



**FAKTOR RISIKO PERIOPERATIF TERHADAP KEJADIAN
*POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION (POCD) PADA
ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (CABG)***
Kajian parameter biomarker *brain damage* : kadar serum GFAP, BDNF dan
S100 β

Disusun Oleh :
Widya Istanto Nurcahyo

**Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran / Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2022**



**FAKTOR RISIKO PERIOPERATIF TERHADAP KEJADIAN
POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION (POCD) PADA
ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (CABG)
Kajian parameter biomarker *brain damage* : kadar serum GFAP, BDNF dan
S100 β**

Disusun Oleh :
Widya Istanto Nurcahyo

**Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran / Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

FAKTOR RISIKO PERIOPERATIF TERHADAP KEJADIAN POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION (POCD) PADA ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (CABG)

Kajian parameter biomarker *brain damage* : kadar serum GFAP, BDNF dan S100 β

Disusun oleh:

WIDYA ISTANTO NURCAHYO

NIM 22010119510015

(Kelas Kedokteran)

Telah disetujui dan dinyatakan lulus pada tanggal 1 Desember 2022 oleh Tim Penguji
Program Studi Dokter Ilmu Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Promotor:

Ko Promotor:

Prof. dr. Zainal Muttaqin, Ph.D, Sp.BS(K)

Dr. dr. Cindy Elfira Boom Sp.An, KAKV, KAP

Mengetahui,

Dekan Fakultas
Universitas Diponegoro

Ketua Program Studi
Dokter Ilmu Kedokteran Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. Dr.dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K)
NIP. 196607201995121001

Prof. Dr.dr. Tri Indah Winarni, Msi.Med, PA
NIP. 196605101997062001

HALAMAN PENGESAHAN

FAKTOR RISIKO PERIOPERATIF TERHADAP KEJADIAN POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION (POCD) PADA ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (CABG)

Kajian parameter biomarker *brain damage* : kadar serum GFAP, BDNF dan S100 β

Disusun oleh:

WIDYA ISTANTO NURCAHYO

NIM 22010119510015

TIM PENGUJI

- | | |
|--|---------|
| 1. Dr. dr. Hermina Sukmaningtyas, M.Kes, Sp.Rad(K)
(Ketua Sidang) | 1. |
| 2. Prof. Dr. dr Suharyo Hadisaputro, Sp.PD-KPTI
(Penguji) | 2. |
| 3. Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K)
(Penguji) | 3. |
| 4. Dr. dr. Purwoko, Sp.An, KAKV, KAO
(Penguji) | 4. |
| 5. Prof. dr. Zainal Muttaqin, Ph.D, Sp.BS(K)
(Promotor) | 5. |
| 6. Dr. dr. Cindy Elfira Boom Sp.An, KAKV, KAP
(Ko Promotor) | 6. |

LEMBAR PERSEMBAHAN

Kepada Allah Subhanahu wa ta'ala Kuucapkan Rasa Terimakasihku

Surat Al Alaq ayat 1-5

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ عَلَّمَ
الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ

“Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu Yang Menciptakan. Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhanmulah Yang Maha Pemurah, Yang mengajar (manusia) dengan perantaraan qalam. Dia mengajarkan kepada manusia apa yang tidak diketahuinya.”

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Widya Istanto Nurcahyo

NIM : 22010119510015

Mahasiswa : Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa disertasi berjudul :

FAKTOR RISIKO PERIOPERATIF TERHADAP KEJADIAN *POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION (POCD)* PADA *ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (CABG)*

Kajian parameter biomarker *brain damage* : kadar serum GFAP, BDNF dan S100 β

Adalah karya ilmiah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (Doktor) di perguruan tinggi manapun.

1. Disertasi ini adalah murni gagasan, rumusan, dan hasil penelitian saya serta dilakukan tanpa bantuan orang lain, kecuali Promotor, Ko-promotor dan Narasumber.
2. Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang judul aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.
3. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang saya peroleh sesuai dan sanksi lain sesuai dengan norma yang berlaku di Universitas Diponegoro Semarang.

Semarang, Desember 2022

Yang membuat pernyataan

Widya Istanto Nurcahyo

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas rahmat karunia dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi dengan judul Faktor Risiko Perioperatif Terhadap Kejadian *Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD) Pada *On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting* (CABG) : Kajian Parameter Biomarker *Brain Damage* : Kadar Serum GFAP, BDNF dan S100 β . Penelitian ini diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar akademik Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan disertasi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kami selaku penulis, dalam kesempatan ini ingin mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas bimbingan, bantuan, masukan dan arahan kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H, M.Hum selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan dalam mengikuti program doktor ilmu kedokteran dan kesehatan.
2. Prof. Dr. dr Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan ijin dalam mengikuti Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan.
3. Prof. Dr.dr. Tri Indah Winarni, Msi.Med, PA selaku ketua program studi doktor ilmu kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro dan dr. Endang Mahati, Msc, Ph.D selaku sekretaris program studi doktor ilmu kedokteran dan Kesehatan, juga Dr. dr. Fifin Lutfia Rahmi, MS, Sp.M (K) selaku dosen wali saya yang sudah memberikan ijin dan memfasilitasi kami saat mengikuti Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro.
4. Prof. dr. Zainal Muttaqin, Ph.D, Sp.BS(K) selaku promotor yang sudah meluangkan waktu, memberi semangat, petunjuk, arahan dan serta bimbingan kepada saya untuk dapat tetap menyelesaikan disertasi ini.

5. Dr. dr. Cindy Elfira Boom Sp.An, KAKV, KAP yang juga berperan sebagai Ko Promotor saya, yang sudah meluangkan waktu, memberi semangat, petunjuk dan bimbingan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi.
6. Prof. Dr. dr Suharyo Hadisaputro, Sp.PD-KPTI, Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) dan Dr. dr. Purwoko, Sp.An, KAKV, KAO yang berperan sebagai penguji yang sudah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, masukan-masukan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi ini.
7. dr. Nurhadi Ibrahim, Ph.D yang mendukung, memberikan pedoman, masukan bagi saya dalam menyelesaikan disertasi.
8. drg. Farichah Hanum, M.Kes selaku direktur utama RSUP dr. Kariadi beserta jajarannya yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk menyelesaikan disertasi ini.
9. Direktur utama Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita beserta jajarannya, yang telah memberikan izin untuk penelitian dan membantu dalam proses penelitian.
10. Seluruh staf Pengajar KSM/ Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUP dr. Kariadi-FK UNDIP Semarang.
11. dr. Herdono Purnomo Sp.An, KAKV sebagai ketua KSM Anestesi RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita dan staf KSM Anestesi Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita yang telah banyak memberikan masukan, bimbingan dan menjadi rekan diskusi dalam pembuatan disertasi ini.
12. Kedua orang tua saya Alm. H Achmad Iskandar dan Almh. Hj Siti Chayatun, yang semasa hidupnya mengasuh, mendoakan, melindungi dan mendidik saya.
13. Mertua saya, Alm. H. E Sutandy Ardiamidjaja dan Hj. Erna Rochana yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan.
14. Istri saya tercinta Dra Hj. Tini Mardiana, serta anak-anak saya dr. Fajar Gemilang Purna Yudha, dr. Pratiwi Diah Pitaloka, Muhammad Farhan Kurniawan, S.Ked, Shafira Dian Prameswari, sebagai *supporting system* yang selalu senantiasa sabar, dan mau memberikan pengertian, dukungan moral, materiil dan doa.

15. Kakak saya Ir. H. Donny Isdaryanto dan adik saya Alm. H. Rudy Prakoso, SE yang senantiasa membantu, mendukung dan mendoakan saya.
16. Seluruh residen anestesi yang senantiasa membantu, memberikan dukungan, semangat, serta doa kepada saya dalam menyelesaikan disertasi ini.
17. dr. Zara Yupita Azra dan dr. Rezky Dwiputra Felany sebagai asisten penelitian yang sudah membantu penelitian ini berjalan hingga seluruh disertasi ini.
18. Seluruh teman sejawat MeDYC (Medical Doctor Bicycle Community) yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan disertasi ini.
19. Seluruh staf administrasi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan yang telah membantu dalam proses pendidikan.
20. Seluruh responden penelitian yang telah bersedia membantu penelitian ini.
21. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah mendukung saya, terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya saya sampaikan.

Saya juga menyampaikan permohonan maaf sebesar-sebesarnya kepada semua pihak atas segala kekurangan dan kesalahan yang saya lakukan selama proses pendidikan ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya bagi kita semua. Amin ya Rabbal Alamin.

Semarang, Desember 2022

Penulis

ABSTRAK

Latar Belakang *Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD) merupakan komplikasi paling sering setelah operasi *on-pump Coronary Arterial Bypass Grafting* (CABG). Patofisiologi kondisi ini belum jelas, namun beberapa faktor berperan terhadap POCD. Faktor risiko POCD dibagi menjadi faktor preoperatif, intraoperatif dan pasca operatif. *Biomarker* GFAP, BDNF, dan S100 β diduga mampu memprediksi kejadian POCD, namun belum ditemukan bukti klinis.

Tujuan Membuktikan faktor risiko perioperatif dan kenaikan kadar *biomarker brain damage* serum berpengaruh terhadap peningkatan angka kejadian POCD pada pasien *on-pump* CABG.

Metode Penelitian *nested case-control design* dilakukan pada 76 pasien yang menjalani *on-pump* CABG elektif di RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta. Fungsi kognitif diukur dengan kuesioner MoCA-INA sebelum dan 72 jam pascaoperatif. Data perioperatif yang terdiri dari DM tipe II, aterosklerosis, hipertensi, usia, lama CPB, lama *cross-clamp*, rerata MAP, kadar Hb, penggunaan sedasi dan lama ventilator pascaoperasi diambil dari rekam medis. Pengambilan sampel GFAP, BDNF, dan S100 β dilakukan sebelum dan 24 jam pascaoperasi. Analisis statistik bivariat dan multivariat dilakukan untuk melihat perbedaan variabel terhadap kejadian POCD.

Hasil : Berbagai faktor yang berpengaruh terhadap POCD pada pasien *on-pump* CABG adalah kadar serum GFAP ($p=0,041$;OR=5,008), BDNF ($p=0,001$;OR=22,847), dan S100 β ($p=0,050$;OR=4,798) dan faktor risiko diabetes mellitus ($p=0,022$), aterosklerosis ($p=0,008$), hipertensi ($p=0,012$), usia ($p=0,022$), Lama CPB ($p=0,009$), *cross-clamp* ($p=0,044$), MAP ($p=0,000$;OR=30,653) dan kadar Hb ($p=0,041$; OR=5,008) berpengaruh terhadap kejadian POCD. Selisih kadar Hb, MAP, dan *biomarker brain damage* mampu memprediksi kejadian POCD sebesar 99,75%.

Kesimpulan Peningkatan kadar serum *biomarker brain damage* serum dan faktor risiko intraoperatif berpengaruh terhadap kejadian POCD pada pasien *on-pump* CABG.

Kata Kunci BDNF, GFAP, *On-pump* CABG, POCD, S100 β .

ABSTRACT

Background Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is the most common complication post on-pump Coronary Arterial Bypass Grafting (CABG). Pathophysiology of POCD is still unclear, although several factors known to affect POCD, such as patients factor, surgery factors, anesthetics factors, and post-operative factors. Biomarkers such as GFAP, BDNF, and S100 β are thought to predict POCD, but still unclear.

Aim To evaluate perioperative risk factors and the effect of serum brain damage biomarker in increasing POCD prevalence in On-pump CABG patient.

Method A nested case-control study was done on 76 patients underwent elective On-pump CABG surgery in Harapan Kita Cardiovascular Hospital, Jakarta. Cognitive function was measured with MoCA-INA before and 72 hours post-surgery. Risk factors such as type II DM, atherosclerosis, hypertension, elderly, CPB duration, cross-clamp duration, Hb level, MAP, ventilator duration, sedation, were collected from medical record. Serum GFAP, BDNF, and S100 β were measured before and 24 hour post-surgery. Bivariate and multivariate analysis were used for analyzing these variables and their effects on POCD.

Results Various factor which affect POCD such as GFAP serum ($p=0,041$;OR=5,008), BDNF ($p=0,001$;OR=22,847), and S100 β ($p=0,050$;OR=4,798) in POCD patients. Diabetes mellitus ($p=0,022$), atherosclerosis ($p=0,008$), hypertension ($p=0,012$), elderly ($p=0,022$), CPB duration ($p=0,009$), cross-clamp duration ($p=0,044$), MAP ($p=0,00$, OR : 30,653) and Hemoglobin ($p=0,041$), affected POCD. The difference in Hb, MAP, and brain damage biomarkers predicted the incidence of POCD by 99.75%.

Conclusion Elevations of Serum brain damage biomarker levels and intraoperative risk factor affect the incidence of POCD in on-pump CABG patients.

Keywords : BDNF, GFAP, On-pump CABG, POCD, S100 β .