
P E N E L I T I A N

Perbandingan Ukuran Droplet Emulsi Propofol 200 mg yang Dicampur dengan Lidokain 10 mg pada Suhu yang Berbeda 6 Jam Setelah Pencampuran

Dona Eriyadi,* Calcarina FRW*, Sudadi

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

ABSTRAK

Latar belakang. Propofol (2,6-diisopropylphenol) telah mendapatkan popularitas sebagai obat anestesi baik untuk induksi maupun pemeliharaan anestesi. Propofol diformulasikan sebagai makroemulsi dengan minyak kedelai (100 mg/ml), lesitin (12 mg/ml), dan gliserol (22,5 mg/ml). Penyuntikan emulsi propofol sering menimbulkan nyeri. Untuk menguranginya biasanya dicampur dengan lidokain berbagai konsentrasi. Makroemulsi propofol ini secara termodinamik tidak stabil dan mengalami degradasi seiring dengan waktu. Pencampuran dengan lidokain akan menurunkan pH emulsi propofol sehingga mempercepat terjadinya degradasi emulsi propofol yang secara fisik ditandai dengan pembesaran ukuran droplet emulsi propofol. Pembesaran ukuran droplet propofol berakibat terhadap penurunan kecepatan pelepasan propofol, penurunan konsentrasi propofol dan risiko terjadinya emboli lemak. Risiko emboli lemak meningkat bila ukuran droplet lebih besar daripada populasi percentage of FAT globule $> 5\mu\text{m}$ (PFAT) yang lebih dari 0,05%. Pada praktek sehari-hari sering dijumpai adanya pencampuran emulsi propofol dengan lidokain guna mengurangi nyeri penyuntikan, yang kemudian disimpan dalam lemari pendingin atau suhu ruangan untuk penggunaan berikutnya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terjadi perbedaan ukuran rerata droplet emulsi propofol yang dicampur dengan lidokain setelah prosedur penyimpanan selama 3 dan 6 jam pada suhu yang berbeda.

Metode. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental terencana (control trial) dengan tujuan menilai perbandingan Mean Droplet Size (MDS) sesudah prosedur penyimpanan pada suhu lemari pendingin ($2-4^{\circ}\text{C}$) dan suhu ruangan ($19-24^{\circ}\text{C}$) selama 3 dan 6 jam. Terdapat 12 sampel pada masing-masing perlakuan. Ukuran droplet diamati di bawah mikroskop monitor secara manual sebanyak 500 droplet tiap sampel. Analisa data perbedaan MDS antara penyimpanan dalam suhu yang berbeda, digunakan uji t tidak berpasangan pada data yang berdistribusi normal dan uji Man Whitney untuk data yang berdistribusi tidak normal. Nilai $p < 0,05$ secara statistik dianggap bermakna.

Hasil. Tampak adanya perbedaan MDS pada jam ke-3 antara penyimpanan lemari pendingin ($1,99 \pm 0,45$) dengan suhu ruangan ($2,18 \pm 0,67$) yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$), dan pada jam ke-6 penyimpanan lemari pendingin ($2,84 \pm 0,93$) dengan suhu ruangan ($3,16 \pm 1,24$) yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Nilai PFAT jam ke-6 penyimpanan lemari pendingin 1,56 % dan suhu ruangan 5 %. Secara makroskopis penampakan fisik warna dan homogenitas propofol dari waktu dan penyimpanan tidak berubah (warna sesuai standar dan homogen) (masing-masing $n=12/100\%$).

Kesimpulan. Rerata ukuran droplet campuran propofol 200 mg dengan lidokain 10 mg setelah prosedur penyimpanan dalam lemari pendingin, lebih kecil dibandingkan dengan penyimpanan suhu ruangan, pada jam ke-3 dan jam ke-6

Kata Kunci. Propofol, Lidokain, pencampuran, ukuran droplet, suhu.

ABSTRACT

Background. Propofol (2,6-diisopropylphenol) has gained popularity as an anesthetic agent both for induction and maintenance of anesthesia. Propofol is formulated as a lipid macroemulsion containing soybean oil (100 mg/ml), lecithin (12 mg/ml), and glycerol (22,5 mg/ml). Pain on injection of propofol is a common problem. Lidocaine has been frequently added to propofol emulsion for alleviating pain on injection. Macroemulsion propofol thermodynamically unstable and degrades over time. Mixture of aqueous lidocaine with propofol emulsion leads to such instability, physically the droplet size enlargement. Enlargement of propofol droplet size decrease the release rate of propofol and propofol concentrations but increase the risk for fat embolism. Risk for fat embolism increased when droplet size exceeds the percentage of fat globule $>5 \mu\text{m}$ (PFAT₅) population $>0.05\%$. In clinical practice we used propofol lidocaine mixture frequently to reduce propofol induced pain. That's mixture sometimes was stored in the refrigerator or at room temperature for further usage. The purpose of this study is to compare mean droplet size propofol 200 mg-lidocaine 10 mg mixture after storage procedure for 3 hours and 6 hours in the different temperature.

Methods. This was a controlled trial study to compare Mean Droplet Size (MDS) of propofol 200 mg-lidocaine 10 mg mixture after storage procedure in refrigerator (2-4)^o C and at room temperature (19-24)^o C at 3 hours and 6 hours. There were 12 samples in each group. The droplet size was determined using microscope monitor. Measurement of droplet size was done manually. In each samples we measured 500 droplets. Data were analyzed by independent t test for the normal distribution and Man Whitney test for non normal distribution. A value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Result. There was a difference MDS between propofol 200 mg-lidocaine 10 mg mixture that was stored in refrigerator (1.99 ± 0.45) with at room temperature (2.18 ± 0.67) at 3 hours, statistically significant ($p < 0.05$), and that was stored in refrigerator (2.84 ± 0.93) with at room temperature (3.16 ± 1.24) at 6 hours, statistically significant ($p < 0.05$). PFAT₅ population in refrigerator storage procedure was 1,56% and at room temperature was 5% at 6 hours. No evidence of macroscopic change was noted all of samples ($n=12/100\%$).

Conclusion. MDS of propofol 200 mg-lidocaine 10 mg mixture in refrigerator storage procedure was less than at room temperature. The results were consistent in 3 hours and 6 hours.

Keywords. Propofol, Lidocaine, mixture, droplet size, temperature.

A. Pendahuluan

Propofol (2,6-diisopropylphenol) telah banyak digunakan sebagai obat untuk induksi anestesi maupun pemeliharaan anestesi/ Total Intra Vena Anestesi (TIVA) dan juga pada prosedur sedasi di ruang perawatan intensif.^{1,2} Pada awal penggunaannya propofol dibuat dalam bentuk emulsi lemak, surfaktan Tween dan Mulgofen dan beberapa poloxamer, namun masih terdapat kekurangan diantaranya onset yang lambat, kehilangan potensi dan durasi yang memanjang, *histamine release*, dan bersifat toksik. Kemudian dibentuk ke dalam formulasi Cremophor EL dan diuji cobakan kepada manusia, namun masih memiliki kekurangan yaitu munculnya *histamine release*, aktivasi komplemen dan beberapa reaksi hipersensitif.³

Seiring perkembangannya propofol dibuat dipasaran sebagai larutan emulsi 1 % ke dalam minyak kedelai (100 mg/ml), *egg yolk lechitin* (12 mg/ml) dan *glycerol* (22,5 mg/ml).³

Propofol memiliki sifat yang menguntungkan diantaranya onset yang cepat, durasi singkat

dan efek samping yang relatif minimal.³ Selain keuntungan yang disebut diatas dari emulsi propofol, namun ada beberapa kekurangan dari bentuk emulsi yaitu, ketidakstabilan emulsi itu sendiri, nyeri saat penyuntikan, memerlukan anti mikroba untuk mencegah sepsis dan perhatian penuh terhadap efek samping yang berhubungan dengan hiperlipidemia.³

Emulsi sendiri merupakan bentuk formulasi yang digunakan untuk pemberian secara intravena dengan banyak faktor yang berpengaruh. Kestabilan emulsi dapat dipengaruhi dan dapat dipercepat oleh adanya faktor eksternal seperti stres mekanik, temperatur, cahaya, tekanan, mikroorganisme, pH, oksigen, karbondioksida dan ion-ion dari beberapa elektrolit.^{4,3}

Ukuran droplet menjadi parameter yang penting dalam menentukan kestabilan emulsi propofol secara fisika. Emulsi propofol diproduksi dengan ukuran droplet rata-rata antara 0,15-0,3 μm (150-300 nm). Ukuran ini diasumsikan mirip dengan kilomikron alamiah.^{5,6}

Emulsi propofol yang telah mengalami degradasi mempunyai banyak konsekuensi, yaitu:

1. Degradasi emulsi dapat mempengaruhi pelepasan propofol *in vivo*, sebagai akibat penurunan permukaan area droplet akibat pembesaran ukuran droplet.³
2. Degradasi juga dapat menyebabkan bervariasinya konsentrasi propofol dalam volume emulsi akibat *creaming*.⁷
3. Ukuran droplet yang cukup besar, biasanya lebih besar dari 5-6 μm , diperkirakan dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya emboli jika propofol digunakan.^{7,3}

Mean Droplet Size (MDS) dan *the percentage of large-diameter fat globules* $> 5 \mu\text{m}$ (PFAT₅) merupakan indikator besarnya ukuran droplet emulsi yang digunakan secara intravena tanpa menimbulkan suatu emboli. Menurut Driscoll dan sesuai dengan yang dipersyaratkan oleh *Food and Drug Assosiation* (FDA) nilai MDS emulsi harus kurang dari 450 nm (0,45 μm) dan PFAT₅ (droplet $> 5 \mu\text{m}$) kurang dari 0,05%.⁸

Nyeri saat penyuntikan propofol merupakan masalah tersendiri. Nyeri tersebut dapat menyebabkan ketidaknyamanan pasien dan mempengaruhi hemodinamik pada saat induksi. Hal ini akan sangat berpengaruh terhadap pasien pasien yang tidak toleran terhadap kenaikan

gejolak hemodinamik seperti pada pasien dengan tekanan intra kranial tinggi, pasien anak-anak dan lain sebagainya.⁹ Insidensi nyerinya bervariasi antara 28 – 90 % pada orang dewasa selama induksi, dan pada anak-anak nyeri berkisar antara 28 – 85 %.²

Berbagai upaya dilakukan untuk mengurangi nyeri saat penyuntikan emulsi propofol. Ada berbagai penelitian mengenai pembuatan formulasi baru propofol yang bisa mengurangi nyeri penyuntikan,³ dengan efek suhu²⁰, dilusi,²¹ kecepatan pemberian lewat infuse.^{22,23} Selain itu ada pula dengan cara mencampurkan obat-obat lain terlebih dahulu bersama dengan propofol seperti dengan opioid,^{24,25,26} dengan ketamin,^{2,27,28} dengan magnesium sulfat,¹⁹ dengan kallikrenin inhibitor, nafamostat.²⁰

Pada praktek klinis sehari-hari seringkali digunakan pencampuran lidokain bersama dengan emulsi propofol dengan tujuan untuk mengurangi nyeri yang terjadi.²¹ Berbagai teknik dan cara digunakan untuk pemberiannya, namun hasil efektif terdapat pada pencampuran langsung antara lidokain bersama dengan propofol.^{22,23}

Beberapa penelitian penggunaan berbagai konsentrasi lidokain untuk mengurangi insidensi nyeri penyuntikan propofol telah dilakukan.²¹

Tabel 1. Konsentrasi Campuran Lidokain dengan Propofol Terhadap Penurunan Insidensi Nyeri.

No	Peneliti	Lidokain	Propofol	Pengurangan insidensi nyeri
1	Brooker, <i>et al</i>	7,5 mg	142,5 mg	57% menjadi 7%
2	Helbo-Hansen, <i>et al</i>	10 mg	190 mg	32,5 % menjadi 5 %
3	Newcombe	10 mg	200 mg	86,9 % menjadi 48,9%
4	Nathanson, <i>et al</i>	40 mg	200 mg	67% menjadi 13 %
5	King, <i>et al</i>	20 mg	200 mg	73% menjadi 32 %
6	Valtonen, <i>et al</i>	10 mg	2-2,5 mg	85% menjadi 20 % (Anak-anak)
7	Hiller & Sarnivaara	10 mg	200 mg	40 % menjadi 4 % (Anak-anak)

Pada tabel diatas terdapat hubungan yang berlawanan terhadap penggunaan dosis lidokain terhadap pengurangan insidensi nyeri. Dosis efektif untuk mengurangi nyeri penyuntikan emulsi propofol yaitu pada pemberian lidokain 10 mg dalam propofol 200 mg.^{24,25} Pada petunjuk penggunaan pabrik menyarankan pencampuran

20 bagian Propofol 1% dengan 1 bagian lidokain 0,5-1%.^{26,27} Dalam kenyataannya kita seringkali mencampurkan 1 ampul lidokain 2% (40 mg) ke dalam 100 mg propofol dalam satu spuit atau dua spuit dan digunakan untuk penggunaan lain selain untuk induksi pertama kali, seperti misalnya saat akan ekstubasi dalam atau pada

saat sedasi dengan pemberian propofol intravena. Bahkan kadang digunakan untuk penggunaan lain seperti mengatasi mual muntah pasca operasi atau kebutuhan sedasi di ICU.^{4,29} Penelitian yang dilakukan oleh Masaki dan kawan kawan menyebutkan bahwa pencampuran antara lidokain dengan emulsi propofol pada suhu ruangan (23°C) dengan berbagai konsentrasi akan merubah wujud fisik dan kimiawi dari emulsi tersebut. Menurut penelitian yang dilakukan Eriksson *et al*²⁵, pencampuran dengan lidokain akan menurunkan pH emulsi propofol. Perubahan terjadi seiring waktu berdasarkan konsentrasi lidokain yang dicampurkannya.²⁵ Pengamatan yang dilakukan adalah perubahan makroskopis, konsentrasi dan perubahan bentuk ukuran molekul lemak (droplet) dalam emulsi tersebut. Secara makroskopis pemisahan dan timbulnya lapisan jernih muncul 3 jam pada penambahan lidokain 40 mg dan 24 jam pada penambahan lidokain 20 mg. Konsentrasi propofol berubah pada pencampuran dengan lidokain 40 mg setelah 3 jam, sedangkan konsentrasi lainnya stabil. Ukuran droplet lebih dari 5 µm ditemukan setelah 30 menit, semakin banyak hingga 6 jam dan ukurannya menjadi 2 kali lipat setelah 24 jam pada pencampuran dengan lidokain 40 mg.²⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Park dan kawan-kawan membandingkan perubahan ukuran distribusi globul antara pencampuran propofol dan beberapa konsentrasi lidokain seiring waktu dengan pencampuran propofol yang mengandung L-lysine dan lidokain pada suhu ruangan. Pada saat pencampuran propofol dengan lidokain berbagai konsentrasi, perubahan ukuran droplet akan meningkat namun masih dibawah yang direkomendasikan yaitu 5 µm, setelah 6 jam ukuran droplet membesar > 5 µm pada pencampuran lidokain lebih dari 30 mg. Pada konsentrasi lidokain 50 mg pada 2 jam ukuran droplet sudah menjadi >5 µm.³⁰

Propofol dalam bentuk emulsi minyak kedelai mempunyai tanggal kedaluarsa rata-rata 2 tahun setelah pembuatan jika disimpan sesuai yang direkomendasikan. Penyimpanan yang direkomendasikan yaitu kisaran suhu (2–25)°C (tidak boleh suhu lebih dari 25°C atau dibekukan),

tidak boleh terkena sinar matahari/cahaya/sinar ultraviolet secara langsung. Propofol harus segera diberikan setelah dibuka dari kemasan (ampul) sampai dengan 6 jam atau 12 jam.^{26,27}

Batasan waktu 6-12 jam tersebut diatas terkait dengan kontaminasi mikroorganisma pada propofol yang sudah terbuka dari kemasan. Pada penelitian Aydin *et al*, propofol yang dicampur dengan lidokain dan dimasukkan dalam spuit kemudian disimpan dalam suhu ruangan dan lemari pendingin, akan bertahan terhadap kontaminasi dibandingkan campuran propofol lidokain dalam ampul terbuka selama 12 jam.³⁰ Pada propofol yang tidak mengandung preservatif antimikroba, label menganjurkan untuk segera digunakan setelah propofol dibuka (sampai 6 jam).^{26,27}

Seperti disebutkan diatas bahwa kesetabilan emulsi juga dipengaruhi dari faktor eksternal, salah satunya adalah temperatur.^{3,4} Suhu di ruangan operasi kita dimana propofol sering digunakan sesuai dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 1204/MENKES/SK/X/2004 dianjurkan berkisar antara (19–24)°C.²⁸ Kisaran suhu tersebut masih sesuai dengan batas yang dianjurkan untuk penyimpanan Propofol.

Shinoda K & Saito H, menyebutkan bahwa pada suhu rendah laju koalesensi suatu emulsi akan lambat dan viskositas medianya akan besar.³² Dengan kisaran suhu penyimpanan propofol yang lebar tadi, apakah dengan mengatur suhu dapat mengurangi perubahan emulsi pencampuran propofol dengan lidokain dalam penyimpanannya? Sangat penting mengetahui perbedaan perubahan ukuran droplet antara pencampuran propofol lidokain yang disimpan dalam lemari pendingin dan pada suhu ruangan.

B. Metodologi Penelitian.

Penelitian ini dilakukan dengan cara eksperimental terencana (*control trial*) untuk menilai perbedaan pembesaran ukuran droplet campuran propofol 200 mg dengan lidokain 10 mg pada saat dicampur, jam ketiga dan jam keenampada penyimpanan dalam suhu lemari pendingin dan suhu ruangan. Besar sample masing-masing 12 sampel Propofol dan Lidokain dengan

nomor *batch* yang sama.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah kemasan Propofol 1 % (Diprivan®) ampul 20 cc dan lidokain 2 % ampul 2 cc. Propofol (Diprivan®) dan lidokain dengan nomor *batch* dan tanggal kedaluarsa yang sesuai dengan yang sudah ditentukan sebelumnya. Propofol (Diprivan®) dan lidokain yang disimpan sesuai dengan yang direkomendasikan label. Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah propofol (Diprivan®) dan lidokain ampul yang mengalami perubahan makroskopis (kasat mata) walaupun nomor *batch* dan tanggal kedaluarsa sesuai dengan yang ditentukan sebelumnya. Propofol (Diprivan®) dan lidokain yangemasannya rusak atau diduga cacat. Sedangkan kriteria *drop out* adalah karena sesuatu hal suhu lemari pendingin tidak lagi (2-4)°C (listrik mati, kulkas rusak, dan sebagainya). Karena sesuatu hal suhu ruangan tidak lagi (19-24)°C (pengatur suhu ruangan rusak, listrik mati dan sebagainya). Tidak mengikuti prosedur cara kerja yang sudah ditentukan. Nilai MDS awal >5 µm (dianggap propofol telah rusak sebelum diteliti).

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada Yogyakarta dalam kurun waktu satu minggu. Pada penelitian ini pengukuran berupa nilai rerata ukuran droplet (MDS) emulsi propofol sebagai luaran primer. Pengukuran yang lain adalah pengukuran terhadap perubahan warna, homogenitas dan nilai PFAT₅. Pengukuran ukuran diameter droplet dilakukan dengan menggunakan mikroskop monitor. Peneliti mencampur propofol 20 cc segera setelah dibuka dari kemasan dengan lidokain 0,5 cc pada spuit steril 20 cc lengkap dengan jarum sterilnya, sebanyak sampel, diberi nomor, tanggal dan waktu, dicatat warna dan

homogenitasnya. Sediaan dibuat sebanyak jumlah sampel selanjutnya diperiksa ukuran droplet dan dihitung sebagai MDS dan PFAT₅ awal atau jam ke-0. Campuran propofol dan lidokain seperti diatas sesuai jumlah sampel masing-masing disimpan dalam almari pendingin suhu (2-4)°C dan dalam kontainer bukan isolator, terhindar dari cahaya langsung pada suhu ruangan (19-24)°C.

Pada jam ke-3 dibuat sediaan sebanyak jumlah sampel, mencatat waktu, tanggal dan nomor sampel, selanjutnya diperiksa ukuran droplet dan dihitung sebagai MDS dan PFAT₅ jam ke-3. Demikian juga pada jam ke-6 dan dihitung sebagai MDS dan PFAT₅ jam ke-6.

Sampel diukur diameter droplet sampai terbilang 500 droplet, kemudian dihitung rerata ukuran diameter droplet dan distribusi droplet yang berukuran > 5 µm (PFAT₅). Semua hasil kemudian dicatat pada formulir hasil penelitian.³³

Data ditampilkan secara deskriptif dan inferensial. Uji hipotesis yang digunakan untuk data yang berdistribusi normal menggunakan uji parametrik *t-test* tidak berpasangan, sedangkan data yang tidak berdistribusi normal menggunakan uji non parametrik Mann Whitney.^{34,35} Nilai $p < 0,05$ secara statistik dianggap bermakna. Semua pengolahan data statistik akan menggunakan program excel 2007 dan perangkat lunak SPSS 17.0.

C. Hasil Penelitian.

1. Data penampakan fisik homogenitas dan perubahan warna obyek penelitian.

Dari pengamatan secara makroskopis terhadap homogenitas dan perubahan warna subyek penelitian didapatkan hasil seperti pada tabel 2 dan 3 dibawah ini.

Tabel 2. Data Penampakan Fisik Homogenitas Obyek Penelitian.

Jam	Penyimpanan	Homogen	Tidak Homogen
Jam ke 0		12 (100%)	0 (0%)
Jam ke 3	Lemari pendingin	12 (100%)	0 (0%)
	Suhu Ruangan	12 (100%)	0 (0%)
Jam ke 6	Lemari pendingin	12 (100%)	0 (0%)
	Suhu Ruangan	12 (100%)	0 (0%)

Tabel 3. Data Penampakan Fisik Warna Obyek Penelitian.

Jam	Penyimpanan	Sama dengan standar (Putih susu)	Tidak sama dengan standar/berubah warna (Putih kekuningan/keruh)
Jam ke 0		12 (100%)	0 (0%)
Jam ke 3	Lemari pendingin	12 (100%)	0 (0%)
	Suhu Ruangan	12 (100%)	0 (0%)
Jam ke 6	Lemari Pendingin	12 (100%)	0 (0%)
	Suhu Ruangan	12 (100%)	0 (0%)

2. Data MDS dan PFAT₅

Dari hasil pengukuran droplet sampel didapatkan hasil ukuran rata-rata droplet dari tiap sample seperti yang tertera pada tabel 4.

Selisih MDS pada waktu dan prosedur penyimpanan yang berbeda ditunjukkan pada tabel 5, sedangkan total rata-rata persentase PFAT₅ dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 4. Data MDS Obyek Penelitian pada Jam ke-0, 3 dan 6 (Mean ± SD).

Sampel	Ukuran Rerata Droplet (µm)				
	Jam ke-0	Jam ke-3		Jam ke-6	
		Lemari Pendingin	Suhu Ruangan	Lemari Pendingin	Suhu Ruangan
1	1,38 ± 0,24	2,03 ± 0,46	2,09 ± 0,59	2,97 ± 0,81	3,54 ± 1,49
2	1,37 ± 0,21	1,94 ± 0,43	2,13 ± 0,66	2,69 ± 1,01	3,15 ± 1,11
3	1,48 ± 0,29	2,01 ± 0,41	2,22 ± 0,71	2,83 ± 0,93	3,02 ± 1,02
4	1,47 ± 0,27	2,02 ± 0,49	2,17 ± 0,66	3,05 ± 1,19	3,03 ± 1,1
5	1,48 ± 0,29	2 ± 0,5	2,13 ± 0,62	2,78 ± 0,86	3,03 ± 1
6	1,51 ± 0,3	1,99 ± 0,43	2,24 ± 0,7	2,89 ± 1,02	3,23 ± 1,56
7	1,46 ± 0,29	1,96 ± 0,42	2,28 ± 0,74	2,78 ± 0,91	3,33 ± 1,3
8	1,43 ± 0,27	1,95 ± 0,43	2,17 ± 0,64	2,8 ± 0,87	2,17 ± 1,26
9	1,35 ± 0,22	1,97 ± 0,4	2,24 ± 0,72	2,73 ± 0,8	3,18 ± 1,35
10	1,38 ± 0,23	2 ± 0,42	2,18 ± 0,68	2,83 ± 0,84	3,06 ± 1,09
11	1,43 ± 2,26	2,01 ± 0,47	2,05 ± 0,5	2,81 ± 0,85	3,15 ± 1,06
12	1,27 ± 0,18	1,96 ± 0,43	2,2 ± 0,71	2,85 ± 0,83	3,18 ± 1,18
(Mean Total ± SD)	1,42 ± 0,26	1,99 ± 0,45	2,18 ± 0,67	2,84 ± 0,93	3,16 ± 1,24

Tabel 5. Selisih MDS (Mean ± SD).

Jam	Prosedur penyimpanan		Selisih MDS (µm)	p
	Suhu Ruangan	Lemari pendingin		
Jam ke-3	2,18 ± 0,67	1,99 ± 0,45	0,19	0,00*
Jam ke-6	3,16 ± 1,24	2,84 ± 0,93	0,32	0,00*

* Signifikan

Tabel 6. Data PFAT₅ Obyek Penelitian pada Jam ke-0, 3 dan 6

Jam	Penyimpanan	PFAT ₅
Jam ke 0		0 %
Jam ke 3	Lemari pendingin	0 %
	Suhu Ruangan	0 %
Jam ke 6	Lemari Pendingin	1,56 %
	Suhu Ruangan	5 %

D. Pembahasan.

Dari hasil penelitian diatas semua sampel masing- masing kelompok (12 sampel) diikuti dalam penelitian (tidak ada yang di *drop out*). Pada jam ke-0, jam ke-3 dan ke-6 pada penyimpanan yang berbeda, didapatkan bahwa penampakan fisik dan homogenitas semua propofol adalah sama (warna standar dan homogen) (n=12;100%).

Emulsi propofol seiring waktu akan mengalami degradasi,³ sedangkan menurut Errikson *et al*, dan Masaki *et al*, bahwa lidokain dapat berpengaruh terhadap konsidi fisik emulsi propofol.^{25,3} Hal ini terlihat dari perubahan ukuran droplet propofol 200 mg setelah mengalami pencampuran dengan lidokain 10 mg dengan segera. Rerata ukuran partikel pada jam ke-0 setelah pencampuran propofol 200 mg dengan lidokain 10 mg pada penelitian ini sebesar $1,42 \pm 0,26 \mu\text{m}$. Ukuran droplet ini lebih besar dibandingkan dengan ukuran standar propofol yang pernah dilakukan penelitian oleh Muller & Harnish dan Ravenelle *et al*, yaitu berkisar antara $0,15 - 0,3 \mu\text{m}$.^{5,6} Pada penelitian ini pada jam ke-0 didapatkan rerata yang hampir sama dengan penelitian yang pernah dilaporkan oleh Masaki *et al* yaitu sebesar $1,6 \pm 0,9 \mu\text{m}$.³

Menurut Han *et al* dan Baker Naguib bahwa faktor eksternal, salah satunya adalah temperatur, dapat mempengaruhi kesetabilan emulsi propofol dalam penyimpanannya.³⁴ Shinoda & Saito menyebutkan bahwa laju koalesensi suatu emulsi akan melambat oleh penurunan suhu.³¹ Pada penelitian ini suhu penyimpanan diatur perbedaannya antara suhu dalam lemari pendingin seperti yang biasa digunakan sebagai fasilitas penyimpanan obat yaitu kisaran 4°C namun tidak kurang dari yang disarankan pada label penyimpanan propofol yaitu 2°C ,^{27,3} dan

suhu ruangan yang dikondisikan seperti dalam ruang operasi sesuai Permenkes yaitu antara $(19-24)^{\circ}\text{C}$.²⁸ Suhu saat penelitian dicatat pada kisaran untuk lemari pendingin antara $(3,8-4)^{\circ}\text{C}$ dan suhu ruangan antara $(21-23)^{\circ}\text{C}$ yang diukur tiap jam sampai dengan sample terakhir diambil untuk dibuat sediaan.

Hasil penelitian ini pada jam ke-3 mulai nampak perbedaan rata-rata ukuran droplet propofol 200 mg yang dicampur dengan lidokain 10 mg. Pada suhu udara ruangan diperoleh rerata sebesar $2,18 \pm 0,67 \mu\text{m}$ lebih besar dibandingkan dengan penyimpanan dalam lemari pendingin yaitu sebesar $1,99 \pm 0,45 \mu\text{m}$. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p < 0,05$). Penelitian ini pada penyimpanan suhu ruangan sedikit berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Masaki *et al*, yaitu sebesar $1,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$,³ namun sama dengan penyimpanan suhu lemari pendingin pada penelitian ini.

Pada penyimpanan setelah 6 jam juga didapatkan hasil bahwa pada pada suhu ruangan didapatkan rerata ukuran droplet lebih besar $3,16 \pm 1,24 \mu\text{m}$ dibandingkan dengan yang dalam lemari pendingin $2,84 \pm 0,93 \mu\text{m}$, secara statistik perbedaan itu bermakna ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini sedikit lebih besar dibandingkan penelitian sebelumnya oleh Masaki *et al*, setelah 6 jam pencampuran pada penyimpanan suhu ruangan, yaitu $2,0 \pm 0,6 \mu\text{m}$.³ Penelitian lain oleh Park *et al* pada pencampuran propofol 200 mg dengan lidokain 10 mg pada suhu ruangan setelah jam ke-6 didapatkan hasil ukuran $3,05 \pm 0,04 \mu\text{m}$, hampir sama dengan penelitian ini.³⁰

Penyimpanan setelah 6 jam baik pada suhu lemari pendingin dan suhu ruangan, perubahan fisik campuran propofol 200 mg dengan lidokain 10

mg tetap mengalami degradasi cukup besar. Hal ini ditandai dengan ditemukannya ukuran droplet yang lebih besar dari 5 µm pada beberapa sampel pada penyimpanan jam ke-6. Droplet terbesar pada penelitian ini ditemukan sebesar 14,61 µm pada penyimpanan jam ke-6 suhu ruangan. Persentase jumlah droplet yang ukurannya lebih dari 5 µm terlihat pada tabel 6 diatas.FDA mensyaratkan $PFAT_5 < 0,05\%$ untuk emulsi agar tidak menyebabkan terjadinya suatu risiko emboli di pembuluh darah kapiler.⁸ Berdasarkan hasil data penelitian diatas (tabel 6) maka setelah 3 jam, campuran tersebut tidak direkomendasikan untuk digunakan kembali baik tersimpan dalam suhu ruangan ataupun dalam lemari pendingin.

E. Kesimpulan

Terjadi perbedaan rerata ukuran droplet campuran emulsi propofol 200 mg dengan lidokain 10 mg setelah prosedur penyimpanan dalam lemari pendingin (2-4)°C, yang lebih kecil dibandingkan dengan penyimpanan suhu ruangan (19-24)° C pada jam ke-3 dan jam ke-6, yang secara statistik bermakna ($p < 0.05$).

F. Saran

Sebaiknya campuran emulsi propofol 200 mg dengan lidokain 10 mg digunakan segera setelah pencampuran, tidak lebih dari 3 jam penyimpanan karena $PFAT_5$ masih sesuai dengan yang direkomendasikan.

Daftar Pustaka

1. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB, 2001, Use of Propofol and Other Nobenzodiazepin Sedatives in the Intensive Care Unit, *Crit Care Clin*, 17; 863-880.
2. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW, 1998, The Effect of Ketamin Pretreatment on Propofol Injection Pain in 100 Women, *Anesthesia*, 53; 302-305.
3. Baker MT & Naguib M, 2005, Propofol, The Challenges of Formulation, *Anesthesiology*, 103; 860-876.
4. Han J, Davis SS, Washington C, 2001, Physical Properties and Stability of Two Emulsion Formulations of Propofol, *Int. J Pharm*, 215; 207-220.
5. MullerRH and HarnischS, 1997, *Physicochemical Characterization of Propofol-Loaded Emulsions and Interaction with Plasma Proteins*, Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Biotechnology, Free University of Berlin, Germany
6. Ravenelle F, Gori S, Garrec DL, Lessard D, Luo L, Palusova D, Sneyd JR, and Smith D, 2008, Novel Lipid and Preservative-free Propofol Formulation: Properties and Pharmacodynamics, *Pharmaceutical Research*, Vol. 25, No. 2.
7. Tamilvanan S, 2004, Oil-in-water Lipid Emulsion: Implication for Parenteral and Ocular Delivering Systems, *Progress in Lipid Research*, 43, 6; 96-110.
8. Driscoll DF, 2006, Lipid Injectable Emulsions, *Nutr Clin Pract*, 21; 381-386.
9. Chang P, Warren D, Joubert G, Rieder M, 2003, Use of Propofol Sedation in The Paediatric Emergency Department, *Paediatr. Child Health*, 8; 511-512.
10. Parmar AK & Koay CK, 1998, Pain on Injection of Propofol, a Comparison of Cold Propofol with Propofol Premixed with Lidocaine, *Anesthesia*, 53; 79-88.
11. Klement W & Arndt JO, 1991, Pain on Injection of Propofol; Effect of Concentration on Diluent, *Br. J Anaesth*, 67; 281-284.
12. Graupers A, Liljeroth E, Akesson J, 2002, Propofol Infusion rate Does Not Effect local Pain on Injection, *Acta Anesthesiol Scand*, 46; 361-363.
13. Shimisu T, Inomata S, Kihara S, Toyoaka H, Brimacombe JR, 2005, Rapid injection Reduce Pain on Injection with Propofol, *Eur. J Anesthesiol*, 24; 403-407.
14. Nathanson MH, Gajraj NM, Russel JA, 1996, Prevention of Pain on Injection of Propofol; a Comparison of Lidocain with Alfentanyl, *Anesth. Analg.*, 82; 469-471. Agarwal A, Raza M, Dhiraaj S, 2004, Pain During Injection of Propofol, the Effect of Prior Administration of Butorphanol, *Anesth. Analg.*, 99; 117-119.

15. Agarwal A, Raza M, Dhiraaj S, 2004, Pain During Injection of Propofol, the Effect of Prior Administration of Butorphanol, *Anesth. Analg.*, 99; 117-119.
16. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H, Saitoglu L, 2005, Reduction of Pain on Injection of Propofol Using Meperidine and Ramifentanyl, *Eur. J Anesthesiol*, 22; 890-892.
17. Ozkocak I, Altunkayol H, Ozer Y, Ayougli H, Demirel CB, Cicek E, 2005, Comparison of Ephedrine & Ketamine in Prevention of Injection Pain and Hypotention Due to Propofol Induction, *Eur. J Anaesthesiol*, 22; 44-48.
18. Kaabachi O, Chetavi O, Oaezini R, Abdelaziz AB, Cherif R, Kokki H, 2007, a Ketamine-Propofol Admixture Does Not Reduce the Pain on Injection Compared with a Lidocaine-Propofol Admixture, *Paediatric Anesthesia*, 17; 734-737.
19. Memis D, Turan A, Karamanoglu B, Siit N, Pamukev Z, 2002, The Use of Magnesium Sulfat to Prevent pain in Injection of Propofol, *Anesth. Analg.*, 95; 606-608.
20. Iwana H, Nakane M, Ohmori S, 1998, Nafamostat Mesilate, a Kallikrein Inhibitor, Prevents Pain on Injection with Propofol, *Br. J Anaesth*, 81; 963-964.
21. Tan CH, Onsiong MK, 1998, Review Article Pain on Injection of Propofol, *Anesthesia*, 53; 468-476.
22. Sharpe P, Arif M, Victoria A, Ronborham DJ, 2002, Iontophoretically Applied Lidocaine in the Prevention of Pain Associated with the Injection of Intravenous propofol a Comparison with Intravenous Lidocaine, *Eur. J Anaesthesiol*, 19; 170-172.
23. Sasaki T, Okamura S, Kisara A, Ito M, Yosawa K, Yogishita Y, Yogosawa T, 1999, Effect of Lidocaine on Pain Caused by Injection of propofol: Comparison of the Methods at Two Injection rates, *J Anesthesia*, 13; 14-16.
24. Ho CM, Tsou MY, Sum MS, Chu CL, Lee TY, 1999, The Optimal Effective Concentration of Lidocaine to Reduce Pain on Injection of Propofol, *J Clin Anesth*, 11; 296-300.
25. Eriksson M, Englesson S, Niklasson & Hartvig P, 1997, Effect of Lidocaine and pH on Propofol-Induced Pain, *British Journal of Anaesthesia*, 78: 502-506.
26. Anonim, 2012, Propofol (Fresofol®), *Package Insert*, Fresenius-Kabi, Australia.
27. Anonim, 2013, Propofol (Diprivan®), *Package Insert*, AstraZeneca, Macclesfield, United Kingdom.
28. Anonim, 2004, Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 1204/MENKES/SK/X/2004, Persyaratan Kesehatan Lingkungan Rumah Sakit, www.depkes.go.id.
29. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T, 2003, Physicochemical Compatibility of Propofol-lidocaine Mixture, *Anesth Analg*, 97; 1646-1651.
30. Park JW, Park ES, Chi SC, Lee KH, and Kil HY, 2003, The Effect of Lidocaine on the Globule Size Distribution of Propofol Emulsions. *Anesth Analg*, 97; 769-771
31. Aydin N, Gultekin B, Ozgun S, Gurel A, 2002, Bacterial Contamination of Propofol: The Effects of Temperature and Lidocaine. *Eur J Anaesthesiol*, 6; 455-458.
32. Shinoda K & Saito H, 1969, The Stability of O/W type Emulsions as Functions of Temperature and the HLB of Emulsifiers: The Emulsification by PIT-method, *Journal of Colloid and Interface Science*, 30; 258-263.
33. Sinko PJ, 2005, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Hal. 533-560.
34. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiardjo M, Pudjiastuti P, Firman K, 2011, Pemilihan Uji Hipotesis, dalam Sastroasmoro S & Ismail S (ed.), *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Edisi 4, CV Sagung Seto, Jakarta, Hal. 325-346.
35. Dahlan MS, 2008, *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat dan Multivariat, Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*, Salemba Medika, Jakarta