

ANALISIS TOKSIKOLOGI FORENSIK : KASUS KEMATIAN AKIBAT PENGGUNAAN PROPOFOL

Ida Ayu Putu Surya Dewi¹, Ni Made Widi Astuti^{1,2},
Pande Made Nova Armita Sari^{1,2}

¹Departemen Toksikologi Forensik, Laboratorium Toksikologi Forensik
Universitas Udayana

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Udayana

E-mail: suryadewi154@yahoo.co.id

ABSTRACT

Some newspapers (mostly forensics) report cases of abuse, accidental overdoses or criminal purposes with propofol. Propofol is a drug that can reduce anxiety and stress, leading to relaxation and sleep or loss of consciousness. Suicides and intentional and unintentional killings related to the use of propofol have been widely reported. A number of analytical methods have been used to detect and measure the concentration of propofol in biological specimens. Forensic toxicology analysis of death cases related to the use of propofol is carried out from the process of preparing samples (biological specimens), conducting screening tests, ascertainment tests, determination, and interpretation of data.

Keywords: forensic toxicology analysis, propofol, death

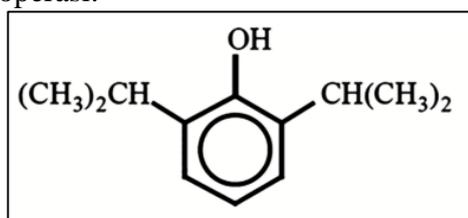
PENDAHULUAN

Propofol merupakan salah satu obat yang berfungsi hipnosis yang harus diberikan melalui jalur intravena dan memiliki masa kerja singkat. Propofol merupakan obat yang dapat mengurangi anxietas dan tegangan, dan memicu relaksasi dan tidur atau kehilangan kesadaran. Karena itulah, pemberian propofol harus diberikan hanya oleh ahli medis terlatih dan dengan fasilitas monitoring yang memadai untuk memantau jalan napas, tekanan darah dan irama jantung. Hal ini disebabkan karena propofol dapat menyebabkan apnea (henti napas) sementara dan vasodilatasi yang menyebabkan turunnya tekanan darah.

Propofol (*2,6-diisopropilfenol*) adalah obat sedatif hipnotik melalui

interaksi reseptor GABA_A yang digunakan untuk induksi anestesi dan sedatif pada unit perawatan intensif. Propofol merupakan anestesi yang sering digunakan karena memiliki aksi yang cepat dan umumnya dikenal aman untuk anestesi maupun sedasi [1]. Propofol sedikit larut dalam air dengan pH sekitar 6-8,5. Propofol memiliki nama kimia 2,6-diisopropilfenol. Zat anestesi yang berinteraksi dengan reseptor *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA) ini diperkenalkan di Amerika Serikat pada tahun 1989. Propofol populer karena mempunyai onset kerja yang cepat, durasi singkat, akumulasi obat minimal dan kualitas pulih sadar baik tanpa sakit kepala dan gejala sisa psikomotor minimal. Propofol

mempunyai sifat antiemetik serta efektif memperpanjang sedasi pasien dalam kondisi kegawatdaruratan. Oleh karena itu, propofol menjadi pilihan para ahli anestesi untuk induksi anestesi. Dosis sub-anestetik dari propofol menunjukkan sifat antiemetik dan dapat digunakan untuk mengobati mual dan muntah pasca operasi.



Gambar 1. Struktur Kimia Propofol

Sejak 1992, beberapa surat kabar (terutama forensik) melaporkan kasus pelecehan, overdosis tidak sengaja atau bunuh diri atau tujuan kriminal dengan propofol. Analisis propofol penting baik dalam kedokteran klinis maupun toksikologi forensik. Berbagai metode telah dilaporkan untuk kuantifikasi propofol dalam plasma atau darah: kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS) dengan derivatisasi dan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dengan UV atau deteksi fluoresensi. Selain itu, beberapa analisis propofol dalam plasma menggunakan metode kromatografi cair / spektrometri massa (LC-MS) atau cair-kromatografi / spektrometri massa tandem (LC-MS/MS) juga telah dilaporkan [2].

Sebagai seorang toksikolog forensik, diperlukan suatu kompetensi untuk dapat menangani kasus kematian akibat keracunan yang diduga disebabkan oleh

senyawa propofol melalui aspek analisis toksikologi forensik yang meliputi uji penapisan, uji konfirmasi, dan uji determinasi. Selain itu dalam penanganan kasus kematian juga perlu memperhatikan aspek farmakokinetik dan farmakologi dari penggunaan senyawa yang diduga sebagai penyebab kematian.

KASUS KEMATIAN AKIBAT PENGGUNAAN PROPOFOL

Penyalahgunaan propofol sering menyebabkan kematian karena onsetnya yang cepat menyebabkan ketidaksadaran dan apnea setelah diinjeksikan. Tiga puluh tujuh persen dari 38 kasus pelanggaran yang dipublikasikan antara tahun 1992 dan 2007 adalah kematian akibat penyalahgunaan propofol. Mayoritas kematian terkait propofol ini adalah akibat overdosis yang tidak disengaja atau bunuh diri yang disengaja. Hal yang menarik dari beberapa kasus adalah kadar propofol dalam darah pada sebagian besar kematian terkait propofol berada dalam atau di bawah kisaran terapeutik (1,3-6,8 $\mu\text{g/mL}$), menunjukkan bahwa mekanisme kematian kemungkinan karena depresi pernapasan yang selanjutnya mengalami hipoksia [3].

Sebagian besar, kasus penyalahgunaan propofol ini melibatkan penggunaan obat dengan tujuan untuk menghilangkan stress dan mengurangi insomnia. Penggunaan propofol secara terus menerus dapat menyebabkan terjadinya ketergantungan terhadap obat. Ciri-ciri pengguna yang memiliki ketergantungan terhadap penggunaan propofol dalam aspek

psikologis yang dialami setelah diinjeksikan yaitu umumnya terjadi euforia, hilangnya stres dan perasaan tegang, sering berkhayal dan bermimpi, serta terjadi dis-inhibisi seksual. Efek propofol ini menyebabkan keinginan obat dan kehilangan kontrol atas jumlah dan frekuensi obat yang diinjeksikan serta penggunaan propofol yang terus-menerus meskipun terdapat konsekuensi yang merugikan.

Kematian akibat kecelakaan atau kesalahan dalam penggunaan propofol juga dilaporkan. Dilaporkan bahwa seorang perawat ICU laki-laki berusia 26 tahun ditemukan tewas di apartemennya dan disekitarnya terdapat beberapa botol propofol yang kosong dan/atau sebagian masih berisi sediaan propofol, serta ditemukan dua jarum suntik. Pemeriksaan luar menunjukkan beberapa bekas luka bekas luka di lengan, pergelangan tangan, dan tangannya. Propofol terdeteksi pada rambut (1,05 - 3,5 µg/g), darah (5,3 µg/mL), urin (5,4 µg/mL), otak (7,6 - 8,1 µg/g), dan hati (27 µg/g) dengan menggunakan metode kromatografi gas yang dikombinasikan dengan spektrofotometri massa [4].

Kasus kematian akibat penggunaan propofol lainnya yaitu seorang perawat wanita (41 tahun), ditemukan dalam keadaan duduk pada sebuah kursi didekat tempat tidur hotel dan ditemukan 4 vial 10 mg/mL dan 2 vial 20 mg/mL propofol didekat lokasi kejadian lengkap dengan *syringe* dan *needle*, serta terdapat bekas suntikan akupuntur pada siku kiri, lengan bawah, tangan dan kaki, dan pada tahap otopsi,

diambil sampel darah, urine, empedu, otak dan hati. Analisis pada kasus ini menggunakan metode GC-MS dan GC-MS/TOF yang membuktikan bahwa senyawa yang terlibat adalah propofol [5].

Selain kasus bunuh diri, terdapat pula beberapa kasus pembunuhan terkait propofol. Seorang wanita 24 tahun ditemukan tewas di rumahnya pada 2005 di dekat Gainesville, Florida dan ditemukannya pula jarum suntik dan dua botol propofol kosong ditemukan di dalam tas plastik di sebelah tempat sampah yang terletak di luar rumahnya. Otopsi menunjukkan adanya luka tusukan tepat di *fossa antecubital* kiri dengan perdarahan subkutan. Analisis toksikologis mendeteksi propofol dalam darah (4,3 µg/mL). Pemeriksa medis menyimpulkan bahwa kematian wanita itu adalah pembunuhan yang disebabkan oleh pemberian propofol dengan dosis yang menyebabkan kematian yang diberikan oleh seorang yang ahli dalam melakukan injeksi [7].

ASPEK FARMAKOLOGI DAN FARMAKOKINETIK PROPOFOL

Propofol umumnya digunakan dalam pengaturan rumah sakit di seluruh dunia sebagai agen anestesi dan sedatif secara intravena. Dalam sebuah survei, ahli anestesi menggunakan propofol pada 50% pasien yang menjalani operasi jantung. Obat ini diberikan sebagai anestesi umum dengan cara menginjeksikan dosis tunggal atau sebagai dapat pula diberikan dengan dosis lanjutan melalui infus untuk

mempertahankan anestesi. Pemberian propofol ini juga dapat dilakukan secara injeksi bolus intermiten untuk menargetkan tingkat sedasi yang diinginkan. Karena menginduksi ketidaksadaran dengan cepat dan mudah dititiasi, propofol telah diterima secara luas untuk digunakan dalam anestesi. Selain diindikasikan untuk penggunaan klinis sebagai agen anestesi dan sedasi, propofol juga telah digunakan untuk mengobati kejang refrakter (*status epilepticus*), migrain refraktori dan sakit kepala tegang, penarikan alkohol berat, dan telah digunakan untuk memfasilitasi detoksifikasi opiat secara cepat.

Farmakokinetik propofol dijelaskan oleh model farmakokinetik tiga kompartemen yaitu kompartemen pusat (plasma), kompartemen distribusi cepat, dan kompartemen distribusi lambat (kompartemen dalam dengan komposemen terbatas). Setelah injeksi, propofol dengan cepat didistribusikan dan diekskresikan. Waktu paruh awal propofol adalah 8 menit, waktu paruh redistribusinya yaitu antara 30 hingga 70 menit, dan waktu paruh eliminasi hingga 23 jam. Waktu paruh eliminasi lebih lama dikarenakan oleh pengembalian propofol yang lambat dari kompartemen yang dalam dan tidak berkontribusi secara signifikan terhadap efek klinis. Propofol secara cepat terkonjugasi di hati menjadi glukuronida dan sulfat, yang kemudian diekskresikan sebagai senyawa tidak aktif oleh ginjal. Kurang dari 1% diekskresikan sebagai obat yang tidak berubah dalam urin, dan 2% diekskresikan dalam feses. Sehingga dapat

dikatakan bahwa propofol diekskresikan dengan cepat setelah injeksi dan tidak terakumulasi di dalam tubuh bahkan pada pasien dengan penyakit ginjal atau hati. Adapun aspek farmakokinetik dari propofol meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (eksresi) [3].

a. Absorpsi

Propofol sangat bagus diberikan secara intravena karena propofol memiliki ketersediaan hayati oral yang rendah yang disebabkan oleh first pass effect yang tinggi. Sehingga dapat dikatakan bahwa proses absorpsi tidak terjadi pada pemberian propofol secara intravena karena propofol langsung masuk ke dalam sistem peredaran darah [3].

b. Distribusi

Propofol yang diberikan secara intravena sangat terikat pada protein plasma (albumin) dan eritrosit. Sebesar 50% diduga bahwa propofol lebih terikat pada eritrosit dibandingkan dengan protein plasma. Propofol dapat menembus barrier otak sehingga menyebabkan terjadinya kehilangan kesadaran. Kecepatan induksi propofol bergantung pada beberapa faktor, salah satunya adalah faktor curah jantung pasien dan laju infus. Ketika dilakukan pemberian propofol melalui infus, terjadi proses distribusi awal yang cepat, kemudian terjadi redistribusi ke dan dari kompartemen distribusi lambat yang disebabkan oleh kelarutan propofol dalam lemak yang tinggi. Kompartemen ini memiliki kapasitas besar untuk menyerap propofol, yang

menghasilkan volume distribusi yang sangat besar pada kondisi tunak [3].

c. Metabolisme

Propofol termetabolisme di hati. Sebesar 70% propofol terkonjugasi menjadi bentuk propofol glukuronida oleh uridin 50-difosfat (UDP) glukurononitransferase, dan sekitar 29% propofol dihidroksilasi menjadi 2,6-diisopropil-1,4-quinol (4-hidroksi propofol). Metabolit propofol selanjutnya dikonjugasi untuk membentuk 4- (2,6diisopropyl-1,4-quinol) -sulfat, 1- (2,6-diisopropyl-1,4quinol) -glucuronide dan 4- (2,6-diisopropyl-1, 4-quinol) glucuronide. Metabolit utama tidak memiliki aktivitas hipnotik. Hati berperan sangat efisien dalam proses metabolisme propofol dan menyebabkan proses metabolisme tersebut bergantung pada pertahanan perfusi hati. Setiap terjadi penurunan aliran darah di hati makan secara bersamaan akan menurunkan laju metabolisme propofol [3].

d. Eliminasi (ekskresi)

Setelah dimetabolisme, sekitar 88% propofol diekskresikan dalam urin kurang lebih selama 5 hari. Kurang dari 0,3% dari propofol yang diberikan langsung diekskresikan. Propofol juga diekskresikan melalui pernafasan. Jumlah propofol yang diekskresikan dengan cara ini sangat kecil [3].

**METODE ANALISIS
TOKSIKOLOGI FORENSIK
KASUS PROPOFOL**

Penyalahgunaan propofol dalam dunia forensik belum sepenuhnya dipublikasikan, hanya terdapat beberapa informasi saja yang ada

berdasarkan laporan mengenai penyalahgunaan propofol dan ketergantungan obat tersebut. Berdasarkan beberapa penelitian, yang memiliki insiden terbesar terkena penyalahgunaan obat terlarang adalah seorang ahli anastesi karena sangat mudah mendapatkan obat yang sering digunakan sebagai terapi klinis ini. Mengevaluasi efek farmakologi dan patofisiologi mengenai intoksikasi propofol merupakan tantangan bagi para ahli toksikologi dan patologis forensik. Para ahli harus mengutamakan pentingnya pemeriksaan toksikologi pada setiap kematian mendadak dari seseorang yang termasuk dalam proses pemeriksaan medikolegal. Propofol dapat dideteksi dalam darah lengkap, plasma, serum, jaringan, urin, ASI, rambut, dan napas yang dihembuskan.

Dari segi aspek analisis toksikologi forensik, terdapat beberapa pengujian yang dapat digunakan untuk analisis kematian akibat propofol. Uji skrining dapat dilakukan dengan “*general unknown test*” (pendekatan terbuka) maupun dengan pendekatan yang ditargetkan. Pendekatan terbuka dengan “*general unknown test*” dilakukan apabila berdasarkan deskripsi kasus tidak didapatkan senyawa spesifik yang menjadi target, sementara pendekatan yang ditargetkan dilakukan apabila berdasarkan deskripsi kasus ditemukan senyawa spesifik yang menjadi target [8].

Uji konfirmasi atau uji pemastian ini bertujuan untuk memastikan identitas analit yang terlibat dalam kasus kematian [8]. Berbagai metode

telah dilaporkan untuk kuantifikasi propofol dalam plasma atau darah: kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS) dengan derivatisasi dan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dengan UV atau deteksi fluoresensi. Selain itu, beberapa analisis propofol dalam plasma menggunakan metode kromatografi cair / spektrometri massa (LC-MS) atau cair-kromatografi / spektrometri massa tandem (LC-MS/MS) juga telah dilaporkan [2].

Uji LC-MS atau LC-MS/MS menawarkan keuntungan yang cukup besar dengan kinerja yang kuat yaitu dari segi kecepatan, selektivitas, sensitivitas dan ketahanan. Penyiapan sampelnya lebih sederhana dan cepat, termasuk proses pengendapan protein dan/atau ekstraksi sebelum analisis kromatografi. Tujuan dari proses tersebut adalah untuk mengembangkan dan memvalidasi tinggi sederhana dan efisien baru melalui uji LC-MS untuk kuantifikasi cepat propofol dalam seluruh darah manusia, dengan aplikasi besar dalam pemantauan klinis pasien atau dalam analisis forensik.

HPLC dengan deteksi ultraviolet (UV), fluoresensi, atau elektrokimia biasanya digunakan untuk mengukur propofol dalam darah lengkap dan plasma. Persiapan sampel untuk HPLC dan GC membutuhkan ekstraksi cair-cair atau ekstraksi fase padat (30). Ekstraksi cair-cair membosankan dan memakan waktu, dan sensitivitas dapat dipengaruhi oleh interferensi dengan konstituen plasma. HPLC dengan deteksi UV tidak terlalu sensitif untuk analisis kadar propofol dalam darah yang

rendah; Namun, ekstraksi fase padat telah terbukti memperkuat sensitivitasnya. Baru-baru ini, metode HPLC dikombinasikan dengan deteksi spektrometri massa tandem (MS) telah dikembangkan dan divalidasi untuk deteksi propofol dalam plasma. Analisis menggunakan GC dengan deteksi ionisasi nyala, deteksi MS, GC kapiler, dan GC ruang kepala dengan ekstraksi fase padat juga telah digunakan untuk kuantifikasi propofol dalam darah dan plasma.

Pada salah satu analisis kasus kematian akibat propofol, uji konfirmasi yang dilakukan yaitu menggunakan metode GC-MS dan GC-MS/TOF. Sebelum dilakukan analisis menggunakan teknik GC-MS, dilakukan derivatisasi terlebih dahulu dengan metode siliasi dengan menambahkan reagen penyumbang siliil berupa N,O-bis-(Trimetilsilil) Trifluoroasetamid-Trimetilklorosilan (BSTFA 1%-TMCS). Analisis dengan derivatisasi ini menunjukkan reproduktibilitas yang rendah, dan setelah dilakukan pengembangan metode menggunakan GC-MS tanpa derivatisasi diperoleh dua senyawa interferen yang terdeteksi dan dapat mengganggu analisis kuantitatif, yakni asam kaprat dalam sampel darah dan nikotin dalam sampel urin. Oleh karena itu, dipilih metode GC-MS/TOF untuk menghasilkan suatu hasil temuan analisis dengan menghilangkan dua senyawa interferen yang terdeteksi pada analisis menggunakan GC-MS. Berdasarkan uji pemastian yang dilakukan dengan menggunakan GC-MS dan GC-MS/TOF maka dapat

disimpulkan bahwa senyawa atau analit yang menjadi tersangka yaitu propofol yang dibuktikan dengan ditemukannya konsentrasi di darah melebihi dari batas konsentrasi *lethal* dan ditemukan pula propofol di urine mengalami hidrolisis [5]

Pada interpretasi temuan analisis pada kasus kematian, seorang toksikolog forensik dituntut mampu menjawab pertanyaan spesifik seperti rute pemakaian toksikan, apakah konsentrasi toksikan yang ditetapkan cukup sebagai menyebabkan kematian, penetapan rute pemakaian biasanya diperoleh dari analisis berbagai spesimen, dimana pada umumnya konsentrasi toksikan yang lebih tinggi ditemukan di daerah rute pemakaian. Propofol secara cepat terdistribusi ke dalam jaringan, dan propofol dapat mengalami fase distribusi lebih lambat ketika terjadi konjugasi dihati sebelum dikeluarkan melalui urine. Konjugat yang tidak aktif dari propofol dideteksi di urine sebagai obat yang tidak berubah, propofol glucuronide 1-glucuronide, 4-glucuronide dan 4- konjugat sulfat dari 2,6-diisopropil 1,4-quinol [6].

Hasil kuantitatif determinasi yang menandakan bahwa kematian terjadi dikarenakan masuknya senyawa propofol dengan ditemukannya konsentrasi di darah melebihi dari batas konsentrasi *lethal* [6]. Dalam menginterpretasikan hasil temuannya seorang toksikolog forensik harus mengulas kembali efek toksik dan farmakologi yang ditimbulkan oleh analit khususnya pada kasus ini yakni efek dari propofol. Efek dari propofol yakni dapat menyebabkan depresi pernafasan sampai henti nafas

berkisar 24%-30% dan efek ini tergantung dosis yang diberikan. Efek ini tentunya akan mempercepat kematian dengan penggunaan propofol dosis tinggi.

KESIMPULAN

Propofol (*2,6-diisopropilfenol*) adalah obat sedatif hipnotik yang digunakan untuk induksi anestesi dan sedatif pada unit perawatan intensif. Propofol sering digunakan karena memiliki aksi yang cepat dan umumnya dikenal aman untuk anestesi maupun sedasi. Mayoritas kematian terkait propofol ini adalah akibat overdosis yang tidak disengaja atau bunuh diri yang disengaja. Seorang toksikolog forensik, memerlukan suatu kompetensi untuk dapat menangani kasus kematian akibat senyawa propofol melalui uji penapisan, uji konfirmasi, dan uji determinasi. Selain itu juga perlu diperhatikan aspek farmakokinetik dan farmakologi dari penggunaan senyawa yang diduga sebagai penyebab kematian.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Roussin, A., J. Montastruca, dan M. Lapeyre-Mestre. Pharmacological and Clinical Evidences on the Potential for Abuse and Dependence of Propofol: A Review of the Literature. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2007. 21: 459–465.
- [2] Vlase, L., D-S. Popa, C. Siserman, D. Zaharia. High-throughput toxicological analysis of propofol in human whole blood by LC-MS. *Romanian*

- Journal of Legal Medicine*, Vol. 19 (2). 2011.
- [3] Levy, Richard J. Clinical Effects and Lethal and Forensic Aspects of Propofol. *Journal of Forensic Science*, Vol 56. 2011.
- [4] Iwersen-Bergmann, S, Rçsner P, Kuhnau HC, Junge M, Schmoltdt A. Death after excessive propofol abuse. *Int J Legal Med*. 2001. 114:248–51.
- [5] Procaccianti, P., F. Farè, A. Argo, E. Casagni, S. Arnoldi, S. Facheris, G. L. Visconti, G. Roda, dan V. Gambaro. Determination of Propofol by GC/MS and Fast GC/MS-TOF in Two Cases of Poisoning. *Journal of Analytical Toxicology*. 2017. 1-6.
- [6] Clark. *Analysis Drug and Poisons*. London : Pharmaceutical Press. 2011.
- [7] Kirby, R.R., Colaw J.M., Douglas M.M. Death from Propofol : Accident, Suicide, or Murder?. *Anesth Analg*, Vol 108 (4). 2009.
- [8] Wirasuta, I M. A. G. Analisis Toksikologi Forensik dan Interpretasi Temuan Analisis. *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*, Vol. 1(1). 2008.