjio etCO₂

- pripremiti i dati Dantrolen, početna doza 2.5 mg/kg, do ukupno 10 mg/kg, ako je potrebno

- mere rashladjivanja, kao npr. nazogastrična lavaža hladnim rastvorima, do temperature 38.5°C

- lečiti aritmiju ako je potrebno. Ne upotrebljavati blokatore kalcijumskih kanala

- pratiti gasne analize, elektrolite, keratin kinaze, mioglobinuriju

- proveravati koagulacioni status na 6-12h

- lečiti hiperkaliemiju hiperventilacijom, glukozom i insulinom ako je potrebno

- kada se uspostavi kontrola nad MH, preporučuje se kontinuirana infuzija Dantrolena u dozi od 1mg/ kg na 4-8h u narednih 24-48h

- osigurati diurezu od 2ml/kg/h, upotrebom manitola, furosemda ili tečnostima

- observirati pacijenta u JIL najmanje 36h

Ključna tačka u lečenju akutne krize MH sastoji se u isključivanju agensa okidača, hiperventilaciji, administraciji Dantrolena u dozi od 2.5 mg po kilogramu telesne težine bolesnika, hladjenje bolesnika, posebno nazogastričnom lavezom, i lečenje hiperkalemije. Kalcijumske blokatore ne treba primenjivati dok se daje dantrolen.^{1,2,3}

Pre upotrebe Dantrolena, mortalitet zbog MH je iznosio preko 80%.

Danas, mnogi autori navode da je mortalitet smanjen na 10-15%, dok neki daju podatke da je čak manji od 5%. Ipak, ako se na vreme ne prepozna kriza MH i ne preduzme urgentna terapija, smrtnost je i dalje visoka, preko 50%.^{1,2,3,4,5,6}

Prikaz slučaja

Bolesnica MK, starosti 35 godina, TT=70 kg, TV= 176 cm, BMI= 22.59 kg/m², primljena u Centar za endokrinu hirurgiju KCS radi operativnog lečenja polinodozne strume.

U anamnezi nije navodila prisustvo drugih oboljenja, ali daje podatak da je pre 32 godine, prilikom tonzilektomije u opštoj anesteziji imala MH u veoma uglednoj ustanovi u Beogradu. Godinu dana kasnije, sa 4 godine, imala je operaciju strabizma u istoj ustanovi, kada se ponovilo nešto slično, ali manje izraženo. Ne poseduje medicinsku dokumentaciju, ali navodi da joj je otac lekar i da se to dogodilo u ustanovi u kojoj on radi. Otac joj je pričao da je tom prilikom imala visoku temperaturu, rigiditet muskulature i „da je jedva ostala živa“. Navodi da je nakon toga primala opštu anesteziju radi operacije tireoglosne ciste, carskog reza, i abdominoplastike, nakon kojih je imala postoperativnu mučninu i povraćanje, kao i otežano buđenje, ali da nije dolazilo do razvoja MH. Za navedene operacije navodi da je preventivno bio pripremljen Dantrolen, ali ga nika-da nije primala.

Ultrazvukom vrata dijagnostikovani su u desnom lobusu štitaste žlezde nodusi do 6mm, a u levom lobusu hipoehogeni nodus 14x10mm sa mikrokalcifikacijama, bez limfadenopatije vrata.

Citološkom analizom bioptata tankom iglom postavljena je sumnja na folikulsku leziju. Vrednosti hormona štitaste žlezde bile su u okviru referentnih granica. U laboratorijskim analizama krvi nije bilo odstupanja od referentnih vrednosti (Na 135 mmol/L, K 3.5 mmol/L, Ca 2.41 mmol/L, PO₄ 1.26 mmol/L, Mg 0.91 mmol/L, CK 70 U/L). Parametri koagulacionog statusa bili su uredni. RTG snimak srca i pluća bio je urednog nalaza, bez dislokacije i stenozе traheje.

Preoperativno aparat za anesteziju propiran čistim kiseikom 10 l/min u toku noći, zamenjen CO₂ apsorber, creva,ambu balon, maska. Pripremljeni su hladni infuzioni rastvori, Dantrolen, Manitol, furosemid, NaHCO₃, KCl, 50 ml 50% rastvora Glukoze i 20 i.j.insulina, Dexametazon, Efedrin, Sugammadex.

Bolesnici u premedikaciji ordinirano 5 mg Diazepam.

Obezbeđen je monitoring: neinvazivno kontinuirano merenje krvnog pritiska (CNAP), kontinuirani EKG, monitoring frekvence pulsa, monitoring saturacije hemoglobina kiseikom pomoću pulsne oksimetrije, kapnometrija. Takođe su plasirane temperaturna i nazogastrična sonda, kao i urinarni kateter.

Za uvod u anesteziju korišćen propofol 2 mg/kg. Za mišićnu relaksaciju primenjen je rokuro-nijum 0,6 mg/kg, a za analgeziju fentanil (ukupno 0.25 mg) i alfentanil (ukupno 0.5 mg). Anestezija održavana smešom gasova azot- oksidula (4 l/min) i kiseonika (2 l/min).

Vrednost arterijskog krvnog pritiska (AP), inicijalno po postavljanju bolesnice na operacioni sto, bila je 110/70 mmHg. Nakon uvida u anesteziju 130/80 mmHg, prilikom preparisanja 144/100 mmHg, a na buđenju 130/80 mmHg. Tokom cele operacije nije bilo značajnijih variranja AP. EKG - monitoringom sve vreme je bila pravilna srčana radnja, sinusni ritam, sa povremenom supraventrikularnom tahikardijom, ali maksimalno do 100/min. Vrednosti frekvence pulsa bile su 90/min inicijalno, 100/min tokom preparisanja, 80/min na buđenju. Telesna temperatura kontinuirano je merena temperaturnom sondom iznosila je prosečno 36.4°C. Vrednost saturacije O₂ hemoglobinom bila je 98-100%, a etCO₂ takođe u granicama referentnih vrednosti, sve vreme operacije. Satna diureza iznosila je oko 100 ml/h.

Bolesnici je učinjena totalna tiroidektomija. Vreme trajanja anestezije bilo je 115 minuta. Za reverziju

neuromišićnog bloka korišćen je sugamadex u dozi od 2mg/kg. Bolesnica je ekstubirana na operacionom stolu, tri minuta posle primene sugamadeksa.

Postoperativno bolesnica je smeštena u jedinicu intenzivnog lečenja (JIL), gde je opservirana sledećih 24h, i stavljena na kompletan monitoring: neinvazivno merenje krvnog pritiska, kontinuirani EKG monitoring, saturacija hemoglobina O₂, temperaturna sonda, urinarni kateter.

U JIL, prosečna vrednost AP postoperativno bila je 115/70 mmHg, a vrednost frekvence pulsa 77/min. Satna diureza iznosila je 50-100 ml/h, a prosečna telesna temperatura postoperativno iznosila je 36.6°C (maksimalno 36.8°C). Postoperativno uzete laboratorijske analize (elektroliti, kreatin kinaza idr.) bile su u granicama referentnih vrednosti.

Bolesnici je postoperativno ordiniran Cefazolin i Novalgetol. Nije navodila nikakve tegobe, osim mučnine neposredno postoperativno. Trećeg postoperativnog dana, bolesnica je otpuštena iz bolnice, u dobrom opštem stanju.

Diskusija

Maligna hipertermija predstavlja retku, ali vrlo ozbiljnu komplikaciju koja ugrožava život bolesnika u anesteziji. U literaturi su, pored klasične kliničke slike, opisane brojne različite forme njenog ispoljavanja. Ova različitost kliničkih formi zavisi od genetike, koncentracije anestetika i dužine vremena ekspozicije lekovima.^{7,8} Spazam masetera nakon davanja suksinilholina je specifičan za MH, ali nije patognomoničan.⁷ Sukcinilholin indukuje rigidnost masetera kod 1 od 100 dece koja dobiju anesteziju indukovanu halotanom. Uopšte, kod 50% bolesnika koji imaju ovakav spazam javlja se i rigidnost telesne muskulature. Budući da rigidnost masetera može da ukaže na MH, najvažnije je isključiti anestetik nakon toga, i čak i kada nema drugih znakova MH svi bolesnici sa spazmom masetera moraju biti razmatrani kao MH.^{7,9,10}

Različita stanja u toku trajanja anestezije mogu da daju sliku MH. To su sepsa, tireotoksična oluja, feohromocitom. Merenja etCO₂ i gasne analize arterijske i venske krvi, ključne su za razlikovanje ovih bolesti od MH. S obzirom da anestetički gasovi uopšte inhibiraju febrilnu reakciju, prvi znak sepse može biti maskiran u hitnim slučajevima prilikom anestezije. Dobar odgovor na antipiretike uvek pomaže u razlikovanju ovog stanja od MH. Van operacione sale sliku sličnu MH može dati

predoziranje kokainom, neuroleptički maligni sindrom, ubrizgavanje hidrosolubilnog radiološkog kontrasta intratekalno, itd. Sindrom koji je često teško razlikovati od MH jeste hiperkaliemijski cardiac arrest za vreme ili neposredno nakon anestezije, kod mladih muškaraca sa okultnom miopatijom, posebno Dišenovom mišićnom distrofijom.^{1,11} Opisano je nekoliko slučajeva izolovane rbdomiolize neposredno nakon anestezije ili u toku 24h nakon anestezije.^{12,13}

Postupak sa bolesnicima koji su skloni MH, ili je neko u porodici imao MH, ili su preležali MH, mora biti pažljivo isplaniran. Preanestetička lična i porodična anamneza, klinički pregled, identifikacija mišićnih abnormalnosti, kontrola CPK, neuroelektromiografsko ispitivanje, i biopsija mišića za halotanski i kofeinski test, ključne su za postavljanje dijagnoze. Mišićne abnormalnosti, kifoza, kifoskolioza, lumbalna lordoza, multiple hernije, ptoza i strabizam prisutne su kod 67% bolesnika sa genskim defektom MH.^{2,3,14} U prevenciji MH, najvažnije je izbeći poznate okidače (sukcinil holin i volatilni anestetici). Iako ne spadaju u okidače MH, takođe treba izbeći atropin, lidokain i sve druge medikamente koji utiču na metaboizam ili transport kalcijuma ili na telesnu temperaturu.

Naša bolesnica je imala strabizam, koji je hirurški lečen. Iako nije posedovala medicinsku dokumentaciju, bolesnica je dala prilično pouzdan anamnestički podatak da je već imala ovu komplikaciju prilikom prve dve anestezije u svom životu (sa 3 i sa 4 godine). Zbog toga je pažljivo isplanirana anestetička tehnika u cilju izbegavanja svih potencijalnih okidača MH, ali i pripremljene strategije za kupiranje ove komplikacije, ukoliko se javi.

Na preanestetičkoj i anestetičkoj listi, na vidnom mestu i krupnim slovima je napisano: CAVE: suksinil-holin, sevofluran, atropin, lidokain, kako bi bili vidljivi svim subjektima koji učestvuju u izvođenju anestezije. Takođe je, u skladu sa preporukama, bio pripremljen aparat za anesteziju, monitoring i svi medikamenti za kupiranje MH, uključujući i Dantrolen.

Jedina poznata specifična terapija MH jeste Dantrolen. Ovaj lek se u oralnoj formi koristi za otklanjanje spazma kod kvadrilegije, Parkinsonove bolesti, multiple skleroze. On je specifičan antagonist patofizioloških promena kod MH i trebalo bi da je dostupan prilikom svakog davanja anestezije.^{1,2,5,6} U literaturi je opisano mnoštvo slučajeva krize MH za vreme anestezije, naročito izazvane sevofluranom,

a koji su bili uspješno prekinuti zahvaljujući upotrebi Dantrolena.^{11,15,16,17} S obzirom da je dantrolen efikasan u tireotoksičnoj krizi, momentalna i.v. administracija dantrolena može se razmotriti kao lek izbora u hipermetaboličkom stanju za vreme anestezije bolesnika sa Mb. Graves-om.¹¹ Neželjeni efekti Dantrolena su hepatotoksičnost, povraćanje, tromboflebitis, mišićna slabost koja se održava i nakon 24h od davanja ovog leka.

Lek se, inače ne nalazi na tzv. "pozitivnoj listi", nema ga u našoj zemlji i veoma je skup. Jednom pripremljen rastvor leka stabilan je samo 6h. To je bio jedan od razloga, kao i činjenica da su prethodne 4 anestezije prošle bez ove komplikacije, što se nismo odlučili za preventivnu primenu dantrolena. Naime, Jentis preporučuje da se za elektivne operacije bolesnika koji imaju pozitivnu istoriju MH, preventivno primeni dantrolen 2 mg/kg pre uvida u anesteziju i da se ta doza ponovi za 6-8 sati, imajući u vidu da se MH može javiti i postoperativno, najčešće do 11 sati posle operacije.⁶

Budući da nam nije poznat ni jedan slučaj iz literature da je MH izazvao neki drugi okidač osim dobro poznatih, postavlja se pitanje da li je kod elektivnih operacija bolesnika sa dokazanom MH neophodno nabaviti dantrolen u situaciji kada nije dostupan na našem tržištu.

Zaključak

Anamneza o ranijim anestezijama služi da izdvoji bolesnike sa mogućom pojavom MH. Kada postoji sumnja na MH, bolesnici mogu bezbedno primiti regionalnu i lokalnu anesteziju, a ukoliko je opšta anestezija ili sedacija neophodna, ne koristiti anestetičke agense koji mogu provocirati MH: sukcinilholin i volatilne anestetike.

Kod bolesnika sa dokazanom MH, u elektivnoj hirurgiji, potrebno je, osim izbegavanja okidača MH, preoperativno pripremiti odgovarajući monitoring, kao i sve medikamente i strategije za kupiranje ove, životno ugrožavajuće komplikacije.

Literatura

1. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 24: 2-21
2. Jukić M, Majerić V, Husedžinović M, Sekulić A, Žunić J. Maligna hipertermija i drugi farmakogeni poremećaji, u knjizi: Klinička anesteziologija, 2005; 28:331-340
3. Lalević P. Maligna hipertermija. Poglavljje: Komplikacije opšte anestezije, u knjizi: Anesteziologija. 1999; 11: 124-129
4. Bouhajja B, Haddad F, Ben Ammar MS. Malignant hyperthermia. *Tunis Med.* 2002;80(7):395-401
5. Gronert GA, Antognini JF. Malignant hyperthermia. In: Miller RD (ed) *Anesthesia.* Churchill Livingstone, New York, 1994; 1: 1075-1093
6. Yentis S, Hirsch N, Smith G. *Anaesthesia and intensive care A-Z. An encyclopedia of principles and practice.* Fourth edition, 2009
7. Cornet C, Moeller R, Laxenaire MC. Clinical features of malignant hyperthermia crisis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1989;8(5):435-43
8. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg.* 2010; 110(2):498-507.
9. Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV. Masseter spasm with anesthesia: incidence and implications. *Anesthesiology* 1984; 61(6):772-775
10. Bouhajja B, Haddad F, Ben Ammar MS. Malignant hyperthermia. *Tunis Med.* 2002;80(7):395-401
11. Nishiyama K, Kitahara A, Natsume H, Matsushita A, Nakano K, Sasaki S, Genma R, Yamamoto Y, Nakamura H. Malignant hyperthermia in a patient with Graves' disease during subtotal thyroidectomy. *Endocr J.* 2001 Apr; 48(2):227-32
12. McKenney KA, Holman SJ. Delayed postoperative rhabdomyolysis in a patient subsequently diagnosed as malignant hyperthermia susceptible. *Anesthesiology.* 2002; 96(3):764-765.
13. Fierobe L, Nivoche Y, Mantz J, Elalaoui Y, Veber B, Desmonts JM. Perioperative severe rhabdomyolysis revealing susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesthesiology.* 1998; 88(1):263-265
14. Gurnaney H, Brown A, Litman R. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:1043-8
15. Morota T, Endo K, Furuta S, Obara S, Ohmuro H, Kaneko T, Onuma T, Watanabe K. Case of malignant hyperthermia in which treatment was carried out smoothly. *Masui.* 2007;56(7):826-30
16. Sugiyama K, Toya A, Shimomatsu K, Saitoh Y, Manabe Y, Kohjitani A. A case of fulminant-malignant hyperthermia occurring on sixth sevoflurane anesthesia. *Masui.* 2011; 60(6):703-5
17. Lee YS, Kim WY, Lee SH, Baek SM, Ok SJ, Kim JH, Park YC. A case of malignant hyperthermia during anesthesia induction with sevoflurane -A case report-. *Korean J Anesthesiol.* 2010; 59 Suppl: S6-8