

## Olgu Sunumu

# Mitral Kapak Replasmanı Yapılan Parkinsonlu Hastada Anestezi Yönetimi-Enteral L-Dopa Uygulaması

Mehmet Burak EŞKİN\*, Mehmet Emin İNCE\*, Gökhan ÖZKAN\*, 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 makalemizde, 10 yıldır Parkinson tedavisi gören 79 yaşındaki hastamıza mitral kapak replasmanı ameliyatında uyguladığımız anestezi yönetimini sunmayı amaçladık. Perioperatif dönemde anti-parkinson ilaçlar enteral yolla verildi. Mevcut literatürler gözden geçirilerek uygun anestezi yönetimi sağlandı, postoperatif 7. gün hasta sorunsuz şekilde taburcu edildi.

**Anahtar kelimeler:** Parkinson hastalığı, mitral kapak yetmezliği, anestezi genel, L-dopa

### SUMMARY

**Anesthetic Management of a Patient With Parkinson's Disease Undergoing Mitral Valve Replacement Surgery -Enteral L-Dopa Administration: A Case Report**

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 the 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 anesthetic management of mitral valve replacement surgery for a 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 literature was reviewed and appropriate anesthesia management was achieved, then the patient was discharged on the seventh postoperative day without any problem.

**Key words:** Parkinson disease, mitral valve insufficiency, anesthesia general, L-dopa

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı, substansiya nigrada dopamin üreten hücrelerin hasarı ile karakterizedir. Beyinde yeterli dopamin yapılamadığı için istirahat hâlindeyken ekstremitelerde tremor, rijidite, hareket yavaşlığı, postür bozukluğu ve denge sorunları ortaya çıkmaktadır<sup>[1]</sup>. Parkinson hastalığı sıklıkla 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık süreçte artan bir progresyon göstermektedir. Parkinson hastalığına tanı konulan yaş ortalaması 70,5 (erkekler için 38-91, ka-

dınlar için 31-93) olarak bildirilmektedir. Altmış yaş üzerinde ani artış gösterir, 50 yaş altındakiler yalnızca %4'ünü oluşturur<sup>[2]</sup>. Türkiye için prevalans değeri 111/100.000'dir<sup>[3]</sup>. Parkinson hastalığındaki semptomları önleme tedavisi; L-Dopa, dopamin agonistleri, monoaminooksidaz tip-B (MAO-B) inhibitörleri, Katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri (KOMT), indirek dopaminerjik etkili amantadine, antikolinergik (antimuskarinik) ilaçları içeren genellikle çoklu ilaç tedavisi şeklinde uygulanmaktadır<sup>[4]</sup>. Parkinson hastalarında dopaminerjik ilaçların ani kesilmesi ya da dozlarının azaltılması nöroleptik malign sendroma (NMS) benzer bir duruma neden olabilmektedir. Acil tedavi edilmesi gereken bu durumda gecikme oldukça fatal sonuçlanabilmektedir<sup>[5]</sup>. Parkinsonlu hastaların yaşa bağlı eşlik eden hastalıkları ve bunlara bağlı olarak kullandıkları ilaçlar, parkinsonun semptomlarını

**Alındığı tarih:** 30.04.2014

**Kabul tarihi:** 16.06.2014

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Mehmet Emin İnce, GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Etlik 06010 Ankara

**e-mail:** dremince@gmail.com

önlemek için kullandığı ilaçların etkileri ve kullanılan anestezi ilaçlarıyla bunların etkileşimi, anti-parkinson ilaçlarının aniden kesilmesine, etkilerinin azalması ya da ortadan kalkmasına bağlı oluşabilecek yaşamı tehdit edici durumlar bu hastalığın anestezi yönetimini çok daha önemli hâle getirmektedir. Özellikle açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda; perioperatif dönemin uzun olması ve özellikle ekstra-korporeal dolaşım ve buna bağlı olarak levodopa seviyesinde düşme sonucu parkinson hastalığında progresyon yada nörololeptik malign sendrom gibi komplikasyonlarla karşılaşılma oranı diğer cerrahilere göre daha yüksek oranda görülmektedir <sup>[6,7]</sup>.

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen Parkinson hastalığı dahi rapor edilmiştir <sup>[8]</sup>. Biz bu olgu sunumunda Parkinson hastalığı nedeniyle 10 yıldır tedavi alan ve mitral kapak replasmanı ameliyatı uygulanan bir hastada anestezi yönetimimizi sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

On yıldır Parkinson ve 3 yıldır hipertansiyon nedeniyle takip edilen 79 yaşındaki erkek hastamıza mitral yetmezlik tanısıyla mitral kapak replasmanı ameliyatı planlandı. Çoklu medikasyon kullanan hastamızın tedavisi Parkinson semptomlarını azaltmak için dopamin agonisti (ropirinol 1x8 mg), Parkinson antagonisti-antiviral (amantadine 2x100 mg), KOMT inhibitörü (carbidopa+entakapon 5x100 mg), dopa-dekarboksilaz inhibitörü (L-dopa+benserazide 1x1.25 mg), asetilkolinesteraz inhibitörü (donepezil HCL 1x10 mg) ve yanı sıra antihipertansif ve antikoagulan tedavi olarak için spirinolaktone tb (1x25 mg), carvedilol tb (1x6.25 mg), Trimetazidin tb (2x60 mg), furosemid tb (1x40 mg), izosorbit dinitrat tb (1x20 mg), düşük molekül ağırlıklı heparin (1x6000 anti-Xa/0.6 ml) olarak düzenlenmişti. Nörolojik muayenesinde kas gücü yerinde, bilateral üst ekstremitelerde rijidite, hipomimi, düşük ses tonu ile konuşma, kognitif fonksiyonlarda azalma ve depresyon mevcuttu. Hastaya preoperatif açlık süresi boyunca 2 mL kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup> %0.9 NaCl infüzyonu ile hidrasyon sağlandı ve antiparkinson tedavisini operasyondan 1 saat önce sine kadar oral olarak almasına izin verildi. Bulantı, kusma profilaksisi için 4 mg ondansetron intravenöz olarak uygulandı. Sedasyon amacıyla 1 mg kg<sup>-1</sup> difenhidramin ve 2.5 mg midazolam, radyal arter kanülasyonu öncesi intravenöz (iv) olarak uygulandı.

Elektrokardiyogram ile kalp atım hızı, non-invazif ve invazif kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. "Near Infrared Spectroscopy" (NIRS) kullanılarak serebral puls-oksimetre (Somanetisc®, Invosoximeter 5100C, USA) monitörizasyonu yapıldı. Preoksijenizasyonun ardından anestezi indüksiyonu 2 mL kg<sup>-1</sup> propofol, 1 mL kg<sup>-1</sup> lidokain, 0.5 µg/kg remifentanil ve 0.1 mL kg<sup>-1</sup> veküronyum ile gerçekleştirildi. Sellick manevrası altında nöromusküler monitörizasyon ile yeterli kas gevşemesini takiben 8 numaralı endotrekeal tüple orotrakeal entübasyon yapıldı. Entübasyon sonrası soluk sonu karbondioksit basıncı (EtCO<sub>2</sub>) ve sağ internal juguler vene yerleştirilen santral venöz kateter ile santral venöz basınç monitörizasyonu sağlandı. İdrar sondası yerleştirilerek idrar çıkışı takip edildi. Anestezinin idamesi %2 konsantrasyonda sevofluran, %50 O<sub>2</sub>/hava ile tidal volüm 8-10 mL kg<sup>-1</sup> (ideal vücut kilosunu) solunum hızı dk.'da 12 olacak şekilde kontrollü ventilasyon ile sağlandı. Entübasyon sonrası hastaya nazogastrik beslenme tüpü yerleştirilerek duodenuma kadar ilerlemesi sağlandı. Skopi altında yeri doğrulandı. Kros klemp süresi 52 dk., kardiyopulmoner baypas süresi 83 dk. olmak üzere toplam 3 saat süren ameliyat sonunda hasta entübe olarak anestezi sonrası yoğun bakım ünitesine alındı ve hastanın parkinson nedeniyle kullandığı ilaçlar 10 ml su ile çözülerek normal dozajına uygun olarak nazoduodenal tüp aracılığıyla hastaya uygulandı. Analjezi remifentanil infüzyonu ile sağlanırken, ek analjezi amacıyla tenoksikam 20 mg iv. uygulandı. Ameliyattan yaklaşık 4 saat sonra sorunsuz olarak ekstübe edilen hastanın ilaçları oral beslenmeye başladığı postoperatif 1. güne kadar nazoduodenal beslenme tüpü aracılığıyla uygulandı. Postoperatif 1. gün oral beslenmeye başlayan hastanın mevcut parkinson tedavisinde uygulanan dozlara ara vermeksizin oral olarak devam edildi. Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS) kullanılarak preoperatif dönemdeki tespit edilen bulgularda postoperatif herhangi bir artış ya da yeni bir nörolojik ya da kognitif fonksiyon bozukluğu tespit edilmedi. Postoperatif dönemde 2 gün yoğun bakımda takip edilen hasta ameliyat sonrası 7. günde sorunsuz olarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Parkinson hastalarındaki tremor ve rijiditenin, anestezi monitörizasyonu, rejyonel anestezi girişimlerini ve cerrahi uygulamaları zorlaştırıcı özelliğinden do-

layı, bu hastalarda genel anestezi reyonel anesteziye göre daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Hastaların kullandığı ilaçların cerrahi öncesi kesilmesi ya da genel anestezi sırasında kullanılacak olan ilaçlarla etkileşime girmesi sonucu oluşabilecek yan etkilerden dolayı parkinson hastalarının genel anestezi yönetimi tüm perioperatif dönemi kapsayan özel bir durumdur.

Bu hastalar dehidratasyona ve hipovolemiye çok duyarlı olabilmektedirler<sup>[9]</sup>. Bu yüzden perioperatif dönemde yeterli sıvı yönetimi sağlanmalıdır. Olgumuzda preoperatif dönemde açlık süresince 2 mL kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup> %0.9 NaCl infüzyonu ile hidrasyon sağlandı. İntraoperatif ve postoperatif dönemde de hidrasyonu hedefe yönelik sıvı tedavisi ile sağlanarak dehidratasyon, hipovolemi ve hipotansiyon gibi komplikasyonlardan hastamız korundu<sup>[10]</sup>. L-dopa kullanan hastalarda MAO inhibitörleri kontraendikedir ve semptomatikler ani kan basıncı yükselmesine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır<sup>[11]</sup>. Aynı zamanda Parkinsonda ortostatik hipotansiyon ve aritmi sık olarak ortaya çıkabilmektedir. Direkt etkili dopamin agonistleri (bromokriptin ve lisurid) ve antidepresanlar (amitriptiline) periferik vazodilatasyona neden olarak ortostatik hipotansiyona ve aritmiye yol açabilirler<sup>[12]</sup>. Olgumuzda perioperatif dönemde kaşılabilecek aritmi ve ani kan basıncı değişikliklerinin cerrahi dışı bir nedenle de oluşabileceği göz önünde bulunduruldu, ancak herhangi komplikasyon ile karşılaşılmaı.

Premedikasyonda ekstrapiramidal yan etkileri olan dopamin agonistleri [Örn. Fenotiazin, butirifenon (droperidol)] ve metoklopramid kullanılmamalıdır. Metoklopramid aynı zamanda, mide boşalmasını hızlandırarak L-dopa'nın biyoyararlanımını ve absorpsiyon hızını artırırken, dopamin reseptör antagonisti özellikleri ile hastalığın kontrolünü ters etkileyebilmektedir. Emezis profilaksisi için bu hastalarda serotonin antagonisti olan ondansetron kullanılmalıdır<sup>[13]</sup>. Olgumuzda premedikasyondaki emezis profilaksisi için ondansetron kullanıldı. Parkinson hastalarında midazolam kullanımı gibi Gama Amino Bütirik Asid (GABA) -A reseptör aktivasyonunun striatal dopamin konsantrasyonunu azaltarak parkinson semptomlarını kötüleştirdiği gösterilmiş<sup>[14,15]</sup>, fakat gönüllülerle yapılan çalışmalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>[16]</sup>. Tremordan dolayı cerrahi işlemlerin uygulanma-

sında zorluk çekilen hastalarda sedasyon amacıyla antikolinergik aktiviteye sahip olan difenhidramin gibi antihistaminiklerden yararlanılabilir<sup>[17]</sup>. Hastamızda preoperatif radyal arter kanülasyonu uygulamamız sırasında tremordan kaçınmak ve sedasyon sağlamak amacıyla difenhidramin ve midazolam uygulandı. Her hangi bir yan etki ile karşılaşılmaı.

Parkinsonu önleyici ilaçların perioperatif dönemde ara verilme süresi olabildiğince kısa olmalıdır. L-dopa'nın yarılanma ömrü 1-3 saattir ve bu tedavinin kesilmesi akinetik kriz adı verilen ciddi kas rijiditesi ve ventilasyon sorunlarına yol açabilmektedir<sup>[18]</sup>. Bu ilaçların ani kesilmesi aynı zamanda rijidite, hiperpreksi, distoni ve kreatininde artışla ortaya çıktığından malign nöroleptik sendromdan ayırt edilmesi güç olan hiperpireksi-parkinsonizm sendromuna da neden olabilir<sup>[19]</sup>. Bu yüzden hastaların kullandıkları ilaçları olabiliyorsa perioperatif dönemde de kesintisiz almaları önemlidir<sup>[20]</sup>. L-dopa ve karbidopa ince bağırsaktan absorbe edildiğinden, parkinson hastalarında gastrik boşalmanın gecikmiş olması ve genel anesteziye bağlı olarak motilitenin yavaşlamasından dolayı bu hastalara perioperatif enteral ilaç uygulanacak ise enteral beslenme tüplerinin duodenuma yerleştirilmesi sağlanmalıdır<sup>[21]</sup>. Hastamızda parkinson tedavisi için kullandığı ilaçları preoperatif dönemde oral olarak alması sağlandı ve induksiyon sonrası duodenuma yerleştirdiğimiz beslenme tüpü ile anti-parkinson ilaçlarının intraoperatif ve postoperatif dönemde idamesi gerçekleştirildi. Tüpün duodenuma yerleştirilmesi ile azalmış gastrik boşalma riskinin ve azalmış ilaç emilim riskinin önüne geçmek amaçlandı. Böylece hastanın kullandığı anti-parkinson ilaçlarının perioperatif dönemde de devamlılığının sağlanmasıyla, ilaçların kesilmesi ya da kan düzeyinin azalmasına bağlı olası yan etkilerden kaçınılmış oldu.

İndüksiyonda kullanılan hipnotik ajanlardan tiyopental striatal sinaptazomlardan dopamin salınımını azaltarak parkinson episodlarını arttırabilmektedir<sup>[17]</sup>. Ketamin parkinsonlu hastalarda baroreseptör refleksi bozduğundan ve beklenmeyen kan basıncı değişikliklerine yol açtığından kontraendikedir<sup>[22]</sup>. Fakat son zamanlarda düşük doz ketaminin güvenli olduğu, hatta remifentail/ketamin kombinasyonunun parkinsonlu hastalarda kullanışı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur<sup>[23]</sup>. Propofol GABAerjik transmisyonu aktive ve glutamat transmisyonunu inhibe ederek anti-

parkinson etki yaratır <sup>[24]</sup>. Parkinson hastalarında kullanılması en uygun hipnotik ajan olmasına rağmen, parkinson hastalarında induksiyon sırasında oluşan istemsiz hareketler propofolün indüklediği diskinezi olarak adlandırılmıştır <sup>[25]</sup>. Olgumuzda hipnotik ajan olarak propofol tercih edildi. İnhalasyon ajanları dopaminin sinaptik geri alımını inhibe ederek, spontan ve uyarılmış dopamin salınımını etkilemek suretiyle beyin dopamin konsantrasyonunu etkilerler <sup>(26)</sup>. Halotana göre izofluran ve sevofluran daha az aritmojeniktir, fakat hipovolemi; norepinefrin salınımı, otonomik disfonksiyon ve beraber kullanılan diğer ilaçlara bağlı hipotansiyon görülebilir <sup>[27]</sup>. Parkinson hastalarında süksinilkolin kullanımı hiperkalemiye neden olmaktadır <sup>[28]</sup>. Nondepolarizan kas gevşeticiler parkinson hastalarında semptomları kötüleştirmediği için güvenilirdir <sup>[29]</sup>. Opioidler GABA salınımını azaltıp, dopamin üretimini artırarak, özellikle torasik ve abdominal kaslarda daha çok olmak üzere opioidlerin indüklediği kas rijiditesine yol açar <sup>[30]</sup>. Opioidlerin bu etkileri doza bağlıdır, yüksek doz ve hızlı uygulamalarda kas rijiditesi kaçınılmazdır. Fentanil rijiditeye yol açarken, morfin düşük dozlarda diskineziyi azaltır, yüksek dozlarda akineziyi kötüleştirir. MAO inhibitörü (selejinin) ve fluoksetin kullanan hastalarda, narkotiklerin karaciğerde metabolizmasını inhibe ettiklerinden meperidin kullanımı serotonin sendromuna (hipertansiyona yol açan otonomik instabilite, taşikardi, hipertermi, hiperrefleksi, kas rijiditesi, konfüzyon ajitasyon ve diaforezis) neden olur <sup>[31]</sup>. Bu tür hastalarda postoperatif analjezi için; narkotik analjezik gereksinimini azaltmada güçlü non steroid antiinflatuar ilaçlarla multimodal analjezi denenmelidir <sup>[17]</sup>. Hastamızda induksiyonda, intraoperatif ve postoperatif dönemde düşük doz remifentanil kullanarak, opioidlerin indükleyebildiği kas rijiditesinden kaçınıldı, oluşabilecek ani hemodinamik yanıtların önüne geçildi, aynı zamanda postoperatif dönemde tenoksikam gibi bir non-steroid antiinflatuar ilaç ekleyerek multimodal analjezi sağlandı. Aynı zamanda perioperatif dönemde uyguladığımız serebral pulsoksimetre monitörizasyonu ile serebral metabolizma ve nöronal aktivite değişiklikleri izlenerek değişiklik olmadığı tespit edildi.

Parkinsonlu hastaların en önemli ölüm nedeni solunum komplikasyonları, özellikle aspirasyon pnömonisidir, hastaların 1/3'ünde obstruktif solunum paterni görülür <sup>[9]</sup>. Sekresyonlar birikir, ateletaksi, aspirasyon

ve solunum yolu enfeksiyonları oluşur. Diğer komplikasyonlar ise ekstübasyon sonrası laringospazm ve solunum yetmezliğidir <sup>[32]</sup>. Bu gibi komplikasyonları en aza indirmek için hastamızın postoperatif 3. saatte solunum parametreleri ve ekstübasyon kriterleri tam olduktan sonra kontrollü bir şekilde ekstübasyonunu gerçekleştirildi.

Sonuç olarak, 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. Ayrıca kardiyak cerrahilerde uygulanan tekniğe bağlı olarak ilaç seviyelerindeki değişiklikler ciddi komplikasyonlara ve Parkinson hastalığının progresyonuna neden olabilmektedir. Bu hasta gruplarında olası komplikasyonlarla başa çıkabilme adına ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesi, anestezi yönetiminin önceden planlanması ve peroperatif dönemde anti-Parkinson ilaçların kesintisiz idamesinin sağlanması yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Brotchie J, Fitzer-Attas C.** Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. *Neurology* 2009;72(7 Suppl):p32-8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318198e0e9>
2. **Van Den Eden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al.** Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11):1015-22. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg068>
3. **Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G.** Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(suppl. 1):44-5.
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):1170-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01547.x>
5. **Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S.** Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 (Suppl 1):3-9.
6. **Shinoda M, Sakamoto M, Shindo Y, Ando Y, Tateda T.** [Case of neuroleptic malignant syndrome following open heart surgery for thoracic aortic aneurysm with parkinson's disease]. *Masui* 2013;62(12):1453-6.
7. **Stotz M, Thummler D, Schurch M et al.** Fulminant neuroleptic malignant syndrome after perioperative

- withdrawal of antiParkinsonian medication. *Br J Anaesth* 2004;93(6):868-71.  
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeh269>
8. **Hagglund JV, Aquilonius SM.** Parkinson's disease after open-heart surgery. *Mov Disord* 1996;11(4):451-2.  
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.870110420>
  9. **Lieb K, Selim M.** Preoperative evaluation of patients with neurological disease. *Semin Neurol* 2008;28(5):603-10.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1105972>
  10. **Trinooson CD, Gold ME.** Impact of goal-directed perioperative fluid management in high-risk surgical procedures: a literature review. *Ana J* 2013;81(5):357-68.
  11. **Stoelting RK, Hiller SC.** Drugs Used for Treatment of Parkinson Disease. In: Robert K. Stoelting, Hiller SC, eds. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006:580-4.
  12. **Yamamoto T, Tamura N.** [Autonomic features in Parkinson disease]. *Brain Nerve* 2012;64(4):394-402.
  13. **Baranov D, Kelton T, McClung H.** Neurologic disease. In: Fleisher LA, ed. *Anesthesia and uncommon diseases*. 5th edition ed. USA: Saunders (Elsevier) 2006:262-64.
  14. **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(3):799-812.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00355-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00355-8)
  15. **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.
  16. **van de Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, Porsius AJ, de Boer A.** Influence of benzodiazepines on antiparkinsonian drug treatment in levodopa users. *Acta Neurol Scand* 2002;105(1):8-12.  
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.00132.x>
  17. **Shaikh SI, Verma H.** Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2011;55(3):228-34.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.82658>
  18. **Dierdorf SF, Walton JS.** Anaesthesia for patients with rare and coexisting disease. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical anesthesia*. 5th edition ed. Philadelphia: Lippincott (Williams&Wilkins) 2006:513-14.
  19. **Onofrj M, Bonanni L, Cossu G, et al.** Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):233-6.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1353-8020\(09\)70821-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1353-8020(09)70821-1)
  20. **Rudra A, Rudra P, Chatterjee S, et al.** Parkinson's Disease and Anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2007;51(5):382-8.
  21. **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.  
<http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199807000-00035>
  22. **Nicholson G, Pereira AC, Hall GM.** Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002;89(6):904-16.  
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aef268>
  23. **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.  
<http://dx.doi.org/10.5055/jom.2012.0106>
  24. **Nakajima R, Kato J, Iwasaki K, et al.** [Effects of the induction of anesthesia with propofol on hemodynamics in patients with Parkinson's disease]. *Masui* 2011;60(10):1135-43.
  25. **Cosentino C, Torres L.** Propofol-induced paroxysmal dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(2):115-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.027>
  26. **Mantz J, Varlet C, Lecharny JB, et al.** 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.  
<http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199402000-00015>
  27. **Schneemilch C.** [General anaesthesia for neurological diseases]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45(5):336-44.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1253568>
  28. **Gravlee GP.** Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg* 1980;59(6):444-6.  
<http://dx.doi.org/10.1213/0000539-198006000-00012>
  29. **Mariscal A, Hernandez Medrano I, Alonso Canovas A, et al.** [Perioperative management of Parkinson's disease]. *Cir Esp* 2011;89(7):427-31.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.12.012>
  30. **Zesiewicz TA, Hauser RA, Freeman A, et al.** Fentanyl-induced bradykinesia and rigidity after deep brain stimulation in a patient with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(1):48-50.  
<http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e31817e23e3>
  31. **Starr C.** Interaction between pethidine and selegiline. *Lancet* 1991;337(8740):554.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91340-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91340-Z)
  32. **Secombe LM, Giddings HL, Rogers PG, et al.** Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease-further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;179(2-3):300-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.09.012>