



**HUBUNGAN KADAR GFAP DENGAN DISFUNSI
KOGNITIF PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG
*CARDIOPULMONARY BYPASS***

Hasil Penelitian untuk Karya Ilmiah/Tesis

Ida Ayu Diani Paramita Sogata

22041318320013

**PPDS I BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO /
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI SEMARANG**

2022

**HUBUNGAN KADAR GFAP DENGAN DISFUNGSI
KOGNITIF PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG
*CARDIOPULMONARY BYPASS***

**CORRELATION BETWEEN GFAP LEVELS AND
POST CARDIOPULMONARY BYPASS COGNITIVE
DYSFUNCTION**

KARYA AKHIR

Untuk Memperoleh Gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diseminarkan
Pada Tanggal 20 Oktober 2022

Oleh
Ida Ayu Diani Paramita Sogata
Lahir di Jakarta

PENGESAHAN KARYA AKHIR
HUBUNGAN KADAR GFAP DENGAN DISFUNGI KOGNITIF PASCA
OPERASI BEDAH JANTUNG *CARDIOPULMONARY BYPASS*

Ida Ayu Diani Paramita Sogata
22041318320013

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Pembimbing III

dr. Hexanto Muhartomo, SpS(K), M.Kes
NIP. 19650421 200501 1 001

Tanggal :
Penguji I

Dr. dr. Dodik Tugaworo, Sp.S (K)
NIP. 1962 0423 198911 1001

Tanggal :
Penguji II

dr. Ilham Uddin, Sp.JP (K), FIHA,
FAsCC, FSCAI
NIP. 1968 1221 200812 1002

Tanggal :
Penguji III

Dr.dr.Endang Kustiowati, SpS(K),
M.Si.Med
NIP. 1954094 198410 2 001

Tanggal :

dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S
NIP. 19620205 198912 1 001

Tanggal :

dr. Maria Belladonna Rahmawati, Sp.S
(K), Msi.Med
NIP. 19830507 200912 2 002

Tanggal :

Mengetahui,
Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP

dr. Hexanto Muhartomo, SpS (K), M.Kes
NIP. 19650421 200501 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi dan Lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian manapun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar Pustaka.

Semarang, 20 Oktober 2022

Ida Ayu Diani Paramita Sogata

22041318320013

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

IDENTITAS

Nama : Ida Ayu Diani Paramita Sogata
Tempat/Tanggal lahir : Jakarta, 25 Juli 1990
Agama : Hindu
Status : Belum Menikah
Alamat : Jalan Bunga Raya, No.150, Srengseng Sawah,
Jagakarsa, Jakarta Selatan

RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Tahun 1996 - 2002 : SDN 04 Pagi Srengseng Sawah
2. Tahun 2002 - 2005 : SMP Negeri 41 Jakarta
3. Tahun 2005 – 2008 : SMA Negeri 70 Jakarta
4. Tahun 2008 – 2015 : FK Universitas Pembangunan Nasional “Veteran”
Jakarta
5. Tahun 2019- sekarang : PPDS I Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro Semarang

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Tahun 2017-2019 : RSPAD Gatot Soebroto Jakarta

RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Ayah : Ida Bagus Rai Sogata
2. Nama Ibu : Ida Ayu Ngurah Mayasni

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan kasih dan setia-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul “**Hubungan Kadar GFAP Dengan Disfungsi Kognitif Pasca Operasi Bedah Jantung *Cardiopulmonary Bypass***”. Karya akhir ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan tugas PPDS I Program Studi Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah kami menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K) sebagai Dekan FK UNDIP saat ini yang telah memberikan kesempatan dan bimbingannya bagi penulis dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
3. dr. Hexanto Muhartomo, Sp.S (K), M.Kes, selaku pembimbing I dalam penyusunan karya akhir ini dan selaku Dosen Wali serta selaku Kepala Program Studi PPDS 1 Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang
4. Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S (K), selaku pembimbing II dalam penyusunan karya akhir ini

5. dr. Ilham Uddin, Sp.JP (K), FIHA, FAsCC, FSCAI, selaku pembimbing III dalam penyusunan karya akhir ini
6. dr. Aris Catur Bintoro, SpS (K), selaku Ketua Satuan Medik Fungsional Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang
7. Seluruh Staf pengajar Program Studi Neurologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
8. Seluruh residen di Program Studi Neurologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
9. Seluruh paramedis dan staf administrasi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
10. Pasien Bedah jantung dengan CPB RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah bersedia menjadi responden penelitian
11. Kedua Orang Tua, dan keluarga atas doa dan dukungan yang tidak berkesudahan bagi penulis

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Oleh karenanya, kritik dan saran yang membangun kami terima dengan senang hati. Harapan kami karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca untuk menambah ilmu pengetahuan.

Semarang, Oktober 2022

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan Judul	ii
Lembar Pengesahan	iii
PERNYATAAN	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Bidang Akademis	5
1.4.2 Bidang Penelitian	6
1.4.3 Bidang Pelayanan Kesehatan	6
1.5 Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1 Operasi Jantung.....	14
2.2 Cardiopulmonary Bypass	16
2.2.1 Sirkuit CPB.....	16
2.2.2 Mekanisme Kerja CPB	17

2.2.2.1	Kardioplegi Sistem	18
2.2.2.2	Pengaturan Suhu	19
2.2.2.3	Pengaturan Asam Basa	19
2.2.2.4	Antikoagulasi	20
2.2.2.5	Anetesi dan Monitoring CPB	21
2.2.2.6	Fase Penghangatkan Kembali	22
2.2.2.7	Lama Waktu Penggunaan Mesin dengan Cross Clamp	23
2.2.3	Perubahan Pasca Operasi Jantung	23
2.3	Kognitif.....	24
2.3.1	Definisi	24
2.3.2	Aspek- Aspek Fungsi Kognitif.....	25
2.3.2.1	Atensi.....	25
2.3.2.2	Memori	27
2.3.2.3	Visuospasial.....	31
2.3.2.4	Bahasa.....	33
2.3.2.5	Fungsi Eksekutif.....	35
2.3.2.6	Kognisi Sosial.....	36
2.4	Disfungsi Kognitif Pasca Operasi.....	37
2.4.1	Definisi DKPO	37
2.4.2	Insidensi DKPO	38
2.4.3	Faktor Resiko DKPO.....	39
2.4.3.1	Faktor Resiko Terkait Pasien.....	39
2.4.3.2	Faktor Resiko Terkait Operasi.....	42
2.4.3.3	Faktor Resiko Terkait Anestesi	44
2.4.4	Patofisiologi DKPO	45
2.4.5	Diagnosis DKPO	46
2.5	Pemeriksaan Kognitif pada DKPO	47
2.5.1	Tes Repetisi / Rentang Digit (<i>Digit Span</i>).....	48
2.5.2	<i>Sustained Attention Test</i> (SAT)/ Tes Huruf Acak	49
2.5.3	<i>Boston Naming Test</i> (BNT)	50
2.5.4	<i>Verbal Fluency Test</i>	51

2.5.5	<i>Trail Making Test</i>	51
2.5.6	<i>Word List Memory Task</i>	55
2.5.7	<i>Word List Memory Recall</i>	57
2.5.8	<i>Word List Memory Recognition</i>	58
2.5.9	<i>Contructional Praxis</i>	59
2.5.10	<i>Recall Contructional Praxis</i>	60
2.6	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)</i>	60
2.6.1	Agen Penghambat GFAP.....	66
2.7	DKPO dan GFAP setelah Cardiopulmonary Bypass	67
2.8	Kerangka Teori	74
2.9	Kerangka Konsep	75
2.10	Hipotesis	75
2.11.1	Hipotesis Mayor	75
2.11.2	Hipotesis Minor	76
BAB III	METODE PENELITIAN	77
3.1	Ruang Lingkup Penelitian	77
3.2	Tempat Dan Waktu Penelitian	77
3.3	Jenis Dan Rancangan Penelitian	77
3.4	Populasi Dan Sampel Penelitian	78
3.4.1	Populasi target	78
3.4.2	Populasi terjangkau	78
3.4.3	Sampel penelitian	78
3.4.3.1	Kriteria Inklusi	78
3.4.3.2	Kriteria Eksklusi	79
3.4.3.3	Drop Out	79
3.4.4	Besar Sampel Penelitian	79
3.5	Variabel Penelitian	80
3.6	Definisi Operasional	81
3.7	Cara Penelitian	83
3.8	Alur Penelitian	85

3.9	Analisa Data	86
3.10	Etika Penelitian	86
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	87
4.1	Hasil Penelitian	87
4.1.1	Alur Pelaksanaan Penelitian	87
4.1.2	Karakteristik Subjek Penelitian	87
4.1.3	Analisis Hubungan Kadar GFAP Terhadap Kejadian Disfungsi Kognitif Pasca Operasi Jantung <i>Cardiopulmonary Bypass</i> Hari Ke-7 Dan Hari Ke-30	90
4.1.4	Domain Fungsi Kognitif yang Terganggu Pasca Operasi Hari ke-7 dan Hari ke-30	92
4.1.5	Analisa Faktor – Faktor Yang Berhubungan Terhadap Kejadian Disfungsi Kognitif Pasca Operasi Jantung CPB.....	93
4.2	Pembahasan	96
4.2.1	Kadar GFAP	96
4.2.2	Disfungsi Kognitif Pasca Operasi Jantung CPB.....	98
4.2.3	Hubungan Kadar GFAP dengan Disfungsi Kognitif Pasca Operasi Jantung <i>Cardiopulmonary Bypass</i>	100
4.2.4	Hubungan Antara Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Disfungsi Kognitif Pasca Operasi Jantung <i>Cardiopulmonary Bypass</i>	103
4.3	Keterbatasan Penelitian	108
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	109
5.1	Simpulan	109
5.2	Saran	109
	DAFTAR PUSTAKA	111
	LAMPIRAN	125

DAFTAR SINGKATAN

ACT	: <i>Activated clotting time</i>
ARAS	: <i>Ascending Reticular Activating System</i>
BC	: <i>Brain Clinic</i>
BNT	: <i>Boston Naming Test</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>
CERAD	: <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CPB	: <i>Cardiopulmonary Bypass</i>
CVP	: <i>Central Venous Pressure</i>
DHCA	: <i>Deep hypothermic circulatory arrest</i>
DKPO	: <i>Disfungsi Kognitif Pasca Operasi</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
GFAP	: <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
IF	: <i>Intermediate filament</i>
ICD	: <i>Inplantable Cardioverter Defibrillator</i>
LCS	: <i>Liquor Cerebrospinal</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MCI	: <i>Mild Cognitive Impairment</i>
MMSE	: <i>Mini Mental State Examination</i>
Moca	: <i>Montreal Cognitive Assesment</i>
MoCa-Ina	: <i>Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia</i>
POCD	: <i>Postoperative Cognitive Dysfunction</i>
POD	: <i>Post-Operative Delirium</i>
RAVLT	: <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
TAH	: <i>Total Artificial Heart</i>
TMT	: <i>Trail Making Test</i>
TMT-A	: <i>Trail Making Test B, Trail Making Test - A</i>
TMT-B	: <i>Trail Making Test B, Trail Making Test - B</i>
VAD	: <i>Ventricular Assist Device</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sirkuit <i>cardiopulmonary bypass</i>	17
Gambar 2. Inatensi.....	27
Gambar 3. Bagan Pembagian Memori	30
Gambar 4. Ilustrasi proses visual “ <i>Dorsal Stream</i> ” dan “ <i>Ventral Stream</i> ” pada korteks serebri.....	32
Gambar 5. Area Bahasa	34
Gambar 6. Tes Pemeriksaan <i>Forward Digit Span</i>	49
Gambar 7. Tes Pemeriksaan <i>Backward Digit Span</i>	49
Gambar 8. <i>Sustained Attention Test (SAT)</i> / Tes Huruf Acak	50
Gambar 9. <i>Boston Naming Test</i>	51
Gambar 10. Latihan <i>Trail Making Test A</i>	52
Gambar 11. <i>Trail Making Test A</i>	53
Gambar 12. Latihan <i>Trail Making Test B</i>	55
Gambar 13. <i>Trail Making Test B</i>	55
Gambar 14. <i>Word List Memory Task</i>	56
Gambar 15. <i>Word List Recall</i>	58
Gambar 16. <i>Word List Recognition</i>	59
Gambar 17. <i>Construational Praxis</i>	60
Gambar 18. Filamen Intermediate GFAP.....	62
Gambar 19. Agen Penghambat GFAP.....	67
Gambar 20. Kerangka Teori	74
Gambar 21. Kerangka Konsep.....	75
Gambar 22. Rancangan Penelitian.....	77
Gambar 23. Alur Penelitian	85
Gambar 24. Alur Jalannya Penelitian	87

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Daftar penelitian yang berkaitan dengan kadar GFAP terhadap perubahan fungsi kognitif pasca operasi jantung.....	7
Tabel 2.	Definisi Operasional Variabel	81
Tabel 3.	Karakteristik demografi subjek penelitian	88
Tabel 4.	Karakteristik klinis dan operasi <i>cardiopulmonary bypass subjek penelitian</i>	89
Tabel 5.	Hasil uji korelasi Eta hubungan kadar GFAP terhadap kejadian DKPO hari ke-7 dan hari ke-30 pasca operasi bedah jantung CPB	91
Tabel 6.	Analisa hubungan GFAP dengan domain gangguan fungsi kognitif pasca operasi hari ke-7 dan ke -30	93
Tabel 7.	Hasil uji bivariat faktor – faktor yang berpengaruh terhadap kejadian disfungsi kognitif pasca operasi jantung <i>cardiopulmonary bypass</i> ...	94

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i>	125
Lampiran 2. Pemeriksaan Fungsi Kognitif.....	126
Lampiran 3. Keterangan Layak Etik.....	143
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian UNDIP.....	144
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian RSUP dr.Kariadi Semarang.....	145
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian	146
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kadar GFAP dari Laboratorium GAKI.....	147
Lampiran 8. Analisa Statistik SPSS	148

HUBUNGAN KADAR GFAP DENGAN DISFUNGSI KOGNITIF PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG *CARDIOPULMONARY BYPASS*

Ida Ayu Diani Paramita Sogata* Hexanto Muhartomo** Dodik Tugasworo** Ilham
Uddin*** Endang Kustiowati** Jimmy Eko Budi Hartono ** Maria Belladonna**

*Residen Neurologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang

**Staf Pengajar Senior Bagian Neurologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang

***Staf Pengajar Senior Bagian Kardiologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang: *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) merupakan salah satu biomarker cedera neurologis untuk memprediksi kognitif pasca operasi. Disfungsi kognitif pasca operasi (DKPO) adalah gangguan kognitif baru yang timbul setelah pembedahan. Insidensi DKPO lebih sering pada operasi bedah jantung. Operasi jantung *Cardiopulmonary bypass* (CPB) memicu mekanisme imun dan kaskade inflamasi menyebabkan gangguan sawar darah otak dan pelepasan GFAP ke dalam aliran darah.

Tujuan: Menganalisis hubungan antara kadar GFAP dengan disfungsi kognitif pasca operasi bedah jantung CPB.

Metode: Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan pendekatan *kohort prospektif*. Sejumlah 35 subjek penelitian adalah pasien operasi bedah jantung CPB. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilanjutkan pemeriksaan *Digit Span, Sustained Attention Test, Boston Naming Test, Verbal Fluency Test, Trail Making Test, Word List Memory Task, Recall, Recognition, Constractional Praxis, Recall Constractional Praxis* H-1 pre-operasi, hari ke-7 dan 30 pasca operasi. Pemeriksaan GFAP dilakukan dalam 24 jam pasca operasi. Usia, jenis kelamin, pendidikan, riwayat hipertensi, diabetes mellitus, durasi CPB, durasi *cross clamp*, nilai MAP operasi dianalisis sebagai faktor yang mempengaruhi.

Hasil: Rerata kadar nilai GFAP adalah 4,62 ng/ml. Terdapat korelasi kuat antara kadar GFAP dengan DKPO H-7 ($\eta = 0,955$) dan hari ke-30 ($\eta = 1,000$). Terdapat hubungan signifikan usia dengan DKPO hari ke-7. Tidak terdapat hubungan signifikan antara durasi CPB ≥ 90 menit, durasi *aorta cross clamp* ≥ 60 menit, MAP ≥ 65 mmHg, riwayat hipertensi, DM, jenis kelamin dan pendidikan dengan DKPO.

Kesimpulan: Terdapat korelasi dengan kekuatan kuat antara GFAP dengan disfungsi kognitif pasca operasi CPB hari ke-7 dan 30.

Kata Kunci: GFAP, Disfungsi Kognitif Pasca Operasi, *Cardiopulmonary bypass*

CORRELATION BETWEEN GFAP LEVELS AND POST CARDIOPULMONARY BYPASS COGNITIVE DYSFUNCTION

Ida Ayu Diani Paramita Sogata* Hexanto Muhartomo Dodik Tugasworo** Ilham
Uddin*** Endang Kustiowati** Jimmy Eko Budi Hartono ** Maria Belladonna****

***Residen Neurologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang**

****Staf Pengajar Senior Bagian Neurologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang**

*****Staf Pengajar Senior Bagian Kardiologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang**

ABSTRACT

Background: Glial fibrillary acid protein (GFAP) is one of the neuroinjury biomarkers to predict postoperative cognition. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a new cognitive disorder that arises after surgery. The incidence of POCD is more frequent in cardiac surgery. Cardiopulmonary bypass (CPB) surgery triggers immune mechanisms and an inflammatory cascade leads to disruption of the blood-brain barrier and release of GFAP into the bloodstream.

Purpose: Analyzing correlation between GFAP levels and post cardiopulmonary bypass cognitive dysfunction

Method: This research is an analytic observational with a prospective cohort approach. Total of 35 research subjects were CPB cardiac surgery patients. Subjects who met the inclusion and exclusion criteria continued with the Digit Span examination, Sustained Attention Test, Boston Naming Test, Verbal Fluency Test, Trail Making Test, Word List Memory Task, Recall, Recognition, Constructional Praxis, Recall Constructional Praxis one day before surgery, 7 and 30 days post-surgery. GFAP examination was performed within 24 hours post-surgery. Age, gender, education, history of hypertension, diabetes mellitus, duration of CPB, duration of cross clamp, MAP value of surgery were analyzed as influencing factors.

Results: The mean level of GFAP value is 4.62 ng/ml. There are strong correlation between GFAP levels and POCD days 7 ($\eta = 0.955$) and day 30 ($\eta = 1,000$). There is a significant relationship between age and POCD days 7. There was no significant relationship between duration of CPB ≥ 90 minutes, duration of aortic cross clamp ≥ 60 minutes, MAP ≥ 65 mmHg, history of hypertension, DM, gender and education with POCD.

Conclusion: There are a strong correlation between GFAP and cognitive dysfunction postoperative CPB on days 7 and 30.

Keywords: GFAP, Postoperative Cognitive Dysfunction, Cardiopulmonary bypass