

Mitral kapak replasmanı yapılan parkinsonlu hastada anestezi yönetimimiz- enteral l-dopa uygulaması: Olgusu sunumu ve literatürlerin incelenmesi

Mehmet Burak EŞKİN (*), Vedat YILDIRIM (*), Ercan KURT (*)

ÖZET

Parkinson hastalığı, yaşlılarda yaygın görülen nörodegeneratif bir bozukluktur. Parkinson hastaları sık ameliyat olmasına rağmen bu hastalarının optimal anestezi yönetimini sağlayacak olgu sunumu sayısı azdır. Ameliyat öncesi kullanılan anti-parkinson ilaçlara ara verilmesi sonucu ve kullanılan anestetik ajanların etkilerine bağlı olarak çoğu zaman hastalık şiddeti, morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu yazımızda, 10 yıldır Parkinson tedavisi gören 79 yaşındaki hastamıza mitral kapak replasmanı ameliyatında uyguladığımız anestezi yönetimimizi sunmayı amaçladık. Perioperatif süre boyunca anti-parkinson ilaçlar enteral yolla verildi. Mevcut literatürler gözden geçirilerek uygun anestezi yönetimi sağlandı, postoperatif yedinci gün hasta sorunsuz şekilde taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Mitral Kapak Replasmanı, Anestezi yönetimi, Enteral L-dopa.

SUMMARY

Anaesthetic management of patients with parkinson's disease undergoing mitral valve replacement surgery - enteral l-dopa administration: A case report and literature review.

Parkinson disease is a neurodegenerative disorder common in the elderly. Although these patients have been operated several times, few case reports are available regarding optimal anesthetic management of patients with Parkinson's disease. Discontinuation of anti-parkinsonian drugs used before surgery and effects of using anesthetic agents often increase severity of disease, morbidity and mortality. We aimed to present the anesthetic management of mitral valve replacement surgery for 79-year-old patient with Parkinson disease who has been medicated for 10 years. Anti-parkinson drugs were given enterally during the perioperative period. The current literatures were reviewed and appropriate anesthesia management was achieved, the patient was discharged on the seventh postoperative day without any problem.

Key Words: Parkinson's disease, Mitral Valve Replacement, Anaesthetic Management, Enteral L-dopa.

Giriş

Parkinson hastalığı, substansiya nigra dopamin üreten hücrelerin hasarı ile karakterizedir. Beyinde yeterli dopamin yapılamadığı için istirahat halindeyken ekstremitelerde tremor, rijidite, hareket yavaşlığı, postür bozukluğu ve denge sorunları ortaya çıkmaktadır (1). Parkinson hastalığı sıklıkla 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte artan bir progresyon göstermektedir. Parkinson hastalığına tanı konulan yaş ortalaması 70,5 (erkekler için 38-91, kadınlar için 31-93)'dir. 60 yaş üzerinde ani artış gösterir, 50 yaş altındakiler sadece %4'ünü oluşturur (2). Türkiye için prevalans değeri 111/100000'dir(3). Parkinson hastalığındaki semptomları önleme tedavisi; L-Dopa, dopamin agonistleri, monoaminooksidaz tip-B (MAO-B) inhibitörleri, Katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri (COMT), indirek dopaminergik etkili amantadine, anti-kolinerjik (antimuskarinik) ilaçları içeren genellikle çoklu ilaç tedavisi şeklinde uygulanmaktadır(4). Parkinson hastalarında dopaminergik ilaçların ani kesilmesi ya da dozlarının azaltılması nöroleptik malign sendroma (NMS) benzer bir duruma neden olabilmektedir. Acil tedavi edilmesi gereken bu durum, gecikme ise oldukça fatal sonuçlanabilmektedir (5). Parkinsonlu hastaların yaşa bağlı eşlik eden hastalıkları ve bunlara bağlı olarak kullandıkları ilaçlar, parkinsonun semptomlarını önlemek için kullandığı ilaçların etkileri ve kullanılan anestetik ilaçlarla bunların etkileşimi, anti-parkinson ilaçların aniden kesilmesine, etkilerinin azalması yada ortadan kalkmasına bağlı oluşabilecek hayatı tehdit edici durumlar bu hastalığın anestezi yönetimini çok daha önemli hale getirmektedir. Biz bu yazımızda parkinsonlu hastaların optimal anestezi yönetimini oluşturmada fayda sağlamak amacıyla parkinson hastalığı nedeniyle 10 yıldır tedavi alan hastamızın mitral kapak replasmanı ameliyatı sırasındaki anestezi yönetimimizi ve bu konu ile ilgili literatür incelemelerimizi sunmayı amaçladık.

Olgusu sunumu

79 yaşındaki erkek hastaya mitral yetmezlik tanısıyla mitral kapak replasmanı ameliyatı planlandı. Hasta 10 yıldır parkinson, 3 yıldır hipertansiyon tanısı nedeniyle ilaç tedavisi almaktaydı. Parkinson semptomlarını azaltmak için ropirinol (dopamin agonisti) 8 mg tb günde 1, Amentadine 100mg 2x1, carbidopa+entakapon (COMT inhibitörü) 100 mg tb 5x1, levadopa+benserazide (dopa dekarboksilaz inhibitörü) 125 mg tb 1x1, Donepezil HCL 10 mg tb 1x1, bunların yanında antihipertansif ve antikoagulan tedavi almaktaydı. Nörolojik muayenesinde kas gücü yerinde, bilateral üst ekstremitelerde rijidite, hipomimi, düşük ses tonu ile konuşma, kognitif fonksiyonlarda azalma ve depresyon mevcuttu. Hastaya prope-

*GATA Anestezi ve Reanimasyon Anabilimdalı.

Ayrı basım isteği: Mehmet Burak EŞKİN
GATA Anestezi ve Reanimasyon Anabilimdalı
e-mail: mburakeskin@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 14.01.2013 • Kabul Tarihi: 18.07.2013 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 25.10.2015

ratif açıklık süresi boyunca 2 ml.kg-1.saat-1 NaCl infüzyonu ile hidrasyon sağlandı ve antiparkinson tedavisini operasyondan 1 saat öncesine kadar oral olarak almasına izin verildi. Bulan-tı kusma profilaksisi için 4 mg ondansetron ampul intravenöz olarak uygulandı. Sedasyon amacıyla 1 mg.kg-1 difenhidra-min ampul ve 2,5 mg midazolam ampul, radyal arter kanü-lasyonu öncesi intravenöz (iv) olarak uygulandı. Elektrokardi-ogram ile kalp atım hızı, noninvaziv ve invaziv kan basıncı ve serebral pulsoksimetre ile oksijen satürasyonu monitörize edildi. Preoksijenizasyonun ardından anestezi indüksiyonu 2 mg.kg-1 propofol [Propofol %1 Fresenius, Fresenius Kabi, Australia GmbH], 1 mg.kg-1 lidokain [Aritmal %2, Biosel, Tür-kiye], 0,5 µg.kg-1 remifentanil (Ultiva® GlaxoSmithKline) ve 0,1 mg.kg-1 vekuronyum (Norcuron®, Organon İlaçları A.Ş.) ile gerçekleştirilerek Sellick manevrası altında nöromuskuler monitorizasyon ile yeterli kas gevşemesini takiben 8 numaralı endotrekeal tüple orotrakeal entübasyon yapıldı. Entü-basyon sonrası soluk sonu karbondioksit basıncı (EtCO2) ve sağ internal juguler vane yerleştirilen santral venöz kateter ile santral venöz basınç monitorizasyonu da sağlandı. İdrar sondası yerleştirilerek idrar çıkışı takip edildi. Anestezinin ida-mesi %2 konsantrasyonda sevofluran (Sevorane®, Abbott), %50 O2/%50 hava ile tidal volüm 10 ml.kg-1 solunum hızı 12 kez.dk-1 olacak şekilde kontrollü ventilasyon ile sağlandı (Dräger, Julian Plus, Germany®). Entübasyon sonrası hastaya nazogastrik beslenme tüpü yerleştirilerek duodenuma kadar ilerlemesi sağlandı. Skopi altında yeri doğrulandı. Sonrasın-da hastanın parkinson nedeniyle kullandığı ilaçlar 10 ml su ile çözülerek normal dozajına uygun olarak nazoduodenal tüp aracılığıyla hastaya uygulandı. Kros klemp süresi 52 dak, kardiyopulmoner by-pass süresi 83 dak toplam 3 saat süren ameliyat sonunda hasta entübe olarak anestezi sonrası bakım ünitesine alındı ve nazoduodenal tüpten ilaçlarına devam edildi. Hastaya uyguladığımız sıvı 2600 ml iken çıkan sıvı 2300 ml olarak tespit edildi. Analjezi 0.01 µg.kg-1. dk-1 remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Ek analjezi için analjezi amacıyla tenoksikam (Oksamen-L, Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş) 20 mg iv. uygulandı. Operasyondan yaklaşık 4 saat sonra sorunsuz olarak ekstübe edilen hastanın ilaçları oral beslenmeye başla-dığı postoperatif 2.güne kadar nazoduodenal beslenme tüpü aracılığıyla uygulandı. Postoperatif 2. gün oral beslenmeye başlayan hastanın mevcut parkinson tedavisinde uyguanan dozlara ara vermeksizin oral olarak devam edildi. Postopera-tif nörolojik muayenesinde preoperatif dönemdeki tespit edi-len bulgularda herhangi bir artış yada yeni bir nörolojik yada kognitif fonksiyon bozukluğu tespit edilmedi. Hasta ameliyat sonrası 7.günde sorunsuz olarak taburcu edildi.

Tartışma

Parkinson hastalarındaki tremor ve rijidite anestezi moni-torizasyon, rejyonel anestezi girişimlerinin ve cerrahi uygula-maların uygun şartlarda yapılmasına olanak sağlamamasın-dan dolayı bu hastalarda genel anestezi rejyonel anesteziye göre daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Hastaların kullandığı ilaçların cerrahi öncesi kesilmesi yada genel anestezi sırasın-da kullanılacak olan ilaçlarla etkileşime girmesi sonucu olu-şabilecek yan etkilerden dolayı parkinson hastalarının genel anestezi yönetimi tüm perioperatif dönemi kapsayan özel bir durumdur.

Bu hastalar dehidratasyona ve hipovolemiye çok duyarlıdır (6). Bu yüzden perioperatif dönemde yeterli sıvı yönetimi sağ-lanmalıdır. Biz hastamıza preoperatif dönemde prehidrasyo-nu, intraoperatif ve postoperatif dönemde de gerekli hidras-yonu sağlayarak dehidratasyon, hipovolemi ve hipotansiyon gibi komplikasyonlardan hastayı koruduk. Levodopa kullanan hastalarda monoaminokidaz (MAO) inhibitörleri kontraendike-dir ve semptomimetikler ani kan basıncı yükselmesine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (7). Aynı zamanda Parkinsonda ortostotik hipotansiyon ve aritmi sık ortaya çıkar. Direkt etkili dopamin agonistleri (bromokriptin ve lisurid) ve antidepressanlar (amitriptiline) periferel vazodilatasyona neden olarak ortostotik hipotansiyona ve aritmiye yol açabilir (8). Bu yüzden ani kan basıncı değişikliklerini takip etmek için moni-torizasyon sağlanması gerektiğinden hastamıza invaziv arter monitorizasyonu indüksiyon öncesi yapılması ve yoğun bakımdan taburcu olana kadar takip edilmesini sağladık.

Premedikasyonda ekstrapiramidal yan etkileri olan dopamin agonistleri [örn. Fenotiazin, butirifenon (droperidol)] ve me-taklopromid kullanılmamalıdır. Metoklopramid aynı zamanda, mide boşalmasını hızlandırarak levodopa'nın biyoyararlanı-mını ve absorpsiyon hızını artırırken, dopamin reseptör an-tagonisti özellikleri ile hastalığın kontrolünü ters etkileyebilir. Emezis profilaksisi için bu hastalarda seratonin antagonisti olan ondansetron kullanılmalıdır (9). Bizde premedikasyon-daki emezis profilaksisi için ondansetron kullandık. Parkinson hastalarında midazolam kullanımı gibi Gama Amino Bütirik Asid (GABA) -(A) reseptör aktivasyonunun striatal dopamin konsantrasyonunu azaltarak parkinson semptomlarını kötü-leştirdiği gösterilmiş (10-11) fakat gönüllülerle yapılan çalışma-larda anlamlı bir fark bulunamamıştır (12). Tremordan dolayı cerrahi işlemler uygulamakta zorluk çekilen hastalarda sedas-yon amacıyla antikolinergik aktiviteye sahip olan difenhidramin gibi antihistaminiklerden faydalanılabilir (13). Hastamızda preoperatif radial arter kanüasyonu uygulamamız sırasında tremordan kaçınmak ve sedasyon sağlamak amacıyla bizde difenhidramin ve midazolam uyguladık. Herangibir yan etki ile karşılaşmadık.

Parkinsonu önleyici ilaçlara perioperatif ara verme süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Levodopanin yarılanma ömrü 1-3 saattir ve bu tedavinin kesilmesi akinetik kriz adı verilen ciddi kas rijiditesi ve ventilasyonun zorlaşmasına yol açabilmektedir (14). Bu ilaçların ani kesilmesi aynı zamanda rijidite, hiperpreksi, distoni ve kreatininde artışla ortaya çıktı-ğından malign nöroleptik sendromdan ayırt edilmesi güç olan hiperpireksi-parkinsonizm sendromuna da neden olabilir (15). Bu yüzden hastaların anestezi yönetiminde kullandıkları ilaç-ları tam zamanında mümkünse perioperatif dönemde de alma-ları önemlidir (16). Levodopa ve karbidopa ince barsaktan ab-sorbe edildiğinden, parkinson hastalarında gastrik boşalmanın gecikmiş olması ve genel anesteziye bağlı olarak motilitenin yavaşlamasından dolayı bu hastalara perioperatif enteral ilaç uygulanacak ise enteral beslenme tüpleri duodenuma yerleş-tirilmesi sağlanmalıdır (17). Biz hastamızın parkinson tedavisi için kullandığı ilaçları preoperatif dönemde oral olarak alma-sına izin verdik. İndüksiyon sonrası yerleştirdiğimiz beslenme tüpünü duodenuma ilerleterek gastrik boşalmada azalma ve emilimin azalması riskini azalttık. Ayrıca hastanın kullandı-ğı anti-parkinson ilaçlarının devamını perioperatif dönemde

sağlayarak ilaçların kesilmesi yada kan düzeyinin azalmasına bağlı oluşabilecek yan etkilerden kaçınılmış olduk.

İndüksiyonda kullanılan hipnotik ajanlardan tiyopental striatal sinaptazomlardan dopamin salınımını azaltarak parkinson episodlarını arttırır (13). Ketamin parkinsonlu hastalarda baroreseptör refleksi bozduğundan ve beklenmeyen kan basıncı değişikliklerine yol açtığından kontraendikedir (18). Fakat son zamanlarda düşük doz ketaminin güvenli olduğu, hatta remifentail/ketamin kombinasyonunun parkinsonlu hastalarda kullanışlı olduğunu gösterir yayınlar mevcuttur (19). Propofol gamaaminobütirik asit (GABAerjik) transmisyonu aktive ve glutamat transmisyonunu inhibe ederek antiparkinsonian etki yaratır (20). Parkinson hastalarında kullanılması en uygun hipnotik ajan olmasına rağmen, parkinson hastalarında indüksiyon sırasında oluşan istemsiz hareketler propofolun indüklediği diskinezi olarak adlandırılmıştır (21). Biz hastamızda en uygun hipnotik olan propofolü tercih ettik. İnhalasyon ajanları beyin dopamin konsantrasyonuna etkileri; dopaminin sinaptik geri alınımını inhibe ederler, spontan ve uyarılmış dopamin salınımını etkilerler (22). Halotana göre izoflurane ve sevofloran daha az aritmojeniktir, fakat hipvolemi; norepinefrin salınımı, otonomik disfonksiyon ve beraber kullanılan diğer ilaçlara bağlı hipotansiyon görülebilir(23). Parkinson hastalarında suksinilkolin kullanımı hiperkalemiye neden olmaktadır(24). Nondopolarizan kas gevşeticiler parkinson hastalarında semptomları kötüleştirmedikleri için güvenilirdir (25). Opioidler GABA salınımını azaltıp, dopamin üretimini arttırarak, özellikle torasik ve abdominal kaslarda daha çok olmak üzere opioidlerin indüklediği kas rijiditesine yol açar (26). Opioidlerin bu etkileri potense ve doza bağımlıdır, yüksek doz ve hızlı uygulamalarda kas rijiditesi kaçınılmazdır. Fentanil rijiditeye yol açarken, morfin düşük dozlarda diskineziyi azaltır, yüksek dozlarda akineziyi kötüleştirir (27). MAO inhibitörü (selejinin) ve fluoksetin kullanan hastalarda, narkotiklerin karaciğerde metabolizmalarını inhibe ettiklerinden meperidine kullanımı serotonin sendromuna (hipertansiyona yolaçan otonomik instabilite, taşikardi, hipertermi, hiperrefleksi, kas rijiditesi, konfüzyon ajitasyon ve diaforezis) neden olur (28). Bu tür hastalarda postoperatif analjezi için; narkotik analjezik ihtiyacını azaltmada güçlü non steroid anti-inflamatuar ilaçlarla multimodal analjezi denenmelidir (13). Hastamızda indüksiyonda, intraoperatif ve postoperatif dönemde düşük doz remifentanil kullanarak, opioidlerin indükleyebildiği kas rijiditesinden kaçındık, oluşabilecek ani hemodinamik yanıtların önüne geçtik, aynı zamanda postoperatif dönemde tenoksikam gibi bir non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ekleyerek multimodal analjezi sağladık.

Parkinsonlu hastaların en önemli ölüm sebebi solunum komplikasyonları, özellikle aspirasyon pnömonisidir, hastaların üçte birinde obstruktif solunum paterni görülür (6). Sekresyonlar birikir, ateletazi, aspirasyon ve solunum yolu enfeksiyonları oluşur. Diğer komplikasyonlar ise ekstübasyon sonrası laringospazm ve solunum yetmezliğidir (30). Bu gibi komplikasyonları en aza indirmek için hastamızın postoperatif 3. saatte solunum parametreleri ve ekstübasyon kriterleri tam olduktan sonra kontrollü bir şekilde ekstübasyonunu gerçekleştirdik.

Sonuç

Parkinson tedavisi alan hastaların anestezi uygulamaları;

gerek ileri yaşa bağlı ek hastalıkları ve buna bağlı kullandığı ilaçlar, gerekse parkinson tedavisi amacıyla kullandığı ilaçların dozlarında perioperatif dönem boyunca meydana gelen değişiklikler ve anestezi ilaçlarla oluşan etkileşimlerinde karşılaşılabilecek sorunlar yüzünden önem arz etmektedir. Oluşabilecek komplikasyonlarla başa çıkmak için bu hastalarda iyi bir ilaç anamnezi alınmalı ve anestezi yönetimi iyi planlanmalıdır.

Literatürler

1. Brotchie J, Fitzner-Attas C. Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 72(7):32-38.
2. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL at all. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003; 157(11):1015-22.
3. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol*. 1995; 2 (suppl. 1): 44-45.
4. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006; 13(11): 1170-1185.
5. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Related Disord* 2003; 9:S3-S9.
6. Lieb K, Selim M. Preoperative evaluation of patients with neurological disease. *Semin Neurol*. 2008; 28:603-10.4.
7. Robert K.Stoelting, Simon C.Hiller. Drugs Used for Treatment of Parkinson Disease. In:Robert KS, Simon CH, editors. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2006: 580-4
8. Yamamoto T, Tamura N. Autonomic features in Parkinson disease. Review. *Japanese. Brain Nerve*. 2012 Apr; 64(4):394-402..
9. Baranov D, Kelton T, McClung H et all. Neurologic disease. In : *Anesthesia and uncommon diseases*. Fleisher LA (editor), 5th edition; Saunders (Elsevier) USA 2006; 262-64.
10. Paladini CA, Celada P, Tepper JM. Striatal, pallidal, and pars reticulata evoked inhibition of nigrostriatal dopaminergic neurons is mediated by GABA (A) receptors in vivo. *Neuroscience* 1999; 89:799±812.
11. Tenn CC, Niles LP. Central-type benzodiazepine receptors mediate the antidopaminergic effect of clonazepam and melatonin in 6-hydroxydopamine lesioned rats: involvement of a GABAergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274(1):84-9
12. Van de Vijver DAMC, Roos RAC, Jansen PAF, Porsius AJ, de Boer A. Influence of benzodiazepines on antiparkinsonian drug treatment in levodopa users. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105(1): 8-12.

13. Shaikh SI, Verna H: Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2011; 55(3):228-234.
14. Dierdorf SF, Walton JS. Anaesthesia for patients with rare and coexisting disease. In: *Clinical anesthesia*. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Editors), 5th edition; Philadelphia: Lippincott (Williams&Wilkins) 2006: pp 513-14.
15. Onofrj M, Bonanni L, Cossu G, et all. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15 Suppl 3: S233-6.
16. Rudra A, Rudra Pallab, Chatterjee Suman, Das T, Ray Manjushree, Kumar P. Parkinson's Disease and Anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia* 2007; 51 (5) : 382-388.
17. Furuya R, Hirai A, Andoh T, Kudoh I, Okumura F. Successful perioperative management of a patient with Parkinson's disease by enteral levodopa administration under propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89(1):261-3.
18. Nicholson G., Pereira A. C., Hall G. M. Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89 (6): 904-16.
19. Salazar G, Motamed C. A remifentanyl/ketamine sedation in surgical cancer patients having severe Parkinson's disease: two case reports. *J Opioid Manag*. 2012; 8(2):133-4.
20. Nakajima R, Kato J, Iwasaki K, Ogawa Y, Gokan D, Ogawa S. Effects of the induction of anesthesia with propofol on hemodynamics in patients with Parkinson's disease *Masui*. 2011; 60(10):1135-43
21. Cosentino C, Torres L. Propofol-induced paroxysmal dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(2):115-6.
22. Mantz J, Varlet C, Lechardy JB, Henzel D, Lenot P, Desmots JM. Effects of volatile anesthetics, thiopental, and ketamine on spontaneous and depolarization-evoked dopamine release from striatal synaptosomes in the rat. *Anesthesiology*. 1994; 80(2):352-63
23. Schneemilch C. General anaesthesia for neurological diseases. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010; 45(5):336-44.
24. Gravlee GP. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg*. 1980; 59(6):444-6.
25. Mariscal A, Hernandez Medrano I, Alonso Canovas A et all. Perioperative management of Parkinson's disease. *Cir Esp*. 2011; 89(7):427-31.
26. Zesiewicz TA, Hauser RA, Freeman A, Sullivan KL, Miller AM, Halim T. Fentanyl-induced bradykinesia and rigidity after deep brain stimulation in a patient with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(1):48-50.
27. Klausner JM, Caspi J, Lelcuk S, Khazam A, Marin G, Hechtman HB, Rozin RR. Delayed muscular rigidity and respiratory depression following fentanyl anesthesia. *Arch Surg*. 1988; 123(1):66-7.
28. Starr C. Interaction between pethidine and selegiline. *Lancet*. 1991; 2;337(8740):554.
29. Seccombe LM, Giddings HL, Rogers PG, Corbett AJ, Hayes MW, Peters MJ, Veitch EM. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease--further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011; 15;179(2-3):300-4.