

DRUG INTERACTIONS AND CONTRAINDICATIONS ANESTHESIA DRUGS IN PSYCHIATRIC PATIENTS

INTERAKSI DAN KONTRAINDIKASI OBAT-OBATAN ANESTESI PADA PASIEN PSIKIATRI

Henry Nur Kusuma Wardani¹, Wisnu Budi Pramono¹

*¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Universitas Jenderal Soedirman
Jl. Dr. Gumbreg No.1, Kelurahan Mersi, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas,
Jawa Tengah, Indonesia*

ABSTRACT

Psychotropic drugs are used in the treatment of psychiatric and non-psychiatric conditions. Many patients taking psychotropic medications may present for procedures that require anesthesia. Psychotropic drugs can have dangerous interactions with drugs commonly used in anesthesia, some of which can be life-threatening. In this review, we describe current anesthetic considerations for patients undergoing psychotropic drug therapy, including antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, anxiolytics, and stimulants. The pharmacology, side effects, and potential drug interactions of commonly prescribed psychotropic drug therapy with anesthetic agents are described. Next, we highlight current recommendations regarding discontinuation and continuation of these medications during the perioperative period.

Key words: *antipsychotic agent; psychotropic drugs; antidepressant agents; anesthesia*

ABSTRAK

Obat psikotropika digunakan dalam pengobatan kondisi psikiatris dan non-psikiatris. Banyak pasien yang menggunakan obat psikotropika mungkin datang untuk menjalani prosedur yang membutuhkan anestesi. Obat psikotropika dapat memiliki interaksi berbahaya dengan obat yang biasa digunakan dalam anestesi, beberapa di antaranya dapat mengancam jiwa. Dalam ulasan ini, kami menjelaskan anestesi saat ini pertimbangan untuk pasien yang menjalani terapi obat psikotropika, termasuk antidepresan, antipsikotik, penstabil suasana hati, ansiolitik, dan stimulan. Farmakologi, efek samping, dan potensi interaksi obat interaksi dari terapi obat psikotropika yang umum diresepkan dengan agen anestesi dijelaskan. Selanjutnya, kami menyoroti rekomendasi saat ini mengenai penghentian dan kelanjutan obat-obat ini selama periode perioperatif.

Kata kunci: *agen antipsikotik; obat psikotropika; agen antidepresan; anestesi*

Penulis korespondensi:

Henry Nur Kusuma Wardani,
Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,
Jl. Dr. Gumbreg No.1, Kelurahan Mersi, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas, Jawa
Tengah, Indonesia - 53147.
Email: henrykusuma08@gmail.com

PENDAHULUAN

Lebih dari satu miliar orang, atau satu dari tujuh orang, mengalami gangguan kesehatan mental atau gangguan penggunaan narkoba di seluruh dunia ¹. Obat-obatan psikotropika umumnya diresepkan dalam pengobatan kondisi kejiwaan yang terganggu dan semakin banyak digunakan di luar label untuk pengobatan gangguan makan, insomnia ³, dan nyeri kronis ⁴. Diperkirakan bahwa satu dari enam orang dewasa di Amerika Serikat menggunakan obat psikotropika, bahkan insiden yang lebih tinggi didapatkan pada orang tua ⁵. Obat psikotropika yang paling umum digunakan adalah antidepresan, yang digunakan oleh 12% dari semua orang dewasa di Amerika Serikat, diikuti oleh anxiolytics, obat penenang, dan hipnotik sebesar 8,3% dan antipsikotik sebesar 1,6% ⁵. Biasanya, pasien mengambil obat-obatan ini dalam jangka panjang, dengan 84.3% ⁵ melaporkan bahwa mereka telah mengambil obat psikotropika selama lebih dari tiga tahun.

Mengingat peningkatan resep obat psikotropika, banyak pasien yang menggunakan psikotropika datang untuk menjalani prosedur yang membutuhkan anestesi. Psikotropika dapat memiliki interaksi yang berpotensi berbahaya dengan obat yang biasa digunakan dalam anestesi, beberapa di antaranya dapat mengancam jiwa. Penting bagi para ahli anestesi untuk memiliki pengetahuan terkini mengenai obat-obatan psikotropika dan efek sampingnya, interaksinya dengan agen anestesi yang umum digunakan, dan pengelolaannya obat-obat perioperatif.

Lebih lanjut, penghentian obat psikotropika ini dalam pengaturan perioperatif dapat memiliki implikasi anestesi yang penting dan harus dipertimbangkan ketika merawat pasien yang menggunakan obat psikotropika. Dalam tinjauan literatur saat ini, kami menjelaskan farmakologi, efek samping, dan interaksi obat potensial dari terapi obat psikotropika yang umum diresepkan dengan agen anestesi. Kelas obat psikotropika berikut ini akan dibahas, termasuk antidepresan, antipsikotik, penstabil suasana hati, ansiolitik, dan stimulan.

TINJAUAN PUSTAKA**Antidepresan**

Sejumlah besar pasien yang menjalani pembedahan dan menerima anestesi diobati dengan obat antidepresan. Obat-obatan ini termasuk antidepresan trisiklik (TCA), inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI), dan inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin (SNRI), inhibitor monoamine oksidase (MAOI), antidepresan atipikal, dan obat-obatan herbal. Kemungkinan efek samping dan interaksi obat-obat ini dengan anestesi harus dipertimbangkan pada periode perioperatif (Tabel 1). Antidepresan umumnya dilanjutkan pada periode perioperatif untuk mencegah kekambuhan gejala dan putus obat ⁶ (Tabel 2).


Tabel 1. Jenis-jenis Antidepresan

Jenis Obat	Efek Samping	Interaksi Obat/Pengawasan Dengan Anestesi
<i>Tricyclic antidepressants</i>	Antikolinergik (sedasi, kencing retensi, sembelit, lambung yang berkepanjangan mengosongkan lambung, mulut kering, penglihatan kabur, kebingungan, mengigau), miokard langsung depresi, takikardia, aritmia, Perpanjangan interval EKG, perubahan pada kontraktilitas, hipotensi ortostatik, ambang kejang yang lebih rendah, seksual disfungsi	<ul style="list-style-type: none"> • Perhatian pada pasien dengan kelainan aritmia dan kelainan konduksi, EKG sebelum operasi • Kejang: hindari meperidin • Sindrom serotonin *: hindari opioid fenilpiperidin (meperidin, metadon, dan fentanil), tramadol, ondansetron, metoklopramid, metronidazol, generasi kedua antipsikotik, dan St John's wort • Hipertensi: hindari stimulasi simpatis stimulasi simpatis dan ketamin • Sedasi: hindari antikolinergik tambahan (atropin dan skopolamin) • Peningkatan persyaratan MAC • Analgesia multimodal dan regional anestesi tanpa epinefrin bila mungkin
SSRI/SNRI	Pendarahan abnormal, sakit kepala, mual, tinitus, agitasi, insomnia, seksual disfungsi, hipertensi, takikardia, midriasis, penyempitan saluran kemih, kering mulut, pusing, sedasi	<ul style="list-style-type: none"> • Pendarahan yang tidak normal • Sindrom serotonin • Hipertensi • Perpanjangan QT • Peningkatan durasi kerja dari benzodiazepin dan neuromuskuler obat penghambat
<i>Monoamine oxide inhibitors</i>	Agitasi, hipotensi ortostatik, kejang otot, kejang, parestesia, retensi urin, mulut kering, penyakit kuning, mual, diare, sembelit, sakit kepala, pusing, kantuk, insomnia, seksual disfungsi, takikardia, tremor, hipertensi	<ul style="list-style-type: none"> • Krisis hipertensi: hindari obat yang bekerja secara tidak langsung vasopresor (efedrin), ketamin, lokal anestesi yang mengandung epinefrin • Sindrom serotonin: meperidin kontraindikasi • Fenelzin: neuromuskuler yang berkepanjangan blokade dengan suksinilkolin • Analgesia multimodal dan regional anestesi regional bila memungkinkan

drug interactions and contraindications anesthesia drugs in psychiatric patients (**Henry Nur Kusuma Wardani**)

<i>Second generation antidepressants</i>	Hipertensi, hiperpireksia	Sindrom Serotonin
<i>Antipsychotics</i>	Antikolinergik, hipotensi ortostatik, Perpanjangan QT, kematian jantung mendadak, sedasi, menurunkan ambang kejang, Sindrom Ganas Neuroleptik	EKG pra operasi untuk mengevaluasi QT, hati-hati dengan obat penurun ambang kejang lainnya
Lithium	Toksisitas dengan kadar > 1,5 mmol/L; kebingungan, sedasi, kelemahan otot, tremor, dan bicara cadel; EKG perubahan disfungsi simpul sinus, AV blok, perubahan gelombang T	Memperpanjang blokade neuromuskuler, mungkin penurunan kebutuhan anestesi
<i>Valproic acid</i>	Trombositopenia, penurunan Faktor VII, Faktor VIII, fibrinogen, dan protein C	Sangat terikat protein, sehingga konsentrasi bebas dari obat yang terikat protein-protein tinggi dapat meningkat seperti propofol
<i>Carbamazepine</i>	Penginduksi sitokrom P450	Penginduksi sitokrom p450 sehingga obat yang dimetabolisme oleh sistem ini dapat terpengaruh
<i>Lamotrigine</i>		Kurangi efek disosiatif pelepasan glutamat dari ketamin! berkurang
<i>Anxiolytics</i>	Sedasi, gangguan kognitif, gangguan psikomotorik, pernapasan depresi, amnesia anterograde	Interaksi obat: Kava, St John's Wart, dan jus jeruk bali, serta obat-obatan yang menghambat enzim sitokrom P450 Tindakan pencegahan anestesi: benzodiazepine mengurangi kebutuhan MAC yang mudah menguap anestesi, efek sinergis dengan propofol dan opioid
<i>Stimulants</i>	Euforia, kecemasan, insomnia, psikosis, kejang, takiaritmia, perifer penyempitan pembuluh darah, hipertensi, angina, infark miokard, dan kecelakaan pembuluh darah otak	Penipisan katekolamin endogen dan resistensi terhadap obat simpatomimetik; pertimbangkan obat vasoaktif yang bekerja langsung

Tabel 2. Rekomendasi Perioperatif

Kelas Obat	Rekomendasi Perioperatif
<i>Antidepressants</i>	✓
<i>Antipsychotics</i>	✓
<i>Lithium</i>	 Tidak dilanjutkan 72 jam sebelum operasi

<i>Valproic acid, carbamazepine, lamotrigine</i>	✓
<i>Anxiolytics</i>	✓
<i>Stimulants</i>	✓

TCA adalah pengobatan utama untuk depresi selama bertahun-tahun. Mereka juga memiliki telah terbukti meningkatkan berbagai gangguan termasuk kecemasan, sindrom nyeri, obsesif gangguan kompulsif, enuresis, insomnia, dan penarikan kokain⁷. TCA mengandung inti iminodibenzil (trisiklik), dan mekanisme kerja utamanya adalah melalui serotonin dan penghambatan pengambilan kembali norepinefrin⁸. Perbedaan halus dalam hasil strukturnya dalam variabilitas yang signifikan dalam efek fisiologisnya. Misalnya, beberapa TCA memiliki efek terutama pada pengambilan kembali serotonin, sementara yang lain bertindak terutama melalui norepinefrin⁷. Demikian pula, TCA tertentu sangat antikolinergik (misalnya, imipramine), sementara yang lain kurang begitu (desipramine)⁸. Metabolisme TCA terjadi melalui sistem P450 dengan variabilitas dalam Penghambatan enzim CYP⁹.

Efek samping TCA dapat menjadi signifikan dan bervariasi tergantung pada obat tertentu. Efek antikolinergik paling tinggi pada amitriptilin dan termasuk sedasi, retensi urin, konstipasi, pengosongan lambung yang berkepanjangan, mulut kering, penglihatan kabur, kebingungan, dan delirium^{6,7} (Tabel 1). Sebagai hasil dari efek antiaritmia Kelas I antimuskarinik dan seperti quinidine, TCA juga dapat menyebabkan komplikasi jantung, seperti miokard langsung depresi, takikardia, aritmia yang signifikan, perpanjangan elektrokardiogram (EKG) interval, dan perubahan kontraktilitas^{6,7}. Karena sifat antikolinergik dan depresan jantung, overdosis obat dengan TCA termasuk yang paling berbahaya⁷. TCA juga dapat menyebabkan hipotensi ortostatik, menurunkan ambang kejang, dan dapat menyebabkan hilangnya libido⁷.

Penghentian TCA secara tiba-tiba pada periode perioperatif dapat menyebabkan *cholinergic rebound withdrawal symptoms* termasuk malaise, rinorea, dan sakit perut^{7,10}. Mengingat profil efek samping yang signifikan dan tolerabilitas yang lebih rendah, TCA tidak lagi menjadi lini pertama antidepresan⁸.

Dalam perioperatif, perhatian khusus harus diberikan kepada pasien dengan komorbiditas jantung yang sudah ada sebelumnya (aritmia, kelainan konduksi, dan penyakit jantung iskemik), dan elektrokardiogram pra operasi harus dilakukan mengingat risiko perpanjangan QT^{6,11}. Pada pasien dengan riwayat kejang atau gagal ginjal, harus berhati-hati dikonsumsi dengan kombinasi TCA dengan obat penurun ambang kejang lainnya seperti meperidin¹¹. Demikian pula, sindrom serotonin dapat terjadi ketika TCA dikombinasikan dengan obat peningkat serotonin lainnya seperti opioid fenilpiperidin (meperidin, metadon, dan fentanil), tramadol, ondansetron, metoklopramid, metronidazol, antipsikotik generasi kedua, dan St John's wort⁹. Tiga serangkai serotonin sindrom terdiri dari perubahan status mental seperti agitasi dan kebingungan, otonom ketidakstabilan otonom termasuk hipertermia dan variabilitas hemodinamik, dan kelainan neuromuskuler seperti hiperrefleksia dan kekakuan⁹. Karena penghambatan norepinefrin reuptake, ada juga risiko respons berlebihan terhadap vasopresor yang bekerja secara tidak langsung dan stimulasi simpatis^{6,11}. Mengingat sifat simpatomimetik, ketamin, pancuronium, meperidin, dan anestesi lokal yang mengandung epinefrin harus dihindari pada pasien yang menggunakan TCA^{6,12}.

Hipotensi juga mungkin terjadi melalui penipisan katekolamin kronis dan depresi jantung yang diinduksi oleh agen anestesi ⁶. Dosis kecil vasopresor yang bekerja langsung, seperti fenilefrin, adalah pengobatan utama daripada vasopresor yang bekerja secara tidak langsung, seperti efedrin ⁶. Terakhir, pasien yang menggunakan TCA mungkin mengalami peningkatan konsentrasi alveolar minimal (MAC) atau total kebutuhan anestesi karena peningkatan katekolamin otak. Sebaliknya, bila digunakan dalam bersamaan dengan agen antikolinergik yang bekerja secara terpusat seperti atropin dan skopolamin, pasien-pasien ini berisiko tinggi mengalami delirium pasca operasi ⁶.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors

SSRI dan SNRI sering ditoleransi dengan baik dan sering dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk depresi ⁶. Mereka juga telah digunakan untuk gangguan kecemasan dan panik, bulimia, gangguan stres pascatrauma, dan gangguan obsesif-kompulsif ⁶. SSRI termasuk fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, dan escitalopram. SSRI menghambat Enzim CYP-450 (paling sedikit dengan citalopram dan escitalopram), dengan antikolinergik minimal (tertinggi dengan paroxetine), efek sedatif, dan hipotensi ortostatik. SNRI termasuk desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, dan levomilnacipran. Karena keduanya sifat serotonergik dan noradrenergik, SNRI juga telah digunakan untuk mengobati rasa sakit dan inkontinensia stres ⁷.

Kelompok antidepresan ini memiliki profil efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan TCA dan MAOI karena sedikit atau tidak ada aktivitas antikolinergik atau aktivitas jantung dan memiliki penurunan risiko overdosis yang fatal. Efek samping utama dari SSRI termasuk sakit kepala, mual, tinnitus, agitasi, insomnia, dan efek samping seksual termasuk disfungsi ereksi dan disorgasmia ^{6,7}. (Tabel 1). Efek samping SNRI terdiri dari hipertensi sekunder akibat penghambatan reuptake norepinefrin, takikardia, disfungsi seksual, midriasis, penyempitan saluran kemih, mulut kering, pusing, dan sedasi ^{7,10}. Obat SSRI dan SNRI biasanya dilanjutkan saat perioperatif, karena penghentian yang cepat dapat menyebabkan gejala putus obat seperti pusing, gelisah, agitasi, pusing, malaise, disforia, dan jarang gejala ekstrapiramidal ⁷.

Meskipun signifikansi klinisnya tidak jelas, penting untuk dicatat bahwa SSRI dan SNRI dapat menyebabkan perdarahan abnormal akibat perubahan kadar serotonin trombosit ¹³. Metaanalisis oleh Laporte dkk. menemukan peningkatan risiko perdarahan sebesar 36% pada pasien-pasien ini ¹³. Beberapa mekanisme tampaknya berkontribusi terhadap risiko ini termasuk penyumbatan kalsium trombosit, penghambatan sintase oksida nitrat, penurunan faktor trombosit, dan berkurangnya aktivasi trombosit sekunder akibat penurunan ekspresi reseptor membrane ¹³. Sertraline dan citalopram memiliki risiko perdarahan bedah paling rendah ketika digunakan dengan warfarin ⁷. Seperti disebutkan di atas, sindrom serotonin dapat terjadi dengan obat-obatan ini bila digunakan secara berlebihan atau bila dikombinasikan dengan obat serotonergik lainnya. Pertimbangan khusus harus juga harus diberikan pada kontrol tekanan darah mengingat kemungkinan efek hipertensi dari SNRI. Citalopram dapat meningkatkan interval QT pada dosis tinggi, dan venlafaxine mungkin lebih besar risiko aritmia pada overdosis ⁷. Terakhir, kadar berbagai obat termasuk antiaritmia obat, benzodiazepin, dan obat penghambat neuromuskuler dapat meningkat karena karena penghambatan enzim sitokrom-P450 ¹².

Penghambat Monoamine Oksidase

Meskipun pernah dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk depresi, MAOI sekarang dicadangkan untuk depresi yang resisten karena profil toksisitas dan pembatasan diet ^{6,7,10}. MAOI bekerja dengan menghambat deaminasi oksidatif amina, sehingga meningkatkan konsentrasi substrat MAO termasuk norepinefrin, serotonin, dan dopamin ^{6,10}. Isoenzim Tipe A (MAO-A) selektif untuk serotonin, dopamin, dan norepinefrin, sedangkan isoenzim Tipe B (MAO-B) selektif untuk dopamin dan feniletilamina [6]. Di antara MAOI ireversibel nonselektif adalah fenelzine, isocarboxazid, dan tranylcypromine, yang diindikasikan pada depresi refraktori ^{6,10}.

Efek samping MAOI adalah terjadi akibat dari perubahan konsentrasi neurotransmitter, serta efek antikolinergik ¹⁰. Ini termasuk agitasi, hipotensi ortostatik, kejang otot, kejang, parestesia, peningkatan enzim hati, retensi urin, penyakit kuning, mual, insomnia, disfungsi seksual, dan efek simpatomimetik seperti takikardia dan tremor ^{6,7,10,11} (Tabel 1). Salah satu komplikasi yang paling mengkhawatirkan dari penggunaan MAOI adalah krisis hipertensi. MAOI mengurangi degradasi monoamine dari tyramine, yang menghasilkan dalam kelebihan tyramine yang menggantikan monoamina yang tersimpan (dopamin, norepinefrin, dan epinefrin) dari vesikula presinaptik dan menyebabkan krisis hipertensi. Hal ini dapat terjadi setelah konsumsi makanan yang mengandung tyramine, dan dengan demikian, pasien harus menghindari makanan yang mengandung tyramine, seperti keju, anggur, kacang fava, dan alpukat ¹⁰. Selain itu, obat-obatan yang mengandung fenilpropanolamin, fenilefrin, dekstrometorfan, pseudoefedrin, serta obat-obatan yang berpotensi meningkatkan serotonin yang mengarah untuk sindrom serotonin harus dihindari ^{6,7}. MAOI sering dilanjutkan perioperatif karena periode tapering yang panjang, kemungkinan peningkatan ide bunuh diri, dan penarikan gejala agitasi, disfungsi kognitif, dan sakit kepala [^{8,12}].

Selama operasi, tekanan darah harus dipantau dengan hati-hati karena adanya risiko hipotensi ortostatik dan krisis hipertensi dengan respons berlebihan terhadap simpatomimetik. Penempatan jalur arteri dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan komorbiditas lain (misalnya, jantung) sesuai dengan kebijaksanaan ahli anestesi. Kerja tidak langsung obat simpatomimetik dan ketamin harus dihindari ^{9,12}. Dosis kecil vasopresor yang bekerja langsung seperti fenilefrin harus digunakan jika terjadi hipotensi ^{6,12}. Meperidin dikontraindikasikan pada pasien yang menggunakan MAOI karena risiko sindrom serotonin ^{6,9,12}. Perhatian juga harus digunakan dengan pemberian opioid, khususnya opioid fenilpiperidin yang telah dibahas sebelumnya. Analgesia multimodal harus digunakan, dengan blok regional (anestesi lokal tanpa epinefrin) bila diperlukan untuk menghindari hiperpireksia yang diinduksi opioid pada pasien yang menggunakan MAOI ^{11,12}. Phenelzine telah terbukti menurunkan kolinesterase plasma dan karenanya dapat memperpanjang blokade neuromuskuler dengan suksinilkolin dan mivakurium ⁶. Terakhir, persyaratan MAC meningkat sekunder akibat peningkatan norepinefrin yang bersirkulasi, dan direkomendasikan lebih besar kedalaman anestesi dipertahankan mengingat risiko stimulasi simpatis ¹².

Antidepresan Lainnya

Banyak antidepresan atipikal lainnya yang dapat digunakan oleh pasien yang datang ke ruang operasi. Antidepresan atipikal termasuk SNRI generasi kedua, norepinefrin dan penghambat reuptake dopamin (NDRI), antagonis serotonin dan penghambat reuptake (SARI), atau kombinasi inhibitor reuptake dan penghambat reseptor (CRIB), seperti bupropion, trazodone, nefazodone, venlafaxine, vilazodone, dan vortioxetine¹². Nefazodone menghambat isoenzim sitokrom P450 3A4 dan oleh karena itu dapat menyebabkan perpanjangan QT dan takiaritmia dan telah dikaitkan dengan gagal hati.

Beberapa obat memiliki interaksi dan tindakan pencegahan yang serupa dengan MAOI yang tercantum di atas, dengan efek samping yang paling umum adalah hipertensi dan hiperpireksia¹². Demikian pula, penggunaan kombinasi dengan MAOI dikontraindikasikan dengan obat-obat ini.

Antipsikotik

Obat antipsikotik (APD) adalah kelompok obat yang terutama digunakan untuk pengobatan skizofrenia dan penyakit bipolar. APD diklasifikasikan terutama ke dalam dua kelompok, obat antipsikotik tipikal dan atipikal. Perbedaan ini tergantung pada kemampuan mereka untuk menyebabkan efek samping ekstrapiramidal dan tardive dyskinesia, yang lebih kecil kemungkinannya pada atipikal kelompok¹². Mekanisme kerja APD yang khas adalah dengan blokade reseptor D2 dopamin otak pascasinaps. Obat ini efektif dalam mengobati positif gejala yang terkait dengan skizofrenia seperti halusinasi dan delusi, namun, relatif tidak efektif dalam mengobati gejala negatif, yang meliputi pengaruh tumpul, penurunan motivasi, asosialitas, berkurangnya pengalaman kesenangan, dan berkurangnya kuantitas jumlah kata yang diucapkan. Hingga 60% pasien dengan skizofrenia mungkin memiliki gejala negatif yang relevan secara klinis yang membutuhkan pengobatan

APD generasi kedua atau atipikal memiliki insiden yang lebih rendah dari sisi ekstrapiramidal efek. Sebagian besar APD atipikal memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk pengikatan reseptor serotonin 5HT₂ daripada reseptor dopamin D₂, yang berbeda dengan APD tipikal yang lebih disukai mengikat reseptor dopamin D₂¹². Ini mungkin menjelaskan berkurangnya kejadian efek samping ekstrapiramidal yang terlihat dengan penggunaan APD atipikal.

Penyerapan setelah asupan oral sangat bervariasi di antara berbagai APD. Sebagian besar obat ini menjalani metabolisme first-pass yang ekstensif oleh hati, menghasilkan variable ketersediaan hayati. Terdapat variasi yang nyata dalam pengikatan protein dan volume distribusi di antara populasi pasien, yang menyebabkan kesulitan dalam memprediksi kadar obat dalam serum. APD terutama dimetabolisme oleh sistem sitokrom P450 dan oleh karena itu tunduk pada interaksi obat yang signifikan dengan adanya penurunan fungsi hati dan dengan obat yang dapat menginduksi atau menghambat enzim sistem sitokrom P450¹². Satu yang terkenal pengecualian adalah APD atipikal, paliperidone, yang terutama diekskresikan tidak berubah melalui ginjal, dan hanya sebagian kecil obat yang dinonaktifkan oleh enzim hati. Enzim sitokrom P450 CYP3A4 dan CYP2D6 telah terlibat dalam metabolisme paliperidone¹². Pembersihan berbagai APD berkisar dari 6 jam hingga 4 hari. Genetik pleomorfisme dalam CYP2D6 telah ditemukan terkait dengan variasi yang signifikan tingkat pembersihan beberapa APD⁶.

APD umumnya memiliki afinitas tambahan untuk sub tipe reseptor neurotransmitter lainnya ⁶. Ini termasuk serotonin lain (5-HT1A, 5-HT2C, 5-HT6, dan 5-HT7), dopamine (D1, D3, dan D4), histamin (H1), muskarinik (M1, M2, M3, M4, dan M5), dan reseptor adrenergik (α_1 dan α_2) dengan antikolinergik, hipotensi, obat penenang, dan metabolisme yang dihasilkan efek samping. Insiden efek samping sangat bervariasi di sejumlah besar dari APD tipikal dan atipikal. Misalnya, antipsikotik atipikal memiliki sisi metabolik efek metabolik dengan yang paling umum adalah Diabetes Melitus Tipe 2, terutama dengan clozapine dan olanzapine (Tabel 1).

Baik APD tipikal maupun atipikal telah ditemukan terkait dengan peningkatan kejadian kematian jantung mendadak. Obat-obatan ini memblokir arus kalium repolarisasi dan memperpanjang interval QT yang berpotensi menyebabkan aritmia ventrikel dan henti jantung ⁶. Torsade de pointes telah dilaporkan dengan penggunaan APD tipikal dan atipikal. The APD tipikal yang terkait dengan risiko terbesar perpanjangan interval QT adalah thioridazine, haloperidol, klorpromazin, haloperidol, dan pimozid. Di antara APD atipikal, iloperidone, quetiapine, dan ziprasidone telah terbukti menyebabkan signifikan secara klinis peningkatan QTc. Perhatian harus disarankan dengan penggunaan obat lain secara bersamaan yang memiliki kecenderungan untuk memperpanjang interval QT. Evaluasi pra operasi harus mencakup elektrokardiogram untuk menentukan adanya perpanjangan QT

APD berdasarkan efek blokade alfa-adrenergik dapat menyebabkan hipotensi ortostatik [31]. Hal ini mungkin lebih sering terjadi pada pasien dengan disfungsi otonom, hipovolemia, dan penggunaan obat antihipertensi vasodilatasi secara bersamaan. Di antara obat antipsikotik yang khas, hipotensi ortostatik paling sering terjadi pada thioridazine dan klorpromazin. APD atipikal yang umumnya dikaitkan dengan hipotensi ortostatik termasuk clozapine, iloperidone, quetiapine, dan paliperidone

Klorpromazin dan thioridazon memiliki tingkat antagonisme reseptor histamin H1 yang tinggi dan dapat sangat membius ⁶. APD atipikal (kecuali pimavanserin) menyebabkan sedasi pada tingkat yang berbeda-beda karena efek pemblokiran reseptor histamin H1. Baik APD tipikal maupun atipikal (risiko tertinggi dengan clozapine) telah ditemukan mengurangi ambang kejang tetapi belum dikaitkan dengan kejang yang baru terjadi. Perhatian harus digunakan dengan pemberian obat lain secara bersamaan yang mungkin mengurangi ambang kejang.

Sindrom ganas neuroleptik (NMS) adalah keadaan darurat yang mengancam jiwa yang terkait dengan penggunaan agen antipsikotik. Baik APD tipikal maupun atipikal telah terlibat, meskipun lebih sering terlihat pada agen yang sebelumnya disebut agen neuroleptik seperti haloperidol dan fluphenazine. Faktor risiko yang paling penting adalah riwayat NMS sebelumnya. NMS adalah ditandai dengan adanya perubahan status mental, kekakuan, demam, dan disautonomia. NMS dapat terjadi setelah dosis tunggal awal obat atau dapat bermanifestasi bertahun-tahun setelahnya pengobatan dengan obat yang sama dengan dosis yang sama. Patogenesis NMS tidak diketahui dan diagnosis dibuat dengan adanya tanda-tanda klinis saat menggunakan APD dan pengecualian dari kondisi lain. Diagnosis banding termasuk sindrom serotonin dan ganas hipertermia (Tabel 4). Pengobatannya meliputi penghentian APD, terapi suportif, dan, dalam kasus yang lebih parah, dantrolene, bromocriptine, amantadine, dan benzodiazepin dapat dipertimbangkan dipertimbangkan ⁶. Terapi elektrokonvulsan juga terbukti efektif dalam beberapa kasus refrakter terhadap perawatan medis.

Efek samping antikolinergik terlihat pada APD tipikal dan atipikal pada tingkat yang berbeda-beda. Di antara APD atipikal, efek samping ini lebih sering terjadi pada klorpromazin tetapi sangat jarang terjadi pada risperidone. Gejalanya termasuk mulut kering, penurunan air liur, penurunan sekresi bronkus (risiko penyumbatan lendir bronkus), pelebaran pupil (risiko glaukoma sudut tertutup), takikardia (yang dapat menyebabkan angina atau infark miokard), sembelit, ketidakmampuan untuk mengosongkan kandung kemih, dan efek sentral seperti kehilangan memori dan kebingungan ⁶.

Peningkatan yang signifikan dalam kejadian kebingungan dan agitasi dilaporkan Ketika APD dihentikan selama 72 jam dibandingkan dengan pasien yang melanjutkan APD hingga hari pembedahan. Oleh karena itu, penghentian APD secara rutin sebelum pembedahan tidak dianjurkan meskipun ada kecenderungan efek samping seperti yang dijelaskan di atas

Tabel 3. Tatalaksana

	Faktor Penyebab	Tanda/ Gejala	Tatalaksana
<i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i>	Obat anti-dopaminergik (misalnya, antipsikotik, metoklopramid) Penghentian tiba-tiba dari obat dopaminergik (Levodopa)	-Kekakuan otot, hipertermia, ↑CK, mioglobinuria, ↑HR, diaforesis, ↑sekresi, tremor, AMS, kemih inkontinensia. -korea, akinesia, opisthotonos, trismus, blepharospasm, dan krisis okulogi	-Hentikan agen yang menyinggung (atau memulai kembali obat jika obat dopaminergik penarikan obat dopaminergik) -Hidrasi agresif jika ↑CK -Jika parah, bromokriptin atau dantrolene. -Dinginkan pasien
<i>Malignant Hyperthermia</i>	Dominan autosomal Dipicu oleh suksinilkolin dan anestesi yang mudah menguap	Hipertermia, kekakuan otot, ↑CK, mioglobinuria, ↑HR, ↑Produksi CO ₂ , takipnea, sistem saraf simpatik aktivasi berlebihan (takiaritmia dan ↑tekanan darah)	-Hentikan agen yang menyinggung. -Hiperventilasi dengan 100% O ₂ -Pemberian segera dantrolene. -Dinginkan pasien jika demam -Mengobati asidosis dan elektrolit kelainan.
<i>Serotonin syndrome</i>	Diendapkan oleh obat serotonergik	-Tiga serangkai klasik: AMS, hiperaktif otonom, dan kelainan neuromuskuler. -Ringan: hipertensi, ↑HR, diaphoresis, tremor, mioklonus, midriasis, hiperrefleksia. -Sedang: fitur ringan ditambah hipertermia, hiperaktif suara usus, agitasi, dan	Penghentian obat serotonergik. -Ringan: benzodiazepin, IV cairan -Sedang: telemetri, antagonis serotonin (siproheptadin). -Kasus yang parah: Masuk ICU dengan sedasi, kelumpuhan, dan intubasi.

		kewaspadaan tinggi. Kasus berat: ciri-ciri di atas ditambah dengan hipertermia yang memburuk, kekakuan otot, dan delirium	
Cholinergic crisis	Penggunaan AChEI yang berlebihan (pyridostigmine, neostigmine), keracunan organofosfat	-Reseptor muskarinik rangsangan: air liur, ↓HR, lakrimasi, kemih frekuensi/kekerapan buang air kecil, diare, Kram saluran cerna, emesis, dan miosis. -Reseptor kolinergik stimulasi: otot fasikulasi, kelemahan, otot pernapasan kelemahan, ↑HR, ↑BP. -Stimulasi SSP: kejang, koma, ataksia, bicara cadel, agitasi.	-Hentikan agen yang menyinggung. -Amankan jalan napas jika GCS < 8, sekresi berlebih, pernapasan kelemahan otot -Atropin untuk membalikkan efek muskarinik. -Pralidoksim jika keracunan organofosfat

Mood Stabilizers

Mood Stabilizers diresepkan untuk pasien yang didiagnosis dengan gangguan bipolar, yang yang mempengaruhi sekitar 2% populasi dunia ⁸. Gangguan bipolar adalah sekelompok kondisi yang parah dan kondisi kronis yang meliputi Bipolar I, yang ditandai dengan sindrom, episode manik dan bipolar II, ditandai dengan episode hipomanik dan episode depresi berat ⁸. Untuk menstabilkan perubahan suasana hati ini, pasien dapat menggunakan monoterapi atau diresepkan kombinasi obat. Karena *Mood Stabilizers* dapat memiliki dampak yang signifikan pada anestesi pertimbangan anestesi untuk *Mood Stabilizers* yang paling sering diresepkan akan dijelaskan, termasuk litium, asam valproat, karbamazepin, dan lamotrigine

Lithium

Lithium adalah pengobatan standar emas karena antimanik, antidepresan, dan efek antisuisida ⁸. Mekanisme kerja litium masih kurang dipahami. Satu mekanisme yang diusulkan adalah bahwa sebagai logam alkali dan kation monovalen, lithium meniru natrium dan memasuki sel selama depolarisasi. Hal ini menghasilkan pengurangan pelepasan neurotransmitter baik di pusat maupun di sistem saraf perifer. Lebih lanjut penelitian terbaru menunjukkan bahwa lithium memiliki faktor pelindung saraf dengan menghambat reseptor NMDA. Hipotesis lain adalah bahwa lithium menyebabkan penghambatan GSK3 dan penipisan inositol dengan menghambat IMPase.

Meskipun lithium adalah pengobatan pilihan, ia memiliki jendela terapi yang sempit dengan kadar serum optimal sekitar 0,6-1,2 mmol/L ⁸. Dosis biasanya berkisar dari 600-1200 mg setiap hari, tetapi variasi dapat terjadi tergantung pada berat badan atau gejala. Kapan kadar serum melebihi 1,5 mmol/L, toksisitas litium terjadi, mengakibatkan kebingungan, sedasi, kelemahan otot, tremor, dan bicara cadel. Karena litium diekskresikan

melalui ginjal, dehidrasi, diuretik, dan gangguan ginjal dapat memperburuk risiko toksisitas. Mengingat bahwa ketidakstabilan hemodinamik perioperatif dapat berdampak buruk pada fungsi ginjal, maka dianjurkan untuk menghentikan litium sebelum operasi. Waktu paruh litium adalah 24-37 jam, dan, oleh karena itu, litium harus dihentikan 72 jam sebelum pembedahan. Lithium tidak memiliki efek penarikan apa pun setelah dihentikan. Jika litium dilanjutkan, obat yang mengubah pembersihan ginjal harus dihindari. Obat antiinflamasi nonsteroid dapat meningkatkan tingkat litium rata-rata sebesar 10-25%. Selanjutnya, stimulasi produksi urin dengan diuretik tiazid harus dihindari karena dapat mengurangi klirens ginjal litium⁸

Perioperatif, elektrokardiogram harus dipantau secara ketat karena simpul sinus disfungsi simpul sinus, blok atrioventrikular, perubahan gelombang T, hipotensi, dan iritabilitas ventrikel dapat terjadi dengan toksisitas. Selain itu, pemantauan neuromonitoring empat jalur juga penting, karena litium dapat memperpanjang blokade neuromuskuler⁸. Karena batang otak yang menghalangi litium pelepasan norepinefrin, epinefrin, dan dopamin, ada pengurangan persyaratan MAC.

Mood Stabilizers Lainnya

Untuk mengobati episode manik akut, asam valproat (VPA) sering diresepkan⁶. VPA adalah antikonvulsan dan penstabil suasana hati. Ini meningkatkan efek penghambatan asam gammaaminobutyric (GABA), mengurangi penembakan neuron berulang, dan mengurangi penghambatan dan eksitasi dalam jaringan saraf⁶. VPA dapat dilanjutkan perioperatif, tetapi jika itu dihentikan, itu tidak memiliki efek penarikan. Karena VPA sangat terikat dengan plasmaprotein, hal ini dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi bebas obat lain yang sangat terikat dengan plasmaprotein. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan dosis propofol mungkin berkurang pada pasien yang menggunakan VPA. Kekhawatiran perioperatif lainnya pada pasien yang menggunakan VPA adalah koagulopati. VPA menurunkan jumlah trombosit dan menurunkan Faktor VII, Faktor VIII, fibrinogen, fibrinogen, dan kadar protein C.

Karbamazepin juga efektif dalam mengobati episode manik akut. Ini bertindak dengan mencegah penembakan berulang dengan memblokir saluran natrium yang tidak aktif. Karbamazepin dapat dilanjutkan perioperatif; Namun, karbamazepin adalah penginduksi sitokrom sistem p450 (Cyp450). Oleh karena itu, efek obat yang dimetabolisme oleh Cyp450 sistem dapat dikurangi, termasuk pemblokiran neuromuskuler amino-steroid nondepolarisasi agen. Pasien yang menggunakan karbamazepin akan memiliki durasi yang jauh lebih pendek blokade neuromuskuler, yang membutuhkan dosis neuromuskuler yang lebih sering atau lebih tinggi agen penghambat neuromuskuler

Koagulopati juga menjadi perhatian dengan karbamazepin karena dapat menyebabkan trombositopenia, leukopenia, dan anemia aplastik. Oxcarbazepine adalah obat anti-epilepsi generasi kedua yang dapat digunakan untuk mengobati gangguan bipolar. Ini adalah penginduksi enzim hati yang lebih lemah dibandingkan dengan karbamazepin tetapi masih bisa secara klinis signifikan.

Beberapa obat telah terbukti efektif dalam mencegah mania dan depresi. Lamotrigin, secara teknis merupakan antikonvulsan, diresepkan untuk perawatan pengobatan bipolar, tetapi lebih baik dalam mengobati dan mencegah depresi bipolar daripada mania. Mekanisme kerjanya mungkin karena menghambat saluran natrium dan kalsium di neuron

presinaptik, sehingga menstabilkan membran saraf. Ini mengurangi pelepasan glutamat dan meningkatkan pelepasan GABA. Karena mengurangi pelepasan glutamat, ketamin efek anestesi disosiatif dapat dikurangi.

Meskipun pasien gangguan bipolar dapat diresepkan berbagai obat antidepresan, antipsikotik, dan antiepilepsi untuk mengendalikan gejalanya, obat yang paling umum yang paling umum diresepkan adalah litium, asam valproat, karbamazepin, dan lamotrigin. VPA, karbamazepin, oxcarbazepine, dan lamotrigin dapat dilanjutkan pada periode perioperative periode⁸. Namun, litium harus dihentikan karena peningkatan risiko toksisitas ketika pembersihan ginjal terganggu.

Anxiolytics

Setelah antidepresan, ansiolitik adalah obat psikotropika kedua yang paling banyak diresepkan. Meskipun pasien biasanya diresepkan barbiturat untuk mengatasi kecemasan, kelas obat ini sebagian besar telah digantikan oleh benzodiazepin. Kedua kelas Kedua kelas obat psikotropika tersebut dapat memiliki pertimbangan anestesi yang penting.

Benzodiazepin

Benzodiazepin bekerja di sistem saraf pusat (SSP) dengan mengikat reseptor GABA-A reseptor dan kemudian meningkatkan frekuensi pembukaan klorida terkait saluran. Potensiasi arus klorida di SSP menghasilkan hiperpolarisasi neuron dan mengurangi rangsangan. Benzodiazepin sangat larut dalam lemak dan dengan cepat memasuki SSP, menghasilkan onset aksi yang cepat. Efek utama dari obat-obatan ini termasuk sedasi, amnesia anterograde, ansiolisis, dan anti-kejang aktivitas. Benzodiazepin dapat menyebabkan depresi miokard dan hipotensi Ketika diberikan bersama dengan opioid. Benzodiazepin menurunkan respons ventilasi terhadap karbon dioksida; Namun, ini biasanya tidak signifikan secara klinis kecuali jika dikombinasikan dengan yang lain depresan pernapasan. Di otak, benzodiazepin mengurangi aliran darah otak dan tekanan intrakranial. Metabolisme benzodiazepin terjadi di hati melalui oksidasi mikrosomal dan konjugasi glukuronida, dan metabolitnya terutama diekskresikan dalam urin⁸.

Secara klinis, benzodiazepin memiliki berbagai kegunaan termasuk kecemasan, gangguan panik, insomnia, kejang otot, penghentian alkohol, dan sebagai terapi yang gagal untuk kejang. Namun, obat-obatan ini biasanya dicadangkan untuk penggunaan jangka pendek atau tambahan karena kekhawatiran akan ketergantungan obat, toleransi, penarikan, dan potensi penyalahgunaan⁶. Dalam pengaturan perioperatif, benzodiazepin digunakan untuk ansiolisis pra operasi, sedasi, induksi anestesi, dan penekanan aktivitas kejang. Sisi umum efek termasuk sedasi, gangguan kognitif, gangguan psikomotorik, dan, pada kasus yang parah kasus yang parah, depresi pernapasan. Mengingat tingginya risiko gangguan kognitif dengan penggunaan benzodiazepin pada orang tua, penggunaannya harus dihindari pada individu yang berusia di atas 65 tahun. Delirium pasca operasi adalah komplikasi serius setelah anestesi, dengan insiden tertinggi pada pasien usia lanjut dan pasien dengan gangguan kognitif. Premedikasi dengan benzodiazepin sebelum operasi dikaitkan dengan insiden yang lebih tinggi delirium pasca operasi (rasio odds 3,0) dengan hubungan yang bergantung pada dosis (setiap mg midazolam yang diberikan dikaitkan dengan peningkatan risiko delirium pasca operasi hingga 8%). Oleh karena itu, obat ini harus dihindari pada pasien yang diketahui berada pada peningkatan risiko delirium pasca operasi⁶.

Perioperatif, benzodiazepin memiliki potensi untuk berinteraksi dengan obat lain yang umum yang umum digunakan untuk induksi dan pemeliharaan anestesi. Propofol, yang sering obat yang sering digunakan untuk induksi dan pemeliharaan anestesi, mengurangi pembersihan IV midazolam sebesar 37% melalui penghambatan CYP3A4. Demikian pula, fentanil, yang sering digunakan dalam periode perioperatif, mengurangi klirens midazolam sebesar 30%. Lebih lanjut, benzodiazepin menurunkan kebutuhan MAC dari anestesi yang mudah menguap sebanyak ⁶. Dalam Selain interaksi farmakokinetik, terdapat interaksi obat farmakodinamik yang penting untuk dipertimbangkan secara perioperatif. Misalnya, propofol dan midazolam dapat bekerja secara sinergis untuk hipnosis dan menghilangkan gerakan sebagai respons terhadap rangsangan berbahaya. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh mekanisme kerja yang sama dari kedua obat ini melalui kompleks reseptor GABA-A. Selain itu, interaksi antara benzodiazepin dan opioid dianggap sinergis.

Secara keseluruhan, penggunaan benzodiazepin akut versus kronis memiliki implikasi yang berbeda untuk kebutuhan anestesi. Penggunaan akut mengurangi kebutuhan anestesi, sementara penggunaan kronis, seperti pada pasien dengan penyalahgunaan zat benzodiazepin, meningkatkan kebutuhan anestesi ⁶. Terlepas dari berbagai interaksi obat ini, disarankan agar pasien yang menjalani pengobatan benzodiazepin sebelum operasi melanjutkan pengobatan perioperatif. Karena benzodiazepin adalah salah satu obat yang paling sering diresepkan di seluruh dunia dan penyalahgunaan benzodiazepin adalah masalah kesehatan masyarakat global yang terus berkembang dengan sekitar 2% dari populasi menyalahgunakan benzodiazepin, pasien harus ditanyai dengan cermat riwayat penggunaan benzodiazepin yang diresepkan dan yang tidak diresepkan. Selanjutnya, anestesi penyedia anestesi harus memperhatikan dengan seksama daftar obat pra operasi pasien, termasuk suplemen herbal. Suplemen seperti kava, St John's wort, dan jus jeruk bali dapat berinteraksi dengan benzodiazepin, serta obat-obatan yang menghambat enzim sitokrom P450, karena banyak benzodiazepin adalah substrat CYP3A4 atau CYP219.

Penting juga untuk mengenali bahwa penghentian benzodiazepin dapat terjadi setelah dosis tunggal atau dengan penggunaan kronis ⁸. Penghentian benzodiazepin dimanifestasikan secara klinis oleh kecemasan, insomnia, dan tremor. Penghentian benzodiazepin secara tiba-tiba pada pasien yang telah memakainya selama lebih dari sebulan dapat menyebabkan kejang yang mengancam jiwa, mengigau, dan bahkan kematian. Oleh karena itu, benzodiazepin tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba sebelum operasi. Pengobatan penghentian benzodiazepin terdiri dari perawatan simptomatik dan pemberian benzodiazepin secara bertahap.

Barbiturat

Barbiturat bekerja dengan cara yang mirip dengan benzodiazepin yang bekerja di SSP dengan mengikat ke situs yang berbeda pada reseptor GABA-A, mempotensiasi arus klorida melalui saluran terkait. Namun, berbeda dengan benzodiazepin, obat-obatan ini meningkatkan durasi pembukaan saluran. Penggunaan klinis untuk barbiturat meliputi mengurangi tekanan intrakranial (ICP), perlindungan saraf dari iskemia fokal, induksi anestesi, dan intubasi urutan cepat. Namun, propofol sebagian besar telah menggantikan barbiturat sebagai pilihan yang lebih sering digunakan untuk induksi anestesi ⁶. Barbiturat juga digunakan dalam pengaturan perawatan kritis untuk mengobati status epileptikus refrakter jika benzodiazepin dan propofol telah gagal. Struktur kimia obat memiliki

implikasi untuk aktivitas obat dan penggunaan klinis. Sebagai contoh, gugus fenil pada karbon C5 fenobarbital memberikan aktivitas antikonvulsan. Sebaliknya, gugus metil dalam metohexital tidak antikonvulsif, membuat obat ini berguna untuk anestesi dalam terapi elektrokonvulsif (ECT). Benzodiazepin sebagian besar telah menggantikan barbiturat dalam penggunaannya untuk ansiolisis dan sedasi perioperatif. Sebagian besar barbiturat mengalami metabolisme hati, kecuali untuk thiopental, yang dieliminasi melalui ekskresi ginjal.

Seperti halnya benzodiazepin, penggunaan barbiturat akut akan menurunkan kebutuhan anestesi, sementara penggunaan kronis meningkatkan kebutuhan anestesi⁶. Dibandingkan dengan benzodiazepin, barbiturat menghasilkan tingkat depresi pernapasan dan hipotensi yang lebih besar. Hipotensi pada dasarnya terjadi karena vasodilatasi perifer. Namun, terlepas dari penurunan ini tekanan darah setelah pemberian bolus, curah jantung biasanya dipertahankan oleh takikardia kompensasi dan peningkatan kontraktilitas miokard dari baroreseptor mekanisme kompensasi. Perhatian harus diberikan saat memberikan dosis bolus barbiturat dalam situasi di mana respons baroreseptor mungkin tumpul atau tidak ada, seperti pada hipovolemia, tamponade jantung, blokade beta-adrenergik, jantung kongestif gagal jantung kongestif, dan radiasi serviks pada pasien dengan riwayat kanker kepala dan leher.

Dalam kasus ini, curah jantung dan tekanan darah dapat turun secara dramatis karena penurunan kemampuan untuk mengimbangi efek vasodilatasi perifer. Efek klinik lainnya termasuk vasokonstriksi serebral yang mengakibatkan penurunan TIK, pengurangan serebral kebutuhan oksigen, dan pengurangan aliran darah hati dan ginjal. Barbiturat meningkatkan produksi porfirin melalui stimulasi aminolevulinic synthetase dan oleh karena itu tidak boleh diberikan pada pasien dengan porfiria intermiten akut⁶.

Kontraindikasi lain adalah pada pasien dengan status asthmaticus, karena barbiturat secara tidak sempurna menekan respons jalan napas terhadap laringoskopi dan intubasi dan dapat menyebabkan bronkospasme.

Mirip dengan benzodiazepin, penghentian barbiturat dapat menyebabkan kematian kejang. Gejala putus obat lainnya termasuk gugup, tremor, agitasi, dan hipotensi, yang dapat terjadi 2-8 hari setelah penghentian pengobatan. Overdosis barbiturat bermanifestasi dengan sedasi, koma, depresi pernapasan, dan hipotensi. Berbeda dengan overdosis benzodiazepin, yang dapat diatasi dengan flumazenil, tidak ada obat penawar khusus untuk barbiturat, dan overdosis dikelola dengan dukungan perawatan.

Stimulan

Stimulan sistem saraf pusat terdiri dari kelas obat yang semakin melimpah dengan kegunaan pengobatan dan rekreasi. Stimulan resep umumnya digunakan untuk mengobati narkolepsi, defisit perhatian dan gangguan hiperaktif, dan depresi. Stimulan digunakan di luar label atau untuk rekreasi untuk efek euforia, kewaspadaan, kegembiraan, dan penekanan nafsu makan. Data terbaru menunjukkan bahwa hingga 6,6% orang dewasa di Amerika Serikat

Amerika Serikat menggunakan stimulan resep pada tahun 2016⁸, sedangkan prevalensi penggunaan rekreasi stimulan, seperti kokain, "ekstasi", dan amfetamin, di Amerika Utara pada tahun 2017 berkisar antara 0.9-2.1%. Baik diresepkan atau digunakan untuk rekreasi, beberapa pasien yang menggunakan stimulan pasti akan membutuhkan anestesi, dan oleh karena itu penting untuk dipahami implikasi anestesi mereka.

Stimulan yang umum diresepkan termasuk amfetamin campuran, metilfenidat, dan modafinil. Amfetamin (misalnya, Adderall®) bertindak sebagai simpatomimetik dengan menghambat pengambilan kembali dopamin, norepinefrin, dan serotonin di korteks, inti motorik, dan sistem pengaktifan retikuler. Mereka juga dianggap mempromosikan perpindahan ini neurotransmitter ini ke dalam celah sinaptik. Methylphenidate (Ritalin®) adalah pusat yang lebih ringan stimulan sistem saraf, yang bekerja sama dengan menghambat transporter reuptake untuk norepinefrin dan dopamin. Modafinil bekerja melalui mekanisme yang terus berlanjut menghindari penjelasan tetapi kemungkinan besar memberikan efek peningkatan kesadaran yang dominan dengan menghambat transporter norepinefrin dan dopamin, atau mungkin dengan meningkatkan pelepasan histamin, glutamat, dan serotonin. Stimulan secara historis telah diresepkan untuk menurunkan berat badan (misalnya, "aminorex" dan "fen-phen") tetapi sejak itu sebagian besar telah dihapus pasar untuk profil risiko-manfaat kardiovaskular yang tidak menguntungkan, termasuk pengembangan hipertensi arteri pulmonalis dan penyakit jantung katup.

Variasi stimulan rekreasional sangat banyak, dan berkisar dari tanaman (misalnya, Khat) hingga obat-obatan yang dirancang di laboratorium (misalnya, "ekstasi"). Beberapa stimulan rekreasi yang lebih umum ditemui termasuk kokain, metamfetamin, dan MDMA (3-metoksi-4,5-metilendioksiamfetamin atau ekstasi). Masing-masing memiliki keistimewaannya sendiri; namun, pada tingkat yang berbeda-beda, semua stimulan bekerja melalui modulasi neurotransmitter norepinefrin, serotonin, dan dopamin. Secara akut, stimulan menyebabkan perasaan euforia yang mendalam dan peningkatan energi. Ulangi atau berlebihan dosis dapat menyebabkan psikosis, kecemasan, dan iritabilitas sistem saraf pusat, kadang-kadang mengakibatkan kejang. Efek kardiovaskular dapat mencakup takiaritmia, kontraksi darah perifer, hipertensi, angina, infark miokard, dan pembuluh darah otak kecelakaan ⁶. Gejala penarikan termasuk kelelahan, lekas marah, insomnia, dan paranoia, antara lain. Ada kemungkinan kecil morbiditas atau mortalitas yang parah akibat penarikan seperti yang dapat dilihat pada zat lain seperti alkohol

Terdapat bukti yang semakin banyak untuk mendukung penggunaan stimulan yang diresepkan tanpa gangguan selama periode perioperatif, bila digunakan sesuai resep ¹¹. Bahkan pasien yang menggunakan kokain, jika tidak ada keracunan akut, kemungkinan besar dapat menjalani anestesi umum yang aman anestesi umum yang aman ¹¹. Pasien harus didorong untuk menghentikan penggunaan stimulan rekreasional sebelum menjalani pembedahan elektif. Perlu dicatat bahwa pasien yang menggunakan stimulan jangka panjang mungkin telah menghabiskan cadangan katekolamin endogen dan mungkin resisten terhadap obat simpatomimetik, sehingga membutuhkan vasokonstriktor yang bekerja langsung jika diindikasikan. Dalam pengaturan stimulan akut keracunan, kebutuhan anestesi yang mudah menguap akan meningkat. Tekanan darah invasive pemantauan harus dipertimbangkan dengan potensi disritmia dan hemodinamik labilitas. Intoksikasi kokain membawa potensi komplikasi yang unik, termasuk disfungsi trombosit dan vasospasme arteri koroner ¹¹. Hipertensi dan takikardia sering terjadi dan dapat diperkuat secara khusus selama laringoskopi dan intubasi. Ada ajaran tradisional yang menyarankan penggunaan beta blocker pada toksisitas kokain dapat memperburuk koroner vasospasme dan menyebabkan cedera miokard. Teori "stimulasi alfa yang tidak ditentang" ini cedera miokard tampaknya merupakan peristiwa langka dan komplikasi yang dikaitkan dengannya kemungkinan besar hanya akibat dari efek merusak kokain.

Semua hal dipertimbangkan, itu mungkin yang terbaik adalah mengandalkan vasodilator yang dimediasi oksida nitrat, penghambat saluran kalsium, dan penghambat beta nonselektif (misalnya, labetalol), untuk mengelola ketidakstabilan hemodinamik pada kokain keracunan. Penyalahgunaan stimulan kronis dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan pelebaran kardiomiopati¹¹. Toksisitas MDMA akut, selain tanda dan gejala yang biasa dijelaskan di atas, dapat muncul dengan hiponatremia berat akibat asupan air bebas dalam jumlah besar dan peningkatan kadar hormon antidiuretik dalam pengaturan aktivitas serotonergik. Hal ini dapat menyebabkan otak edema dan kejang. Hipertermia dan rhabdomyolysis juga dapat terjadi; itu adalah tidak jelas apakah dantrolene atau clozapine membantu di luar tindakan suportif.

KESIMPULAN

Mengingat meluasnya penggunaan obat-obatan psikotropika di seluruh dunia⁵, sangat penting bagi penyedia anestesi untuk mempertahankan pengetahuan terkini tentang farmakologi, efek samping, dan efek, dan implikasi anestesi potensial dari obat-obatan psikotropika. Dalam evaluasi pra operasi, penyedia anestesi harus bertanya kepada pasien tentang riwayat psikiatri psikiatri dan melakukan riwayat penggunaan obat psikotropika secara menyeluruh. Penyedia anestesi harus ingat bahwa pasien mungkin menggunakan obat psikotropika untuk penggunaan di luar label penggunaan di luar label, seperti pengobatan nyeri kronis¹². Riwayat pengobatan menyeluruh ini harus termasuk suplemen herbal dengan efek psikotropika dan yang digunakan untuk rekreasi. Sebagai pasien yang menggunakan obat-obatan psikotropika dapat mengalami gangguan kognitif¹², maka penting untuk melibatkan anggota keluarga atau pengasuh untuk mendapatkan riwayat jaminan dan bahkan berpotensi untuk memberikan persetujuan pada kasus-kasus yang parah. Gangguan kognitif akibat psikotropika dapat menutupi kondisi medis yang serius. psikotropika dapat menutupi kondisi medis yang serius seperti stroke, overdosis obat, dan diabetes ketoasidosis. Anggota keluarga dan pengasuh dapat berperan penting dalam mengidentifikasi perubahan status mental ini. perubahan status mental dari kondisi awal.

Efek samping yang paling umum, interaksi obat, dan pertimbangan anestesi untuk untuk setiap kelas obat psikotropika dirangkum dalam Tabel 1. Penyedia anestesi harus mempertimbangkan potensi interaksi obat yang dapat terjadi ketika obat psikotropika tertentu psikotropika tertentu dikombinasikan dengan obat yang umum digunakan dalam anestesi. Setiap anestesi harus disesuaikan dengan masing-masing pasien, dengan mempertimbangkan potensi interaksi obat. Sebagai contoh, pada pasien yang menerima TCA dan MAOI, anestesi regional dapat digunakan digunakan; Namun, anestesi lokal dengan epinefrin harus dihindari karena dapat mengendap krisis hipertensi.

Komplikasi serius lainnya dapat timbul dengan kombinasi obat psikotropika dan agen anestesi, seperti kejang dengan kombinasi antidepresan trisiklik dan meperidin atau krisis hipertensi ketika vasopresor yang bekerja secara tidak langsung digunakan dengan MAOI. Bahkan ada potensi sindrom serotonin yang mengancam jiwa dengan interaksi antidepresan dengan opioid fenilpiperidin dan antiemetik yang umum digunakan seperti ondansetron dan metoklopramid. Mungkin sulit untuk membedakan sindrom serotonin dari kondisi lain yang mengancam jiwa yang terjadi perioperatif, seperti neuroleptic sindrom ganas, hipertermia ganas, dan krisis kolinergik. Gejala dan karakteristik yang membedakan kondisi-kondisi ini disorot dalam Tabel 3.

Terdapat konsekuensi yang signifikan terhadap penghentian obat psikotropika dan dengan demikian, sebagian besar obat psikotropika dapat dan harus dilanjutkan perioperative (Tabel 2). Pengecualian penting adalah lithium, yang idealnya harus dihentikan 72 jam sebelum operasi. Namun, keputusan untuk menghentikan obat psikotropika harus dipertimbangkan dengan cermat dengan mempertimbangkan risiko interaksi obat dengan anestesi, risiko gejala putus obat, dan risiko kambuh atau memburuknya kesehatan mental. Keputusan ini harus dibuat sebelum operasi bersama dengan psikiater dan tim pendukung Kesehatan psikiater dan tim pendukung kesehatan. Jika obat psikotropika dihentikan sebelum operasi, harus dibuat rencana kapan tepatnya obat tersebut dapat dimulai kembali setelah operasi harus diputuskan, dengan pertimbangan khusus jika obat oral bukan merupakan pilihan pasca operasi karena pembedahan.

Karena perubahan status mental bukanlah kejadian yang jarang terjadi setelah menerima anestesi, maka sangat penting bagi penyedia anestesi untuk mengevaluasi status mental awal pasien sebelum melakukan anestesi. Penyedia anestesi harus melibatkan anggota keluarga dan pengasuh dalam membantu mengidentifikasi perubahan status mental ini. Selanjutnya, penyedia anestesi harus mempertimbangkan apakah obat psikotropika itu sendiri, penghentian obat, atau obat interaksi obat psikotropika dengan obat anestesi berkontribusi terhadap mengubah status mental.

Sebagai kesimpulan, manajemen pasien yang menggunakan obat psikotropika pada periode perioperatif melibatkan pendekatan multidisiplin dan harus melibatkan pasien, keluarga, dan tim pendukung kesehatan mental. Sebagian besar obat psikotropika harus dilanjutkan selama perioperatif dan hanya dihentikan setelah berdiskusi dengan pasien dan dan penyedia layanan kesehatan mental dan dengan rencana definitif kapan harus melanjutkan pengobatan. Penyedia anestesi harus mendapatkan riwayat penggunaan obat psikotropika secara menyeluruh dan menyesuaikan anestesi untuk meminimalkan potensi interaksi obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rehm, J.; Shield, K.D. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019,21, 10. [CrossRef] [PubMed]
2. Maglione, M.; Maher, A.R.; Hu, J.; Shanman, R.; Shekelle, P.G.; Roth, B.; Hilton, L.; Suttrop, M.J.; Ewing, B.A.; Motala, A.; et al. Comparative Effectiveness Reviews, No. 43. In *Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update* [Internet]; University of York: Rockville, MD, USA, 2011.
3. Skånland, S.; Cieřlar-Pobuda, A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur. J. Pharmacol.* 2019, 865, 172732. [CrossRef] [PubMed]
4. Urits, I.; Peck, J.; Orhurhu, M.S.; Wolf, J.; Patel, R.; Orhurhu, V.; Kaye, A.D.; Viswanath, O. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Curr. Pain Headache Rep.* 2019, 23, 66. [CrossRef] [PubMed]
5. Moore, T.; Mattison, D.R. Adult Utilization of Psychiatric Drugs and Differences by Sex, Age, and Race. *JAMA Intern. Med.* 2017, 177, 274–275. [CrossRef]
6. Baldini, G.; Butterworth, J.F.; Cowles, C.E.; Frolich, M.A.; Giesecke, N.M.; Ilfeld, B.M.; Mackey, D.C.; Madison, S.; Mariano, E.R.; McGlinch, B.P.; et al. Anesthesia for Patients

- with Neurologic and Psychiatric Diseases. In Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology; Butterworth, J.F., IV, Mackey, D.C., Wasnick, J.D., Eds.; McGraw-Hill Education: New York, NY, USA, 2018.
7. Raj, K.S.; Williams, N.; DeBattista, C. Mood Disorders (Depression & Mania). In Current Medical Diagnosis & Treatment 2021; Papadakis, M.A., McPhee, S.J., Rabow, M.W., Eds.; McGraw-Hill Education: New York, NY, USA, 2021.
 8. DeBattista, C. Antidepressant Agents. In Basic & Clinical Pharmacology; Katzung, B.G., Vanderah, T.W., Eds.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2021.
 9. Saraghi, M.; Golden, L.; Hersh, E.V. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy—Part II. *Anesth. Prog.* 2018, 65, 60–65. [CrossRef]
 10. Saraghi, M.; Golden, L.R.; Hersh, E.V. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy—Part, I. *Anesth. Prog.* 2017, 64, 253–261. [CrossRef]
 11. Wijesundera, D.N.; Finlayson, E. Preoperative Evaluation. In Miller's Anesthesia; Gropper, M.A., Miller, R.D., Cohen, N.H., Eriksson, L.I., Fleisher, L.A., Leslie, K., Wiener-Kronish, J.P., Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2020; pp. 918–998.
 12. Sadana, N.; Joshi, G.P. Pharmacology and Perioperative Considerations for Psychiatric Medications. *Curr. Clin. Pharm.* 2017, 12.