

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) merupakan prosedur endoskopi kompleks yang dilakukan untuk memeriksa kondisi yang memengaruhi saluran empedu dan pankreas serta untuk intervensi terapeutik.¹ Sebagai prosedur yang kompleks, ERCP dapat menimbulkan komplikasi pada 5% pasien. Berbagai komplikasi ERCP meliputi pankreatitis, infeksi/kolangitis, perdarahan dan perforasi. Mortalitas ERCP sebesar 0,6%.² Untuk meningkatkan tingkat keberhasilan prosedur, mengurangi risiko efek samping, dan memaksimalkan kenyamanan pasien, ERCP umumnya dilakukan dengan sedasi dalam, sesuai dengan rekomendasi sedasi dari *American Society of Gastrointestinal Endoskopi* (ASGE) diberikan oleh ahli anestesi untuk prosedur endoskopi yang kompleks.¹

Propofol telah diterima secara luas sebagai agen ideal untuk sedasi endoskopi karena onset kerja yang cepat dan waktu pemulihan yang singkat. Propofol dalam prosedur endoskopi berhubungan dengan waktu pemulihan yang lebih singkat dan kualitas sedasi dan tingkat amnesia yang lebih baik, tanpa peningkatan risiko komplikasi kardiorespirasi.¹ Namun propofol dapat menyebabkan penghambatan kardiorespirasi sehingga memerlukan dukungan kardiorespirasi dengan ventilator sampai propofol dimetabolisme karena tidak tersedia antagonis. Oleh karena itu, penting untuk menjaga keseimbangan antara kedalaman sedasi yang memadai dan meminimalkan efek samping.³

Bolus intermiten dan infus kontinyu merupakan alternatif pemberian propofol. Namun terdapat berbagai respon yang berbeda antar individu terhadap propofol. Selama prosedur endoskopi, sulit untuk mendapatkan titrasi obat yang optimal tanpa meningkatkan risiko hipoksia berat, sedasi berkepanjangan, dan pasien dipulangkan setelah prosedur. Di antara berbagai sistem yang tersedia untuk pemberian propofol dapat digunakan teknik *total intravenous anesthesia* (TIVA).

TIVA dilakukan dengan tujuan mencapai kondisi anestesi yangimbang melalui penyuntikan obat tunggal atau kombinasi beberapa macam obat.⁴

Pengontrolan TIVA propofol dapat dilakukan dengan cara manual yang disebut dengan *manual controlled infusion* (MCI) dan *target controlled infusion* (TCI).⁴ Kecepatan infus pada MCI biasanya ditentukan oleh ahli anestesi berdasarkan pengalaman ahli anestesi, karakteristik pasien, dan respon hemodinamik yang sesuai terhadap rangsangan yang berbeda selama prosedur. Pengambilan keputusan dalam MCI (termasuk pengaturan laju dan penyesuaian) terutama didasarkan pada presentasi klinis bukan data farmakodinamik dan farmakokinetik yang obyektif. Variasi individu membuat MCI tidak dapat memberikan kualitas sedasi dan keamanan yang konsisten pada pasien.⁵ Sementara itu, pada TCI memungkinkan ahli anestesi menentukan target konsentrasi obat di dalam organ spesifik, yaitu konsentrasi di dalam plasma (*plasma concentration/pc*) serta konsentrasi obat di dalam otak (*effect concentration/ec*). Penggunaan teknologi TCI pada TIVA dapat memberikan berbagai keuntungan, yaitu memungkinkan optimalisasi anestesi umum yang lebih baik dengan waktuekstubasi yang singkat, penurunan kebutuhan antispasmodik dan komplikasi perioperatif yang lebih sedikit dibandingkan dengan teknik anestesi standar. TCI memberikan tingkat anestesi yang stabil, menawarkan kontrol anestesi yang lebih baik, pemeliharaan ventilasi spontan, stabilitas hemodinamik dan pemulihan yang lebih baik dibandingkan dengan teknik pemberian bolus atau infus kontinu.⁶ TCI menghasilkan induksi anestesi yang lebih cepat, kebutuhan propofol yang lebih sedikit, serta kedalaman anestesi yang lebih adekuat bila dibandingkan TIVA MCI.⁴

Berbagai penelitian dilaporkan mengenai penggunaan TIVA TCI dibandingkan MCI pada berbagai prosedur, namun masih jarang pada endoskopi khususnya ERCP. Pada prosedur endoskopi, perbandingan TCI dan MCI pada prosedur endoskopi telah diteliti oleh Chiang *et al.* dengan hasil bahwa TCI propofol dikombinasikan dengan alfentanil berhubungan dengan waktu pemulihan yang lebih cepat, dan stabilitas hemodinamik dan pernapasan yang lebih baik dibandingkan MCI pada endoskopi dua arah pada hari yang sama.⁵ Penelitian pada ERCP hanya baru dilakukan oleh Sahu *et al.* yang membandingkan MCI dan TCI

pada TIVA dengan menggunakan laryngeal mask airway (LMA) gastro pada prosedur ERCP. Hasil menunjukkan bahwa TCI menghasilkan pemulihan lebih awal dibandingkan MCI pada pasien yang menjalani prosedur ERCP menggunakan LMA gastro.⁷ Namun pada penelitian tersebut belum melakukan perbandingan terkait dengan respon hemodinamik, waktu induksi, dan kebutuhan analgesik pada prosedur ERCP. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menganalisis perbandingan waktu induksi, perubahan hemodinamik, waktu pulih sadar, kebutuhan propofol dan kebutuhan fentanyl antara *total intravenous anesthesia* propofol *target controlled infusion* dan *manual controlled infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini Bagaimana perbandingan waktu induksi, perubahan hemodinamik, waktu pulih sadar, kebutuhan propofol dan kebutuhan fentanyl antara *total intravenous anesthesia* propofol *target controlled infusion* dan *manual controlled infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbandingan waktu induksi, perubahan hemodinamik, waktu pulih sadar, kebutuhan propofol dan kebutuhan fentanyl antara *total intravenous anesthesia* propofol *target controlled infusion* dan *manual controlled infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai dan membandingkan waktu induksi antara *total intravenous anesthesia* propofol *target controlled infusion* dan

- manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
- b. Untuk menilai dan membandingkan perubahan hemodinamik antara *total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* dan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
 - c. Untuk menilai dan membandingkan waktu pulih sadar antara *total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* dan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
 - d. Untuk menilai dan membandingkan kebutuhan propofol antara *total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* dan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
 - e. Untuk menilai dan membandingkan kebutuhan fentanyl antara *total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* dan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu

1. *Total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* secara signifikan menghasilkan waktu induksi yang lebih cepat dibandingkan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
2. *Total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* menghasilkan stabilitas hemodinamik yang lebih baik dibandingkan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
3. *Total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* menghasilkan waktu pulih sadar lebih cepat dibandingkan *manual continues*

infusion pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).

4. *Total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* menghasilkan kebutuhan propofol lebih rendah dibandingkan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).
5. *Total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* menghasilkan kebutuhan fentanyl yang lebih rendah dibandingkan *manual continues infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai perbandingan waktu induksi, perubahan hemodinamik, waktu pulih sadar, kebutuhan propofol dan kebutuhan fentanyl antara *total intravenous anesthesia propofol target controlled infusion* dan *manual controlled infusion* pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).

1.5.2 Manfaat Praktis

Menemukan prosedur yang tepat pada pasien yang menjalani tindakan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) yang dapat memberikan luaran yang optimal berdasarkan aspek waktu induksi, perubahan hemodinamik, waktu pulih sadar, kebutuhan propofol dan kebutuhan fentanyl.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)*

2.1.1 *Kegunaan Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)*

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) pertama kali diperkenalkan pada tahun 1968, dengan sfingterotomi pertama yang dilakukan oleh Classen dan Demling dari Jerman dan Kawai dari Jepang pada tahun 1972. Setelah itu, prosedur ini diterima secara luas. ERCP umumnya dianggap sebagai prosedur yang aman dan efektif. Namun, prosedur ini diketahui memiliki tingkat morbiditas dan komplikasi tertinggi dibandingkan semua prosedur endoskopi (misalnya endoskopi bagian atas dan kolonoskopi) meskipun ada kemajuan teknologi, kepatuhan terhadap standar keselamatan, dan program pelatihan lanjutan. Intervensi yang dipandu ERCP sangat populer untuk diagnosis dan pengelolaan gangguan hepatopankreatikobilier. Baru-baru ini, ERCP telah berevolusi dari prosedur diagnostik menjadi prosedur yang lebih bersifat terapeutik, terutama setelah diperkenalkannya alternatif diagnostik yang kurang invasif seperti USG endoskopi (EUS) dan kolangiopankreatografi resonansi magnetik. Selama ERCP, operator dapat melakukan pemasangan stent, ekstraksi batu, biopsi jaringan, penyikatan, dan manometri. Meskipun fokus utamanya adalah pada indikasi terapeutik, ERCP masih memiliki indikasi diagnostik yang sangat diperlukan pada pasien dengan duktus dilatasi soliter, kolangiokarsinoma, kolangitis sklerosis primer, dan kolangitis autoimun.²

2.1.2 *Pedoman anestesi untuk Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)*

Sedasi didefinisikan oleh ASA sebagai suatu rangkaian keadaan kesadaran dari sedasi ringan hingga sedang (sadar) hingga sedasi dalam. Tingkat sedasi dan anestesi disajikan pada Tabel 1.^{8,9}

Tabel 1. Tingkat sedasi dan anestesi

	Sedasi Minimal (Anxiolysis)	Sedasi Sedang (Sedasi Sadar)	Sedasi Dalam	Anestesi Umum
Daya tanggap	Respon normal terhadap rangsangan verbal	Respons yang disengaja terhadap rangsangan verbal atau sentuhan	Respons yang disengaja setelah rangsangan berulang atau menyakitkan	Tidak dapat dibangunkan bahkan dengan rangsangan yang menyakitkan
Jalan napas	Tidak terpengaruh	Tidak diperlukan intervensi	Intervensi mungkin diperlukan	Intervensi seringkali diperlukan
Ventilasi spontan	Tidak terpengaruh	Memadai	Mungkin tidak memadai	Sering kali tidak memadai
Fungsi kardiovaskular	Tidak terpengaruh	Biasanya dipertahankan	Biasanya dipertahankan	Mungkin terganggu

Dikutip dari: American Society of Anesthesiologists. Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. Comm Qual Manag Dep Adm. 2019.

Banyak teknik anestesi yang digunakan pada ERCP, mulai dari sedasi hingga anestesi umum. Metode yang diterima secara global adalah sedasi dalam tanpa intubasi endotrakea. Intubasi endotrakea dianjurkan dalam kasus yang sangat luar biasa. Sedasi dalam menjadi teknik anestesi yang paling banyak dilakukan pada prosedur ERCP. Kerja sama pasien merupakan faktor penting dalam keberhasilan prosedur, khususnya untuk menghindari komplikasi intraoperatif seperti perforasi duodenum. Sedasi yang dalam dapat membahayakan patensi saluran napas bagian atas dan dapat menjadi sumber komplikasi, terutama komplikasi pernapasan. Desaturasi menjadi efek samping yang paling banyak terjadi. Selama sedasi untuk ERCP, beberapa faktor dapat menyebabkan desaturasi seperti usia lanjut, penyakit penyerta kardiopulmoner, kedalaman sedasi, durasi prosedur, dan posisi pasien. Desaturasi dapat disebabkan oleh depresi pernapasan atau inhalasi. Optimalisasi teknik sedasi melibatkan pemilihan metode pemantauan yang memadai termasuk oksigenasi, kedalaman anestesi dan terutama kapnografi. Menurut beberapa

penulis, anestesi umum kurang digunakan sebagai teknik anestesi pada ERCP dengan keterbatasan utamanya adalah durasi ERCP yang singkat adanya risiko sisa blokade neuromuskular, dan biaya yang tinggi. Komplikasi pernapasan dan kardiovaskular umumnya diamati dengan sedasi dibandingkan dengan anestesi umum.⁶

Pada pasien yang menjalani prosedur ERCP, sedasi dalam dengan propofol dalam lebih disukai daripada sedasi sadar oleh ahli gastroenterologi karena seringkali pasien menoleransi prosedur dengan lebih baik. ERCP yang dilakukan dengan sedasi sadar menggunakan Midazolam dan Demerol menunjukkan bahwa kerja sama sejumlah pasien tidak baik dan hal ini meningkatkan kesulitan prosedur. Sedasi sadar menggunakan midazolam dan meperidine dengan propofol yang diberikan oleh non-ahli anestesi untuk ERCP menunjukkan profil pemulihan yang lebih cepat dan lebih baik pada pasien yang diberi sedasi propofol. Sedasi dalam, seperti yang didefinisikan oleh ASA, memerlukan manajemen jalan napas, dan ventilasi spontan mungkin tidak cukup untuk mempertahankan oksigenasi dan pertukaran gas. Tergantung pada jumlah obat yang digunakan dan sensitivitas pasien, tingkat sedasi dapat berfluktuasi dengan mudah, dan banyak pasien yang berada dalam keadaan sedasi secara sadar dapat berkembang secara tidak sengaja ke tingkat sedasi yang dalam. Jika hal ini terjadi ketika penyedia sedasi tidak terlatih dalam manajemen jalan napas, dapat terjadi banyak efek samping, yang terkadang berbahaya bagi pasien.⁸

Propofol adalah agen anestesi intravena jangka pendek dan telah terbukti memberikan sedasi dan kualitas pemulihan yang lebih baik, meningkatkan kepuasan pasien dan ahli endoskopi, dan hasil keseluruhan dari sedasi prosedural dibandingkan dengan sedasi sadar standar. Namun, penggunaan propofol telah banyak diperdebatkan. Hal ini disebabkan oleh indeks terapeutik yang sempit, dengan variabilitas farmakologis yang tinggi, dihitung pada 300-400%, kurangnya obat penawar dan risiko komplikasi kardiorespirasi, terutama pada pasien lanjut usia. Peningkatan kecil dalam dosis ketika diperkuat lebih lanjut dengan pemberian opioid dapat menyebabkan pasien beralih dari sedasi dalam ke keadaan anestesi umum yang tidak dapat diprediksi. Jika pemberiannya terlalu sedikit dapat memicu

batuk atau laringospasme, sedangkan jika diberikan terlalu banyak dapat menyebabkan apnea dan keduanya dapat menyebabkan hipoksemia. Oleh karena itu, sedasi atau sedasi berlebihan yang kurang optimal dapat menyebabkan komplikasi, dan dalam kasus yang jarang terjadi, menimbulkan konsekuensi yang berbahaya, terutama pada pasien dengan saluran napas yang tidak terlindungi. Dalam kasus anestesi umum, saluran napas terlindungi dan akibat dari variabilitas efek obat tidak menjadi perhatian. Karena ahli anestesi yang terlatih akan mampu mengantisipasi variabilitas ini dan mencegah atau mengobati hipoksemia. Sedasi yang diberikan oleh tim anestesi khusus untuk semua endoskopi, terutama jika prosedurnya rumit, akan meningkatkan keamanan dan efisiensi prosedur. Ini adalah alasan utama mengapa Royal College of Anesthetists di Inggris merekomendasikan pasien yang menjalani sedasi dalam menerima tingkat perawatan yang sama dengan pasien yang menjalani anestesi umum.⁸

Royal College of Anesthetists (UK), bekerja sama dengan British Society of Gastroenterology, telah mengeluarkan pedoman pemberian sedasi propofol untuk prosedur yang kompleks. Pedoman ini menguraikan indikasi untuk sedasi dalam yang diberikan oleh ahli anestesi dengan menggunakan propofol atau anestesi umum untuk endoskopi gastrointestinal kompleks dan rekomendasi terkait dengan tiga bidang penting: penilaian pra-anestesi, prosedur operasi standar lokal, dan pelatihan. Penilaian anestesi praprosedural harus mengurangi risiko pada semua pasien dan mengidentifikasi pasien berisiko tinggi. Pilihan obat sedatif harus ditentukan oleh beberapa faktor. Faktor yang berhubungan dengan pasien seperti ASA III atau lebih tinggi, usia tua, penyakit penyerta, kesulitan jalan napas, obesitas, dan *obstructive sleep apnea* (OSA) diidentifikasi sebagai faktor risiko komplikasi jantung dan pernapasan selama endoskopi. Pedoman ini juga merekomendasikan agar semua pasien yang dipertimbangkan untuk menjalani sedasi dilakukan skrining untuk OSA. Oleh karena itu, sedasi dalam dengan propofol harus dipertimbangkan untuk (namun tidak terbatas pada) ERCP, terapi EUS, dan prosedur terapeutik yang lama.⁸

Prosedur endoskopidarurat direkomendasikan untuk menggunakan anestesi umum dengan intubasi endotrakea, terutama bila terdapat risiko aspirasi, seperti

adanya perdarahan gastrointestinal yang signifikan, asupan oral sebelum atau selama prosedur, misalnya drainase endoskopi trans-lambung dari pengumpulan cairan pankreas. Keputusan pemilihan sedasi dalam atau anestesi umum akan dibuat sebagai bagian dari proses prapenilaian praanestesi dan akan dipengaruhi oleh protokol lokal dan pengalaman operator. Rekomendasi kedua berkaitan dengan prosedur operasi standar lokal untuk memastikan bahwa standar minimum ruang endoskopi, staf dan pemberian semua jenis sedasi dalam dan anestesi tetap dipertahankan. Standar peralatan ruang endoskopi adalah aliran oksigen kontinu, mesin anestesi dengan gas medis dan sistem vakum, akses mudah ke troli resusitasi, defibrilator, dan peralatan untuk intubasi endotrakea. Alat pemantauan dasar mencakup elektrokardiografi, saturasi oksigen, dan tekanan darah noninvasif, monitor kapnografi dan monitor indeks bispektral direkomendasikan untuk digunakan TCI.⁸

2.1.3 Pemilihan teknik anestesi untuk *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)*

Propofol dapat diberikan dengan berbagai metode pemberian. Injeksi bolus intermiten menjadi metode yang paling banyak dilakukan, selain sedasi yang dikontrol oleh pasien dan *target controlled infusion*.⁶ Sedasi dalam harus dilakukan oleh ahli anestesi mengingat ambang batas yang rendah untuk menjadi anestesi umum dengan intubasi endotrakea. Pada pasien lanjut usia dan pasien lemah, beberapa penulis merekomendasikan menggunakan *target controlled infusion* (TCI) dengan menggunakan obat kerja pendek (propofol dan remifentanil) yang memperpendek durasi anestesi. TCI, dibandingkan dengan teknik bolus atau infus kontinyu, memberikan kontrol anestesi yang stabil dengan kemungkinan mempertahankan ventilasi spontan dan memastikan stabilitas hemodinamik dengan pemulihan yang lebih cepat.⁸

2.2 Propofol

2.2.1 Definisi dan struktur kimia propofol

Propofol (2,6-diisopropylphenol) merupakan obat hipnotik intravena kuat.^{10,11} Seperti kebanyakan anestesi, propofol adalah agonis reseptor c-

aminobutyric acid (GABA), memiliki profil farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) yang menguntungkan, yang membuatnya menjadi anestesi intravena yang paling umum digunakan selama tiga dekade terakhir.¹⁰ Propofol adalah agen sedatif yang paling banyak digunakan pada pasien karena onset yang cepat dan kerja yang singkat serta titrasi yang mudah selama perawatan anestesi.¹² Propofol tidak memiliki efek analgesik dan dapat digunakan dalam kombinasi dengan analgesik, opioid untuk mengurangi ketidaknyamanan terkait prosedur bedah.^{12,13}

2.2.2 Farmakologi propofol

Propofol adalah agonis GABA dan anestesi diisopropifenol yang menguntungkan dalam pengaturan perawatan kritis karena onsetnya yang cepat (1-2 menit), potensi tinggi yang secara konsisten menghasilkan efek sedatif yang diinginkan, durasi kerja yang singkat (2-8 menit), dan sifat antiemetik dan euforia yang mengarah pada pengalaman pasien yang lebih positif.¹⁴ Dosis bolus propofol adalah 0,5 sampai 1 mg/kg dengan kecepatan infus 1 sampai 3 mg/kg/jam. Secara umum, waktu paruh propofol setelah infus adalah 30 sampai 60 menit, lebih lama dengan infus berkepanjangan karena sangat lipofilik, didistribusikan kembali dari simpanan lemak. Propofol dimetabolisme oleh glukuronidasi hati dan hidrolisis. Efek samping propofol adalah nyeri pada injeksi, vasodilatasi atau inotropi negatif yang menyebabkan hipotensi dan/atau bradikardia, depresi pernapasan, apnea, hipertrigliseridemia, dan pankreatitis. Dengan laju infus yang berkepanjangan >4 sampai 5 mg/kg/jam dan penggunaan infus propofol jangka panjang pada pasien anak, ada risiko sindrom infus propofol (PRIS) yang ditandai dengan acidemia laktat, rhabdomyolysis, disritmia, henti jantung, dan tingkat kematian yang tinggi (52% pada anak-anak dan 48% pada orang dewasa).¹⁴

2.2.3 Mekanisme aksi propofol

Gamma-aminobutyric acid (GABA) dan glisin adalah neurotransmitter penghambat yang penting dalam sistem saraf pusat (SSP). Propofol telah diusulkan untuk menjadi agen anestesi melalui pengaktifan reseptor GABA A secara langsung sehingga memperlambat waktu penutupan saluran dan juga bertindak sebagai penghambat natrium. Aktivasi reseptor GABA A, yang meliputi subunit pengikat

spesifik untuk propofol, berperan dalam penghambatan kematian saraf yang disebabkan oleh iskemia otak dan cedera mekanik akut. Propofol dapat meningkatkan akumulasi GABA di daerah iskemik serebral fokal dalam reperfusi. Propofol dapat menyebabkan pemicu reseptor GABA A dan selanjutnya perlindungan saraf yang tergantung waktu pada neuron kortikal primer. Meningkatkan efek penghambatan GABA A, sebagai salah satu mekanisme tindakan anestesi propofol, dapat menjelaskan tindakan protektifnya pada otak.¹¹ Efek propofol pada perubahan variabel hemodinamik juga telah diteliti dengan hasil bahwa hemodinamik terinduksi propofol yang paling menonjol adalah penurunan tonus simpatik yang mengakibatkan vasodilatasi dan penurunan intotal peripheral resistance (TPR), yang berujung pada penurunan tekanan arteri rata-rata.¹⁵

2.2.4 Efek samping propofol

Sedasi propofol telah terbukti menyebabkan euforia pada lebih dari 40% pasien yang menjalani gastroenteroskopi dan dikaitkan dengan risiko kecanduan atau penyalahgunaan obat. Propofol menginduksi depresi pernapasan dan memberikan efek yang lebih besar pada depresi kardiovaskular dengan hipotensi berat daripada agen intravena lainnya. Injeksi cepat dari propofol formula obat penenang, usia tua, dan status fisik yang buruk mengakibatkan kelemahan pasien, terutama mereka yang rentan terhadap efek kardiorespirasi katastrofik. Karena propofol adalah formula berbasis lipid, kontaminasi bakteri yang cepat dapat dengan mudah berkembang dan menyebabkan sepsis yang mengancam jiwa sehingga perlu penanganan steril dan aseptik.¹³ Menurut beberapa survei, 16% hingga 21% dokter menggunakan sedasi dalam atau anestesi umum untuk bronkoskopi fleksibel. Penggunaan propofol saja sama efektif dan amannya dengan sedasi kombinasi pada pasien yang menjalani bronkoskopi fleksibel dengan sedasi sadar. Sedasi dalam dengan propofol untuk bronkoskopi telah banyak digunakan meskipun kekhawatiran telah dikemukakan mengenai potensi kemampuannya untuk menginduksi depresi pernapasan yang parah. Dalam penelitian prospektif lainnya dilakukan kombinasi propofol dengan agen lain untuk bronkoskopi seperti hidrokodon, fentanyl dan dexmedetomidine.^{16,17}

2.3 Total Intravenous Anesthesia (TIVA)

2.3.1 Indikasi Total Intravenous Anesthesia

Perkembangan ilmu pengetahuan, teknik anestesi, penemuan obat-obatan yang lebih efektif serta aman melalui berbagai penelitian, didapatkan hasil bahwa obat-obatan anestesi intravena selain digunakan untuk keperluan induksi, dapat digunakan juga sebagai perawatan untuk menggantikan anestesi inhalasi. Teknik ini disebut *total intravenous anesthesia* (TIVA). TIVA bertujuan mencapai kondisi anestesi yangimbang melalui penyuntikan obat tunggal atau kombinasi beberapa macam obat. Obat-obatan tersebut antara lain adalah golongan hipnotik dan sedatif (tiopental, midazolam, ketamin, propofol), analgetik opioid (fentanil, sufentanil, remifentanil, alfentanil), pelumpuh otot (misalkan atrakurium dan vekuronium). Namun, pemilihan obat-obatan tersebut perlu disesuaikan dengan cara mempertimbangkan kondisi pasien, jenis operasi, dan sifat operasi.⁴

Teknik anestesi dengan cara menggunakan TIVA semakin populer terutama pada bedah rawat jalan, terutama setelah ditemukan jenis obat-obatan yang lebih poten dengan mula kerja cepat, lama kerja obat singkat, serta efek samping obat yang rendah. Salah satu obat tersebut adalah propofol.⁴ Indikasi penggunaan TIVA meliputi: risiko hipertermia maligna, sindrom QT Panjang ($QTc \geq 500$ ms), riwayat PONV berat, bedah THT dan toraks 'Tubeless', pasien dengan perkiraan kesulitan intubasi/ekstubasi, bedah saraf untuk membatasi volume intrakranial, pembedahan memerlukan pemantauan neurofisiologis, miastenia gravis/kelainan neuromuskular untuk menghindari NMB, anestesi di luar kamar bedah (*Non Operating Room Anesthesia/NORA*), pemindahan pasien yang dianestesi antar lingkungan, operasi kasus harian, dan pilihan pasien.¹⁸

TIVA merupakan prosedur anestesi yang melibatkan penggunaan obat intravena untuk membius pasien tanpa menggunakan agen inhalasi. Tujuan TIVA adalah untuk memungkinkan induksi yang lancar, pemeliharaan anestesi yang dapat diandalkan dan dapat dititrasi, serta pemulihan efek obat yang diinfus dengan cepat segera setelah infus dihentikan. Ini juga mengurangi polusi teater. Keuntungan TIVA menggunakan propofol antara lain induksi yang cepat dan lancar tanpa

perubahan hemodinamik yang signifikan, pemeliharaan anestesi yang baik, kejadian mual dan muntah pasca operasi (PONV) yang lebih sedikit, profil pemulihan yang lebih cepat dan lebih baik sehingga menghasilkan kepuasan pasien yang lebih tinggi. Sebagai konsekuensi dari indeks yang menguntungkan ini, Propofol tetap digunakan secara luas untuk anestesi ginekologi, bedah saraf, dan kasus sehari-hari. TIVA sangat wajib digunakan saat menganestesi pasien dengan hipertermia maligna. Kebutuhan akan pengalaman yang cukup banyak, biaya yang relatif lebih tinggi dan peningkatan kesadaran di bawah anestesi adalah beberapa kelemahan penggunaan TIVA.¹⁹

2.3.2 Obat umum dan jenis prosedur dalam *Total Intravenous Anesthesia*

Obat-obatan yang umum digunakan dalam TIVA adalah propofol, remifentanil, alfentanil, dan sufentanil; ketamin kadang-kadang digunakan tetapi memiliki waktu paruh yang panjang dan sensitif terhadap konteks sehingga mengakibatkan tertundanya kesadaran.²⁰ Farmakokinetik dan farmakodinamik obat intravena populer seperti propofol.²¹ Farmakokinetik serta farmakodinamik propofol memenuhi sebagian besar kriteria dari obat anestesi yang ideal, sehingga saat ini propofol telah menjadi obat hipnotik sedatif yang sangat populer pada anestesi umum untuk hampir semua jenis operasi. Mula kerja yang cepat, konsentrasi di dalam darah yang cepat hilang, serta waktu pemulihan anestesi yang singkat menjadi kelebihan propofol bila dibandingkan dengan obat golongan hipnotiksedatif intravena yang lain. Propofol juga tidak menimbulkan efek samping mual serta muntah, sebaliknya memiliki efek antimualmuntah sehingga membuat propofol menjadi obat anestesi yang populer digunakan. Efek yang perlu diwaspadai pada saat penyuntikan propofol adalah efek hipotensi akibat depresi sistem kardiovaskular, kondisi ini dikarenakan propofol yang menurunkan tahanan pembuluh darah perifer dan kontraktilitas jantung.⁴

TIVA dapat diberikan dengan berbagai teknik seperti bolus intermiten, infus dengan kecepatan tetap atau dikontrol secara manual yaitu *manual controlled infusion* (MCI), atau *target controlled infusion* (TCI). Teknik-teknik tersebut bersifat heterogen dan sangat bervariasi dalam keamanan dan kemanjurannya.²¹

2.4 Propofol *manual controlled infusion* (MCI)

Pada *manual controlled infusion* (MCI), kecepatan infus pada MCI biasanya ditentukan oleh ahli anestesi berdasarkan pengalaman, karakteristik pasien, dan respon hemodinamik yang sesuai terhadap rangsangan yang berbeda selama prosedur. Pengambilan keputusan dalam MCI (termasuk pengaturan laju dan penyesuaian) terutama didasarkan pada presentasi klinis bukan data farmakodinamik dan farmakokinetik yang obyektif. Variasi individu membuat MCI tidak dapat memberikan kualitas sedasi dan keamanan yang konsisten pada pasien.⁵

TIVA MCI dapat dilakukan melalui beberapa metode. Metode yang pertama adalah dengan menyuntikkan bolus propofol dosis induksi, kemudian untuk rumatan anestesi diberikan satu dosis tetap 100–200 µg/kgBB yang dipertahankan selama anestesi dan diubah apabila hemodinamik mulai terganggu. Metode yang lain adalah pemberian rumatan propofol dengan dosis yang diturunkan bertahap secara periodik. Setelah penyuntikan dosis induksi, propofol diberikan 10 mg/kgBB/jam selama 10 menit pertama setelah induksi, dilanjutkan dengan dosis 8 mg/kgBB/jam setelah menit ke-10, kemudian dosis 6 mg/kgBB/jam setelah menit ke-20. Pemberian dengan metode ini menimbulkan tekanan darah yang lebih stabil bila dibandingkan dengan metode lama namun pelaksanaannya merupakan suatu tantangan yang cukup merepotkan bagi dokter anestesi. Sejak 10 tahun terakhir ini, dikembangkan teknologi *syringe pump* khusus yang sangat membantu dalam penggunaan TIVA. Teknologi ini disebut dengan *target controlled infusion* (TCI).⁴ Kemajuan telah dicapai di berbagai bidang seiring dengan penggunaan set infus khusus dan aplikasi seluler untuk menjadikannya teknik yang aman sehingga kemajuan teknologi TCI terus berkembang, dengan inovasi pada perangkat penghantaran obat, pemodelan farmakokinetik, dan teknologi komputer.²¹

2.5 Propofol *target controlled infusion*

2.5.1 Prinsip dan Indikasi *target controlled infusion*

TCI adalah teknik yang didasarkan pada perangkat infus obat anestesi intravena yang dikendalikan oleh perangkat lunak yang terintegrasi dalam perangkat tersebut, perhitungan laju infus didasarkan pada pemodelan

farmakokinetik yang telah divalidasi sebelumnya. Penyesuaian dosis obat anestesi yang diberikan dilakukan sesuai dengan konsentrasi yang diinginkan di otak atau plasma. Propofol, remifentanil dan sufentanil masih merupakan obat yang paling banyak digunakan dengan cara pemberian teknik TCI. TCI, dibandingkan dengan teknik pemberian bolus atau infus kontinyu, memberikan tingkat anestesi yang stabil. Titrasi obat ini menawarkan kontrol anestesi yang lebih baik, pemeliharaan ventilasi spontan, stabilitas hemodinamik dan pemulihan yang lebih baik. Oleh karena itu, sedasi pada ventilasi spontan dan anestesi pada pasien lanjut usia dan pasien rentan merupakan indikasi utama TCI. TCI memungkinkan optimalisasi anestesi umum yang lebih baik dengan waktu ekstubasi yang singkat, penurunan kebutuhan antispasmodik dan komplikasi perioperatif yang lebih sedikit dibandingkan dengan teknik anestesi standar.⁶

TCI menggunakan prinsip bolus/eliminasi/transfer (BET) digunakan untuk memperkirakan kadar obat dalam plasma yang konstan (namun, algoritma dalam pompa farmakokinetik menggunakan larutan analitis yang lebih tepat). Setelah kompartemen V1 terisi oleh bolus, laju infus selanjutnya mengkompensasi perpindahan obat yang cepat dan lambat ke V2 dan V3, dan eliminasi obat dari V1 seperti yang dijelaskan oleh konstanta laju K10 (konstanta laju untuk eliminasi obat dari kompartemen pusat di a model farmakokinetik). Ketika ketiga kompartemen mencapai konsentrasi stabil (>20 jam untuk propofol), laju infus melambat untuk menyesuaikan dengan eliminasi saja. Tanpa bolus yang tepat, infus propofol konstan pada $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ jam}^{-1}$ memerlukan 40–90 menit (tergantung pada model kinetik mana yang digunakan untuk perhitungan) untuk mencapai konsentrasi plasma yang berguna secara klinis sebesar $4 \text{ } \mu\text{gml}^{-1}$ dalam 85 kg pria dewasa. Kemungkinan besar efek klinis yang tidak memadai akan terlihat untuk sementara seperti yang dilaporkan oleh NAP5.¹⁸

2.5.2 Sistem *target controlled infusion*

Komponen utama TCI adalah antarmuka pengguna, Mikroprosesor dengan perangkat lunak farmakokinetik, pompa infus yang menyalurkan hingga 1200 ml/jam, sistem keamanan dan alarm visual dan suara. Sistem tipikal menghitung dosis bolus dan kecepatan infus berikutnya yang diperlukan untuk mempertahankan

konsentrasi obat plasma target (Cpt). Perhitungan diulangi setiap 10 detik dan kecepatan infus disesuaikan hingga Cpt tercapai. Difusi obat dari plasma ke otak terjadi secara eksponensial dengan konstanta laju orde pertama (k_{e0} , lihat di bawah). Waktu paruh ($T_{1/2}$) untuk proses dihitung sebagai $T_{1/2} = [\ln(2)/k_{e0}]$ dan keseimbangan terjadi setelah 4–5 waktu paruh. Jika Cpt kemudian ditingkatkan, bolus tambahan diberikan untuk mengisi V_1 dan kecepatan infus meningkat untuk menyesuaikan transfer dan eliminasi tambahan pada konsentrasi yang lebih tinggi. Ketika Cpt diturunkan, infus dihentikan sampai konsentrasi plasma turun ke target baru dan dimulai kembali dengan kecepatan yang lebih rendah. Difusi obat dari otak terjadi dengan waktu paruh yang sama.¹⁸

TCI diselesaikan oleh komputer yang melakukan penghitungan berurutan cepat setiap 8 hingga 10 detik untuk memperkirakan laju infus yang diperlukan untuk menghasilkan konsentrasi obat yang ditentukan pengguna di dalam darah atau di lokasi efek obat di otak dengan sistem loop terbuka. Dengan demikian TCI dapat ditargetkan pada darah atau ditargetkan pada lokasi efek. Sistem TCI modern adalah driver jarum suntik yang dikendalikan komputer yang mampu memberikan kecepatan infus hingga 1200 mL/jam dengan presisi 0,1 mL/jam. TCI menggabungkan antarmuka pengguna dan menampilkan berbagai alarm keselamatan, fungsi pemantauan, dan sistem peringatan. Untuk sebagian besar program, pengguna harus memilih obat dan konsentrasinya dari menu dan juga memilih kumpulan parameter PK (disebut sebagai model). Model yang sesuai untuk digunakan pada anak-anak sangat terbatas, dan beberapa model tidak cocok untuk semua kelompok umur.²²

Dalam sistem pemberian anestesi loop tertutup tingkat lanjut (CLADS), pengontrol memungkinkan perubahan dosis baik secara manual atau otomatis berdasarkan umpan balik dari monitor klinis atau fisiologis. Untuk mencapai pemberian dosis yang tepat, meningkatkan stabilitas hemodinamik, dan pemulihan yang lebih cepat, umpan balik yang andal sangatlah penting. Kemajuan dalam teknik TCI bertujuan untuk mendapatkan umpan balik yang dapat diandalkan baik dari pemantauan fisiologis atau melalui pemantauan proses electroencephalogram (pEEG), yang telah menunjukkan beberapa harapan dalam meningkatkan stabilitas

hemodinamik dan pemulihan yang lebih cepat. Mengetahui median konsentrasi lokasi efek efektif obat yang digunakan dalam TCI untuk jenis operasi tertentu dapat berguna dan dapat memandu ahli anestesi selama pemberian infus obat; misalnya, konsentrasi situs efek efektif rata-rata sebesar 3,38 $\mu\text{g/ml}$ propofol diperlukan untuk mencegah pergerakan pasien selama dilatasi dan kuretase uterus.²¹

Konsentrasi ideal propofol untuk mendapatkan derajat anestesi yang baik adalah 3–6 $\mu\text{g/mL}$.⁴ Konsentrasi target propofol yang direkomendasikan untuk induksi pada kelompok TCI adalah 3 hingga 8 $\mu\text{g/ml}$ dan untuk pemeliharaan adalah 2 hingga 5 $\mu\text{g/ml}$.²³ Penelitian lain melaporkan bahwa penggunaan teknologi TCI pada TIVA dapat memberikan berbagai keuntungan, yaitu induksi anestesi yang lebih cepat, kebutuhan propofol yang lebih sedikit, serta kedalaman anestesi yang lebih adekuat bila dibandingkan TIVA MCI.⁴ Keterbatasan TCI yaitu pengukuran didasarkan pada prediksi dan bukan konsentrasi sebenarnya dalam plasma atau otak. Untuk mengatasi keterbatasan ini, penggunaan pemantauan kedalaman anestesi dengan indeks bispektral (BIS) untuk propofol dapat mengoptimalkan konsentrasi ini sesuai kebutuhan spesifik setiap pasien. Beberapa peneliti melaporkan bahwa pemberian propofol loop tertutup dengan TCI, menggunakan BIS mengoptimalkan teknik tersebut.⁶

2.5.3 Model *target controlled infusion*

Model Marsh dan Schnider diturunkan dengan cara yang berbeda, memiliki parameter yang sangat berbeda, dan ketika digunakan untuk menentukan laju infus sistem TCI selama TCI di lokasi efek, dapat menghasilkan laju infus propofol yang berbeda secara signifikan. Pada pasien normal dan obesitas ringan, perbedaannya terutama terjadi dalam 10 menit pertama setelah peningkatan konsentrasi target, sedangkan pada pasien obesitas, perbedaannya bisa lebih besar selama pemberian infus.²⁴

Parameter model Marsh diterbitkan bersama dengan hasil penelitian mengenai kinerja prediktifnya, dan model yang diadaptasi, pada anak-anak pada tahun 1991. Volume kompartemen sebanding dengan berat, sedangkan konstanta laju untuk redistribusi lambat dan cepat adalah tetap. Model Marsh secara pragmatis

diadaptasi dari model tiga kompartemen Gepts, yang dikembangkan dari penelitian yang melibatkan tiga kelompok yang terdiri dari enam pasien yang masing-masing menerima infus propofol dengan laju konstan pada 3, 6, atau 9 mg/kg 21 jam.²⁴

Model Schnider diturunkan selama penelitian farmakokinetik dan farmakodinamik gabungan dalam satu kelompok yang terdiri dari 24 sukarelawan (11 perempuan, 13 laki-laki; kisaran berat badan 44–123 kg; kisaran usia 25–81 tahun; kisaran tinggi badan 155–196 cm). Kovariatnya adalah total berat badan, usia, tinggi badan, dan massa tubuh tanpa lemak (LBM) (dihitung dari total berat badan, jenis kelamin, dan tinggi badan). V1 dan V3 (dan k13 dan k31) adalah tetap, sedangkan ukuran V2 (dan k12 dan k21) hanya dipengaruhi oleh usia, menjadi lebih kecil seiring bertambahnya usia. Implikasi dari hal ini adalah setelah bolus dengan ukuran tertentu, model Schnider akan memperkirakan bahwa konsentrasi plasma puncak yang sama akan dicapai untuk semua pasien, tanpa memandang usia, tinggi badan, atau berat badan mereka. Setelah puncaknya, laju penurunan awal konsentrasi plasma akan bergantung pada usia pasien. Hal ini berbeda dengan model Marsh, dimana perkiraan konsentrasi plasma setelah pemberian bolus sebanding dengan berat badan pasien, sedangkan perkiraan laju penurunan konsentrasi plasma adalah sama untuk semua pasien.²⁴

Ahli anestesi yang menggunakan model Marsh pada tahun-tahun setelah sistem TCI pertama kali tersedia dengan cepat belajar dari pengalaman bahwa konsentrasi target yang sesuai untuk pasien muda dikaitkan dengan ketidakstabilan hemodinamik pada pasien lanjut usia. Hal ini disebabkan oleh perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik seiring bertambahnya usia. Model Marsh tidak melakukan penyesuaian apa pun terhadap usia, dan terbukti kurang memprediksi konsentrasi propofol plasma pada lansia. Usia lanjut juga berhubungan dengan peningkatan sensitivitas farmakodinamik terhadap efek propofol. Manfaat utama model Schnider adalah menyesuaikan dosis dan kecepatan infus berdasarkan usia pasien. Dengan demikian, model Schnider pada pasien lanjut usia dan pasien yang tidak sehat, dimana dosis bolus yang lebih kecil akan diberikan setelah peningkatan target, dan hal ini dapat meningkatkan stabilitas dan keamanan hemodinamik.²⁴

Model farmakokinetik Marsh dan Schnider tersedia untuk propofol yang akan digunakan dalam infus dengan target terkontrol. Meskipun model Schnider untuk infus bertarget konsentrasi lokasi efek (C_e) tidak populer (karena mencakup usia, tinggi badan, berat badan, dan massa tubuh tanpa lemak), model ini memiliki keuntungan dalam menghindari kelebihan atau kekurangan konsentrasi darah di sekitar C_e karena volume distribusi yang lebih kecil. Obat ini lebih cocok digunakan pada pasien yang memiliki massa tubuh rendah dan memerlukan dosis propofol yang lebih rendah untuk induksi dan pemeliharaan konsentrasi plasma konstan.²⁵

2.6 Perbandingan propofol *target controlled infusion* dan *manual controlled infusion*

2.5.1 Berdasarkan waktu induksi

Beberapa penelitian melaporkan bahwa TIVA propofol TCI memberikan waktu induksi yang lebih singkat dibandingkan dengan TIVA MCI.^{4,7} Namun Laso *et al.* menemukan bahwa waktu induksi rata-rata pada TCI lebih lama dibandingkan kelompok MCI, namun dosis total propofol cenderung lebih kecil dan waktu pemulihan secara signifikan lebih singkat. Meskipun kelompok TCI memiliki waktu induksi yang lebih lama dibandingkan dengan infus manual, waktu pemulihan dari anestesi lebih singkat. Setelah pemberian intravena, periode waktu timbulnya efek klinis muncul karena aliran darah berkurang jalur yang dilalui situs efektor. Kecepatan keseimbangan darah/otak sangat penting dalam pemberian obat dalam praktik klinis. Pada infus manual, efek yang lebih cepat dapat terjadi tetapi terbangun lebih lama karena prediksi konsentrasi lokasi efek propofol yang tidak akurat dan tidak mungkin untuk mempertahankan konsentrasi yang konstan. Kelompok TCI memerlukan lebih sedikit agen hipnotis ini dibandingkan kelompok yang menerima infus manual.²⁶

Penggunaan sistem yang dikontrol target menghasilkan induksi anestesi yang lebih cepat dan memungkinkan pemasangan LMA lebih awal dibandingkan dengan sistem manual. Dengan sistem yang dikontrol target, induksi anestesi dicapai lebih cepat dengan konsentrasi target awal yang lebih tinggi yang mengarah

pada pencapaian konsentrasi situs efektor yang memadai lebih cepat. Selain itu, sistem *target controlled* dirancang untuk mempertahankan konsentrasi propofol darah yang stabil sampai konsentrasi target yang lebih tinggi atau lebih rendah dipilih, dan hal ini mungkin tidak dapat dicapai dengan regimen manual yang digunakan.²⁷

2.5.2 Berdasarkan respon hemodinamik

Beberapa penelitian melaporkan bahwa induksi TCI dengan propofol memberikan stabilitas hemodinamik yang lebih baik dibandingkan induksi manual.^{28,29} Tingginya konsentrasi laju infus propofol dalam 20-30 menit pertama pada kelompok TCI, parameter hemodinamik rendah, tetapi termasuk nilai yang dapat diterima.²⁵ Sistem infus yang dikontrol target (TCI) bertujuan untuk mencapai konsentrasi agen anestesi dalam darah atau otak yang ditargetkan secara teoritis berdasarkan usia, berat badan, dan tinggi badan pasien dengan algoritma yang dibantu komputer. Dalam induksi anestesi manual, agen anestesi diberikan dengan dosis dan kecepatan tetap sesuai dengan berat badan pasien, yang dapat menyebabkan hipotensi pada pasien dengan kinerja kardiovaskular rendah. Karena sistem TCI menghilangkan kebutuhan untuk menghitung kecepatan infus secara manual dan membantu menyesuaikan dosis dengan kebutuhan setiap pasien, penggunaan TCI dapat memberikan profil hemodinamik yang lebih baik selama induksi anestesi.²⁸

Masalah terbesar dengan induksi manual adalah respon hemodinamik yang bergantung pada dosis. Episode bradikardia dan hipotensi pada kelompok induksi manual, namun perbedaannya tidak signifikan secara statistik. Parameter hemodinamik denyut jantung dan tekanan darah sebelum dan sesudah intubasi endotrakeal, setelah insisi bedah pertama, 1 jam setelah dimulainya operasi, dan setelah ekstubasi endotrakeal adalah serupa pada kedua kelompok (tidak ada perbedaan signifikan secara statistik). Pemberian konsentrasi lebih tinggi penggunaan propofol dapat menurunkan kemungkinan kesadaran anestesi, namun dapat menyebabkan peningkatan risiko efek samping hemodinamik.²⁶

TCI adalah teknik terkomputerisasi untuk pemberian obat intravena dalam praktik anestesi yang melibatkan penggunaan model farmakokinetik obat yang

diberikan, bersama dengan karakteristik individu pasien, untuk mencapai konsentrasi obat yang telah ditentukan. TCI dapat mengurangi variabilitas individu dengan memberikan dosis yang lebih aman dengan titrasi obat yang cepat menggunakan model farmakokinetik kompleks yang tidak mungkin dilakukan pada infus manual atau pemberian obat bolus. Propofol yang diberikan melalui TCI menawarkan stabilitas kardiovaskular, memastikan induksi yang lancar dan pemulihan yang cepat. Sebaliknya, penggunaan infus yang dikontrol secara manual mengakibatkan fluktuasi MAP yang lebih besar, yang berpotensi menimbulkan efek samping. Namun, belum jelas mekanisme hemodinamik mana yang paling berkontribusi terhadap hipotensi setelah induksi anestesi dengan propofol. Dampak propofol terhadap CO bervariasi. Efek propofol pada CO dan sistem vaskular bergantung pada dosis dan waktu. Oleh karena itu, efek keseluruhannya dapat bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya, tergantung pada dosis induksi, durasi, teknik, dan karakteristik pasien.²⁸

2.5.3 Berdasarkan waktu pemulihan

Berbagai penelitian melaporkan bahwa waktu yang dibutuhkan untuk pemulihan secara signifikan lebih sedikit pada kelompok TCI dibandingkan kelompok TIVA.^{5,7,25,30} Penggunaan TCI dikaitkan dengan waktu pemulihan yang jauh lebih singkat. Waktu pemulihan mungkin lebih singkat pada operasi yang berlangsung lebih dari 30 menit karena kecepatan infus obat menurun secara signifikan setelah 20-30 menit pertama pada kelompok tersebut pada sistem TCI.²⁵ Pada penelitian Mu *et al.* menyatakan bahwa penggunaan TCI menyebabkan dosis propofol lebih tinggi namun tidak memperpanjang waktu pemulihan pada anak dibandingkan dengan infus manual.³¹

Pada penelitian Kateliya *et al.* menyatakan bahwa tingkat pemulihan setelah TIVA menggunakan sistem *target controlled infus* (TCI) serupa dengan MCI yang dipandu BIS pada pasien yang menjalani operasi laparoskopi yang berlangsung kurang dari 4 jam. TCI menghasilkan kedalaman anestesi yang lebih baik meskipun konsumsi propofol per kg/menit ditemukan lebih banyak.³² Penelitian Chen *et al.* membandingkan TCI dan MCI sehubungan dengan kebutuhan dosis propofol sambil memantau kedalaman anestesi dengan indeks bispectral (BIS) dan potensi

midlatency auditory-evoked (MLAEPs). Dengan hasil bahwa titrasi propofol untuk mencapai kedalaman anestesi yang sebanding menghasilkan konsumsi propofol dan variabel pemulihan yang sebanding terlepas dari jenis pemberian propofol. Konsentrasi plasma propofol menunjukkan variabilitas antari ndividu yang besar.³³

2.5.4 Berdasarkan kebutuhan obat

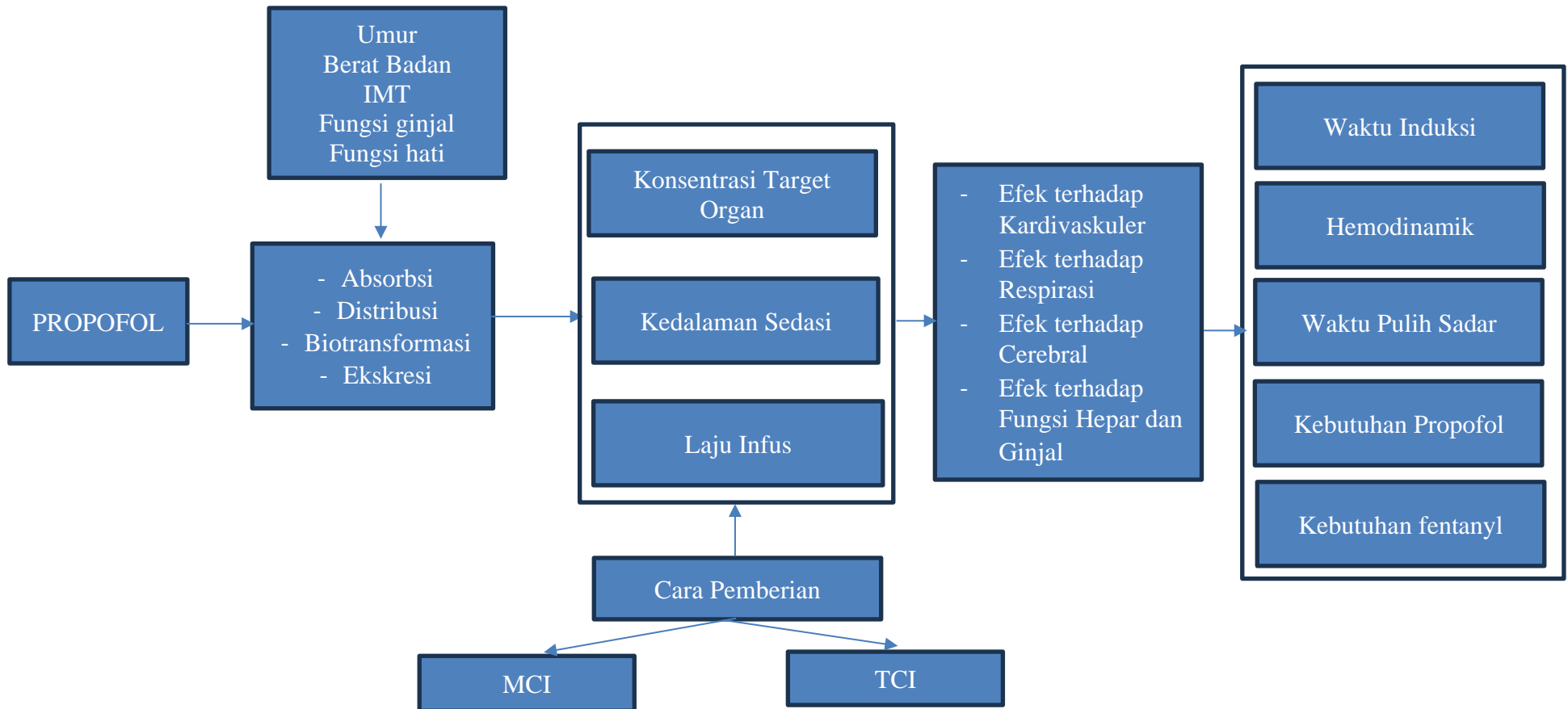
Russel *et al.* menemukan dosis induksi propofol lebih tinggi pada kelompok TCI dibandingkan dengan kelompok MCI.²⁷ Namun demikian, Chiang *et al.* tidak menemukan signifikansi dosis induksi propofol antara kedua kelompok, meskipun dosisnya lebih tinggi pada kelompok MCI dibandingkan kelompok TCI.⁵ Pada penelitian Jasper *et al.*, rata-rata total konsumsi propofol lebih tinggi pada kelompok TCI dibandingkan kelompok MCI. Propofol lebih banyak digunakan dengan TCI karena konsentrasi target darah selama pemeliharaan selalu lebih tinggi dibandingkan pada kelompok MCI.¹⁹ Hasil serupa pada penelitian Leslie *et al.* menyatakan bahwa TCI dikaitkan dengan dosis total propofol yang lebih tinggi dibandingkan MCI, yang mengakibatkan biaya obat propofol sedikit lebih tinggi.³⁴

Metode TCI lebih menguntungkan dalam hal konsumsi obat. Perbedaan ini disebabkan oleh durasi infus obat, karena penggunaan TCI dikaitkan dengan kecepatan infus awal propofol yang lebih tinggi (biasanya 20-30 menit). Seiring waktu, kecepatan infus menurun dan berbalik pada aplikasi jangka panjang pada kelompok TCI. Oleh karena itu, durasi infus pada sistem TCI mempengaruhi jumlah konsumsi obat. Sebagai akibat dari fakta ini, pada TCI, ditemukan lebih banyak penggunaan propofol pada penggunaan jangka pendek dan lebih sedikit penggunaan propofol pada penggunaan jangka panjang jika dibandingkan dengan MCI. Sistem TCI menginfuskan obat dengan cepat hingga mencapai konsentrasi target yang ditentukan. Sistem ini kemudian menentukan kecepatan infus yang diperlukan untuk mempertahankan tingkat ini. Waktu untuk mencapai tingkat sedasi yang diinginkan diamati lebih singkat pada kelompok TCI.²⁵ Sementara itu, pada penelitian Passot *et al.*, konsumsi propofol sebanding pada kedua kelompok. Menargetkan konsentrasi tempat efek meningkatkan waktu efek obat propofol selama laringoskopi langsung yang dilakukan selama ventilasi spontan bila dibandingkan dengan infus manual.³⁵

Menurut Anderson *et al.*, secara umum, pompa TCI memberikan propofol lebih akurat dibandingkan dengan cara manual, menghasilkan stabilitas hemodinamik yang lebih baik, menggunakan dosis induksi yang lebih rendah, dan menghasilkan waktu pemulihan yang lebih baik. Jika pompa TCI khusus tersedia, maka pompa tersebut sebaiknya dipilih daripada pompa manual. Anestesi bedah umumnya diperoleh dengan konsentrasi situs efek propofol 4 hingga 6 $\mu\text{g/mL}$. Hal ini akan dicapai lebih cepat dengan model target lokasi efek dibandingkan dengan model target plasma karena adanya keseimbangan antara konsentrasi plasma dan konsentrasi lokasi efek. Sebagian besar program (model) TCI tidak akurat untuk beberapa usia dalam rentang usia yang ditentukan atau ketika perkiraan parameter belum diuji (misalnya, pasien perawatan intensif atau anak-anak dengan penyakit neuromuskular yang menjalani operasi skoliosis).²²

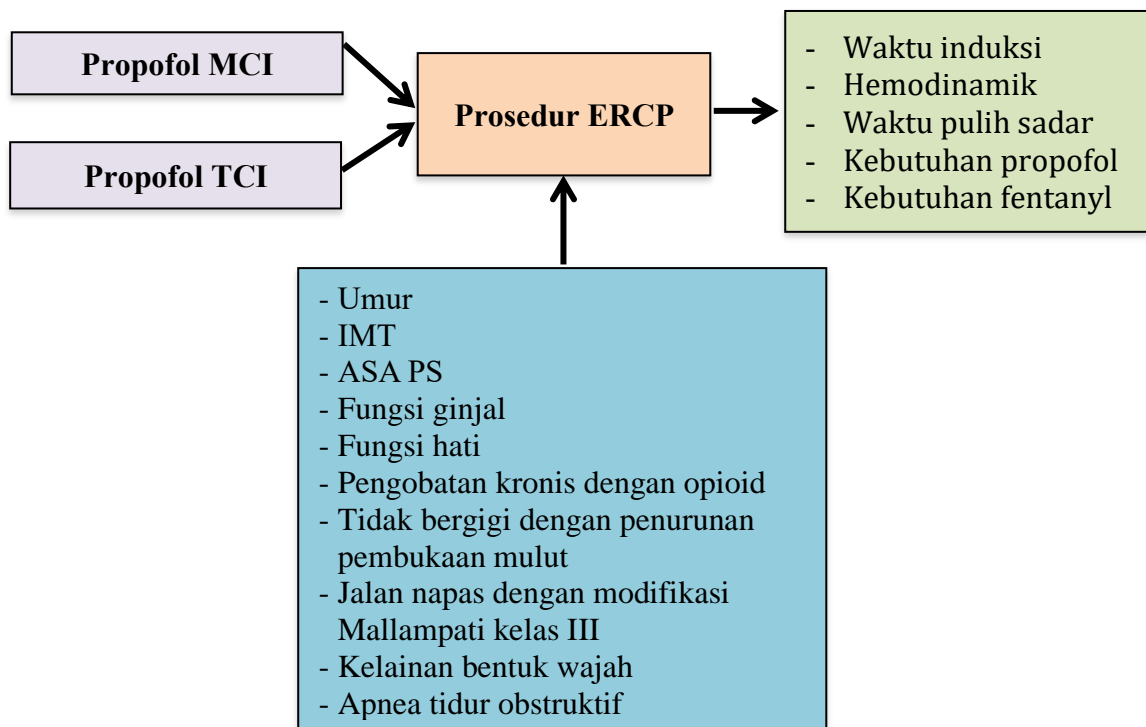
Sedasi dengan dosis tunggal atau berulang dapat menyebabkan masalah seperti konsentrasi darah dan organ target yang tidak stabil, efek yang tidak diinginkan, tingkat sedasi yang bervariasi, dan efek samping hemodinamik. Karena penerapan infus terus menerus setelah dosis awal (infus manual) akan menyebabkan peningkatan konsentrasi darah seiring waktu, kecepatan infus harus diubah sebentar-sebentar untuk mempertahankan tingkat sedasi yang diinginkan. Masalah tersebut dapat diatasi dengan menerapkan TCI. Dalam TCI, mikroprosesor menyesuaikan laju infus sesuai dengan algoritma berdasarkan model farmakokinetik. Keuntungan TCI adalah konsentrasi obat penenang di area target mencapai keseimbangan lebih cepat, pemeliharaan keseimbangan lebih mudah, dan jika diinginkan perubahan tingkat sedasi, keseimbangan baru dapat dicapai lebih cepat dan mudah.²⁵ Pada TCI, menargetkan lokasi efek dibandingkan konsentrasi propofol darah akan mengakibatkan hilangnya kesadaran lebih cepat tanpa meningkatkan risiko hipotensi, mengurangi variabilitas waktu hilangnya kesadaran, dan memungkinkan pencapaian dan pemeliharaan yang lebih mudah. konsentrasi obat di lokasi efek tertentu secepat mungkin tanpa melampaui batas.³⁵

BAB III
KERANGKA TEORI



Gambar 1. Kerangka Teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 2. Kerangka konsep