

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Disfungsi kognitif pasca operasi (DKPO) adalah gangguan sementara yang dapat mempengaruhi pasien dari segala usia, tetapi lebih sering pada usia tua. Disfungsi kognitif pasca operasi didefinisikan sebagai gangguan kognitif baru yang timbul setelah prosedur pembedahan. Beberapa penelitian mengatakan sekitar 40% dari pasien berusia 60 tahun dirumah sakit yang mengalami pembedahan mengalami DKPO saat dipulangkan dan sekitar 10 % mengalami DKPO tiga bulan kemudian.¹

Literatur mengatakan, 30-80% pasien telah terbukti menderita DKPO, dan setelah 6 bulan 20-40% pasien masih mengalami gangguan kognitif.^{2,3} Dampak DKPO signifikan, karena dikaitkan dengan rawat inap yang lama, menghambat mobilisasi dan rehabilitasi pasien pasca operasi, menurunkan kualitas hidup, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan pasien tanpa DKPO.^{2,4}

The International Society of Postoperative Cognitive Dysfunction menganggap bahwa DKPO yang terjadi setelah operasi dapat terjadi pada satu atau lebih domain kognitif, seperti perhatian, konsentrasi, fungsi eksekutif, memori, kemampuan visuospasial, dan kecepatan psiko-motorik.³ DKPO kemungkinan dapat menjadi jangka panjang.⁵ Manifestasi DKPO bermacam – macam dan kadang tidak terlalu jelas, tergantung pada domain

kognitif yang terpengaruh. Masalah yang paling umum terlihat adalah gangguan memori dan gangguan kinerja dalam tugas – tugas intelektual.¹

Insidensi DKPO tergantung pada jenis operasi, dan lebih berat pada pasien setelah operasi jantung daripada pasien yang menjalani operasi non-jantung.^{2,5} DKPO dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu jangka pendek dan jangka panjang. DKPO jangka pendek biasanya merupakan penurunan kognitif sementara yang berlangsung hingga 6 minggu setelah operasi jantung dengan insiden 20-50%, sedangkan DKPO jangka panjang berupa penurunan fungsi kognitif yang terjadi enam bulan setelah operasi dengan insiden 10-30 %. Namun, DKPO mungkin terjadi beberapa tahun setelah operasi.⁵

Etiologi DKPO multifaktorial dan berhubungan dengan proses emboli, hipoperfusi, dan inflamasi serebral. Aliran darah serebral bervariasi selama pembedahan, terutama melalui *Cardiopulmonary Bypass (CPB)*, ketika menjadi non-pulsatile.³ Selnes dkk menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit jantung koroner memiliki defisit kognitif yang sama terlepas dari apakah mereka menjalani operasi jantung *on* atau *off pump*, atau dirawat secara konservatif.¹ Literatur menunjukkan bahwa disfungsi kognitif jangka panjang di antara pasien yang menjalani operasi kardiak dengan *bypass* tidak lebih buruk daripada pasien yang menjalani operasi jantung tanpa *bypass*, atau pasien kontrol non-bedah dengan penyakit koroner. Dengan demikian, DKPO tidak dapat dikaitkan hanya dengan *bypass*.²

Beberapa faktor meningkatkan resiko DKPO, seperti usia lanjut, penyakit serebrovaskular yang menyertai, dan pembedahan.¹ Pembedahan dan anestesi terkait dengan respon stress yang meningkatkan sekresi katekolamin dan kortisol. Tingkat stress yang tinggi yang berlangsung terus menerus bisa menghambat memori dan mengganggu fungsi hipocampus. Pembedahan juga memicu mekanisme imun dan kaskade inflamasi melalui pelepasan berbagai mediator inflamasi.⁴ Peradangan saraf dapat menyebabkan disfungsi sel saraf atau kematian, yang menyebabkan peningkatan kadar penanda biokimia darah untuk kerusakan otak.⁶

Biomarker cedera neurologis berpotensi memprediksi hasil kognitif pasca operasi.² Salah satu biomarker tersebut adalah *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). GFAP diekspresikan oleh berbagai jenis sel sistem saraf pusat (SSP) termasuk astrosit dan sel ependymal, memiliki spesifisitas tinggi untuk cedera otak. GFAP biasanya tidak ada di dalam darah tetapi dilepaskan sebagai akibat dari cedera atau nekrosis astrosit. Peningkatan kadar GFAP plasma dilaporkan pada orang dewasa dengan cedera otak traumatis, stroke, dan setelah serangan jantung. Beberapa penelitian mengkaitkan adanya peningkatan serum GFAP pada proses astrogliosis yang dapat memicu defisit kognitif dikarenakan hilangnya hubungan multisinaptik.^{3,7}

Kaskade inflamasi, oleh berbagai mekanisme cedera otak yang terjadi selama operasi jantung dengan penggunaan *bypass* kardiopulmoner, dapat menyebabkan gangguan sawar darah otak dan pelepasan GFAP ke dalam aliran darah. Kadar GFAP plasma yang diukur selama operasi jantung

pada anak dikaitkan dengan penilaian perkembangan saraf yang abnormal pada usia 4-8 tahun.⁸ Pada cedera kepala, biomarker glial GFAP dapat dideteksi dalam waktu 1 jam, mencapai puncaknya dalam 20 jam dan terus menurun selama 72 jam tetapi masih dapat dideteksi pada 7 hari.⁹ Pasien multitrauma tanpa trauma kepala, tidak mengalami peningkatan GFAP. Pada kondisi infrak otak, konsentrasi GFAP terdeteksi setelah 24 hingga 72 jam, terus meningkat, dan mencapai puncaknya antara 48 dan 96 jam.¹⁰ Pada operasi penyakit jantung bawaan, GFAP mulai meningkat pada akhir hipotermia, pada akhir fase penghangatan kembali dan akhirnya menurun ke nilai dasar setelah CPB. GFAP meningkat seiring dengan hipoksia serebral yang berkepanjangan dan perubahan pada saturasi oksigen serebral.¹¹

Peningkatan kadar serum GFAP pada periode segera dan awal pasca operasi menunjukkan bahwa pembedahan mungkin secara signifikan terkait dengan tingkat kerusakan saraf yang berkorelasi dengan DKPO. Serum GFAP spesifik untuk otak sehingga GFAP mungkin merupakan penanda prediktif DKPO yang baik.⁶

Penelitian dengan GFAP sebagai prediksi terjadinya DKPO menggunakan pemeriksaan kognitif dengan berbagai alat test meliputi atensi, bahasa, memori, visuospasial, dan eksekutif pasca *cardiopulmonary bypass* (CPB) masih terbatas sehingga kami tertarik untuk meneliti hal tersebut. Berdasarkan latar belakang diatas, maka akan dilakukan penelitian tentang hubungan antara disfungsi kognitif pasca operasi dengan kadar GFAP setelah operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, disusun permasalahan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan kadar GFAP dengan disfungsi kognitif pasca operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa adanya hubungan kadar GFAP dengan disfungsi kognitif pasca operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis hubungan kadar GFAP dalam 24 jam pasca operasi dengan disfungsi kognitif hari ke-7 dan hari ke-30 pasca operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*.
- 2) Mengalisis faktor- faktor perancu yang mempengaruhi fungsi kognitif pasca operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademis

Memberikan tambahan pengetahuan mengenai hubungan kadar GFAP dengan kejadian disfungsi kognitif pasca operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*.

1.4.2 Bidang Penelitian

Sebagai bahan informasi untuk penelitian selanjutnya khususnya penelitian terkait kadar GFAP dengan disfungsi kognitif pasca operasi bedah jantung *cardiopulmonary bypass*.

1.4.3 Bidang Pelayanan Kesehatan

Memberikan informasi perubahan fungsi kognitif yang terjadi pasca operasi jantung dan kadar GFAP sebagai masukan pentingnya skrining dan evaluasi fungsi kognitif pada pasien yang menjalani operasi *cardiopulmonary bypass* untuk meningkatkan keluaran klinis pasca operasi.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Penelitian ini mencoba menghubungkan kadar GFAP serum yang merupakan biomarker yang dikeluarkan sel glia pada keadaan pasca operasi bedah jantung CPB dengan perubahan fungsi kognitif. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menguatkan bukti-bukti dan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif dalam penggunaan marker GFAP serum sebagai petanda yang dapat memberikan informasi akurat terhadap perubahan fungsi kognitif pasca operasi jantung.

Tabel 1. Daftar penelitian yang berkaitan dengan kadar GFAP terhadap perubahan fungsi kognitif pasca operasi jantung

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1	Gailiusas Mindaugas, Andrejaitiene, Sirvinskas Edmundas, Krasauskas Darijus, Svagzdiene Milda, Kumpaitiene Birute (2019)	<i>Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery</i>	Prospective single – centre study. 44 pasien operasi elektif CABG menggunakan CBP. Kadar serum GFAP dan NSE diperiksa sebelum dan setelah operasi. POD di periksa dengan kriteria CAM-ICU	POD pada 18,2%. NSE meningkat pada POD setelah operasi. GFAP (sebelum/sesudah operasi) untuk seluruh sampel meningkat signifikan. ¹²
2	Herrmann Manfred, Ebert Anne, Galazky Imke, Wunderlich Michael, Kunz Wolfram, Huth Christof (2000)	<i>Neurobehavioral Outcome Prediction After Cardiac Surgery; role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue</i>	pasien operasi jantung diperiksa kadar S100 β dan NSE. Pemeriksaan kognitif pada sebelum operasi, hari ke 3 dan ke 8 setelah operasi dengan MMSE, digit span, world list learning, visiospasial dan pemeriksaan atensi	Kadar NSE meningkat pada pasien gangguan neuropsikological pada penilai pertama dan kedua setelah operasi. Peningkatan S100 β pada pasien gangguan neuropsikologi pada 3 hari pasca operasi. Peningkatan pada

				hari ke-8 tidak signifikan. ¹³
3	Sharipova Visolatkhon, Alimov Azamat, Valihanov Abror (2020)	<i>Interleukin-6 and Glial Fibrillary Acidic Protein in Prediction of Early Disfungsi kognitif pasca operasi after Orthopedic Surgery</i>	Pada 82 pasien usia 30 tahun keatas yang menjalani operasi ortopedi. Pemeriksaan fungsi kognitif pada sebelum operasi dan hari ke-7 setelah operasi dengan <i>Auditory Verbal Learning Test, Trail Making Test, Stroop Colour Word Test, Digit Span Test, Digit-Letter Substitution Test.</i> Pemeriksaan serum GFAP dan IL-6 pada sebelum operasi, segera setelah operasi, jam ke- 3 dan jam ke- 6 setelah operasi	Setelah hari ke 7 operasi, 13 pasien mengalami DKPO, domain yang paling banyak terganggu adalah fungsi eksekutif <i>Trail Making Test</i> , dan memori jangka pendek <i>Digit-Letter Substitution Test</i> . Domain yang paling sedikit terganggu adalah atensi (<i>stroop's test</i>). Peningkatan serum GFAP pada setelah operai dan IL-6 pada 6 jam setelah operasi. ⁶
4	Andriyanto Lucky, Wijoto,	Disfungsi Kognitif Pascaoperasi pada Pasien	50 pasien yang menjalani pembedahan selain operasi	Pemeriksaan kognitif yang mengalami perubahan bermakna antara praoperasi dan

	Margarita nancy (2012)	Operasi Kolektif	jantung dan bedah saraf. Pemeriksaan kognitif sebelum operasi dan 7 hari pasca operasi. Pemeriksaan memori dengan 2 alat tes, pemeriksaan memori dengan 8 alat tes.	pascaoperasi adalah digit repetition, vigilance, immediate recall, hidden object, dan paired associate learning. ⁴
5	Szwed Krzystof, Slomka Artur, Pawlitzak Wojciech, Szwed Magdalena, Anisimowicz Lech, Zekanowska Ewa, et all (2020)	<i>Novel Markers for Predicting Type 2 Neurologic Complications of Coronary Artery Bypass Grafting</i>	<i>Case control study.</i> Pasien operasi elektif off-pump CABG, skrining demensia dan gangguan mood dengan MMSE dan <i>Hospital Anxiety and Depression Scale.</i> Pemeriksaan marker GFAP, NSP, pNfH dan VILIP-1 pada akhir operasi, 24 jam dan hari ke 7 setelah operasi. Pemeriksaan kognitif pada 2 hari sebelum	Dari 100 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, terdapat 39 DKPO, 26 POD dan 48 kelompok kontrol. Serum NSP meningkat signifikan pada hari ke 7 dan serum GFAP meningkat setelah operasi CPB. ¹⁴

			operasi dan 7 hari setelah operasi dengan Stroop test, Trail Making Test, Digit Span, dan Rey Auditory Verbal Learning Test		
6	Kumpaitiene Birute, Svagzdiene Milda, Drigotiene Ingrida, Sirvinskas Edmundas, Sepetiene Ramune, Zakelis Rolandas, et all (2018)	<i>Correlation among decreased regional cerebral oxygen saturation, blood levels of brain injury biomarkers, and cognitive disorder</i>	Prospective observational. Pasien yang menjalani operasi CABG. Fungsi kognitif dievaluasi sebelum operasi dan 10 hari setelah operasi dengan MMSE, <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> , <i>Trail Making Test</i> , <i>Digit Span Test</i> . Pemeriksaan serum GFAP dan NSE sebelum operasi, segera sebelum anestesi dan 24 jam pasca operasi.	rSO2	menurun selama operasi pada 21 (35%) pasien. DKPO terdeteksi pada 22 (37%) pasien. Setelah operasi, tidak ada perubahan signifikan pada tingkat darah GFAP yang terjadi pada pasien mana pun. Tidak ada korelasi signifikan yang ditemukan antara penurunan serum GFAP dan rSO2, peningkatan NSE sebelum kadar NSE dalam darah, dan tingkat DKPO. ¹⁵
7	Anggraeni Kesuma Rina (2020)	Hubungan <i>Aortic Cross Clamp Time</i> terhadap fungsi	Observasional analitik dengan pendekatan kohort.	tidak	terdapat hubungan aortic cross clamp time (XCT) < 60 menit

	kognitif pasien operasi jantung di RSUP Dr.Kariadi Semarang	Pemeriksaan fungsi kognitif dengan MoCa-INA pada 1 hari sebelum operasi dan 7 hari pasca operasi jantung	dan XCT > 60 terhadap fungsi kognitif. ¹⁶
8	Rappold T, Laflam A, Hori D, Brown C, Brandt J, Mintz C (2016)	<i>Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery</i>	149 pasien DKPO terdapat pada operasi 10,1% pasien 1 bulan setelah operasi. Ada hubungan negatif antara konsentrasi GFAP plasma yang lebih tinggi dan pasca operasi yang lebih rendah serta perubahan nilai dalam skor pasca operasi pada Rey complex figure test, delays recall trial, dan symbol digit modalities test. ¹⁷

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah terletak pada karakteristik sampel, cara penilaian fungsi kognitif dan biomarker gangguan kognitif. Karakteristik sosiodemografi sample penelitian ini dilakukan di Semarang, Indonesia, dimana populasi masyarakat dengan sosiodemografi berbeda dibandingkan negara maju. Penelitian sebelumnya, penilaian fungsi kognitif menggunakan MMSE, MoCa-INA,

digit span, world list learning, Rey Auditory Verbal Learning Test, Trail Making Test. Pada penelitian ini, sebelum dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif, subjek penelitian akan dinilai dengan MoCa-INA untuk penapisan gangguan kognitif sebelumnya serta *Hospital Anxiety and Depression Scale* untuk menilai kecemasan dan gangguan psikiatri sebelumnya. Bila nilai MoCa-INA normal maka baru akan dinilai fungsi kognitif meliputi seluruh domain kognitif yaitu fungsi atensi, bahasa, memori, visuospatial dan eksekutif, dengan menggunakan *Digit Span, Sustained Attention Test, Boston Naming Test, Verbal Fluency Test, Trail Making Test, Word List Memory Task, Word List Memory Recall, Word List Memory Recognition, Contructional Praxis, Recall Contructional Praxis.* Pada penelitian ini hanya menggunakan marker kerusakan otak dengan GFAP sedangkan pada penelitian sebelumnya menggunakan berbagai marker yaitu GFAP, NSE, S100 β , Il6, NSP, pNfH dan VILIP-1. Subjek penelitian ini adalah seluruh pasien pasca operasi bedah jantung dengan menggunakan mesin *cardiopulmonary bypass*, sedangkan pada penelitian lain subjek penelitian adalah pasien operasi CABG dan selain operasi jantung. Penelitian fungsi kognitif pada penelitian ini dilakukan 3 kali pemeriksaan yaitu pada 1 hari sebelum operasi, 7 hari dan 30 setelah operasi jantung. Pada penelitian Kumpaitiene, et all¹⁵ penilaian fungsi kognitif pada sebelum operasi dan hari ke-10 pasca operasi. Szwed Krzystof, et all¹⁴ penilaian fungsi kognitif pada 2 hari sebelum operasi dan 7 hari setelah operasi dengan menggunakan Stroop test, Trail Making Test, Digit Span, dan Rey Auditory Verbal Learning Test. Pada penelitian ini

melakukan pemeriksaan GFAP hanya satu kali, yaitu dalam 24 jam setelah operasi bedah jantung dengan CPB, pemeriksaan GFAP penelitian ini berbeda dengan penelitian Kumpaitiene, et all ¹⁵ dimana pada penelitian tersebut memeriksa kadar biomarker pada segera sebelum anestesi dan 24 jam pasca operasi.