

TINJAUAN PUSTAKA

TIVA (Total Intravenous Anesthesia)

Muhammad Iqbal*, Sudadi, I Gusti Ngurah**

*Residen Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fak. Kedokteran UGM Yogyakarta- RSUP Dr. Sardjito

**Staf Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fak. Kedokteran UGM Yogyakarta

ABSTRAK

Anestesi umum idealnya dapat memberikan induksi yang cepat dan tenang, kehilangan kesadaran yang dapat diprediksi, kondisi intraoperatif yang stabil, efek samping minimal, pemulihan refleks proteksi dan fungsi psikomotor yang cepat dan lancar. Anestesi umum telah mengalami banyak perkembangan dan modifikasi, begitu pula yang terjadi dengan anestesi intra vena sejak diperkenalkan pertama kalinya dalam praktek klinis yang telah berubah dari hanya sebagai induksi pada anestesi umum menjadi anestesi intra vena seluruhnya (Total Intravenous Anesthesia) [TIVA]. TIVA adalah teknik anestesi umum di mana induksi dan pemeliharaan anestesi didapatkan dengan hanya menggunakan kombinasi obat-obatan anestesi yang diberikan melalui jalur intra vena tanpa penggunaan anestesi inhalasi termasuk N₂O untuk mencapai 4 komponen penting dalam anestesi yaitu ketidaksadaran, analgesia, amnesia dan relaksasi otot.

Kata Kunci :Anestesi Umum, TIVA, analgesia, relaksasi.

ABSTRACT

General anesthesia ideally should provide quick and pleasant induction, predictable loss of consciousness, stable intraoperative condition, minimal adverse effects, rapid and smooth recovery of protective reflexes and psychomotor functions. General anesthesia has undergone many developments and modifications, as well as that occurs with intravenous anesthesia-since it was introduced at the first time in clinical practice-has changed from simply as induction of general anesthesia become entirely intravenous anesthesia (total intravenous anesthesia [TIVA]). TIVA is a general anesthesia technique in which the induction and maintenance of anesthesia obtained only using a combination of anesthetic drugs inserted through intravenous lines without the use of inhaled anesthetics agent including N₂O to achieve four important components in anesthesia that are unconsciousness, analgesia, amnesia and muscle relaxation.

Key Words: General anesthesia, TIVA, analgesia, relaxation.

PENDAHULUAN

Anestesi umum yang ideal dapat menyediakan induksi yang cepat dan tenang, kehilangan kesadaran yang dapat diprediksi, kondisi intraoperatif yang stabil, efek samping yang minimal, pemulihan refleksi proteksi dan fungsi psikomotor yang cepat dan lancar. Anestesi umum telah mengalami banyak perkembangan dan modifikasi, begitu pula yang terjadi dengan *total intravenous anesthesia* (TIVA) sejak diperkenalkan pertama kalinya dalam praktek klinis.¹

Konsep anestesi intra vena telah berubah dari hanya sebagai induksi pada anestesi umum menjadi anestesi intra vena total.² Di banyak pusat kesehatan di Eropa dan Amerika Selatan, peran TIVA menjadi lebih populer sebagai *general anesthesia* dibandingkan teknik *balance anesthesia* klasik maupun anestesi inhalasi.²

Pengenalan tiopental dalam praktek klinis di tahun 1934, menandai munculnya anestesi intra vena modern. Walaupun tiopental dan barbiturat lainnya bukan merupakan agen anestesi intra vena yang ideal karena hanya berfungsi sebagai hipnosis. Obat anestetik intra vena yang ideal adalah yang mampu menyediakan hipnosis, amnesia, analgesia dan relaksasi otot tanpa pengaruh depresi pada fungsi sirkulasi dan respirasi.³ Dikarenakan tidak tersedianya obat tunggal yang ideal, maka di dalam praktek digunakan kombinasi obat-obatan tersebut yang bertujuan untuk mendapatkan efek yang diinginkan.³

Meskipun tiopental terbukti secara klinis bermanfaat, aman dan diterima secara luas selama beberapa dekade, penggunaannya telah digantikan oleh berbagai agen dari kelompok obat yang lain. Obat sedatif hipnotik yang ditemukan setelahnya (midazolam, ketamine, etomidat, propofol) telah terbukti sangat berguna dalam situasi klinis tertentu.³ Pemahaman tentang sirkulasi darah sangatlah penting sebelum obat dapat diberikan secara langsung ke dalam aliran darah, kedua hal tersebut yang menjadi dasar pemikiran sebelum akhirnya anestesi intravena berhasil ditemukan.

TINJAUAN PUSTAKA

A. Total Intra Venous Anesthesia (TIVA)

TIVA (Total Intra Venous Anesthesia) adalah teknik anestesi umum di mana induksi dan pemeliharaan anestesi didapatkan dengan hanya menggunakan kombinasi obat-obatan anestesi yang dimasukkan lewat jalur intra vena tanpa penggunaan anestesi inhalasi termasuk N₂O.^{4,5} TIVA dalam anestesi umum digunakan untuk mencapai 4 komponen penting dalam anestesi yaitu ketidaksadaran, analgesia, amnesia dan relaksasi otot. Namun tidak ada satupun obat tunggal yang dapat memenuhi kriteria di atas, sehingga diperlukan pemberian kombinasi dari beberapa obat untuk mencapai efek yang diinginkan tersebut.⁴

Farmakokinetik barbiturat yang digunakan sebagai anestesi intravena pertama kali tidak memenuhi kriteria ideal untuk pemeliharaan anestesi, walaupun ditambah dengan pemberian meperidin atau morphine yang dapat mengganggu nafas spontan pasien. Sehingga saat diperkenalkannya anestesi inhalasi modern yang diawali oleh halothane di tahun 1956, membuat anesthesiolog meninggalkan penggunaan anestesi intra vena untuk pemeliharaan anestesi.⁴

Pada tahun 1975, *Savege et al*, mengkombinasikan agen steroid Altesin dengan meperidine yang berguna untuk menjaga suplemen oksigen pada pasien dengan nafas spontan. Menjadikan titik tolak perkembangan dan ketertarikan anesthesiolog terhadap teknik TIVA, yang diikuti dengan perkembangan dan penemuan obat lainnya seperti tiopental, metohexital, etomidat, propofol dan ketamin. Kecuali ketamin, obat anestesi intra vena yang lain tidak mempunyai efek analgesia.⁴ Sifat fisik dan farmakologis anestetika intra vena yang ideal meliputi^{2,4} :

1. Larut dalam air dan stabil di dalam larutan
2. Tidak menimbulkan nyeri saat penyuntikkan dan tidak merusak jaringan saat digunakan ekstrasvaskuler maupun intra arteri.
3. Tidak melepaskan histamin atau mencetuskan reaksi hipersensitifitas

4. Onset hipnotis yang cepat dan lembut tanpa menimbulkan aktifitas eksitasi
5. Metabolisme inaktivasi metabolit obat yang cepat
6. Memiliki hubungan dosis dan respon yang curam untuk meningkatkan keefektifan titrasinya dan meminimalisir akumulasi obat di jaringan
7. Depresi pada respirasi dan jantung yang minimal
8. Menurunkan metabolisme serebral dan tekanan intra kranial
9. Pemulihan kesadaran dan kognitif yang cepat dan lembut
10. Tidak menimbulkan postoperative nausea and vomiting (PONV), amnesia, reaksi psikomimetik, pusing, nyeri kepala maupun waktu sedasi yang memanjang (*hangover effects*)

Beberapa keuntungan dari farmakologi TIVA bila dibandingkan dengan agen anestesi inhalasi yaitu⁴ :

1. Induksi anestesi yang lebih lembut tanpa batuk ataupun cegukan
2. Mudah dalam mengendalikan kedalaman anestesi ketika menggunakan obat dengan waktu kesetimbangan darah-otak yang singkat
3. Hampir semua agen TIVA memiliki onset yang cepat dan dapat diprediksi dengan efek *hangover* yang minimal
4. Angka kejadian PONV yang rendah
5. Sebagian besar menurunkan CBF dan CMRO₂ sehingga ideal untuk bedah saraf
6. Tingkat toksisitas organ yang rendah

Metode pemberian obat hipnotik, analgesik dan relaksan otot yang merupakan komponen dari TIVA dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu⁴:

1. Bolus intermiten
2. Infus kontinyu menggunakan *syringe infusion pumps* atau sejenisnya
3. Dengan *target controlled infusion system* (TCI)

Jika diberikan secara bolus intermiten untuk memenuhi kedalaman anestesi yang diinginkan akan terjadi fluktuasi konsentrasi obat. Sedangkan pada metode infus kontinyu dapat mengurangi terjadinya fluktuasi konsentrasi obat ini dan juga dapat mencegah terjadinya kekurangan ataupun kelebihan dosis selama pemberian. Keuntungan lainnya berupa stabilitas hemodinamik yang lebih baik, mengurangi penggunaan obat-obatan reversal, dan suport ventilasi post operatif, mengurangi efek samping obat dan menurunkan dosis total obat hingga 25-30% dari pada pemberian secara bolus, yang akhirnya akan menghemat biaya.⁴

Dikarenakan obat anestesi intra vena modern memiliki efek farmakologik yang dalam dan berdurasi kerja singkat, kerap diperlukan penambahan dosis obat secara bolus untuk memenuhi kebutuhan efek anestesi dalam mengatasi variasi intensitas stimuli noxious yang diterima selama pembedahan^{1,3,4}. Tersedia beberapa manual skema pemberian anestesi intra vena melalui infus kontinyu yang telah dikembangkan, seperti regimen pemberian propofol yang dipaparkan oleh Roberts et al, berdasarkan protokol infus untuk mempertahankan kadar propofol plasma di kisaran 3 µg/ml, diawali dengan pemberian dosis induksi 1mg/kg, dilanjutkan 10mg/kg/jam untuk 10 menit, 8 mg/kg/jam untuk 10 menit berikutnya dan dosis pemeliharaan 6 mg/kg/jam. Sering diperlukan penambahan bolus propofol dan atau opioid pada pembedahan abdominal dan mayor lainnya. Selain itu tersedia juga protokol pemberian midazolam dengan infus kontinyu, Persson et al, menggunakan dosis induksi midazolam 0,25 mg/kg diikuti dengan infus cepat 0,65 mg/kg/jam dalam 15 menit dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 0,13 mg/kg/jam. Metode ini menyediakan konsentrasi plasma hipnotik dikisaran 300 dan 400 ng/ml.⁴

Salah satu kemajuan pesat dalam tehnik TIVA saat ini adalah penemuan *target controlled infusions* (TCI) yang memungkinkan ahli anestesi dapat menentukan target kadar obat anestetik yang dibutuhkan baik di dalam darah maupun lokasi efek obat di otak (*effect-site*).^{4,5} Dengan

target pada *effect-site*, sistem TCI memanipulasi konsentrasi darah untuk memberikan konsentrasi *effect-site* yang diinginkan secepat mungkin. Ketika target konsentrasi *effect-site* meningkat, sistem TCI menghitung konsentrasi puncak yang optimal dalam darah yang menyebabkan gradient konsentrasi antara darah dan *effect-site* yang cukup untuk menghasilkan peningkatan konsentrasi *effect-site* secara cepat, tetapi tidak melampaui target konsentrasi *effect-site*.^{4,5,6}

B. Prinsip farmakologi TIVA

Rancangan skema tehnik infus pada TIVA didasarkan pada dua persamaan penting yang ditentukan oleh *loading dose* dan laju infus dosis pemeliharaan.⁴

$$\text{Loading dose} = Vd \times Cp$$

$$\text{Maintenance infusion rate} = Cp \times Cl$$

Vd : volume distribusi awal

Cl : klirens sistemik obat

Cp : konsentrasi plasma yang diinginkan

Namun perhitungan di atas memiliki beberapa kecacatan karena plasma bukanlah merupakan tempat aksi obat IV, lokasi di mana obat menimbulkan efek adalah di otak (biophase). Untuk mencapai biophase, obat mengalami redistribusi dari darah ke otak. Di saat yang sama, obat juga mengalami redistribusi ke jaringan lain tubuh. Oleh karena kebutuhan akan *loading dose* untuk menghasilkan efek farmakologik yang diinginkan pada umumnya tidak dapat dikalkulasikan berdasarkan volume distribusi obat inisial (utamanya volume darah), tetapi seharusnya berdasarkan pada volume distribusi di mana obat telah mencapai kesetimbangan dengan biophasenya.^{3,4}

Ketika obat diberikan dengan infus yang cepat, maka akan terjadi efek farmakologik yang simultan, namun penilaian dari efek obat berupa perubahan tekanan darah, ventilasi semenit EEG tidak selalu berbanding lurus dengan cepatnya peningkatan dan penurunan konsentrasi obat di plasma. Hal ini menunjukkan "histeresis" dalam hubungan antara konsentrasi obat dan efek.⁷ Pada penelitian dengan pengukuran kontinyu dari hubungan konsentrasi obat dalam plasma

dan efek yang ditimbulkan, adalah sesuai untuk mengkaitkan antara konsentrasi obat dalam plasma dengan efek yang timbul pada biophase dan selanjutnya mengkalkulasikan volume distribusi dari efek kompartemen ini. Lebih lanjut lagi dengan menggunakan manipulasi matematika yang kompleks keadaan "histeresis" ini dapat hilang, sehingga terjadi hubungan yang linear antara konsentrasi dan efek obat yang menunjukkan kadar kesetimbangan konsentrasi obat di dalam plasma dan biophase yang disebut k_{eo} (*blood-brain equilibration rate constant*).⁴ Waktu untuk tercapainya kesetimbangan otak dan darah ($t_{1/2, k_{eo}}$) juga menunjukkan waktu puncak efek obat. Untuk mencapai dosis optimal obat, ahli anestesi perlu mengetahui waktu efek puncak obat ketika memberikan obat IV baik untuk sedasi, induksi maupun pemeliharaan anestesi.⁴

C. INDUKSI ANESTESI TIVA

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan induksi dengan metode TIVA, meliputi dosis induksi dan interaksi dari kombinasi obat yang digunakan. Onset efek anestesi ditentukan oleh konsentrasi obat di otak, dapat dicapai secara cepat maupun perlahan. Pencapaian yang cepat biasanya dapat disertai efek samping yang nyata seperti hipotensi, bradikardia dan depresi pernafasan. Semakin besar gradien konsentrasi antara darah dan otak, semakin lama waktu yang dibutuhkan untuk tercapainya induksi anestesi.^{3,4} Perpindahan obat dari darah ke *effect-site* terjadi melalui proses difusi sederhana dan waktu yang dibutuhkan untuk proses perpindahan ini beragam, tergantung pada gradien konsentrasi dan k_{eo} .⁴

Laju infus dosis induksi adalah salah satu penentu yang mengatur besarnya dosis induksi. Laju infus yang bertujuan hanya untuk mendapatkan konsentrasi *effect-site* yang diinginkan akan menimbulkan kehilangan kesadaran tetapi dengan onset yang lambat. Hilangnya kesadaran hanya sesaat dan durasinya bertahan selama target konsentrasi *effect-site*-nya terjaga. Pada laju infus yang cepat menyebabkan onset anestesi yang cepat dan durasi kehilangan kesadaran yang lebih lama tetapi juga disertai efek samping yang lebih

nyata karena penggunaan dosis induksi yang lebih besar.⁴

Variasi pada dosis induksi ini juga dapat disebabkan perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik masing-masing individu yang dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, *cardiac output*, perokok, obat-obatan yang dikonsumsi dan penyakit yang sudah diderita sebelumnya^{3,4}

Dikarenakan tidak adanya obat IV yang dapat memberikan efek hipnotik, amnesia dan analgesi sekaligus (kecuali ketamin) maka diperlukan kombinasi dari beberapa obat anestetik intra vena.^{3,3,4} Sebagian besar obat IV anestesi bekerja secara sinergis di dalam kombinasinya. Keuntungannya adalah terjadinya kedalaman anestesi yang adekuat terhadap stimulasi noksius akibat laringoskopi dan intubasi tanpa depresi kardiovaskuler yang signifikan^{2,3,4}. Seperti halnya penggunaan opioid sebagai pre treatment yang akan mengurangi dosis agen hipnotik untuk menghilangkan kesadaran dan menghasilkan efek analgesi untuk mencegah stimulus adrenergik akibat dari intubasi maupun pemasangan LMA.^{3,4} Karena opioid tunggal bukan merupakan obat anestetik yang lengkap, dalam praktek klinis diperlukan obat anestetik kedua, seperti agen hipnotik IV untuk menginduksi dan menimbulkan efek amnesia pada pasien. Durasi efek obat anestesi IV diterminasi secara dominan oleh proses redistribusi obat dari otak dan darah ke jaringan yang miskin pembuluh darah.^{2,3,4}

D. PEMELIHARAAN ANESTESI DENGAN TIVA

Dalam anestesi modern, dosis obat hipnotik dan analgesik diberikan secara titrasi untuk mencapai efek klinis yang diinginkan yang dapat diukur melalui efek pada sistem kardiovaskuler ataupun EEG.^{3,4} Sebagian besar agen anestesi IV, meningkatkan kedalaman anestesi akan menurunkan denyut jantung dan tekanan darah (kecuali ketamin).^{3,4,8} Namun, dari semua penanda anestesi yang tidak adekuat, gerakan yang ditimbulkan pasien tetap menjadi penanda yang utama.⁴ Laju titrasi infus yang diberikan harus dapat mencegah timbulnya gerakan pasien dari stimulus yang diterima. Pada umumnya diperlukan dosis

obat yang besar saat intubasi pasien dan rendah saat preparasi pembedahan dan *draping*. Laju infus perlu ditingkatkan kembali sesaat sebelum insisi dilakukan, selanjutnya selama pembedahan, laju titrasi dosis obat disesuaikan dengan respon gerakan pasien, status hemodinamik, dan respon otonom. Dalam keadaan tidak timbulnya respon-respon tersebut, ahli anestesi perlu mempertimbangkan penurunan laju infus sebesar 15-20%.⁴

Dalam penggunaan tehnik TIVA, kombinasi dari beberapa obat akan menimbulkan pertanyaan, obat mana yang akan dinaikkan atau diturunkan dosisnya dan atas alasan apa. Pada umumnya, pemberian dosis opioid bertujuan untuk mencapai konsentrasi obat analgesik di *effect-site*, sedangkan titrasi infus agen hipnotik harus disesuaikan dengan kebutuhan individual pasien dan intensitas stimulasi pembedahan. Pada akhir pembedahan, di saat penutupan kulit, ahli anestesi harus mengurangi laju infus obat hipnotik dan analgesik untuk mengembalikan pernafasan spontan yang adekuat.^{3,4}

E. OBAT-OBATAN ANESTESI INTRA VENA

1. Barbiturat

Barbiturat yang biasa digunakan adalah thiopental, methohexital dan thiamylal. (barash, miller). Ketiganya tersedia dalam bentuk garam sodium dan harus dilarutkan ke dalam larutan isotonik NaCl (0,9%) atau air untuk mendapatkan larutan thiopental 2,5%, methohexital 1-2% dan thiamylal 2%. Jika barbiturat dicampurkan ke dalam cairan ringer laktat atau larutan bersifat asam yang mengandung obat lainnya yang larut air, maka akan terjadi presipitasi dan menyumbat kateter vena. Walaupun thiopental 2,5% bersifat sangat alkalis (pH 9) dan dapat mengiritasi jaringan jika disuntikkan ekstrasvaskuler, ia tidak menyebabkan nyeri dan iritasi pada vena saat disuntikkan. Sebaliknya, methohexital 1% sering menyebabkan nyeri saat penyuntikkan di vena kecil. Injeksi thiobarbiturat intra arterial dapat menyebabkan komplikasi yang serius berupa pembentukan kristal di arteriola dan kapiler, menimbulkan vasokonstriksi berat, thrombosis

dan bahkan nekrosis jaringan.²

Barbiturat menekan sistem aktivasi retikuler di batang otak yang mengontrol banyak fungsi vital termasuk kesadaran.^{2,3,8} Pada dosis klinis barbiturat lebih kuat mempengaruhi fungsi sinaps dari pada akson serabut saraf. Mekanisme kerjanya pada sistem saraf pusat terbagi menjadi dua kategori³, yaitu :

- 1) Meningkatkan kerja sinaptik neurotransmitter inhibitor (GABA)
GABA merupakan neurotransmitter inhibitor utama pada sistem saraf pusat dan barbiturat bekerja dengan berikatan dengan reseptor γ -aminobutyric acid type A ($GABA_A$). Barbiturat mempotensiasi

aksi GABA dalam meningkatkan durasi bukaan kanal ion klorida spesifik yang menghasilkan hiperpolarisasi membran sel post sinaptik.^{3,9}

- 2) Memblokade aksinaptik neurotransmitter eksitasi (glutamat dan asetilkolin)
Barbiturat secara khusus memblokade transmisi eksitasi sistem saraf pusat pada sinaptik kanal ion sistem glutaminergik-NMDA. Pada penelitian terhadap korteks pre frontal tikus, thiopental tampak menurunkan kadar glutamat ekstra seluler di sistem saraf pusat dan menghambat aktivitas eksitasi saraf melalui aksi inhibisi pada reseptor NMDA.³

Tabel 1. Dosis obat barbiturat yang biasa digunakan

Agent	Use	Route ¹	Concentration (%)	Dose (mg/kg)
Thiopental, thiamylal	Induction	IV	2.5	3-6
Methohexital	Induction	IV	1	1-2
	Sedation	IV	1	0.2-0.4

Farmakokinetik

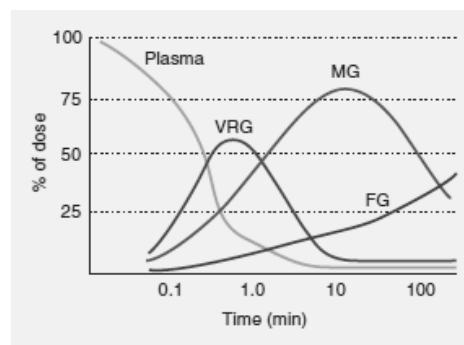
a) Absorbsi

Dalam praktek anestesi, thiopental, thiamylal dan methohexital sering diberikan melalui jalur intra vena untuk induksi anestesi umum pada anak dan dewasa.⁹ Pulih sadar setelah pemberian intra vena dosis tunggal thiopental, thiamylal dan methohexital mencerminkan proses redistribusi dari obat-obat tersebut dari otak ke jaringan inaktif.⁸

b) Distribusi

Durasi pada dosis tidur barbiturat larut dalam lemak (thiopental, thiamylal dan methohexital) tergantung pada proses redistribusinya bukan pada metabolisme dan eliminasi. Walaupun thiopental sangat terikat dengan protein (80%), tetapi keterlarutannya yang tinggi dalam lemak dan fraksi non ionisasi yang tinggi (60%) berperan dalam ambilan otak yang cepat (dalam 30 dtk). Jika kompartemen pusat mengecil (pada keadaan syok hipovolemik), serum albumin yang rendah dan fraksi non ionisasi meningkat

(pada keadaan asidosis) konsentrasi obat pada jantung dan otak akan berlipat pada dosis biasa yang diberikan. Redistribusi ke kompartemen perifer (terutama pada otot) akan menurunkan konsentrasi dalam plasma dan otak sebesar 10% dalam waktu 20-30 mnt.⁹ Pada usia lanjut, di mana proses redistribusi berjalan lebih lambat, diperlukan dosis yang lebih kecil.⁹



Distribution of thiopental from plasma to the vessel-rich group (VRG; brain, heart, liver, kidney, endocrine glands), to the muscle group (MG), and finally to the fat group (FG). (Modified and reproduced, with permission, from Price HL et al: The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. Clin Pharmacol Ther 1960;1:16.)

Gambar 1. Distribusi thiopental setelah injeksi

- c) Biotransformasi dan ekskresi
Barbiturat mengalami biotransformasi via oksidasi hepar menjadi metabolit in aktif yang larut dalam air dan dieksresikan melalui ginjal, kecuali methohexital yang dieksresikan melalui feses.^{2,3,8,9}

Efek pada sistem organ

- a) Kardiovaskuler
Dosis induksi bolus barbiturat iv menyebabkan penurunan tekanan darah dan peningkatan denyut jantung. Depresi pada pusat vasomotor medulla menghasilkan vasodilatasi pembuluh darah kapasitas perifer sehingga terjadi *pooling* darah di perifer yang akan diikuti dengan takikardi sebagai reflek vagolitik sentral dan respon terhadap penurunan tekanan darah. *Cardiac output* tetap terjaga karena adanya peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas otot jantung karena adanya kompensasi dari reflek baroresptor.⁹
- b) Respirasi
Barbiturat menekan pusat pernafasan di tingkat medulla, menurunkan respon pernafasan terhadap hiperkapnia dan hipoksia. Sedasi dalam barbiturat sering menyebabkan obstruksi jalan nafas atas, apnea (pada dosis induksi). Volume tidal dan laju respirasi menurun saat induksi dengan barbiturat. Barbiturat menekan refleks jalan nafas tidak komplet terhadap respon laringoskopi dan intubasi yang dapat menyebabkan bronkospasme (pada pasien asma) maupun laringospasme pada pasien yang masih teranestesi dangkal.⁹
- c) Otak
Barbiturat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah otak yang menimbulkan penurunan *cerebral blood flow* (CBF), *cerebral blood volume* dan tekanan intra kranial. Penurunan intra kranial lebih bermakna dari pada penurunan tekanan darah arteri sehingga *cerebral perfusion pressure* (CPP) akan meningkat. Barbiturat menurunkan konsumsi oksigen otak (hingga 50% dari normal). Tingkatan depresi sistem saraf pusat

oleh barbiturat dari sedasi ringan hingga hilangnya kesadaran tergantung pada dosis yang diberikan. Barbiturat tidak memiliki efek analgesia dan relaksasi otot.^{8,9}

- d) Ginjal
Barbiturat menurunkan aliran darah ke ginjal dan laju filtrasi glomerulus terkait dengan penurunan pada tekanan darah.^{4,8,9}
- e) Hepar
Menurunkan aliran darah ke hepar. Barbiturat mendorong pembentukan asam aminolevulinic yang merangsang pembentukan porfirin (mediator pembentukan heme). Hal ini dapat memicu terjadinya porfiria intermiten akut.⁹

2. Benzodiazepin

Benzodiazepin mengikat reseptor yang sama dengan barbiturat di sistem saraf pusat, tetapi berikatan di lokasi yang berbeda. Berikatan dengan reseptor GABA_A, sehingga terjadi peningkatan frekuensi pembukaan kanal ion Cl⁻.

Midazolam mempunyai keunggulan dibandingkan diazepam dan lorazepam untuk induksi anestesi, karena ia mempunyai onset yang lebih cepat. Kecepatan onset midazolam dan barbiturat lainnya ketika digunakan untuk induksi anestesi ditentukan oleh dosis, kecepatan injeksi, tingkat premedikasi sebelumnya, umur, status fisik ASA dan kombinasi obat anestetik lain yang digunakan. Pada pasien yang sehat yang telah diberi premedikasi sebelumnya, midazolam 0,2 mg/kg dengan kecepatan injeksi 5-15 detik akan menginduksi pasien dalam waktu 28 detik. Pasien dengan usia lebih dari 55 tahun dan dengan status fisik ASA III memerlukan pengurangan dosis midazolam sebesar 20% atau lebih untuk induksi anestesi.³

Tabel 2. Dosis obat benzodiazepin yang biasa digunakan

Agent	Use	Route ¹	Dose (mg/kg)
Diazepam	Premedication	Oral	0.2-0.5 ²
	Sedation	IV	0.04-0.2
Midazolam	Premedication	IM	0.07-0.15
	Sedation	IV	0.01-0.1
	Induction	IV	0.1-0.4

Farmakokinetik

a) Absorpsi

Benzodiazepin umumnya diberikan secara oral, intra muskular dan intra vena untuk menghasilkan efek sedasi dan jarang digunakan untuk induksi.

b) Distribusi

Diazepam relatif larut dalam lemak dan mudah menembus sawar darah otak, walaupun midazolam larut dalam air pada pH rendah, cincin imidazolanya mendekati pH fisiologis yang meningkatkan kelarutannya di dalam lemak. Redistribusi cukup cepat pada benzodiazepin (distribusi awal waktu paruhnya 3-10 menit). Seperti pada barbiturat, redistribusi berperan dalam terminasi efek obat. Midazolam dapat digunakan sebagai agen induksi, yang dapat menyamai onset cepat dan durasi pendeknya propofol atau bahkan thiopental. Midazolam sangat terikat dengan protein (90-98%).⁹

c) Biotransformasi dan ekskresi

Biotransformasi benzodiazepin menjadi produk akhir glukoronidase yang larut air tergantung pada pada hepar. Metabolit fase I diazepam merupakan metabolit yang aktif. Ekstraksi hepatic yang lambat dan V_d yang besar menyebabkan eliminasi waktu paruh yang panjang pada diazepam. V_d midazolam serupa dengan diazepam, tetapi eliminasi waktu paruhnya pendek (2 jam) karena tingginya rasio ekstraksi hepaticnya. Metabolit benzodiazepin utamanya diekskresikan melalui urin. Sirkulasi enterohepatik pada diazepam, menyebabkan peningkatan sekunder konsentrasi plasmanya 6-12 jam setelah pemberian. Gagal ginjal menyebabkan pemanjangan waktu sedasi pasien yang menerima dosis besar midazolam karena akumulasi dari metabolit terkonjugasinya (α -hydroxymidazolam).⁹

Efek pada sistem organ

a) Kardiovaskuler

Benzodiazepin memiliki efek depresi kardiovaskuler yang minimal meskipun pada dosis

anestesi umum, kecuali jika diberikan bersama dengan opioid. Jika diberikan tunggal, akan menurunkan tekanan darah arteri, cardiac output dan resistensi pembuluh darah perifer yang ringan, terkadang dapat meningkatkan denyut jantung.^{4,9} Midazolam IV menurunkan tekanan darah dan tahanan pembuluh darah perifer yang lebih besar daripada diazepam. Variasi perubahan denyut jantung selama sedasi dengan midazolam disebabkan oleh penurunan tonus vagal.⁹

b) Respirasi

Benzodiazepin IV menurunkan respon pernafasan terhadap CO_2 , utamanya jika dikombinasikan dengan obat depresan nafas yang lainnya. Meskipun apnea relatif jarang pada induksi dengan benzodiazepin, pemberian dosis kecil IV dapat menyebabkan *respiratory arrest*.⁷ Ventilasi harus selalu diawasi pada semua pasien yang mendapatkan benzodiazepin IV dan peralatan resusitasi harus selalu tersedia.

c) Otak

Benzodiazepin menurunkan kebutuhan oksigen otak, CBF dan tekanan intra kranial tetapi tidak sebanyak barbiturat.^{2,4,9} Menimbulkan relaksasi otot ringan yang bekerja pada tingkatan corda spinalis bukan pada *neuromuscular junction*.⁹ Pada dosis rendah menimbulkan efek anti cemas, amnesia, dan sedasi, sedangkan pada dosis besar akan menimbulkan efek stupor sampai hilangnya kesadaran. Tidak mempunyai efek analgesik dan bila dibandingkan dengan propofol dan thiopental, mempunyai onset yang lebih lambat dan durasi yang lebih lama.⁹

3. Ketamin

Derivat phencyclidine ini diformulasikan dalam bentuk campuran *racemic*. Di antara agen anestetik lainnya ketamin mempunyai keunggulan dengan menimbulkan efek hipnotik dan analgesi sekaligus berkaitan dengan dosis yang diberikan.⁴

Ketamin memiliki efek yang beragam pada sistem saraf pusat, menghambat refleksi polisinaptik di medulla spinalis dan neurotransmitter

eksitasi di area tertentu otak. Ketamin memutus hubungan thalamus (penghubung impuls sensoris dari sistem aktivasi retikuler ke korteks serebri) dengan korteks limbis (berperan pada sensasi waspada), secara klinis disebut juga anestesi disosiasi, di mana pasien tampak sadar (mata terbuka, reflek menelan dan kontraksi otot) tetapi tidak mampu mengolah dan merespon input sensorisnya.⁹ Ketamin juga merupakan antagonis reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartate). Pada dosis sub anestesi ketamin dapat menimbulkan halusinasi yang dapat dicegah dengan pemberian midazolam ataupun agen hipnotik lainnya.^{4,9}

Didahului dengan premedikasi benzodiazepin, ketamin 1-2 mg/kg IV dapat digunakan untuk induksi anestesi dengan durasi sekitar 10-20 menit setelah dosis tunggal induksi, dengan tambahan waktu 60-90 menit untuk pulih sadar dengan orientasi yang utuh.² Efek analgesik mulai timbul pada dosis sub anestetik antara 0,1-0,5 mg/kg IV dan konsentrasi plasma antara 85-160 ng/ml. Dosis rendah dengan infus sebesar 4 µg/kg/mnt IV telah dilaporkan dapat menghasilkan efek analgesi post operatif yang sama dengan infus morphin 2 mg/jam IV.²

Farmakokinetik

a) Absorpsi

Ketamin dapat diberikan secara oral, nasal, rektal, subkutan dan epidural. Tapi secara umum di dalam klinis biasanya diberikan secara IV atau IM. Kadar puncak pada plasma tercapai dalam waktu 10-15 menit setelah injeksi intra muskular.⁹

b) Distribusi

Ketamin lebih larut dalam lemak dan kurang terikat dengan protein dibandingkan dengan thiopental, sehingga *uptake*-nya oleh otak dan proses redistribusinya berlangsung cepat (waktu paruhnya 10-15 menit).⁹ Terminasinya akibat dari redistribusi dari otak ke kompartemen perifer.^{2,4,9}

c) Biotransformasi dan ekskresi

Ketamin mengalami proses biotransformasi di hati yang menghasilkan beberapa metabolit, salah satunya norketamin yang masih memiliki

efek anestesi. Ekstraksi hepatiknya tinggi, sehingga memiliki waktu paruh eliminasi yang relatif pendek (2 jam). Produk akhir ketamin diekskresikan oleh ginjal.⁹

Efek pada sistem organ

a) Kardiovaskuler

Ketamin meningkatkan tekanan darah arteri, denyut jantung dan cardiac output, terutama setelah injeksi bolus cepat. Efek tersebut disebabkan oleh stimulasi sentral pada sistem saraf simpatis dan inhibisi pada reuptake norepinephrine setelah dilepaskan pada terminal saraf.⁹

b) Respirasi

Ventilatory drive sedikit dipengaruhi oleh ketamin dosis induksi, walaupun dengan pemberian bolus IV cepat atau kombinasi dengan opioid dapat menyebabkan apnea. Ketamin *racemic* merupakan bronkodilator yang poten, sehingga berguna sebagai agen induksi untuk pasien asma, sedangkan ketamin S(+) mempunyai efek bronkodilator yang minimal. Refleks saluran nafas atas terjaga dengan baik, walaupun juga dapat terjadi obstruksi parsial, sehingga pasien dengan resiko aspirasi (lambung penuh) sebaiknya diintubasi selama anestesi umum dengan ketamin. Hipersalivasi akibat ketamin dapat diatasi dengan premedikasi agen antikolinergik seperti glycopyrrolate.⁹

c) Otak

Ketamin meningkatkan konsumsi oksigen otak, CBF dan tekanan intra kranial, sehingga penggunaannya dihindari pada keadaan *space occupying intracranial lesions* seperti yang terjadi pada trauma kepala. Tetapi dari penelitian-penelitian terakhir, dengan bukti yang kuat bila dikombinasikan dengan benzodiazepin (atau agen lain yang bekerja pada sistem reseptor GABA yang sama) dan dengan kontrol ventilasi tetapi tanpa menggunakan N₂O, ketamin tidak menyebabkan peningkatan tekanan intra kranial. Ketamin meningkatkan aktivitas listrik subkortikal sehingga menimbulkan gerakan

myoklonik. Efek samping psikomimetik akibat ketamin jarang terjadi jika dikombinasikan dengan benzodiazepin ataupun ketamin pada tehnik TIVA.⁹

4. Etomidat

Etomidat mendepresi sistem aktivasi retikuler dan meniru efek inhibisi GABA. Secara spesifik mengikat sub unit reseptor GABA_A yang akan meningkatkan afinitas reseptor terhadap GABA.^{3,4,7} Etomidat memiliki efek disinhibisi pada mekanisme sistem saraf yang mengontrol aktivitas motorik ekstrapyramidal, sehingga menyebabkan timbulnya efek gerakan myoklonik pada sekitar 30-60% pasien yang diinduksi dengan etomidat.⁹

Dosis induksi 0,2-0,4 mg/kg menghasilkan durasi efek hipnosis sekitar 5-15 menit, dengan sedikit perubahan pada status kardiovaskuler pada pasien yang sehat maupun dengan penyakit katup atau penyakit jantung iskemik. Etomidat dapat menimbulkan nyeri saat penyuntikkan dan angka kejadian PONV yang tinggi.⁴

Farmakokinetik

a) Absorpsi

Etomidate hanya dapat diberikan secara IV dan utamanya digunakan untuk induksi anestesi umum. Terkadang juga digunakan untuk sedasi dalam sesaat sebelum melakukan blokade retrobulbar.⁹

b) Distribusi

Etomidat sangat terikat dengan protein, meskipun demikian onsetnya cepat, dikarenakan etomidat sangat larut dalam lemak dan fraksi non ionisasinya tinggi pada pH fisiologis. Proses redistribusi berperan dalam lamanya durasi etomidat.^{3,9}

c) Biotransformasi dan ekskresi

Etomidat cepat dihidrolisis oleh enzim mikrosomal hati dan plasma esterase menjadi metabolit inaktif yang akan diekskresikan oleh ginjal.^{3,4,9}

Efek pada sistem organ

a) Kardiovaskuler

Mempunyai efek yang minimal pada sistem kardiovaskuler. Menurunkan secara minimal tahanan pembuluh darah perifer sehingga terjadi sedikit penurunan tekanan darah arteri. Kontraktilitas otot jantung dan *cardiac output* umumnya tidak mengalami perubahan.^{4,9} Etomidat tidak melepaskan histamin

b) Respirasi

Dibandingkan dengan barbiturat dan benzodiazepin, ventilasi sedikit dipengaruhi oleh etomidat. Pada dosis induksi tidak menyebabkan apnea kecuali bila dikombinasikan dengan opioid.⁹

c) Otak

Etomidat menurunkan laju metabolisme otak, CBF, dan tekanan intra kranial. Karena hanya sedikit mempengaruhi kardiovaskuler, CPP dapat terjaga dengan baik. Etomidat tidak mempunyai efek analgesik.^{2,4,9}

d) Endokrin

Dosis induksi etomidat menghambat enzim yang terlibat dalam sintesis kortisol dan aldosteron. Infus jangka panjang etomidat dan efeknya pada supresi adrenokortikal akan meningkatkan angka mortalitas pada pasien *critically ill* (terutama pasien sepsis).^{2,4,9}

5. Propofol

Propofol mengikat reseptor GABA_{A α} , sehingga meningkatkan afinitas ikatan GABA dengan reseptor GABA_{A α} , yang akan menyebabkan hiperpolarisasi membran saraf.⁹ Injeksi propofol IV akan menimbulkan nyeri yang dapat dikurangi dengan pemberian injeksi lidokain sebelumnya atau dengan mencampurkan lidokain 2% dengan 18 ml propofol sebelum penyuntikkan. Formulasi propofol mudah terkontaminasi dengan pertumbuhan bakteri, sehingga harus digunakan dengan tehnik yang steril dan tidak boleh dipakai setelah 6 jam pembukaan ampul.^{3,8}

Induksi anestesi dengan propofol berlangsung dengan lembut dengan hanya sedikit menimbulkan efek samping eksitasi. Dosis 1-2,5 mg/kg (tergantung pada usia dan status fisik pasien serta

penggunaan premedikasi) menghasilkan induksi anestesi dalam waktu 30 detik. Pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler harus diberikan dosis induksi yang lebih rendah.⁴

Farmakokinetik.

- a) Absorpsi
Propofol hanya tersedia dalam bentuk pemberian secara IV untuk induksi dan pemeliharaan anestesi.
- b) Distribusi
Onset kerja propofol cepat, begitu pula dengan durasinya yang pendek pada pemberian bolus dosis tunggal dikarenakan pendeknya distribusi waktu paruhnya (2-8 menit). Pada lansia direkomendasikan pengurangan dosis induksi dan laju infus propofol yang diberikan, karena V_d mereka yang lebih kecil.⁹
- c) Biotransformasi dan ekskresi
Propofol dimetabolisme dengan cepat menjadi metabolit inaktif dan diekskresikan melalui ginjal. Laju klirens propofol (20-30 ml/kg/mnt) melampaui aliran darah hepar, sehingga diduga propofol juga dimetabolisme di organ yang lain seperti paru (ekstra hepatic).²

Efek pada sistem organ

- a) Kardiovaskuler
Propofol menghambat aktivitas simpatis vasokonstriktor sehingga menurunkan resistensi pembuluh darah perifer, preload dan kontraktilitas otot jantung yang akhirnya akan menurunkan tekanan darah arteri. Hipotensi yang terjadi saat induksi biasanya akan pulih akibat dari stimulasi laringoskopi dan intubasi. Hipotensi pada induksi propofol dipengaruhi oleh dosis yang besar, kecepatan injeksi dan usia tua. Propofol secara nyata mempengaruhi barorefleksi arterial terhadap hipotensi. Perubahan pada denyut jantung dan *cardiac output* biasanya hanya sementara dan tidak bermakna pada pasien yang sehat, tetapi dapat diperparah pada pasien lansia, konsumsi β -adrenergic blockers atau pada pasien dengan gangguan fungsi ventilasi.⁹

- b) Respirasi
Pada dosis induksi propofol menekan secara dalam fungsi pernafasan hingga menyebabkan apnea. Meski hanya dengan dosis sub anestetik propofol menghambat respon normal terhadap hiperkarbia. Propofol menekan refleks jalan nafas atas melebihi thiopental sehingga tindakan intubasi, endoskopi dan pemasangan LMA dapat dilakukan tanpa blokade neuromuskular.^{4,7} Walaupun melepaskan histamin, timbulnya *wheezing* pada pasien asma yang diinduksi dengan propofol jarang terjadi.⁹
- c) Otak
Propofol menurunkan CBF, *cerebral metabolite rate* dan tekanan intra kranial. Ketika dosis besar diberikan, efek penurunan tekanan darah sistemik yang nyata dapat menurunkan CPP. Autoregulasi pembuluh darah otak dalam merespon perubahan tekanan darah arteri dan reaksi CBF terhadap perubahan tekanan CO_2 tidak mengalami perubahan. Propofol memiliki kemampuan yang sama dengan thiopental sebagai protektor otak terhadap fokal iskemia. Induksi propofol dapat disertai dengan fenomena eksitasi seperti kedutan otot, gerakan spontan, ophisthotonus dan cegukan. Propofol mempunyai efek anti konvulsan dan dapat digunakan untuk mengatasi keadaan status epileptikus.⁹

6. Opioid

Ketika digunakan di dalam tehnik TIVA, opioid bekerja secara sinergis dengan kebanyakan agen hipnotik. Selama melakukan TIVA, kemampuan untuk mencegah respon otonom terhadap stimuli pembedahan sangat bergantung dengan penggunaan opioid.⁴

KESIMPULAN

1. Konsep anestesi intr
2. a vena telah berubah dari hanya sebagai induksi pada anestesi umum menjadi anestesi intra vena seluruhnya, meliputi induksi dan pemeliharaan anestesi

3. TIVA (Total Intra Venous Anesthesia) adalah teknik anestesi umum di mana induksi dan pemeliharaan anestesi didapatkan dengan hanya menggunakan kombinasi obat-obatan anestesi yang dimasukkan lewat jalur intra vena tanpa penggunaan anestesi inhalasi termasuk N₂O.
 4. TIVA dalam anestesi umum digunakan untuk mencapai 4 komponen penting dalam anestesi yaitu ketidaksadaran, analgesia, amnesia dan relaksasi otot. Dikarenakan tidak ada satupun obat tunggal yang dapat memenuhi kriteria di atas, sehingga diperlukan pemberian kombinasi dari beberapa obat untuk mencapai efek yang diinginkan tersebut
 5. Metode pemberian TIVA dapat dilakukan dengan cara bolus intermiten, infus kontinyu menggunakan *syringe infusion pumps* atau sejenisnya dan dengan *target controlled infusion system* (TCI)
 6. Interaksi dari kombinasi obat dalam teknik TIVA mempunyai arti penting dalam menentukan dosis obat yang digunakan. Kecuali ketamin, interaksi agen hipnotik dengan opioid akan menghasilkan aksi yang sinergis dalam menekan fungsi sistem kardiovaskuler dan respirasi, sehingga diperlukan pengurangan dosis dari masing-masing obat yang digunakan.
- DAFTAR PUSTAKA**
1. Bajwa, et al. 2010. Comparison of two drug combinations in TIVA: propofol-ketamine and propofol-fentanyl. Saudi Journal of Anaesthesia. www.saudija.org
 2. White, FP. Eng, MR. 2009. Intravenous Anesthetics. In: Barash, et al (ed). Clinical Anesthesia, 6th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins
 3. Reves, JG, et al. 2010. Intravenous Anesthetics. In: Miller, RD. (eds) Miller's Anesthesia, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders
 4. Aun, T. et al. 2013. Total intravenous anaesthesia using target controlled infusion. A pocket reference. College of anesthesiologists. Academy of Medicine of Malaysia.
 5. Sear, J. 2008. Total Intravenous Anesthesia. In: Longnecker, et al (eds). Anesthesiology. USA. Mc Graw Hill
 6. Masui K, et al. 2010. The Performance of Compartmental and Physiologically Based Recirculatory Pharmacokinetic Models for Propofol: A Comparison Using Bolus, Continuous, and Target-Controlled Infusion Data. In: Anesthesia and Analgesia. Vol. 111. International Anesthesia Research Society.
 7. Yuil, G. Simpson, M. 2002. An introduction to total intravenous anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. Vol. 2. No. 1.
 8. Stoelting, RK. Hillier, SC. 2006. Barbiturates. In: Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins
 9. Butterworth, JF. Mackey, DC. Wasnick, JD. 2013. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. USA. Lange Mc Graw Hill.
-