

Konsep Dasar *Target Controlled Infusion* (TCI) Propofol dan Penggunaannya pada Neuroanestesi

Ida Bagus Krisna Jaya Sutawan^{*}, I Putu Pramana Suarjaya^{*}, Siti Chasnak Saleh^{}, Himendra Wargahadibrata^{***},**

^{*}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah, ^{**}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga–RSUD Dr. Soetomo,

^{***}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Semakin banyaknya dokter anestesi yang cenderung memilih total intravenous anesthesia (TIVA) terutama untuk operasi bedah saraf, merangsang munculnya sebuah penemuan baru yang dapat menghitung dan memperkirakan kadar obat anestesi di dalam plasma dan target organ yang selanjutnya dikenal dengan Target-controlled Infusion (TCI). Jika obat yang digunakan adalah propofol maka dikenal dengan TCI propofol. Ada dua model yang saat ini tersedia secara komersial untuk TCI propofol yaitu model Marsh dan model Schnider. Untuk dapat dengan baik menggunakan kedua model tersebut diperlukan pengetahuan yang mendalam mengenai konsep farmakokinetik tiga kompartemen dan farmakodinamik yang menjadi dasar dalam penghitungan dosis propofol pada kedua model tersebut. Jika menggunakan model Marsh maka disarankan untuk menggunakan target plasma, sedangkan pada model Schneider sebaiknya digunakan target effect. TCI propofol yang digunakan dengan baik dapat memberikan keadaan anestesi yang hemodinamiknya relatif stabil pada saat induksi dan pemeliharaan, penurunan angka penekanan respirasi, dan peningkatan waktu pemulihan.

Kata kunci: propofol, Total Intravena Anesthesia (TIVA), Targeted-controlled Infusion (TCI)

JNI 2017;6(1): 58–69

Basic Consept on Targeted-controlled Infusion (TCI) Propofol and its use in Neuroanesthesia

Abstract

There is increasing number of anesthesiologist who prefer to use total intravenous anesthesia especially neurosurgery, stimulate new invention that can calculate and predict drug concentration in plasma and target organ, that have known as Target-Controlled Infusion (TCI). If propofol is used, it is known as TCI propofol. There are two kind of TCI propofol modes that provided commercially, that are Marsh mode and Schnider mode. Understanding the different between those two modes needs knowleadge about pharmacokinetic of the three compartement models and pharmacodynamic which is the base of the calculation of the propofol dose. If Marsh mode is used, than it is suggested to use it in plasma target, however if the Schnider mode is used, than it is suggested to use it in target effect. TCI propofol, which is used in good manner can provide an anesthesia with relatiffly stable haemodinamic on induction and maintenance, decrease respiratory depression and increase recovery time.

Key words: propofol, Total Intravenous Anesthesia (TIVA), Targeted-controlled Infusion (TCI)

JNI 2017;6(1): 58–69

I. Pendahuluan

Efek vasodilatasi pembuluh darah serebral dari anestetika volatil, yang selanjutnya dapat menyebabkan peningkatan aliran darah ke otak dan peningkatan tekanan intrakranial, merupakan salah satu alasan yang menyebabkan banyak dokter anestesi mulai keberatan untuk menggunakan volatil anestesi sebagai obat utama pada operasi bedah saraf. Walaupun sampai saat ini belum ada penelitian yang menunjukkan perbedaan yang besar pada luaran (*outcome*) pasien yang menggunakan volatil anestesi dan obat anestesi intravena,¹ tetapi sudah mulai banyak dokter anestesi yang lebih cenderung menggunakan *Total Intravenous Anesthesia* (TIVA) sebagai obat utama pada pembiusan operasi bedah saraf. Secara teoritis obat anestesi intravena memang memberikan kontrol yang baik pada aliran darah serebral, tekanan intrakranial dan kebengkakan otak. Namun demikian permasalahan yang sering muncul pada TIVA adalah waktu bangun yang tidak dapat diprediksi atau memanjang, yang selanjutnya menyebabkan kesulitan dalam menentukan apakah pasien mengalami keterlambatan bangun atau harus dilakukan CT scan ulang.¹

Salah satu hal yang menyebabkan terjadinya permasalahan diatas adalah tidak diketahuinya dengan pasti kadar/konsentrasi obat intravena tersebut didalam darah. Sampai saat ini belum ada alat praktis yang dapat digunakan sehari-hari, yang dapat mengukur secara langsung kadar obat anestesi intravena didalam darah.² Berbeda dengan volatil anestesi yang mana kadarnya di alveolar dapat diukur dengan endtidal. Syukurlah, dengan berjalannya waktu, selain ditemukannya obat-obat hipnotik intravena baru seperti propofol yang memiliki waktu pemulihan yang cepat, sekarang ini juga sudah mulai dikembangkan suatu alat yang dapat menghitung secara tidak langsung perkiraan kadar/konsentrasi obat anestesi intravena di dalam darah. Teknik penghitungan perkiraan kadar/konsentrasi obat anestesi intravena ini, secara luas dikenal dengan *Target Controlled Infusion* (TCI), dan jika obat yang digunakan pada teknik ini adalah propofol

maka akan disebut dengan TCI propofol. Perlu ditekankan disini, bahwa pada teknik TCI ini, yang dilakukan bukanlah mengukur kadar/konsentrasi obat intravena di dalam plasma tetapi menghitung perkiraan kadar/konsentrasi obat anestesi intravena berdasarkan farmakokinetik dari obat anestesi intravena tersebut. Jadi dengan TCI propofol, kadar/konsentrasi obat propofol didalam plasma dapat dihitung secara matematis oleh mikroprosesor TCI dan selanjutnya dapat diperkirakan waktu bangun dari pasien. Selain keuntungan yang sudah disebutkan sebelumnya, penggunaan TCI propofol pada saat induksi juga dihubungkan dengan penurunan angka kejadian efek samping yang tidak diinginkan dari propofol. Diantaranya seperti apnea pada saat bolus propofol, rasa sakit pada saat injeksi propofol, dan penurunan tekanan darah yang besar.³

Namun demikian, untuk mendapatkan keadaan-keadaan seperti diatas dengan TCI propofol, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan saat penggunaan teknik ini. Untuk itu, perlulah sebuah pengenalan yang mendalam akan teknik TCI propofol ini, seperti misalnya apa itu model Marsh, apa itu model Schnider, apa itu target plasma (C_p), dan apa itu *target effect* (C_e). Pada tinjauan pustaka ini penulis akan berusaha menjelaskan mengenai TCI propofol dari definisi sampai penggunaannya pada neuroanestesi.

II. Definisi dan Sejarah TCI

Jika dideskripsikan dengan satu kalimat, maka TCI dapat dideskripsikan sebagai sebuah teknik pemberian obat intravena yang dipandu oleh komputer, berdasarkan karakteristik farmakologi obat intravena tersebut untuk mencapai target konsentrasi obat, yang sebelumnya sudah ditentukan oleh pengguna pada plasma atau target organ. Jadi yang menentukan target konsentrasi didalam plasma atau organ yang diinginkan dalam hal ini otak adalah pengguna TCI tersebut.⁴ Selanjutnya target yang sudah ditentukan oleh pengguna tersebut akan digunakan sebagai acuan oleh komputer untuk mengatur volume obat yang diberikan, waktu pemberian dan kecepatan pemberian obat tersebut secara intravena. Yang kesemuanya itu didapatkan melalui perhitungan

farmakokinetik poliekspensial kompleks yang didasari oleh karakteristik farmakologi obat tersebut.⁵

Awal mula pemikiran mengenai TCI ini sebenarnya terinspirasi dari salah satu karakteristik obat volatil anestesi.⁴ Seperti yang sudah diketahui, konsentrasi volatil anestesi di alveolar mencerminkan konsentrasi volatil anestesi di otak sebagai target organ. Sehingga untuk mencapai konsentrasi yang diinginkan pada otak, cukup dengan mengatur volume% vaporizer dan jika ada, dipantau dari end tidal volatil anestesi, maka konsentrasi volatil anestesi di otak dapat diperkirakan. Selanjutnya para ahli menemukan bahwa kadar obat anestesi di dalam plasma berbanding langsung dengan kadar obat anestesi di otak, sehingga kadar obat anestesi di dalam plasma diperkirakan dapat digunakan sebagai patokan kadar obat anestesi di otak. Namun demikian, sampai saat ini belum ada alat yang praktis untuk mengukur kadar obat anestesi di dalam plasma, sehingga munculah teori model kompartemen pada farmakokinetik obat-obat anaestesi intravena. Yang mana berdasarkan model kompartemen inilah dibuat suatu perhitungan perkiraan konsentrasi obat anestesi di dalam plasma.

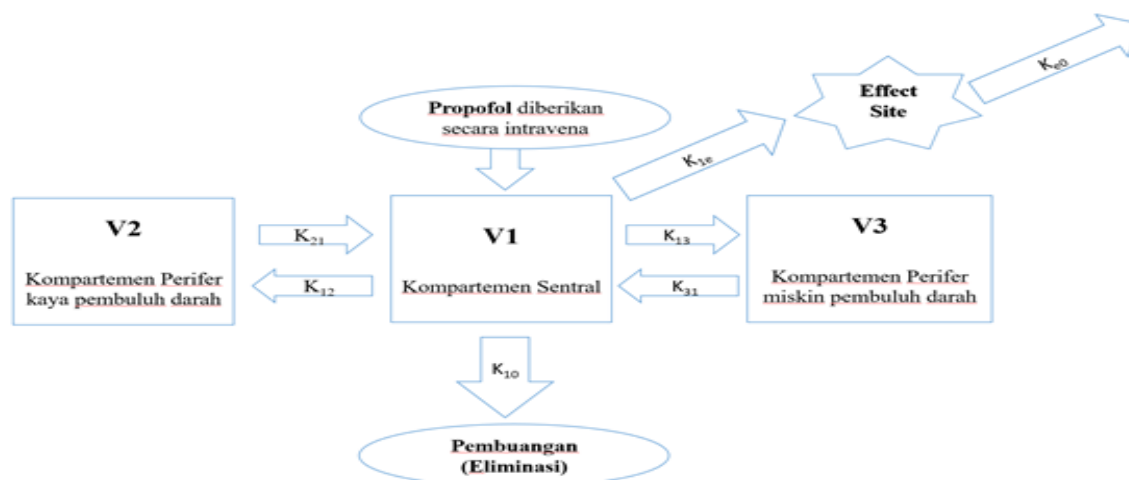
Sejarah mengenai TCI ini berawal ketika Kruger-Thiemer pada tahun 1968 mengemukakan teori mengenai mempertahankan konsentrasi suatu obat di dalam darah. Selanjutnya teori ini dikembangkan oleh Vaughan dan Tucker menggunakan lidokain intravena, serta oleh Schuttler dan Schwilden hingga terbentuk aplikasi klinis pertama berdasarkan teori dari Kruger-Thiemer, yaitu aplikasi yang terkenal dengan nama CATIA system (*computer-assisted total intravenous anesthesia system*) pada tahun 1983.⁵ Pada awalnya mereka menggunakan etomidate dan alfentanil, hingga pada tahun 1988, dua tahun setelah propofol diperkenalkan, obat anestesi intravena ini dipergunakan untuk pertama kalinya pada teknik TCI.⁴ Skema infusi yang digunakan pada TCI jenis ini adalah (*Bolus Elimination and Transfer*) BET dimana pada skema ini dilakukan pemberian bolus awal propofol selanjutnya propofol diberikan

secara kontinyu dengan dua infus, satu untuk mengganti propofol yang tereliminasi dan satu lagi untuk mengganti propofol yang mengalami redistribusi. Selanjutnya dengan berjalannya waktu, banyak bermunculan nama-nama baru untuk infusion yang menggunakan skema ini seperti misalnya (*titration of intravenous agents by computer*) TIAC, (*computer-assisted continous infusion*) CACI, (*computer-controlled infusion pump*) CCIP sehingga pada akhirnya dibuatkan satu nama yaitu TCI.^{4,5}

Pada tahun 1996, diperkenalkan Diprifusor sebagai alat pompa TCI komersil pertama untuk propofol, dan dikenal sebagai TCI generasi pertama.⁵ Mikroporsesor dari Diprifusor hanya bisa menggunakan diprivan 1% atau diprivan 2% yang dipersiapkan dalam syringe 50 cc dan hanya dapat digunakan sekali.⁶ Sehingga Teknik TCI propofol ini benar-benar hak patent dari Diprivan (AstraZeneca UK). Sejak habisnya masa patent Diprivan pada tahun 2000, maka mulailah bermunculan banyak merk dagang propofol di pasaran. Hal ini juga mencetuskan munculnya TCI generasi ke dua, yang sering disebut dengan “*Open TCP*”. Pada *open TCI* ini digunakan prosesor tunggal yang diprogram khusus untuk dapat melakukan perhitungan banyak model farmakokinetik, seperti misalnya model Marsh dan Schnider. Keuntungan utama dari TCI generasi ini adalah murah dan dapat menggunakan propofol generik.⁷ TCI generasi ke tiga, lebih ekonomis lagi. Pompa ini tidak hanya dikhususkan untuk pompa TCI, namun juga dapat digunakan sebagai pompa syringe biasa, bahkan dapat juga digunakan untuk *Patient Controlled Analgesia* (PCA).⁵ Dewasa ini, alat TCI generasi ke tiga inilah yang banyak beredar dipasaran. Untuk TCI propofol pada alat ini biasanya tersedia dua macam model farmakokinetik yaitu model Marsh dan Schnider.

III. Konsep Dasar Farmakokinetik dan Farmakodinamik untuk TCI Propofol

Penggunaan TCI memerlukan pemahaman yang baik mengenai model farmakokinetik propofol sebagai obat intravena yang akan dipergunakan. Hal ini karena, pada teknik TCI ini, alat membantu



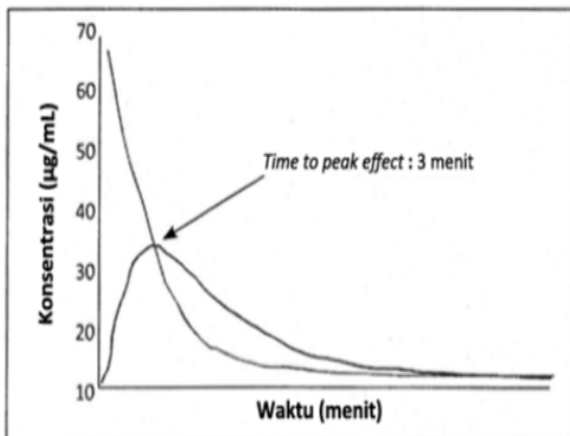
Gambar 1: Model Farmakokinetik Tiga Kompartemen

pengguna untuk memperkirakan (bukan mengukur), kadar atau konsentrasi propofol di plasma atau efek target. Kata “bukan mengukur” disini menjadi sesuatu yang sangat penting untuk dipahami oleh pengguna TCI, karena andai kata dilakukan pengukuran kadar propofol yang di dalam plasma, maka hasilnya belum tentu sama dengan yang dihitung oleh alat TCI. Oleh karena itu seorang ahli anestesi yang menggunakan TCI harus tetap memonitor hasil akhir dari pemberian obat tersebut, baik secara klinis ataupun kalau tersedia dengan alat-alat seperti *Bispectral index* (BIS). Namun demikian kelebihan dari teknik TCI ini dibandingkan dengan infus secara manual adalah perbedaan kadar dari propofol yang terukur dan terhitung oleh prosesor TCI lebih stabil sepanjang pemberian, ini karena sistem TCI sangat baik untuk memelihara.⁸ Sebagai contoh, jika dalam 20 menit pertama perbedaan kadar propofol yang terukur dan terhitung adalah 10 persen, maka sampai 2 jam selanjutnya perbedaannya cenderung akan tetap 10 persen.

Ada banyak model farmakokinetik propofol untuk TCI, namun model yang tersedia secara komersial sampai saat ini adalah model farmakokinetik dari Marsh dan model farmakokinetik dari Schnider.⁹ Pada kedua model farmakokinetik tersebut diatas, dilakukan perhitungan berdasarkan atas farmakokinetik obat pada tiga kompartemen (gambar 1), yang terdiri dari beberapa komponen diantaranya kompartemen sentral (V1),

Kompartemen perifer kaya pembuluh darah (V2), kompartemen perifer miskin pembuluh darah (V3), konstanta kecepatan pergerakan dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya, konstanta kecepatan pembuangan atau eliminasi obat, dan konstanta kecepatan eliminasi dari *effect site*. Seperti yang terlihat pada gambar, ketika propofol diinjeksikan secara intravena maka kadar obat ini akan meningkat secara drastis di kompartemen sentral V1 yang menggambarkan kadar obat didalam plasma. Selanjutnya sebagian obat akan berredistribusi ke kompartemen V2 yang terdiri dari organ-organ yang kaya akan pembuluh darah seperti otak, jantung, paru-paru dan ginjal, pergerakan dari kompartemen sentral ke kompartemen V2 kecepatannya sesuai konstanta yang disebut K12 dalam satuan unit per menit. Selain ke kompartemen V2, propofol juga berredistribusi ke V3 yang terdiri dari otot, lemak dan organ lain yang relatif miskin dengan pembuluh darah, kecepatan redistribusi dari kompartemen V1 ke kompartemen V3 diatur oleh K13, sedangkan K10 mengatur kecepatan pembuangan dari propofol setelah melalui proses metabolisme.

Selanjutnya ketika kadar atau konsentrasi propofol di dalam plasma turun, maka obat-obat yang tersimpan di kompartemen perifer V2 dan V3 yang belum mengalami metabolisme, akan kembali ke kompartemen sentral dengan kecepatan sesuai dengan K21 dan K31. Oleh



Gambar 2. *Time to peak effect* untuk bolus obat.

karena itu volume relatif obat dalam tiap kompartemen dapat dihitung berdasarkan perbandingan antara konstanta kecepatan.⁵ Sebagai contoh jika K_{12} adalah 0,1 unit/menit dan K_{21} adalah 0,01 unit/menit maka V_2 akan menjadi 10 kali lebih besar dari V_1 . Prinsip farmakokinetik tiga kompartemen inilah yang digunakan oleh prosesor TCI untuk menentukan dosis bolus dan infusi propofol untuk mencapai target plasma (C_p) yang sudah ditentukan sebelumnya oleh pengguna TCI. Jadi, jika target plasma propofol ditingkatkan maka prosesor TCI akan memberikan dosis bolus tambahan dan selanjutnya meningkatkan dosis infusi yang akan menyebabkan kadar di plasma meningkat sesuai dengan target plasma yang sudah ditentukan sebelumnya. Begitu juga sebaliknya, jika target plasma propofol di turunkan, maka infusi obat propofol akan diberhentikan untuk sementara oleh prosesor TCI, sampai konsentrasi plasma yang ditentukan sudah tercapai, setelah itu dilanjutkan dengan dosis infusi yang sesuai untuk mempertahankan target plasma yang sudah ditentukan sebelumnya. Begitulah prosesor TCI mengatur dosis bolus dan infusi dari propofol untuk mencapai target plasma yang sudah ditentukan sebelumnya. Namun demikian, jika kita menset target plasma yang sama dengan metode Marsh dan metode Schnider pada orang yang sama, jumlah dan kecepatan obat yang diberikan oleh TCI akan berbeda terutama 20 menit pertama.⁶ Hal ini karena

perbedaan dalam penentuan besaran komponen-komponen dari model tiga kompartemen. Hal ini akan dijelaskan lebih lanjut dalam perbedaan model Marsh dan model Schnider. Pada model farmakokinetik tiga kompartemen, volume dari *effect site* dianggap nol, sehingga seharusnya konsentrasi di plasma sama dengan konsentrasi di *effect site*. Seperti misalnya pada obat dobutamine, efek klinis (peningkatan tekanan darah) dapat segera tampak saat konsentrasi obat dobutamin di plasma sudah tercapai.⁵ Berbeda dengan propofol, pada kenyataannya ada ketidaksesuaian antara konsentrasi propofol di plasma dengan efek klinis yang terlihat, hal inilah yang dikenal dengan hubungan hysteresis antara konsentrasi plasma dengan efek klinis. Hubungan hysteresis ini disebabkan oleh adanya keterlambatan keseimbangan (equilibrium) antara konsentrasi propofol di plasma dengan konsentrasi propofol di *effect site*.⁶

Keterlambatan keseimbangan konsentrasi propofol pada kedua tempat tersebut tergantung dari beberapa hal yang termasuk dalam karakteristik dari farmakodinamik propofol. Adapun hal-hal itu diantaranya adalah curah jantung, aliran darah ke otak, dan karakteristik dari propofol yang menentukan kecepatan penembusan sawar darah otak seperti misalnya kelarutan propofol dalam lemak dan derajat ionisasi. Waktu yang diperlukan untuk mencapai keseimbangan konsentrasi propofol di plasma dan *effect site* dapat diperhitungkan secara matematika dan sering disebut dengan konstanta first-order (K_{1e}), karena volume dari *effect site* dapat dianggap tidak ada maka K_{1e} dapat dianggap sama dengan K_{e0} yang mana menunjukkan konstanta kecepatan eliminasi obat dari *effect site*. Berdasarkan penemuan diatas, akhirnya selain target plasma, prosesor TCI propofol juga menghitung *target effect* (C_e) dari propofol yang mana sangat ditentukan oleh K_{e0} dari propofol. Ada dua jalan untuk menentukan besarnya K_{e0} suatu obat yang pertama adalah dengan melakukan penelitian menggunakan grafik dari lengkung hysteresis, dimana dengan menggunakan grafik ini kita dapat melihat hubungan antara peningkatan dan penurunan konsentrasi obat di plasma dengan efek klinis dari obat tersebut. Konsentrasi obat di

Tabel 1. Model Propofol pada Dewasa Muda

	Marsh		Schnider	
	Model umum	70 Kg	Model Umum, (LBM dihitung dengan berat, tinggi dan jenis kelamin)	70 kg, laki-laki 40 tahun, tinggi 170 cm
V ₁	0,228 L/kg	15,9 L	4,27 L	4,27 L
V ₂	0,463 L/kg	32,4 L	18,9-0,391 x (umur-53) L	24,0 L
V ₃	2,892 L/kg	202 L	238 L	238 L
K ₁₀	0,119	0,119	$0,443 + 0,0107x(\text{berat} - 77) - 0,0159x(\text{LBM} - 59) + 0,0062x(\text{tinggi} - 177)$	0,384
K ₁₂	0,112	0,112	0,302-0,0056x(umur-53)	0,375
K ₁₃	0,042	0,042	0,196	0,196
K ₂₁	0,055	0,055	$[1,29 - 0,024x(\text{umur} - 53)] / [18,9 - 0,391x(\text{umur} - 53)]$	0,067
K ₃₁	0,0033	0,0033	0,0035	0,0035
K _{eo}	0,26	0,26	0,456	0,456
TTPE	4,5	4,5	1,69	1,69

dalam plasma bisa didapatkan dengan jalan non parametrik (mengukur secara langsung) atau dengan parameterik (contohnya menggunakan metode Marsh). Sedangkan efek dari obat dapat dilihat dengan alat bantu EEG, BIS, *auditory Evoked Potential* (AEP), ataupun *somato sensori evoked potential* (SSEP). Pada praktek sehari-hari mungkin yang paling simpel adalah menggunakan BIS bila tersedia, namun jika tidak tersedia maka dilakukan monitoring efek klinis dari obat tersebut. Metode yang kedua adalah dengan menghitung *time to peak effect* (TTPE). Jika didefinisikan TTPE adalah keterlambatan waktu antara injeksi bolus suatu obat dengan efek puncak obat tersebut secara klinis.⁶ Jadi, jika bolus suatu obat diberikan, maka akan terjadi peningkatan cepat konsentrasi obat tersebut didalam plasma yang selanjutnya akan diikuti dengan penurunan secara eksponensial, karena obat tersebut berpindah dari sirkulasi ke jaringan, termasuk organ target. Pada saat yang bersamaan konsentrasi obat di dalam organ target juga akan meningkat sampai terjadi peristiwa sebaliknya yaitu konsentrasi di organ target lebih tinggi dari plasma sehingga obat berpindah dari organ target ke sirkulasi. Titik dimana kurva konsentrasi dalam plasma memotong kurva konsentrasi dalam organ target disebut dengan TTPE.⁵

TCI propofol dapat digunakan dengan menset

sebelumnya target plasma (C_p) atau target efek (C_e). Jika yang diset adalah target plasma, maka mikroprosesor akan menghitung dosis dan menginjeksikan volume propofol dengan kecepatan yang sudah diatur, untuk mencapai target plasma yang sudah diset. Selanjutnya mikroprosesor menghitung dosis dan memberikan infusi volume propofol yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi plasma yang sudah ditargetkan sebelumnya, sambil menunggu konsentrasi di *effect site* sama dengan konsentrasi di plasma. Sebagai contoh, jika target plasma yang ditentukan 2 micro/ml propofol, maka TCI akan menginjeksikan volume secukupnya hingga kadar di dalam plasma sebesar 2 micro/ml dan memberikan dosis infusi secukupnya untuk mempertahankan konsentrasi propofol di plasma tetap 2 micro/ml sambil menunggu target efeknya mencapai 2 micro/ml. Jika yang diset adalah target efek, maka mikroprosesor akan menghitung dosis dan jumlah propofol yang diperlukan untuk membuat lonjakan konsentrasi level propofol di plasma meningkat sedemikian hingga target efek yang sudah ditentukan sebelumnya tercapai secepat mungkin. Sebagai contoh jika target efek diset 2 micro/ml, maka TCI akan memperhitungkan volume jumlah propofol yang diberikan untuk mencapai 2 micro/ml di efek target secepat mungkin, dalam hal ini biasanya pada awalnya

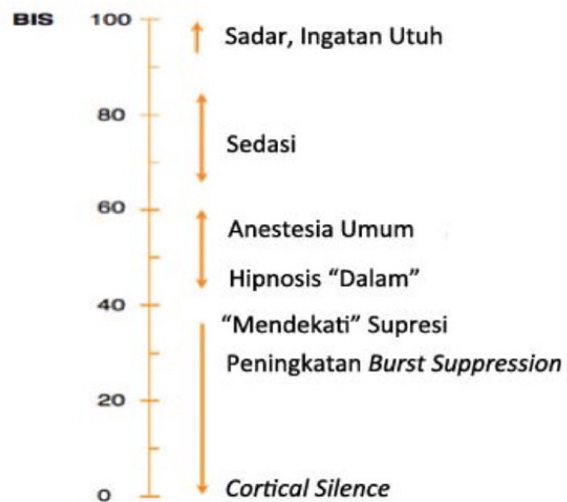
Tabel 2. Nilai Patient Respon to Surgical Stimulus (PRST)

Index	Kondisi	Nilai
Tekanan darah sistolik	< kontrol + 15	0
	< kontrol + 30	1
	> kontrol + 30	2
Denyut Jantung	< kontrol + 15	0
	< kontrol + 30	1
	> kontrol + 30	2
Berkeringat	Tidak ada	0
	Kulit basah (<i>skin moist</i>)	1
	Terlihat butir-butir keringat	2
Air Mata	Tidak ada air mata yang berlebihan saat mata dibuka	0
	Ada air mata yang berlebihan saat mata dibuka	1
	Air mata mengalir keluar	2

konsentrasi di plasma dapat meningkat sampai 7 micro/ml, selanjutnya pelan-pelan turun dan bertahan di 2 micro/ml setelah konsentrasi di target efek sudah mencapai 2 micro/ml.

IV. Perbedaan TCI Propofol Model Marsh dan Model Schnider

Sampai saat ini model farmakokinetik TCI Propofol yang tersedia secara komersial adalah model Marsh dan model Schnider. Dari kedua model farmakokinetik diatas belum ada meta analisis yang menyebutkan satu dari dua model diatas lebih unggul satu dari yang lainnya. Jika digunakan pada praktis klinis sehari-hari, disebutkan bahwa model yang terbaik adalah model yang sudah biasa digunakan, sehingga sudah dapat memperkirakan karakteristik yang akan muncul jika propofol diberikan menggunakan model tersebut. Namun demikian bagi yang pertama kali menggunakan TCI, tentunya pemilihan model farmakokinetik ini merupakan hal yang sangat krusial, karena belum terbiasa menggunakan salah satu dari

**Gambar 3. Nilai BIS beserta Rekomendasinya pada Teknik Anestesia**

model yang telah tersedia. Oleh karena itu pengetahuan mengenai perbedaan model Marsh dan Schnider menjadi sangat membantu dalam pemilihan model farmakokinetik. Untuk mengerti perbedaan antara model Marsh dan Schnider, maka jauh lebih mudah jika kedua model ini dibandingkan menggunakan contoh pasien.

Seperti yang terlihat pada tabel 1, seorang laki-laki dewasa muda dengan umur 44 tahun, berat badan 70 kg, dan tinggi badan 170 kg akan dilakukan pembiusan menggunakan TCI Propofol. Jika yang dipilih model Marsh maka dari kesemua parameter yang disebutkan diatas yang akan digunakan untuk memperhitungkan dosis hanyalah berat badannya saja, sedangkan jika menggunakan model Schnider maka parameter yang akan digunakan adalah jenis kelamin, berat badan & tinggi badan untuk mengukur *Lean Body Mass* (LBM) dan umurnya juga. Model Marsh secara pragmatik diadopsi dari model tiga kompartemen dari Gept kecuali untuk volume kompartemen sentralnya pada model Marsh dihitung 0,228 L/kg. Model tiga kompartemen dari Gept ini didapat dari penelitian yang dilakukan pada tiga group sukarelawan yang juga melibatkan sukarelawan dari usia lanjut dan sukarelawan yang obese, masing-masing 6 orang, yang diberikan infus propofol 3, 6, dan 9 mg/kgbb/jam.⁶ Sedangkan model

Schnider didapatkan dari kombinasi penelitian farmakokinetik dan farmakodinamik yang dilakukan pada 24 sukarelawan (11 wanita, 13 laki-laki, berat berkisar antara 44–123 kg, umur antara 25–81 tahun, tinggi antara 155–196 cm).⁶

Seperti yang terlihat pada tabel 1, pada model Marsh, perhitungan dosis obat hanya ditentukan oleh parameter berat badan total saja, yang mana dianggap berat badan berbanding proporsional dengan jumlah konsentrasi obat di masing-masing kompartemen. Jadi semakin besar berat badannya maka konsentrasi di masing-masing kompartemen akan semakin besar. Sedangkan, konstanta perpindahan dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya semuanya dianggap sama, bahkan konstanta eliminasi dari obatpun (K10) tidak dipengaruhi oleh parameter apapun. Berbeda dengan model Schnider, pada model ini yang dianggap konstan itu adalah konsentrasi pada kompartemen sentral, kompartemen perifer yang miskin pembuluh darah, konstanta pergerakan dari V1 ke V3 dan sebaliknya. Sedangkan kompartemen perifer kaya pembuluh darah pada model Schnider ini konsentrasinya dipengaruhi oleh umur, dimana semakin tua umurnya konsentrasinya akan semakin kecil. Selanjutnya, konstanta perpindahan dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer kaya pembuluh darah dan sebaliknya juga dipengaruhi oleh umur, sehingga semakin tua umurnya maka kecepatan pergerakan obat dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer kaya pembuluh darah dan sebaliknya akan bertambah pelan. Selain itu pada model ini konstanta eliminasi obat (K10) dipengaruhi oleh LBM yang artinya dipengaruhi oleh berat badan, tinggi badan dan jenis kelamin. Hal ini karena model Schnider menghitung LBM menggunakan rumus dari formula James, dimana LBM pada laki-laki adalah 1,1 kali berat badan dikurangi 128 dikali berat badan dibagi tinggi dikuadratkan ($LBM = 1,1 \times \text{berat badan} - 128 \times (\text{berat badan} / \text{tinggi badan})^2$) dan pada wanita adalah 1,07 kali berat badan dikurangi 148 dikali berat badan dibagi tinggi badan dikuadratkan ($LBM = 1,07 \times \text{berat badan} - 148 \times (\text{berat badan} / \text{tinggi badan})^2$). Pada kedua model menggunakan Ke0 yang berbeda pada model Marsh menggunakan 0,26/menit, yang berdasarkan atas TTPE 4,5 menit

yang besar kemungkinan diadopsi dari penelitian yang dilakukan oleh Billard dan teman-teman yang menemukan Ke 0 dari propofol adalah 0,2/menit. Selanjutnya, Struys dan teman-teman menemukan bahwa Ke 0 1,2/menit jika digunakan dengan model farmakokinetik dari Marsh akan memberikan TTEP 1,6 menit menggunakan BIS, oleh karena itu ada beberapa mesin TCI yang menggunakan Ke0 ini dan sering disebut dengan model “*modified Marsh*”. Pada model Schnider TTEP yang digunakan adalah 1,68 yang didapatkan dari hasil penelitian kombinasi farmakokinetik dan farmakodinamik, sehingga mendapatkan Ke0 nya 0,456 /menit.

Dari penjelasan diatas dapat dilihat bahwa, jika yang digunakan adalah target plasma, maka model Marsh akan memberikan prediksi pemberian bolus pertama kali, yang lebih baik dibandingkan dengan model Schnider. Alasannya adalah pada saat pengguna TCI meningkatkan target plasma maka untuk menghitung dosis bolus akan digunakan rumus: dosis bolus dalam mg adalah target plasma yang baru dikurangi target plasma yang lama dikali volume kompartemen sentral dibagi konsentrasi obat di dalam pompa *syringe*. Pada model Marsh volume kompartemen sentral bervariasi tergantung dari berat badan pasien sedangkan pada model Schnider kompartemen sentral selalu dianggap tetap yaitu 4.27 L tanpa memperhitungkan berat badan pasien. Berbeda halnya jika yang digunakan target *effect*, maka parameter-parameter umur, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan juga diperhitungkan. Hal ini karena pada saat pengguna TCI mentargetkan ataupun merubah target *effect* maka yang dilakukan mesin TCI adalah menghitung jumlah dosis yang diperlukan untuk melakukan *overshoot* dari kadar plasma untuk mencapai target *effect* secepat mungkin. Oleh karena itu perhitungan dosisnya selain dipengaruhi oleh kompartemen sentral, juga dipengaruhi oleh konsentrasi di kompartemen perifer (V2 dan V3) dan konstanta-konstanta yang mempengaruhi kecepatan metabolisme propofol (K10) dan redistribusi propofol ke kompartemen perifer (K12,K21,K13,K31).

Oleh karena itu, kebanyakan para pakar di bidang

TCI setuju untuk menyarankan penggunaan model Marsh pada saat kadar plasma yang ditetapkan sebagai target. Sedangkan menyarankan model Schnider digunakan jika yang diset adalah target *effect*.⁶

V. Monitoring Kedalaman Anestesi

Monitoring kedalaman anestesi adalah hal yang paling penting pada saat penggunaan teknik TCI propofol, karena seperti yang sudah disebutkan diatas, TCI propofol hanya memperkirakan kadar/konsentrasi propofol di plasma atau di target *effect*. Disamping itu monitoring kedalaman anestesi juga penting untuk menghindari pasien dari *awareness* pada saat proses pembedahan berlangsung. Pengukuran kedalaman anestesi dapat dilakukan dengan dua jalan, yaitu dengan metode subyektif dan metode obyektif. Pada metode subyektif, penilaian kedalaman anestesi dapat dilakukan dengan memantau respon sistem saraf otonom dari pasien dan dengan menggunakan teknik isolated forearm. Sedangkan pada metode obyektif dapat dilakukan dengan diantaranya: *spontaneous surface electromyogram* (SEMG), *Lower oesophageal contractility* (LOC), *Heart rate variability* (HRV), *Electroencephalogram and derived indices* (*spectral edge frequency*, *median frequency*, *bispectral index*), *Evoked potentials* (*auditory evoked potential*, *visual evoked potential*, *somatosensory evoked potential*, *auditory evoked potential index*).¹⁰ Seperti yang disebutkan diatas, salah satu metode subyektif dalam penilaian kedalaman anestesi adalah dengan memantau respon sistem saraf otonom dari pasien, metode ini sering disebut dengan *Patient Response to Surgical Stimulus* (PRST). Nilai PRST 0–3 dianggap anestesi cukup dalam, sedangkan nilai PRST lebih dari 3 dianggap anestesi dangkal. Pada penelitian yang membandingkan dengan BIS dengan PRST, nilai PRST 0–3 dibandingkan dengan nilai BIS 40–60. Walaupun menurut penelitian dikatakan bahwa PRST ini adalah indikator yang kurang baik untuk menilai kedalaman anestesi, tetapi ini adalah indikator klinis yang paling banyak digunakan diseluruh dunia untuk menentukan kedalaman anestesi, terutama di negara-negara berkembang. Keterbatasan dari PRST ini disebabkan oleh

banyaknya hal-hal lain selain kedalaman anestesi yang mempengaruhi respon sistem saraf otonom seperti misalnya pendarahan, obat-obat opioid, hipoksia hipotermi, hiperkarbi dan yang lain-lainnya. Penilaian kedalaman anestesi secara obyektif yang perkembangannya sangat pesat akhir-akhir ini adalah BIS. BIS dikeluarkan oleh Aspect Medical System Inc pada bulan Oktober tahun 1996 dan disetujui oleh FDA untuk mengurangi *awareness* intraoperatif pada bulan Januari 2004.⁵

Analisis bispectral dapat menunjukkan analisa statistik yang lebih akurat yang dapat dikonsiderasikan sebagai informasi yang berasal dari sinyal EEG. Tidak seperti metode lama yang lain, yang berdasarkan kepada satu parameter dari EEG, BIS dapat menghitung 3 subparameter yang berbeda: *Burst Suppression Ratio*; *Beta Ratio*; dan *Synch Fast Slow*. *Burst Suppression Ratio* merupakan proporsi dari EEG yang tersupresi (isoelektrik) pada suatu waktu tertentu; *Beta Ratio* merupakan rasio logaritma dari tenaga dalam 2 jalur frekuensi empiris (frekuensi tinggi dan medium), dan *SynchFastSlow* merupakan tenaga bispectral relatif pada frekuensi 40–47 Hz.

BIS merupakan nomor tanpa dimensi, bervariasi mulai dari 0 yang menandakan supresi EEG kortikal menyeluruh, sampai dengan 100 yang menandakan pasien sadar. Nilai BIS di antara 65–85 direkomendasikan untuk sedasi, sementara nilai antara 45 dan 60 direkomendasikan untuk anestesi umum. Pada nilai BIS dibawah 40, supresi kortikal dapat dikenali sebagai pola *burst suppression* pada raw EEG. Gambaran mengenai nilai BIS beserta rekomendasinya dapat dilihat pada gambar 3. Selain untuk melihat kedalaman anestesi BIS juga dapat membantu dalam pengambilan keputusan mengenai pemberian obat selama intraoperatif, seperti misalnya pada saat intraoperatif angka BIS menunjukkan 45, tetapi didapatkan tekanan darah yang semakin meningkat, maka pada saat itu dapat dipertimbangkan untuk diberikan analgetik atau bila tidak teratasi dapat diberikan antihipertensif dibandingkan dengan meningkatkan dosis propofolnya atau obat sedatif lainnya.⁵

VI. TCI Propofol pada Neuroanestesia

Teknik anestesi yang ideal untuk pasien bedah saraf adalah teknik anestesi yang mampu memfasilitasi lapangan operasi yang optimal dan dalam waktu yang bersamaan juga memelihara asupan oksigen yang cukup ke otak, hemodinamik yang stabil dan pemulihan yang cepat sehingga dapat dilakukan pemeriksaan neurologis yang cepat.

Propofol adalah obat anestesi intravena yang memiliki karakteristik yang menarik untuk digunakan pada neuroanestesi. Propofol adalah obat hipnotik yang kuat, tidak meningkatkan tekanan intrakranial dan memiliki efek neuroprotektif. Selain itu propofol juga memiliki waktu *recovery* yang cepat walaupun sudah digunakan secara kontinyu dalam jangka waktu yang lama, dan ini sangatlah penting untuk menilai status neurologi dengan cepat setelah operasi.¹² Namun demikian ada beberapa hal yang menjadi kendala dalam penggunaan propofol pada neuroanestesi, diantaranya adanya: laporan penurunan tekanan darah yang selanjutnya dapat menurunkan tekanan perfusi serebral dan menyebabkan iskemia; Apnea saat penyuntikan bolus sehingga penggunaannya jadi terbatas pada *monitoring anasthesia care (MAC) atau pada awake craniotomy*; Rasa nyeri saat penyuntikan yang mana dapat menyebabkan peningkatan simpatis dan rasa tidak nyaman saat dilakukan MAC ataupun *awake craniotomy*. Dengan menggunakan TCI, kendala dari penurunan tekanan darah saat penggunaan propofol seharusnya dapat ditanggulangi. Hal ini sudah dibuktikan ketika propofol digunakan pertama kali dengan sistem TCI pada tahun 1988, dimana didapatkan induksi yang mulus tanpa perubahan hemodinamik yang signifikan, dengan titrasi intraoperatif yang baik dan pemulihan yang cepat.¹³ selanjutnya, pada penelitian yang dilakukan dengan pemeriksaan *transcranial dopple (TCD)* didapatkan bahwa TCI propofol-remifentanil memang menyebabkan penurunan dari *mean flow velocity (MFV)*, namun penurunan tersebut selaras dengan penurunan aktivitas neuron yang dinilai dengan BIS dan tidak ada laporan penurunan MAP yang signifikan. Selain

itu autoregulasi dan reaktifitas terhadap PCO_2 juga masih dapat dipertahankan dengan baik.¹⁴ Penelitian lain yang dilakukan di Jerman, pada pasien yang menjalani operasi stereotactic biopsi didapatkan bahwa penggunaan TCI propofol dihubungkan dengan hemodinamik yang lebih stabil dibandingkan dengan manual TIVA.

Walaupun pada penelitian tersebut didapatkan biaya yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan manual TIVA, tetapi jika dibandingkan dengan penggunaan sevoflurane biayanya tetap lebih rendah pada TCI propofol.¹⁵ Pada penelitian lain yang dilakukan di Paris, didapatkan penurunan MAP sampai 20 persen pada group manual TIVA, yang berbeda secara signifikan pada group TCI propofol. Sehingga pada penelitian tersebut disimpulkan TCI propofol jika dibandingkan dengan manual TIVA dihubungkan dengan peningkatan stabilitas hemodinamik, penurunan angka kejadian depresi nafas dan peningkatan waktu pemulihan.³ Penelitian ini juga menjawab kendala kedua yang diungkapkan diatas, jadi dengan TCI propofol maka angka kejadian apnea saat penyuntikan propofol dapat diturunkan, sehingga TCI propofol dapat lebih nyaman digunakan pada teknik anestesi MAC atau pada saat melakukan *awake craniotomy*. Untuk mendapatkan hemodinamik yang stabil pada saat menggunakan propofol dengan teknik TCI ada beberapa hal yang harus dipertimbangkan. Pertama umur pasien, jika umur pasien sudah lanjut, maka biasanya akan disertai oleh penurunan fungsi organ dan perubahan struktur, misalnya kardiovaskular, sehingga lebih beresiko mengalami efek samping obat selama anestesi. Pada pasien manula sebaiknya dipertimbangkan menggunakan model Schnider, karena pada model ini perhitungan dosis obatnya memasukan parameter umur dalam penentuan volume V2, K12 dan K21. Sehingga diharapkan dosis yang diberikan oleh mesin TCI lebih akurat jika dibandingkan dengan model Marsh yang hanya memperhitungkan berat badan pasien saja. Namun demikian kembali ke prinsip utama pemakaian TCI yang mana menyebutkan bahwa model yang terbaik adalah model yang paling familiar dengan pengguna, jadi jika diputuskan untuk menggunakan model Marsh maka sebaiknya

digunakan target plasma yang lebih rendah dari biasanya. Jika diputuskan untuk menggunakan model Schnider maka sebaiknya menggunakan target *effect*. Pada kedua model, target plasma maupun target *effect* sebaiknya diset pada dosis yang sangat rendah pada awal induksi, kemudian ditingkatkan secara berlahan sambil melihat respon hemodinamik dari pasien. Jadi tujuan dari teknik ini adalah tetap mempertahankan stabilitas kardiovaskuler dengan mengorbankan kecepatan induksinya. Peningkatan target konsentrasi secara gradual dapat lebih menstabilkan hemodinamik karena; jika yang digunakan target *effect*, maka overshoot kadar di plasma yang terlalu tinggi dapat dihindari; sedangkan jika target plasma yang digunakan maka peningkatan kadar di plasma juga lebih gradual sehingga efek samping propofol dapat diturunkan. Biasanya induksi dimulai dengan target konsentrasi 0,5 µg/mL, setelah target tercapai ditunggu kurang lebih satu menit, sambil melihat respon hemodinamik dan BIS bila tersedia. Jika hemodinamiknya stabil maka konsentrasi dapat ditambah secara gradual 0,5 µg/mL/menit sampai pasien tertidur dengan PRST 0–3 atau nilai BIS 40–60. Hal kedua yang perlu diperhatikan adalah berat badan pasien, terutama pada pasien yang obesitas. Pada pasien dengan obesitas biasanya dosis obat yang diperlukan tidaklah berbanding lurus dengan berat badannya, sebagai contoh pasien dengan tinggi badan 170 dan berat badan 160 kg tidaklah memerlukan dosis propofol dua kali lipat dari pasien dengan tinggi badan yang sama dengan berat badan 80 kg. Pada pasien obese jika dibandingkan kedua model propofol yang ada maka tidak ada yang lebih superior satu dari yang lainnya. Jika diperhatikan sepiintas saja mungkin model Schnider seperti lebih cocok pada model obese ini dibandingkan dengan model Marsh karena pada model Schnider perhitungan dosis obat ditentukan oleh LBM yang mana ditentukan oleh kovariat jenis kelamin, berat dan tinggi badan. Namun demikian perlu diingat bahwa jika mengikuti formula penghitungan LBM dari James, maka akan terlihat bahwa berat badan yang makin tinggi akan mendapatkan LBM yang lebih tinggi hingga pada suatu titik yaitu pada saat BMI >42 kg pada pria dan BMI >37 kg pada wanita, akan terjadi penurunan secara paradoksial

pada LBM. Hal ini dapat menimbulkan variasi efek klinis yang sangat besar dan memungkinkan terjadinya kekurangan atau kelebihan dosis sehingga pada kelompok pasien ini sangatlah dianjurkan untuk melakukan titrasi obat dengan monitoring alat kedalaman anestesi seperti PRST atau BIS jika tersedia. Oleh karena permasalahan inilah makanya pada beberapa open TCI yang baru diberikan pengaman khusus untuk permasalahan seperti diatas, seperti yang terlihat pada mesin TCI dari Base primea dan pada mesin TCI dari Asena PK system. Jika diputuskan untuk menggunakan metode Marsh maka perlu dilakukan perubahan dari berat badan yang akan dimasukkan ke mesin TCI. Untuk menanggulangi kelebihan dosis yang mungkin terjadi, berat badan yang dimasukan ke dalam TCI dirubah ukurannya, disesuaikan dengan berat badan ideal. Adapun rumus berat badan ideal adalah 49,9 ditambah 0,89 dikali dalam kurung tinggi badan dikurangi 152,4; jadi pada pria BB ideal (kg) adalah $49,9 + 0,89 \times (TB \text{ dalam cm} - 152,4)$, sedangkan pada wanita rumusnya 45,4 ditambah 0,89 dikalikan dalam kurung tinggi badan dikurangi 152,4; jadi pada wanita BB ideal (kg) adalah $45,4 + 0,89 \times (TB \text{ dalam cm} - 152,4)$.

VII. Simpulan

Keuntungan-keuntungan yang didapatkan jika menggunakan TCI propofol sebagai agen utama anestesi diantaranya adalah; induksi yang cepat dan terkontrol dengan hemodinamik yang relatif stabil, pemeliharaan anestesi yang adekuat terutama jika dikombinsi dengan monitor kedalaman anestesi seperti BIS, penurunan angka depresi nafas, dan waktu pemulihan yang cepat tanpa *hangover*. Untuk mendapatkan keuntungan-keuntungan dari TCI propofol maka diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai konsep dasar farmakokinetik dan farmakodinamik yang digunakan oleh microprosesor mesin TCI dalam menentukan dosis propofol. Penggunaan TCI propofol harus dipantau dengan monitoring kedalaman anestesi, pemantauan dapat dilakukan secara subyektif yaitu dengan nilai PRST, namun jauh lebih baik jika dipantau secara obyektif seperti misalnya menggunakan BIS.

Daftar Pustaka

1. Bruder NJ, Ravussin P, Schoettker P. Supratentorial masses: anesthetic consideration. Dalam: Cottrell JE, Patel P, penyunting. *Neuroanesthesia*. Elsevier; 2017. 189–208.
2. Kofke WA, Hensley J. Future advance in neuroanesthesia. Dalam: Cottrell JE, Patel P, penyunting. *Neuroanesthesia*. Elsevier; 2017, 475–89.
3. Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades J-M, Auboyer C, dkk. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg*. 2002;94(5):1212–6.
4. Struys MM, De Smet T, Glen JIB, Vereecke HE, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122(1):56–69.
5. Panduan Praktis Total Intravena Anesthesia dan Target Controlled Infusion. Sugiarto A, penyunting. Jakarta: PP Perdatin; 2012.
6. Absalom A, Mani V, De Smet T, Struys M. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):26–37.
7. Bienert A, Wiczling P, Grześkowiak E, Cywiński JB, Kusza K. Potential pitfalls of propofol target controlled infusion delivery related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacological Reports*. 2012;64(4):782–95.
8. Schnider TW, Minto CF, Struys MM, Absalom AR. The safety of target-controlled infusions. *Anesth Analg*. 2016;122(1):79–85.
9. Absalom AR, Glen JIB, Zwart GJ, Schnider TW, Struys MM. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesth Analg*. 2016;122(1):70–8.
10. Kaul H, Bharti N. Monitoring depth of anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2002;46(4):323–32.
11. Smajic J, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, Djonlagic Z. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Medical Archives*. 2011;65(4):216.
12. Debailleul A, Fichten A, Krivosic-Horber R, penyunting. [Target-controlled infusion with propofol for neuro-anesthesia]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2004.
13. Struys MM, De Smet T, Glen JI, Vereecke HE, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122(1):56–69.
14. Conti A, Iacopino D, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria L. Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):333–9.
15. Weninger B, Czerner S, Steude U, Weninger E. [Comparison between TCI-TIVA, manual TIVA and balanced anaesthesia for stereotactic biopsy of the brain]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 2004;39(4):212–9.