

PENELITIAN

PERBANDINGAN ONSET DAN KEJADIAN HIPOTENSI ANTARA PROPOFOL LCT DENGAN PROPOFOL MCT/LCT

Julita Ramayani, Bambang Suryono*, Djayanti Sari*

Rumah Sakit Al Huda Genteng Banyuwangi

* Konsultan Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Propofol adalah obat anestesi intravena yang paling sering digunakan saat ini. Propofol digunakan untuk induksi, rumatan anestesi dan sedasi baik di dalam maupun di luar kamar operasi. Induksi anestesi dengan propofol dikaitkan dengan beberapa efek samping yaitu hipotensi dan nyeri injeksi. Formula propofol awalnya digunakan dengan konsentrasi 10 mg/ml dalam emulsi lemak long-chain triglyceride (LCT). Sejak tahun 1995 telah muncul propofol dalam emulsi 50% MCT dan 50% LCT (propofol MCT/LCT) yang telah digunakan secara klinis dapat diterima dengan baik oleh pasien karena mengurangi nyeri injeksi sedang sampai berat akibat propofol. Hal ini disebabkan karena konsentrasi free propofol dalam propofol MCT/LCT lebih rendah dibandingkan propofol LCT. Jumlah fraksi obat bebas dalam plasma dapat menentukan potensi serta onset obat, semakin banyak fraksi obat bebas dalam plasma maka potensi suatu obat akan lebih besar dan onsetnya akan lebih cepat.

Tujuan penelitian: Untuk mengetahui onset dan kejadian hipotensi antara propofol LCT dengan propofol MCT/LCT.

Metode penelitian: Rancangan penelitian yang digunakan adalah acak buta berganda (double blind randomized controlled trial/RCT). Subyek penelitian berjumlah 66 orang yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok A (kelompok yang mendapatkan propofol LCT 2 mg/kgbb) dan kelompok B (kelompok yang mendapatkan Propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) dengan masing-masing subyek sebanyak 33 orang. Kriteria inklusi antara lain pria dan wanita usia 18-60 tahun, ASA I dan II, prosedur operasi elektif selain bedah saraf, bedah jantung dan seksio sesaria, dan BMI >20 dan < 30 kg/m², sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan gangguan kardiovaskuler seperti penyakit jantung, hipertensi, pasien dengan gangguan endokrin seperti DM, hipertiroid, hipotiroid, gangguan fungsi ginjal, pasien yang menggunakan obat-obatan antiaritmia, vasopresor atau vasodilator dan riwayat alergi propofol. Onset dicatat sejak mulai propofol diinjeksikan sampai refleks bulu mata hilang dan genggaman tangan terbuka. Tekanan darah diukur pada saat pasien masuk kamar operasi dan 1 menit setelah induksi.

Hasil penelitian: Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada onset propofol antara kelompok A dan kelompok B dengan penilaian refleks bulu mata hilang ($p = 0,339$) maupun genggaman tangan terbuka ($p = 0,783$). Hasil pemeriksaan tekanan darah sistolik dan diastolik pada saat pasien masuk ke kamar operasi dan 1 menit setelah induksi pada kedua kelompok penelitian tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Simpulan: Propofol LCT dengan jumlah free drug yang lebih banyak, tidak mempunyai onset yang lebih cepat dan tidak mempunyai efek hipotensi lebih besar dibandingkan dengan propofol MCT/LCT.

Kata kunci: propofol, onset, kejadian hipotensi.

ABSTRACT

Background: Propofol is an intravenous anesthetic drug that most commonly used today. Propofol used for induction, maintenance of anesthesia and sedation both inside and outside the operating room. Induction of anesthesia with propofol is associated with several side effects such as hypotension and pain of injection. Propofol formula was initially used a concentration of 10 mg/ml in long-chain triglyceride (LCT) fatty emulsion. Propofol MCT/LCT has been introduced since 1995 to reduce moderate to severe pain due to injection of

propofol. Since concentration of free propofol in propofol MCT/LCT lower than propofol LCT, it will affect the potency and onset time. More free drug fraction in plasma means the drug more potent and rapid onset.

Purpose: *To determine the onset and incidence of hypotension between propofol LCT and propofol MCT/LCT.*

Methods: *The design of the study was a randomized double blind controlled trial (RCT). Total study subjects were 66 patients, divided into two groups, each group consist of 33 patients. Group A was the group who received propofol LCT 2 mg/kg and group B was the group who received propofol MCT/LCT 2 mg/kg. Inclusion criteria were men and women aged 18-60 years, ASA I and II, elective surgery procedures other than neurosurgery, cardiac surgery and cesarean section, and BMI > 20 and < 30 kg/m². The exclusion criteria were patients with cardiovascular disorders such as heart disease, hypertension, patients with endocrine disorders such as diabetes mellitus, hyperthyroidism, hypothyroidism, impaired renal function, patients taking antiarrhythmic drugs, vasopressor, vasodilator and a history of allergy to propofol.*

Result: *There were no significant differences in the onset of propofol between group A and group B either by eyelash reflex disappeared ($p = 0.339$) or hand grip opened ($p = 0.783$). There were also no significant difference in both systolic and diastolic blood pressure ($p > 0.05$).*

Summary: *Propofol LCT with more free drugs than propofol MCT/LCT, did not have a faster onset and larger hypotension effect than propofol MCT/LCT.*

Key words: *propofol, onset, incidence of hypotension.*

PENDAHULUAN

Propofol (2,6-diisopropylphenol) adalah obat anestesi intravena yang paling sering digunakan saat ini. Propofol tidak larut dalam air dan pada awalnya tersedia dengan nama Cremophor EL. Dikarenakan oleh reaksi anafilaktik yang berkaitan dengan Cremophor EL pada formulasi awal propofol, obat ini tersedia dalam bentuk emulsi. Propofol digunakan untuk induksi dan rumatan anestesi, demikian pula untuk sedasi baik di dalam maupun di luar kamar operasi.^(1,2)

Induksi anestesi dengan propofol dikaitkan dengan beberapa efek samping, termasuk nyeri saat injeksi, mioklonus, apneu, penurunan tekanan darah arterial dan yang jarang terjadi adalah tromboflebitis pada vena lokasi injeksi propofol.⁽³⁾

Mekanisme penyebab nyeri injeksi propofol belum diketahui secara pasti tetapi diduga nyeri yang terjadi 5-10 detik setelah penyuntikan akibat iritasi lokal dimana propofol menyentuh dinding vena akan mengaktifasi kaskade kinin.⁽⁴⁾

Menurut beberapa penelitian, nyeri saat injeksi propofol juga berhubungan dengan jumlah *free* propofol dalam emulsi lemak. Nyeri dapat direduksi dengan pemilihan vena yang besar, menghindari vena di dorsum manus, *pretreatment* dengan lidokain, menambahkan lidokain pada larutan propofol atau menggunakan propofol dengan emulsi lipid yang

terbaru yaitu campuran *medium-chain triglyceride* dengan *long-chain triglyceride* (MCT/LCT).^(3,5,6)

Sejak tahun 1995 telah muncul propofol dalam emulsi 50% MCT dan 50% LCT (propofol MCT/LCT) yang telah digunakan secara klinis dapat diterima dengan baik oleh pasien karena mengurangi nyeri injeksi sedang sampai berat akibat propofol. Hal ini disebabkan karena konsentrasi *free* propofol dalam propofol MCT/LCT lebih rendah (14 µg/ml) dibandingkan dengan propofol LCT. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sundarathiti *et al.*, nyeri injeksi propofol lebih tinggi pada propofol LCT (98,2 %) dibandingkan dengan propofol MCT/LCT (74,5 %).^(5,6,7)

Efek kardiovaskuler propofol telah dievaluasi baik pada saat induksi maupun rumatan. Efek yang paling bermakna adalah penurunan tekanan darah arterial selama induksi anestesi. Pada pasien dengan tanpa gangguan kardiovaskuler, induksi dengan dosis 2-2,5 mg/kg menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 25-40 %. Perubahan yang sama terlihat pada tekanan darah rata-rata dan tekanan diastolik.⁽¹⁾

Dengan adanya propofol MCT/LCT dapat mengurangi nyeri injeksi propofol karena konsentrasi *free* propofol dalam propofol MCT/LCT lebih rendah dibandingkan dengan propofol LCT. Onset dari obat-obatan anestesi intravena dapat dipengaruhi oleh

berbagai faktor mulai dari tempat injeksi sampai ke organ target. Salah satunya adalah jumlah fraksi obat bebas (*free drug*) di dalam plasma. Semakin banyak jumlah fraksi obat bebas dalam plasma maka potensi suatu obat akan lebih besar dan onsetnya akan lebih cepat.⁽⁸⁾

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan adalah secara acak buta berganda. Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok, masing-masing terdiri dari 33 pasien. Kelompok A mendapatkan propofol LCT 2 mg/kgbb, sedangkan kelompok B mendapatkan propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb. Kriteria inklusi: pria dan wanita usia 18-60 tahun, ASA I dan II, prosedur operasi elektif selain bedah saraf, bedah jantung dan seksio sesaria, dan BMI >20 dan < 30 kg/m². Kriteria eksklusi: pasien dengan gangguan kardiovaskuler seperti penyakit jantung, hipertensi, pasien DM, hipertiroid, hipotiroid, gangguan fungsi ginjal, pasien yang menggunakan obat-obatan antiaritmia, vasopresor atau vasodilator dan riwayat alergi propofol. Onset dicatat sejak mulai propofol diinjeksikan sampai refleks bulu mata hilang dan genggaman tangan terbuka. Tekanan darah diukur pada saat pasien masuk kamar operasi dan 1 menit setelah induksi.

Setelah mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik, penelitian dilakukan dengan prosedur sebagai berikut:

1. Di bangsal pasien tidak diberikan premedikasi apapun, kemudian dipersiapkan sesuai prosedur rutin.
2. Di ruang persiapan pasien dipasang infus dengan kateter vena no. 18 G pada daerah punggung tangan (vena radialis) kiri. Diberikan infus kristaloid setengah kebutuhan cairan pengganti puasa selama 30 menit dan dilanjutkan dengan pemeliharaan 2 ml/kgbb/jam.
3. Pasien dibawa ke ruang operasi, dilakukan pengukuran tekanan darah, dicatat sebagai data dasar (*baseline*).
4. Penyediaan obat sesuai amplop randomisasi dan pembagian pasien dilakukan oleh petugas khusus (pembantu peneliti). S spuit injeksi akan diberi tanda sesuai urutan penelitian.
5. Tangan kanan pasien menggenggam spuit 10 cc (kosong).
6. Pasien diberikan lidokain 2% 0,5 mg/kgbb intravena 90 detik sebelum induksi.
7. Pemberian obat (Kelompok A adalah propofol LCT 2 mg/kgbb atau Kelompok B adalah propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) dengan kecepatan injeksi 2 detik/ml.
8. Pencatatan onset sejak mulai obat propofol diinjeksikan sampai refleks bulu mata hilang dan genggaman tangan terbuka atau spuit terjatuh dari tangan pasien.
9. Pencatatan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik diukur 1 menit setelah induksi. Kemudian dilanjutkan pemeliharaan anestesi umum seperti yang telah direncanakan.

Pengumpulan data dicatat pada formulir yang telah disiapkan, selanjutnya di tabulasi dan dihitung secara statistik. Data dianalisa secara statistik dengan uji *independent t-test* dan data kualitatif akan diuji dengan *chi-square* dengan tingkat kepercayaan 95%, dan bermakna bila $p < 0,05$ serta sangat bermakna bila $p < 0,01$.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 66 pasien umur 18-60 tahun yang terbagi ke dalam 2 (dua) kelompok yaitu kelompok A (Propofol LCT 2 mg/kgbb) dan kelompok B (Propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb). Lokasi penelitian di Gedung Bedah Sentral Terpadu lantai 1, 4 dan 5 RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subyek penelitian yang terpilih adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil uji statistik terhadap karakteristik pasien antara kedua kelompok yang dilakukan meliputi umur, berat badan, tinggi badan, BMI dan status fisik (ASA) secara lengkap dapat dilihat pada tabel 3 berikut:

Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Kelompok A (n = 33)	Kelompok B (n = 33)	p
Umur,tahun (rerata ± SD)	40,42±16,24	41,18±11,88	0,829
Berat Badan,kg (rerata ± SD)	54,73±8,74	56,52±7,79	0,384
Tinggi Badan,cm(rerata ± SD)	156,94±8,41	158,36±6,92	0,445
BMI (rerata ± SD)	21,64±1,99	22,09±2,05	0,365
Status fisik, N (%)			
ASA I	18(47,4%)	20(52,6%)	0,618
ASA II	15(53,6%)	13(46,4%)	

Kelompok A : propofol LCT 2 mg/kgbb

Kelompok B : propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb

p = nilai probabilitas

* Nilai p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Setelah dilakukan uji statistik *independent t-test* dan uji *chi-square* untuk variabel umur, berat badan, tinggi badan, BMI dan status fisik pada kedua kelompok penelitian, hasilnya secara statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian dengan nilai p > 0,05. Dengan demikian data karakteristik pasien dapat dikatakan homogen dan layak untuk dibandingkan dalam penelitian ini.

Onset propofol dapat dilihat pada tabel 4, onset pada kedua kelompok dengan dua penilaian yaitu refleks bulu mata hilang dan genggaman tangan pasien terbuka tidak ada perbedaan yang bermakna (p>0,05) (p = 0,339 dan 0,783). Pada kelompok A (propofol LCT 2 mg/kgbb) refleks bulu mata hilang dalam 35,58±12,15 detik dan genggaman tangan pasien terbuka atau sputit terjatuh dalam 54,27±17,96 detik. Pada kelompok B (propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) refleks bulu mata hilang dalam 38,82±15,05 detik dan genggaman tangan pasien terbuka atau sputit terjatuh dalam 53±19,38 detik.

Tabel 4. Onset Propofol

Variabel	Kelompok A	Kelompok B	P
Refleks bulu mata hilang (detik)	35,58±12,15	38,82±15,05	0,339
Genggaman tangan terbuka (detik)	54,27±17,96	53±19,38	0,783

Kelompok A : propofol LCT 2 mg/kgbb.

Kelompok B : propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb.

p = nilai probabilitas

* Nilai p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Perubahan tekanan darah sistolik yang diukur pada saat pasien masuk ke kamar operasi dan yang diukur 1 menit setelah induksi, serta tekanan darah diastolik yang diukur pada saat pasien masuk ke kamar operasi dan yang diukur 1 menit setelah induksi tidak signifikan (p>0,05) antara kelompok propofol LCT dan propofol MCT/LCT dapat dilihat pada tabel 5.

Pada pemeriksaan tekanan darah didapatkan tekanan rerata sistolik yang diukur pada saat pasien masuk ke kamar operasi pada kelompok A (propofol LCT 2 mg/kgbb) sebesar 123,91±9,09 mmHg dan pada kelompok B (propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) sebesar 125,61±8,35 mmHg. Tekanan rerata sistolik yang diukur 1 menit setelah induksi pada kelompok A (propofol LCT 2 mg/kgbb) sebesar 109,76±11,77 mmHg dan pada kelompok B (propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) sebesar 111,64±12,32 mmHg. Tekanan rerata diastolik yang diukur pada saat pasien masuk ke kamar operasi pada kelompok A (propofol LCT 2 mg/kgbb) sebesar 75,36±9,27 mmHg dan pada kelompok B (propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) sebesar 77,09±8,65 mmHg. Rerata tekanan diastolik yang diukur 1 menit setelah induksi pada kelompok A (propofol LCT 2 mg/kgbb) sebesar 65,12±9,58 mmHg dan pada kelompok B (propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb) sebesar 65,76±8,21 mmHg (Lihat tabel 5).

Tabel 5. Data Tekanan Darah

Variabel	Kelompok A	Kelompok B	P
TDS-1 (mmHg)	123,91±9,09	125,61±8,35	0,433
TDS-2 (mmHg)	109,76±11,77	111,64±12,32	0,529
TDD-1 (mmHg)	75,36±9,27	77,09±8,65	0,437
TDD-2 (mmHg)	65,12±9,58	65,76±8,21	0,773

Ket: TDS-1: Tekanan darah sistolik yang diukur pada saat pasien masuk ke kamar operasi (data *baseline*). TDS-2: Tekanan darah sistolik yang diukur 1 menit setelah induksi. TDD-1: Tekanan darah diastolik yang diukur pada saat pasien masuk ke kamar operasi (data *baseline*). TDD-2: Tekanan darah diastolik yang diukur 1 menit setelah induksi.

* Nilai $p < 0,05$ = bermakna secara statistik

PEMBAHASAN

Dari data karakteristik pasien yang dijadikan sampel yang meliputi umur, berat badan, tinggi badan, BMI dan status fisik (ASA) antara kelompok A (propofol LCT 2 mg/kgbb) dan kelompok B (propofol MCT/LCT 2 mg/kgbb), tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) sehingga populasi atau sampel dianggap homogen dan variabel yang diteliti dapat dibandingkan.

Pada penelitian ini onset propofol pada kedua kelompok secara statistik tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$), baik dengan penilaian refleksi bulu mata hilang ($p = 0,339$) maupun genggaman tangan pasien terbuka atau spuit terjatuh ($p = 0,783$) namun secara klinis terdapat perbedaan onset yaitu pada propofol LCT refleksi bulu mata hilang dalam 35,58±12,15 detik sedangkan propofol MCT/LCT 38,82±15,05 detik.

Pada penilaian onset dengan melihat genggaman tangan pasien terbuka atau spuit terjatuh didapatkan onset propofol lebih lambat (kelompok A 54,27±17,96 detik dan kelompok B 53±19,38) dibandingkan dengan penilaian refleksi bulu mata hilang. Hal ini dikarenakan proses relaksasi otot lebih cepat terjadi pada otot-otot palpebra yang ukurannya lebih kecil bila dibandingkan dengan otot-otot jari dan telapak tangan.

Hasil pemeriksaan tekanan darah sistolik dan diastolik pada saat pasien masuk ke kamar operasi dan 1 menit setelah induksi pada kedua kelompok penelitian tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Tidak terdapat kejadian hipotensi yaitu penurunan tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 25% dari tekanan darah sistolik basal atau tekanan darah sistolik < 90 mmHg pada kelompok A maupun kelompok B setelah 1 menit induksi propofol.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Terblanche & Coetzee (2008) yang membandingkan induksi anestesi antara propofol MCT/LCT dengan propofol LCT yang diberikan menggunakan *target-controlled infusion* (TCI). Penelitian dilakukan pada 20 pasien wanita ASA I dan ASA II yang dibagi menjadi 2 kelompok. Hasil penelitian didapatkan bahwa tidak ada perbedaan dalam rerata dosis, onset, dan rerata nilai *Bispectral Index* (BIS) antara propofol MCT/LCT dan propofol LCT sehingga secara farmakologi ekuivalen sebagai obat induksi anestesi.⁽⁹⁾

Penelitian yang dilakukan oleh Song *et al.* (2004) yaitu tentang efek farmakodinamik propofol *lower-lipid emulsion* (propofol MCT) dengan *standard lipid emulsion* (propofol LCT). Penelitian dilakukan pada 63 pasien ASA I dan ASA II, didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna dari onset, kecepatan induksi, nilai BIS, hemodinamik dan waktu *recovery* antara propofol MCT dengan propofol LCT.⁽¹⁰⁾

Penelitian tentang karakteristik fisikokemikal propofol dan interaksi dengan protein plasma secara *in-vitro* dengan elektroforesis pada 8 sediaan propofol yang berbeda, didapatkan jumlah *freedrug* yang berbeda-beda. Jumlah *freedrug* pada propofol LCT 19,76 µg/ml sedangkan pada propofol MCT/LCT 14 µg/ml.⁽¹¹⁾

Jumlah fraksi obat bebas dalam plasma dapat menentukan potensi serta onset obat. Onset dari obat-obatan anestesi intravena dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor mulai dari tempat injeksi sampai ke organ target. Salah satunya adalah jumlah fraksi obat bebas (*free drug*) di dalam plasma.⁽⁸⁾

Perbedaan onset antara propofol LCT dan propofol MCT/LCT pada penelitian ini secara statistik tidak bermakna sesuai dengan teori

maupun penelitian sebelumnya. Hal ini mungkin dikarenakan literatur yang menjelaskan hubungan antara jumlah *freedrug* dengan onset (kecepatan induksi) propofol serta hubungan antara jumlah *freedrug* dengan kejadian hipotensi masih kurang. Belum ada literatur yang menerangkan tentang seberapa besar jumlah *freedrug* yang dapat mempengaruhi onset propofol maupun potensi obat sehingga ada korelasi secara langsung terhadap perubahan hemodinamik.

SIMPULAN

Propofol LCT dengan jumlah *free drug* yang lebih banyak, tidak mempunyai onset yang lebih cepat dan tidak mempunyai efek hipotensi lebih besar dibandingkan dengan propofol MCT/LCT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Miller R.D., Intravenous Anesthetics, in *Miller's Anesthesia*, 7th ed., Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone: 720-28, 2010.
2. Baker M.T, Naguib M, Propofol The Challenges of Formulation, *Anesthesiology*, 103: 860-76, 2005.
3. Morgan, G.E., Mikhail, M.S. & Murray, M.J, Nonvolatile anesthetic agents. In M. Strauss, H. Lebowitz & P.J. Boyle, eds. *Clinical anesthesiology*. 4th ed. New Kork: Lange Medical Book/McGraw-Hill. Ch. 8: 179, 2006.
4. Iwama H, Nakama M., A potensial mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate. *Br J Anaesth*, 83: 399-404, 1999.
5. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh J & Namiki A, Changes in Concentrations of Free Propofol by Modification of the Solution, *Anesthesia Analgesia*; 101: 385-8, 2005.
6. Sundarathiti P, Boonthom N, Chalacheewa T, Jommaroeng P, Rungsithiwan W, A Comparison of Propofol-LCT with Propofol-LCT/MCT on Pain of Injection, *J Med Assoc Thai*; 90 (12): 2683-8, 2007.
7. Picard P, Tramer M.R, Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review, *Anesthesia Analgesia*; 90: 963-9, 2000.
8. Ludbrook G.L & Upton R.N, Determinants of Drug Onset, *Current Opinion in Anaesthesiology*; 15: 409-13, 2002.
9. Terblanche N & Coetzee J.F, A comparison of induction of anaesthesia using two different propofol preparations, *SAJAA*; 14(6): 25-29, 2008.
10. Song, D, Hamza M, White, P.F, Klein K, Recart, A & Khodaparast O, The Pharmacodynamic Effects of a Lower-Lipid Emulsion of Propofol: A Comparison with the Standard Propofol Emulsion, *Anesthesia Analgesia*; 98: 687-91, 2004.
11. Müller R.H & Harnisch S, *Physicochemical Characterization of Propofol-loaded Emulsion and Interaction with plasma Proteins*, Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Biotechnology, The Free University of Berlin, Germany, 2011.